



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102000360 B

(45) 授权公告日 2013.07.24

(21) 申请号 201010522611.4

A61L 31/02(2006.01)

(22) 申请日 2010.10.26

(56) 对比文件

(73) 专利权人 华南理工大学

地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381号

CN 101130114 A, 2008.02.27, 说明书第2页
第4段-第3页第2段, 第4-5段, 实施例3-4.

CN 101130114 A, 2008.02.27, 说明书第2页
第4段-第3页第2段, 第4-5段, 实施例3-4.

(72) 发明人 王小慧 李栋 孙润仓

审查员 张凌

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 裘晖

(51) Int. Cl.

A61L 27/40(2006.01)

A61L 27/04(2006.01)

A61L 27/06(2006.01)

A61L 27/54(2006.01)

A61L 31/12(2006.01)

A61L 31/16(2006.01)

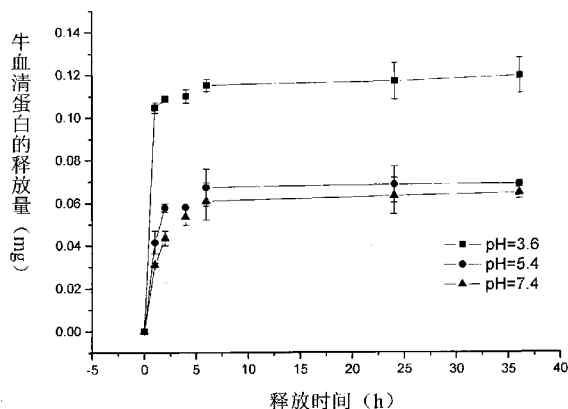
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种生物活性表面修饰的金属植入体及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种金属植入体的生物活性表面修饰方法,是通过层层自组装将带有相反电荷的壳聚糖及其衍生物交替组装在金属植入体表面,沉积薄膜厚小于100nm;其制备方法为:(1)将表面打磨清洗的金属植入体置于PEI稀溶液中自组装形成带正电荷的预处理层;(2)再将金属植入体依次浸泡在带负电荷和正电荷的壳聚糖及其衍生物稀溶液中,得到多层自组装表面涂层;(3)将生长因子等有效活性物质通过与带相反电荷的壳聚糖衍生物在自组装涂层表面继续交替组装,得到包载活性成分的复合薄膜,活性物质在复合膜中具有缓慢释放的效果。本发明涂层提高了金属植入体的生物相容性,且制备方法简单、符合环保要求。



1. 一种生物活性表面修饰的金属植入体的制备方法,其特征在于,具体步骤如下:

(1) 先对金属植入体进行打磨,再将打磨好的金属植入体用超声波清洗,然后真空干燥;

(2) 于室温将带负电荷的壳聚糖衍生物溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度为 2mg/mL 的壳聚糖衍生物溶液;将壳聚糖溶解在含 0.1MNaCl 的 1%v/v 的醋酸中,配成浓度为 2mg/mL 的壳聚糖溶液;将 PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度为 2mg/mL 的 PEI 溶液;

或者于室温将带有相反电荷的两种壳聚糖衍生物分别溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度均为 2mg/mL 的两种壳聚糖衍生物溶液;将 PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度为 2mg/mL 的 PEI 溶液;

(3) 将步骤(1)中处理后的金属植入体浸在 PEI 溶液中 20min,在去离子水中洗涤两次各 2min,冷风吹干,得到的金属植入体带有稳定正电荷的预处理层;

(4) 将带有预处理层的金属植入体依次浸泡在带负电荷的壳聚糖衍生物溶液和壳聚糖溶液中各 10min;再用去离子水洗涤 2 次,冷风吹干,通过层层自组装将壳聚糖和与其带有相反电荷的壳聚糖衍生物交替组装在金属植入体表面,沉积薄膜厚小于 100nm,得到自组装表面涂层的金属植入体;

或者将带有预处理层的金属植入体依次浸泡在带有负电荷与正电荷的壳聚糖衍生物溶液中各 10min,再用去离子水洗涤 2 次,冷风吹干,通过层层自组装将带有相反电荷的两种壳聚糖衍生物交替组装在金属植入体表面,沉积薄膜厚小于 100nm,得到自组装表面涂层的金属植入体;

所述壳聚糖衍生物为羧甲基壳聚糖、壳聚糖季铵盐或磺化壳聚糖。

2. 根据权利要求 1 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,重复步骤(1)、(2)、(3)、(4) 1~4 次。

3. 根据权利要求 1 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述打磨为依次用 400# 和 600# 金相砂纸打磨。

4. 根据权利要求 1 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述超声波清洗是将金属植入体依次放入蒸馏水、丙酮、70% 乙醇、蒸馏水中,分别用超声波清洗 20、15、20、20 分钟。

5. 根据权利要求 1 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,步骤(4)中所述金属植入体为纯钛、钛合金、不锈钢或钴基合金的植入体。

6. 根据权利要求 5 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,所述钛合金为镍-钛合金。

7. 根据权利要求 2~6 任意一项所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,所述金属植入体的表面涂层还包埋有带电荷的有效活性物质,有效活性物质通过与带相反电荷的壳聚糖或其衍生物在自组装涂层表面继续交替组装,得到包埋有有效活性物质的金属植入体,所述有效活性物质为聚电解质。

8. 根据权利要求 7 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,所述有效活性物质的包埋方法如下:

(a) 配置含 0.1MNaCl 的 5mg/mL 有效活性物质溶液, pH=7.2;

(b) 将带有表面涂层的金属植入体依次浸泡在有效活性物质溶液和带相反电荷的壳聚糖溶液或壳聚糖衍生物溶液中各 10min ;再用去离子水洗涤 2 次,冷风吹干,得到包埋有有效活性物质的金属植入体。

9. 根据权利要求 8 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,重复步骤(b)1~4 次。

10. 根据权利要求 7 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,所述有效活性物质包括生长因子、消炎药物和活性蛋白。

11. 根据权利要求 8 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,所述有效活性物质包括生长因子、消炎药物和活性蛋白。

12. 根据权利要求 9 所述的金属植入体的制备方法,其特征在于,所述有效活性物质包括生长因子、消炎药物和活性蛋白。

13. 一种生物活性表面修饰的金属植入体,其特征在于,该植入体是由权利要求 1~12 任意一项方法制备的。

一种生物活性表面修饰的金属植入体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种金属生物医用植入体及其制备方法,尤其是一种生物活性表面修饰的金属植入体及其制备方法,属于生物医学领域。

背景技术

[0002] 生物医用金属材料因其优良的生物力学性能,广泛用于临床的硬组织修复和替换材料中。在生理环境下,因生理性腐蚀金属材料可能会出现毒性反应、副作用和功能失效,为提高金属及其合金材料的耐腐蚀性、耐磨性和更重要的生物相容性,往往需要对其进行表面生物活性改性和修饰,使金属表面与人体组织的接触达到或接近生理状态,即生物性结合。

[0003] 金属植入体表面改性的处理技术有很多,主要有物理法,如等离子喷涂、离子束注入;化学法,如溶胶-凝胶法、酸碱处理法、电泳法等。表面处理所用的涂层材料主要有羟基磷灰石、生物活性多肽及其他生物分子等。由于植入体与组织的结合发生在一个不到10微米厚的纤维结缔组织的中间层中,这个纤维组织对植入体的固定和长程稳定非常重要。经过普通表面处理的金属植入体仅能与骨组织发生惰性结合,而不能直接连接在骨组织上,因此需要在植入体表面建立一个生物活性界面来提高植入体与骨组织结合的稳定性。通过LBL技术用蛋白质、多糖、核酸等生物大分子修饰植入体表面可以保护金属基植入体减小体液对其的腐蚀,提高植入体表面的生物相容性。

[0004] 壳聚糖是关节软骨中的粘多糖的类似物,而后者可以特异性地结合生长因子和受体蛋白,结构相似的壳聚糖很可能也有类似的生物活性。用壳聚糖对钛植入体进行表面修饰,利用其对细胞膜的分子识别可以控制植入体与组织的结合,等于在植入体表面建立了一个生物活性界面。此外,利用壳聚糖对生长因子的特异性结合可以将生长因子包埋在表面涂层中,通过生长因子的释放刺激断裂的愈合促进骨细胞的生长。最近已经有人通过有机硅将壳聚糖连接于钛的表面进行修饰,壳聚糖还与磷酸钙和羟基磷灰石构成钛植入体的复合涂层,都表现出改善的生物相容性。但是已有的壳聚糖表面修饰方法较为繁琐,不适合工业化生产,另外,也未能实现对生长因子等功能物质的包埋和控制释放,不具有刺激断裂的愈合促进骨细胞的生长的功能。

发明内容

[0005] 为了解决上述技术问题存在的缺陷,本发明通过层层自组装的方法将壳聚糖及其衍生物沉积在金属植入体表面对其进行修饰,利用其对细胞膜的分子识别可以控制植入体与组织的结合,等于在植入体表面建立了一个生物活性界面。该表面修饰涂层同时具有提高植入体生物相容性,与促进骨细胞生长的功能。

[0006] 本发明通过以下技术方案实现:

[0007] 一种生物活性表面修饰的金属植入体,是通过层层自组装将壳聚糖(CS)和与其带有相反电荷的壳聚糖衍生物交替组装在金属植入体表面,沉积薄膜厚小于100nm;

[0008] 或者通过层层自组装将带有相反电荷的两种壳聚糖衍生物交替组装在金属植入体表面,沉积薄膜厚小于 100nm;

[0009] 所述壳聚糖衍生物为羧甲基壳聚糖 (CMCS)、壳聚糖季氨盐 (QCS) 或磺化壳聚糖 (CSS)。所述壳聚糖和与其带有相反电荷的壳聚糖衍生物即为磺化壳聚糖 / 壳聚糖或者羧甲基壳聚糖 / 壳聚糖,得到的金属植入体为 $Me/PEI/(CSS/CS)_n$ 或 $Me/PEI/(CMCS/CS)_n$, $n \geq 1$, n 为层数;所述带有相反电荷的两种壳聚糖衍生物即为磺化壳聚糖 / 壳聚糖季氨盐或者羧甲基壳聚糖 / 壳聚糖季氨盐,得到的金属植入体为 $Me/PEI/(CMCS/QCS)_n$ 或 $Me/PEI/(CSS/QCS)_n$, $n \geq 1$, n 为层数。

[0010] 上述生物活性表面修饰的金属植入体的制备方法,具体步骤如下:

[0011] (1) 先对金属植入体进行打磨,再将打磨好的金属植入体用超声波清洗,然后真空干燥;

[0012] (2) 于室温将带负电荷的壳聚糖衍生物溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度为 2mg/ml 的壳聚糖衍生物溶液;将壳聚糖溶解在含 0.1MNaCl 的 1% (v/v) 的醋酸中,配成浓度为 2mg/ml 的壳聚糖溶液;将 PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度为 2mg/ml 的 PEI 溶液;

[0013] 或者于室温将带有相反电荷的两种壳聚糖衍生物分别溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度均为 2mg/ml 的两种壳聚糖衍生物溶液;将 PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中,配成浓度为 2mg/ml 的 PEI 溶液;

[0014] (3) 将步骤 (1) 中处理后的金属植入体浸在 PEI 溶液中 20min,在去离子水中洗涤两次各 2min,冷风吹干,得到的金属植入体带有稳定正电荷的预处理层;

[0015] (4) 将带有预处理层的金属植入体依次浸泡在带负电荷的壳聚糖衍生物溶液和壳聚糖溶液中各 10min;再用去离子水洗涤 2 次,冷风吹干,得到自组装表面涂层 (1 层) 的金属植入体;

[0016] 或者将带有预处理层的金属植入体依次浸泡在带有负电荷与正电荷的壳聚糖衍生物溶液中各 10min,再用去离子水洗涤 2 次,冷风吹干,得到自组装表面涂层 (1 层) 的金属植入体。

[0017] 多次重复上述金属植入体的制备步骤 (1)、(2)、(3)、(4),即可得到涂覆多层的金属植入体,优选地,重复上述步骤 1~4 次,得到自组装表面涂层 (2~5 层) 的金属植入体。涂覆 1 层的有可能涂覆不完整,涂得太多同样会造成表面涂层的不均匀,尤其是以涂覆 3 层的最佳。

[0018] 优选地,步骤 (1) 所述打磨为依次用 400# 和 600# 金相砂纸打磨。

[0019] 优选地,步骤 (1) 所述超声波清洗是将金属植入体依次放入蒸馏水、丙酮、70% 乙醇、蒸馏水中,分别用超声波清洗 20、15、20、20 分钟。

[0020] 优选地,步骤 (4) 中所述金属植入体为纯钛、钛合金、不锈钢、钴基合金或镍-钛合金的植入体。

[0021] 优选地,所述金属植入体的表面涂层中还包埋有带电荷的有效活性物质,有效活性物质通过与带相反电荷的壳聚糖或其衍生物在自组装涂层表面继续交替组装,得到包载活性成分的复合薄膜,活性物质在复合膜中具有缓慢释放的效果。所述有效活性物质为聚电解质。所述有效活性物质可以是带负电荷的,也可以是带正电荷的,只要是用带相反电荷

的壳聚糖衍生物来与其配对组装即可。

[0022] 优选地,所述包埋方法如下:

[0023] (a) 配置含 0.1MNaCl 的 5mg/ml 有效活性物质溶液, $\text{pH} = 7.2$;

[0024] (b) 将带有表面涂层的金属植入体依次浸泡在有效活性物质溶液和与有效活性物质带相反电荷的壳聚糖溶液或壳聚糖衍生物溶液中各 10min;再用去离子水洗涤 2 次,冷风吹干,得到包埋有有效活性物质的金属植入体。

[0025] 优选地,重复步骤 (b) 1 ~ 4 次,得到自组装 (2 ~ 5 层) 包埋有有效活性物质的金属植入体。

[0026] 优选地,所述有效活性物质包括生长因子、消炎药物和活性蛋白。生长因子可以为牛血清蛋白 (BSA)。

[0027] 生长因子是一种带有电荷的蛋白质,假如将生长因子吸附在壳聚糖及其衍生物 LBL(层层)沉积的纯钛植入体表面,通过生长因子的缓慢释放则有可能控制成骨细胞的生长。牛血清白蛋白与生长因子结构类似,可作为生长因子的替代物研究其在多层壳聚糖膜沉积的钛植入体表面的包载和释放行为。

[0028] 壳聚糖天然无毒,是关节软骨中的粘多糖的类似物,而后者可以特异性地结合生长因子和受体蛋白。用壳聚糖对金属植入体进行表面修饰,利用其对细胞膜的分子识别可以控制植入体与组织的结合,等于在植入体表面建立了一个生物活性界面。

[0029] 因此,本发明提供的金属植入体可应用于金属医用植入体,如人工关节、人工骨、人工假体、止血夹、心血管扩张支架、牙齿矫正器等的生物相容性修饰。

[0030] 本发明与现有技术相比具有如下优点:

[0031] (1) 本发明提供的制备方法工艺安全、简单有效、符合环保要求,便于大规模生产。

[0032] (2) 本发明提出的各种壳聚糖及其衍生物聚电解质在纯钛表面自沉积的多层修饰薄膜能够有效改善金属表面的生物相容性,提高植入体表面与组织的活性结合,促进愈合。

[0033] (3) 本发明提出的各种壳聚糖及其衍生物聚电解质在纯钛表面自沉积的多层修饰薄膜还可以作为包埋稳定有效活性物质,如生长因子、消炎药物、活性蛋白,的载体,构成多功能薄膜。

附图说明

[0034] 图 1 是水接触角表征壳聚糖 / 磺化壳聚糖在纯钛植入体表面的有效交替沉积,奇数对应于壳聚糖层 (第一层为 PEI),偶数对应于磺化壳聚糖层。

[0035] 图 2 是人体牙周膜成纤维细胞吸附于壳聚糖 / 磺化壳聚糖 (实施例 1) 修饰的纯钛表面的荧光显微镜照片。

[0036] 图 3 是按照实施例 3 制备包埋生长因子模型物的金属医用植入体表面涂层的体外释放曲线。

具体实施方式

[0037] 下面结合具体实施例对本发明作进一步具体详细描述,但本发明的实施方式不限于此,对于未特别注明的工艺参数,可参照常規技术进行。

[0038] 实施例 1

[0039] 用 400# 和 600# 金相砂纸依次打磨纯金属钛牙科植入体（直径 9mm 厚 1mm 的圆形金属钛片）。打磨好的钛片依次放入蒸馏水、丙酮、70% 乙醇、蒸馏水中，分别用超声波清洗 20, 15, 20, 20 分钟。真空干燥。于室温将磺化壳聚糖溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度为 2mg/ml 的磺化壳聚糖溶液；将壳聚糖溶解在含 0.1MNaCl 的 1% (v/v) 醋酸中，配成浓度为 2mg/ml 的壳聚糖溶液；PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度为 2mg/ml 的 PEI 溶液；0.1MNaCl 的 5mg/ml 牛血清蛋白 (BSA) 溶液。将处理好的钛片浸在 PEI 溶液中 20min，在去离子水中洗涤两次各 2min，冷风吹干，得到带有稳定正电荷的预处理层。再将带有预处理层的钛片依次浸泡在磺化壳聚糖溶液、壳聚糖溶液中，各 10min，去离子水洗涤 2 次，冷风吹干，如此再循环 2 次，则得到自组装 3 层膜修饰的钛片：Ti/PEI/(CSS/CS)₃。相同的方法继续在 Ti/PEI/(CSS/CS)₃ 上面以牛血清白蛋白 / 壳聚糖为电荷对组装 3 个双层膜，得到 Ti/PEI/(CSS/CS)₃/(BSA/CS)₃。该表面修饰涂层具有提高植入体生物相容性及缓慢释放有效活性物质的功能。将表面修饰后的金属片置于生理盐水中，摇瓶振荡，在不同的时间段取生理盐水溶液测量牛血清蛋白的含量。牛血清蛋白浓度采用考马斯亮蓝法测定（即 1ml 样品加 5ml 考马斯亮蓝溶液摇匀放置 5min，测定 593nm 处吸收系数），缓慢释放有效活性物质的效果可参见图 3。

[0040] 实施例 2

[0041] 用 400# 和 600# 金相砂纸依次打磨镍 - 钛合金医用植入体（直径 9mm 厚 1mm 的圆形金属片）。打磨好的镍 - 钛合金片依次放入蒸馏水、丙酮、70% 乙醇、蒸馏水中，分别用超声波清洗 20, 15, 20 分钟。真空干燥。于室温将羧甲基壳聚糖溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度为 2mg/ml 的羧甲基壳聚糖溶液；将壳聚糖溶解在含 0.1MNaCl 的 1% (v/v) 醋酸中，配成浓度为 2mg/ml 壳聚糖溶液；PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度为 2mg/ml PEI 溶液；0.1MNaCl 的 5mg/ml 牛血清蛋白 (BSA) 溶液。将处理好的镍 - 钛合金片浸在 PEI 溶液中 20min，在去离子水中洗涤两次各 2min，冷风吹干，得到带有稳定正电荷的预处理层。再将带有预处理层的镍 - 钛合金片依次浸泡在羧甲基壳聚糖溶液、壳聚糖溶液中，各 10min，用去离子水洗涤 2 次，冷风吹干，如此循环 2 次，则得到自组装 3 层膜修饰的镍 - 钛合金片：Me/PEI/(CMCS/CS)₃。相同的方法继续在 Me/PEI/(CMCS/CS)₃ 上面以牛血清白蛋白 / 壳聚糖为电荷对组装 3 个双层膜，得到 Me/PEI/(CMCS/CS)₃/(BSA/CS)₃。该表面修饰涂层具有提高植入体生物相容性及缓慢释放有效活性物质的功能。

[0042] 实施例 3

[0043] 用 400# 和 600# 金相砂纸依次打磨不锈钢医用植入体（直径 9mm 厚 1mm 的圆形金属片）。打磨好的不锈钢片依次放入蒸馏水、丙酮、70% 乙醇、蒸馏水中，分别用超声波清洗 20, 15, 20 分钟。真空干燥。于室温将羧甲基壳聚糖、壳聚糖季铵盐分别溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度均为 2mg/ml 的两种溶液；PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度为 2mg/ml 的 PEI 溶液；0.1MNaCl 的 5mg/ml 牛血清蛋白 (BSA) 溶液。将处理好的不锈钢片浸在 PEI 溶液中 20min，在去离子水中洗涤两次各 2min，冷风吹干，得到带有稳定正电荷的预处理层。再将带有预处理层的不锈钢片依次浸泡在羧甲基壳聚糖溶液、壳聚糖季铵盐溶液中，各 10min，用去离子水洗涤 2 次，冷风吹干，如此循环 2 次，则得到自组装 3 层膜修饰的不锈钢片：Me/PEI/(CMCS/QCS)₃。

[0044] 实施例 4

[0045] 用 400# 和 600# 金相砂纸依次打磨钴镍合金医用植入体表面（直径 9mm 厚 1mm 的圆形金属片）。打磨好的钴镍合金片依次放入蒸馏水、丙酮、70% 乙醇、蒸馏水中，分别用超声波清洗 20, 15, 20 分钟。真空干燥。于室温将磺化壳聚糖、壳聚糖季铵盐分别溶于含 0.1MNaCl 的去离子水中，配成浓度均为 2mg/ml 的两种；PEI 溶解在含 0.1MNaCl 的去离子水中，浓度为 2mg/ml；0.1MNaCl 的 5mg/ml 牛血清蛋白（BSA）溶液。将处理好的钴镍合金片浸在 PEI 溶液中 20min，在去离子水中洗涤两次各 2min，冷风吹干，得到带有稳定正电荷的预处理层。再将带有预处理层的钴镍合金片依次浸泡在磺化壳聚糖溶液、壳聚糖季铵盐溶液中，各 10min，用去离子水洗涤 2 次，冷风吹干，如此循环 3 次，则得到自组装 3 层膜修饰的钴镍合金片： $Me/PEI/(CSS/QCS)_3$ 。相同的方法继续在 $Me/PEI/(CSS/QCS)_3$ 上面以牛血清白蛋白 / 壳聚糖季铵盐为电荷对组装 3 个双层膜，得到 $Me/PEI/(CSS/QCS)_3/(BSA/QCS)_3$ 。该表面修饰涂层具有提高植入体生物相容性及缓慢释放有效活性物质的功能。

[0046] 通过本发明的方法，壳聚糖及其衍生物薄膜能有效地交替沉积在金属医用植入体的表面。图 1 是实施例 1 制备 $Ti/PEI/(CCS/CS)_3$ 的多层表面涂层的接触角分析。从图 1 可以看出，金属表面在沉积了不同的自组装单层膜后，表面接触角度数随单层膜电性的反转呈现规律性的变化，这说明带相反电荷的聚电解质壳聚糖及其衍生物已经成功的组装在植入体的表面。

[0047] 在相同的实验条件下，比较未经修饰的纯钛片与实施例 1 中壳聚糖 / 磺化壳聚糖 LBL 修饰的钛片 $Ti/PEI/(CSS/CS)_3$ 对人体牙周膜成纤维细胞的粘附性能。荧光染色研究发现，各组样品（包括修饰后的样品和对照）在 0.5h 至 1h 时，细胞均为梭形，2h 时粘附于三组样品的细胞均达到最高峰，细胞体积更大，呈不规则多角形、梭形等多种形态。通过对细胞的荧光染色分析可以发现，LBL 自组装修饰的钛片表面吸附的细胞数量是未经修饰的纯钛片表面黏附的细胞数量的两倍。而且，壳聚糖 / 磺化壳聚糖修饰的钛片表面细胞形态与未经修饰的钛片表面的细胞形态较为接近，以多角形居多，且有多个伪足向四周伸展。这说明壳聚糖及其衍生物自组装表面修饰在不影响细胞形态的情况下，增强了钛表面对细胞的吸附能力，具有更高的生物相容性。此外，最外层分子的电荷性质也对成纤维细胞在钛片表面的吸附有影响，当最外层为正电荷时，表面对细胞的吸附较强。

[0048] 如图 3 所示，该曲线说明，模型物在表面涂层中的释放行为受环境 pH 的影响，在中性和弱酸性条件下能够达到缓慢释放，经过 36h 只能释放吸附总量的 50%~60%。

[0049] 上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

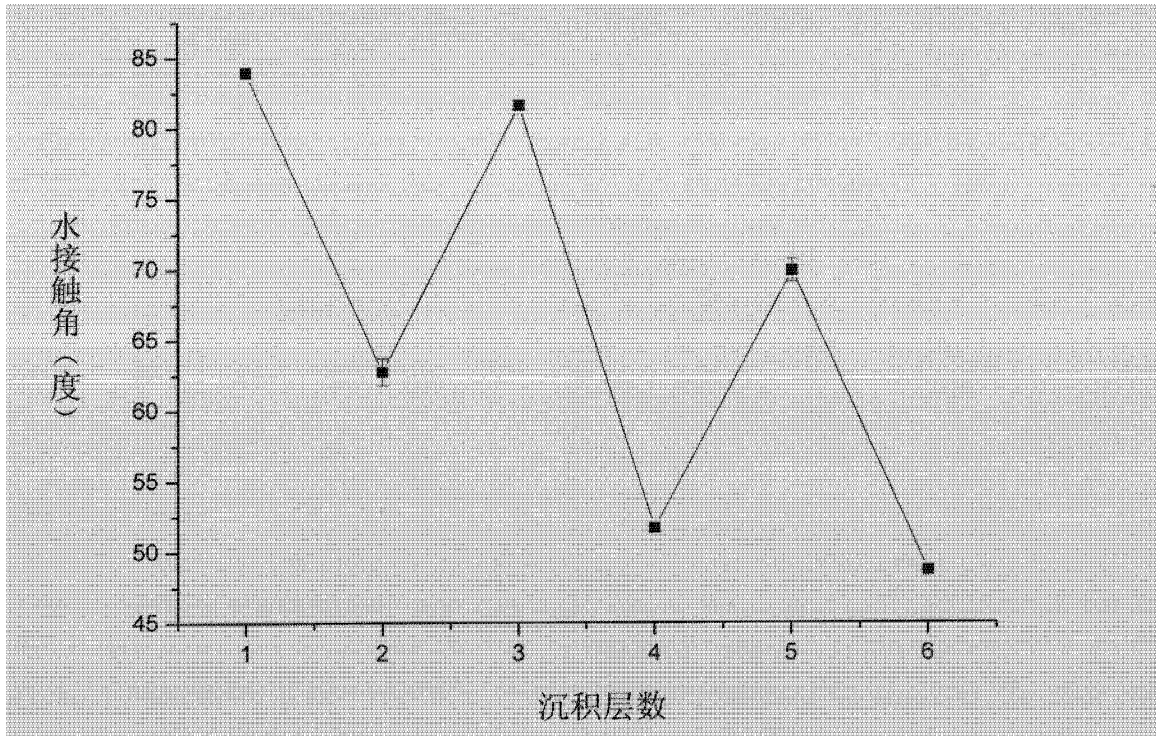


图 1

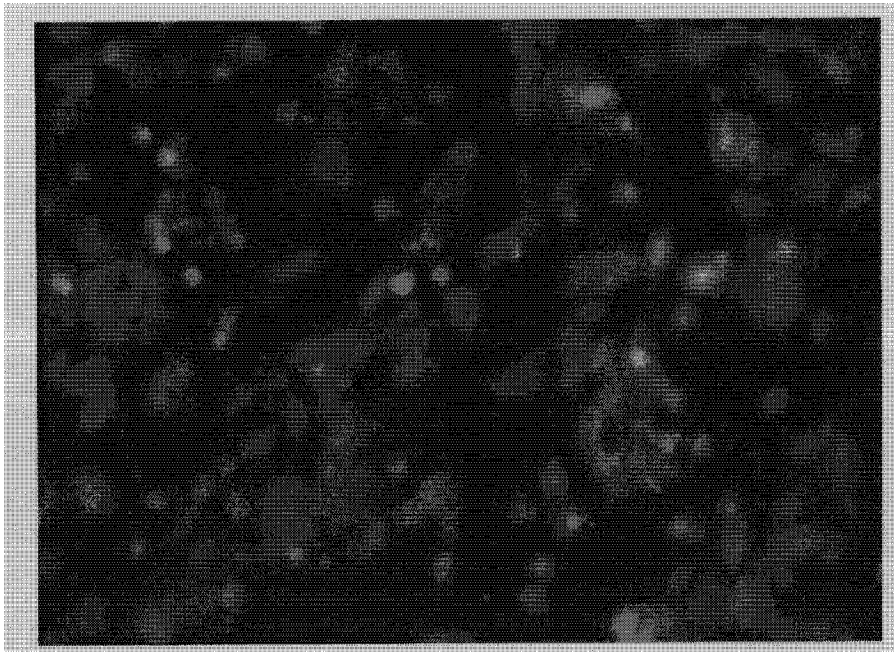


图 2

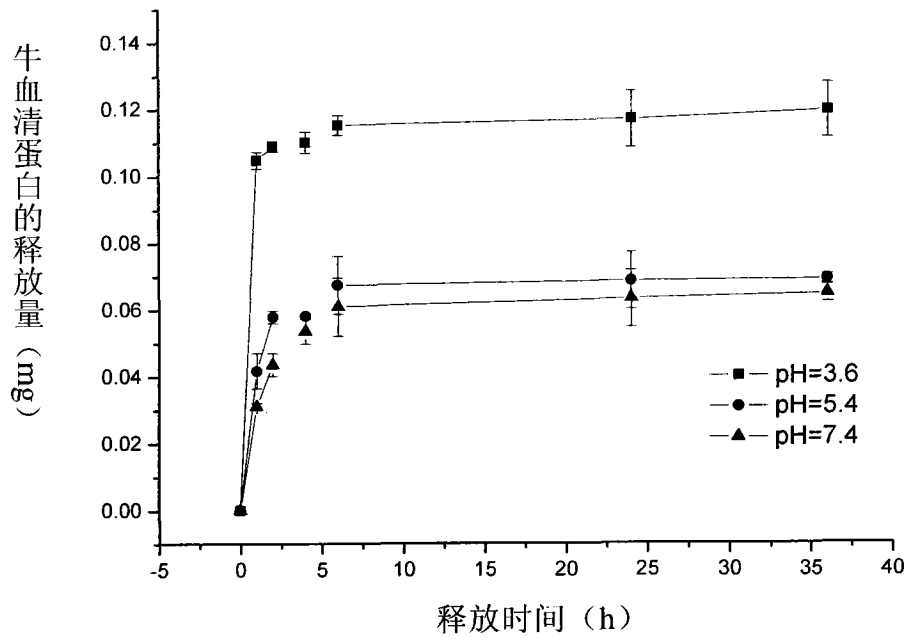


图 3