

# 医用金属材料离子释放机制、致病机理及防护

王胜难, 崔跃, 袁志山, 李君涛, 缪卫东, 王江波, 朱明

(北京有色金属研究总院 有研亿金新材料股份有限公司, 北京 102200)

**摘要:** 结合近年来国内外医用钛合金等金属材料在生物体和人体临床应用研究成果, 研究了人体植入物等医用金属材料中 Ni、Al、V 等有害离子的释放机制、致病机理及防护(涂层)方法。系统分析了常用医用金属材料 Ti6Al4V 和 TiNi 形状记忆合金等钛合金在腐蚀等作用下有害离子的释放机制, 有害离子及其形成化合物对人体的毒性作用, 和常用表面改性技术制备涂层对于有害离子的抑制和防护作用。研究结果表明, 近年来发展起来的表面改性技术显著提高钛合金耐蚀性, 可以有效抑制有害离子的释放, 提高钛合金的生物相容性。

**关键词:** 钛合金; 钛镍形状记忆合金; 表面改性; 涂层; 金属离子

中图分类号: TG146.2<sup>3</sup>

文献标识码: A

文章编号: 1002-185X(2015)02-509-05

近年来, 虽然各种新型无毒高强低弹性模量的  $\beta$  型钛合金得以开发<sup>[1]</sup>, 以克服 Ni、Al、V 等有害离子对生物体的影响<sup>[2-6]</sup>, 但传统金属材料如 Ti6Al4V 和 TiNi 形状记忆合金等由于具有高超弹性和低成本优势, 无法被替代。在国民的消费力有限和现有医疗体制改革需要惠及更广泛人群背景下, 对于传统医用金属材料的应用和再开发显得尤为重要。在传统医用材料的研制和应用过程中, 有害离子的潜在影响是无法回避的问题, 然而对其释放机制和致病机理还缺乏深入系统研究。本工作根据国内外金属材料在医学应用中的研究成果, 对金属材料中 Ni、Al、V 等有害离子的释放机制、致病机理和防护(涂层)方法进行深入系统分析研究。

## 1 Ni、Al、V 等有害离子释放机制

研究表明, 金属材料本体不会导致人体发生变态反应和致癌性, 但是金属离子及其形成的有机金属化合物和无机金属盐可能对人体造成生物毒性, 其中金属离子的释放主要是由腐蚀和磨损腐蚀造成。金属离子对人体的有害反应主要有毒性、致癌性、基因毒性和致敏性<sup>[7]</sup>。通常人体体液对替代硬组织的植入物有腐蚀性<sup>[8]</sup>, 人体体液中的溶解氧化物、氯化物和氢氧化物的离子和蛋白质会促进腐蚀<sup>[9]</sup>。医用金属材料在含有碱金属、有机酸或 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup> 碱土金属离子、Cl<sup>-</sup> 离子等电解质的介质中长久放置, 都会发生腐蚀或磨蚀, 活性的氯离子促进金属离子溶出<sup>[10,11]</sup>。当植入物表面有析出沉淀相、夹杂、孔穴、晶粒内部和晶界元素偏析和钝化膜中的裂纹

等缺陷, 易诱发局部电化学腐蚀。人体体液是一种复杂的环境, 正常状态下的 pH 值为中性, 但当人体受伤时能降到 3.5, 当人体受到感染时能达到 9.0, 体液 pH 值的剧烈变化将加快金属表面有害离子的释放。

生物医用金属材料在体液中发生多种类型的腐蚀, 如缝隙腐蚀、疲劳腐蚀、微动磨损腐蚀、均匀腐蚀、点腐蚀、电偶腐蚀, 晶间腐蚀和应力腐蚀。均匀腐蚀和局部腐蚀都会引起有害离子的释放。按照能斯特金属元素标准电位序(电负性由强到弱)确定的金属腐蚀顺序如下: Al、Cr、Fe、Cu、Co、Ni, 当植入的金属材料中同时存在这几种元素时, 电负性最强的元素将先被腐蚀<sup>[9]</sup>。对于用于人体的大多数承力植入物来说, 应力腐蚀和微动磨损腐蚀是诱发生物金属离子释放的主要原因。例如, 在无涂层 Co-Cr-Mo 合金试样连接处经过 144 h 摩擦腐蚀后血清内钴浓度增加 40 倍, 而在涂有涂层的试样连接处的钴浓度增加较少<sup>[7]</sup>。因此, 根据金属材料的表面电化学特性和应用环境中的受力或磨损条件, 选用合适的涂层提高基体耐蚀性, 可以有效抑制有害离子的释放, 提高基体的生物相容性。

## 2 Ni、Al、V 等有害离子的致病机理

金属的毒性机制或致病机理通常为下列机制中的一种, 如切断生物大分子表现活性必需的功能基; 置换人体生物大分子所需金属离子; 改变人体生物分子构成或结构。金属离子往往依靠改变一些生物大分子如蛋白质、核酸和生物膜的构成或结构而造成损伤。

收稿日期: 2014-02-10

基金项目: 北京有色金属研究总院创新基金 (20120301)

作者简介: 王胜难, 女, 1985 年生, 硕士, 有研亿金新材料股份有限公司, 北京 102200, 电话: 010-80103388-8225, E-mail: wangshn@grikin.com

医用金属材料中合金元素产生的金属离子多具有强负电性,易与人体体液内的有机物或无机物质结合形成复杂的有机或无机化合物,其中的一些化合物具有强的毒性,所以一般来说,金属离子在人体内的允许浓度非常低。金属离子进入体液后会引发许多生物反应,如血液反应和组织反应等<sup>[12-14]</sup>。由于人体血液中血小板、血细胞和蛋白质等带负电性,因此大量负电性金属离子的溶出易于引发血栓症状。金属离子在人体内部分组织或体液内的富集会加重其毒性反应。通常 Ni 离子易富集于血液、滑液和关节囊中,Al、V、Cr 和 Co 在尿液、血液、滑液和关节囊内的浓度都会增加。在人体组织肺内 Cr、Al 和 V 离子浓度易于增加,在肾、心脏、肝脏和脾脏内 Co 和 Al 易于集聚<sup>[7]</sup>。

在人体内的金属盐细胞毒性的强弱按照  $\text{Co} > \text{V} > \text{Ni} > \text{Cr} > \text{Ti} > \text{Fe}$  的顺序降低<sup>[15]</sup>,体外实验结果表明 Co、Ni 和 Cr 还有致敏反应和致癌倾向。

超量的 Ni 离子具有细胞毒性,会导致局部组织刺激反应或组织坏死,甚至会导致呼吸功能障碍和过敏反应, Ni 离子也会抑制细胞增殖,存在潜在致癌性<sup>[16-19]</sup>。Ni 的致病机理仍然存在争论。研究表明,在人体内二价镍离子利用  $\text{Mg}^{2+}$  离子传输系统透过细胞膜<sup>[20]</sup>。二价镍离子进入细胞后,与细胞质的配合基结合,不会在细胞核内聚集,因此不会引起癌变。但是镍的化合物可能致癌。镍的化合物表面电荷为负,溶解性低,更容易被内吞。当镍化合物颗粒被靶细胞内吞时,在细胞内发生反应,二价镍离子被释放,与 DNA 分子结合,结合的 DNA 分子若不能正确修复,将致 DNA 断裂或突变,从而间接引起致癌。镍离子会减弱 DNA、RNA 等酶的活性,减少 DNA 复制。镍离子通过降低 DNA 合成,改变 DNA 结构,抑制 DNA 的转录和复制,引起 DNA 和蛋白质交联以及 DNA 单链断裂,导致 DNA 损伤和细胞毒作用<sup>[21]</sup>。镍在一些生物化学反应中具有较高的活性,比如氢化和脱氢反应。并且在一些氧化反应中起到催化剂作用。当金属(Fe、Co、Ni、Cr、Mo、W 和 Re)和一氧化碳反应时,形成羟基金属化合物,以液体、固体或复合化合物形式存在。其中  $\text{Ni}(\text{CO})_6$  和  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  化合物不稳定,这些离子对生物体有害。 $\text{Ni}(\text{CO})_6$  在常压下即可形成,在人体温度加速发生放热反应,释放镍离子。 $\text{Ni}(\text{CO})_6$  的有害作用与其抑制血红蛋白与氧的结合能力有关,引起体内缺氧反应。 $\text{Ni}(\text{CO})_6$  分解形成的氯化物也具有毒性<sup>[22]</sup>。

Al 和 V 都是常用医用钛合金 Ti6Al4V 中的有害元素。在生物体内长期植入的 Ti6Al4V 合金会释放出 Al 和 V 离子,对人体产生毒害作用<sup>[23,24]</sup>。Al 元素在人体内形成的盐达到一定浓度后会导致人体器官损伤,此外

Al 元素会引起骨软化、贫血和神经紊乱。铝元素与无机磷结合,会致使磷缺失,会诱发老年痴呆症等。人体内铝元素的毒性和其与体内的生物配体反应有关<sup>[25]</sup>。有毒的三价铝离子取代人体重要酶及二价镁离子从而影响细胞机能。三价铝离子通过影响神经细胞内钙离子的浓度将引起细胞功能紊乱,细胞内钙离子浓度升高时这种现象更明显。三价铝离子进入细胞内将与亲和力高的钙调蛋白结合,导致其无法调控钙离子浓度,从而造成钙离子浓度升高、细胞机能改变甚至坏死<sup>[26]</sup>。铝元素的神经毒性机理与铝离子与染色质中的 DNA 结合有一定的关系,通过改变基因传递信号影响细胞活性,引起神经元纤维异常蛋白质合成,从而造成神经元的病理改变<sup>[27]</sup>。

钒元素在人体内易于形成钒酸盐( $\text{VO}^{3+}$ ,  $\text{V}^{5+}$ )和钒氧阳离子( $\text{VO}^{2+}$ ,  $\text{V}^{4+}$ ),它们进入细胞后被还原物质还原,并同磷酸盐、蛋白质、乳酸和柠檬酸等配位体结合。适量钒酸盐和钒氧阳离子对生物体的机能起有益作用,当其超量聚集时会对生物体产生毒性。钒酸盐和钒氧阳离子在人体内累积于肝肾、骨、脾等器官,其毒性作用与磷酸盐的代谢有关,通过影响钾、钠、氢和钙离子的 ATP 酶发生作用,其毒性可能超过铬和镍,引起致癌<sup>[28,29]</sup>。钒酸盐和钒氧阳离子还与躁狂抑郁症有一定关系<sup>[30,31]</sup>。人体红细胞内的钾钠和 ATP 酶的活性与钒酸盐的浓度成反向关系,当浓度上升时,钠泵活性下降。躁狂抑郁患者的遗传缺陷与细胞不能产生新的钠泵( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ —ATP 酶)有关,引起钠和钾进出细胞失调,使人体内细胞钠浓度增高,造成代谢紊乱。

三价到六价铬离子等活性中间体在氧化应激反应和氧化组织损坏情况下会引起细胞毒性、基因毒性和致癌性。当六价铬和镍离子达到一定剂量时,会干扰体内正常氧化还原反应,进而破坏细胞传递信号和基因表述。钴的致癌性在于其抑制了 DNA 的修复,而二价钴的毒性大于三价钴的毒性<sup>[7]</sup>。

### 3 防护涂层研究

大量的医学基础研究结果表明, NiTi 合金在各种生理条件下未发现人体排异性反应和炎症,满足人体植入物生物学医用材料评价标准(QNB0030-1998)的要求,即无致敏、无细胞毒性和无致癌性,溶血性为 0.13%。但是考虑到医用金属材料在长期使用过程中的安全性及可靠性,研究人员仍对 Ni 离子溶出可能造成的潜在风险持谨慎态度。金属材料的耐蚀性及其合金元素的毒性是影响其生物相容性的关键因素<sup>[32]</sup>。为了提高医用金属材料的耐蚀性能,抑制有害离子的溶出,对现有金属材料进行表面改性已经成为必要手段。例如,

在与生物体组织接触 1000 h 的条件下测量镍钛合金支架释放的 Ni 离子的含量, 机械抛光镍钛合金的 Ni/Ti 离子含量比为 0.18, 而电化学抛光合金的约为 0.04。这个结果说明电解抛光大幅度降低了 NiTi 合金的 Ni 离子释放。

目前, 多种具有优异生物相容性或功能性涂层已被用于生物金属材料的表面处理, 如金属 (Au、Pt、Pd、Ta、Mo) 涂层、弹性高分子聚合物涂层、各种氮、氧化物涂层、羟基磷灰石 ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , HA) 生物陶瓷涂层和固载骨形成蛋白 (BMP), 达到了改善耐腐蚀性能, 提高生物相容性和降低有害离子溶出的目的<sup>[22,33]</sup>。

生物涂层的制备方法种类很多。等离子喷涂多用于口腔、关节种植体的表面处理<sup>[34,35]</sup>。可以喷涂的基体包括纯钛、钛合金及不锈钢等, 涂层材料有羟基磷灰石 (HA),  $\alpha$  或  $\beta$ -磷酸三钙、磷酸四钙及三氧化二铝等。目前的研究重点集中在新型涂层材料、涂层与基体之间的过渡材料、喷涂工艺及涂层与诱导性生物质的复合等。在种植体表面烧结的多孔结构有利于成纤维细胞形成紧密的附着及定向生长<sup>[36,37]</sup>。离子束辅助沉积法克服了等离子喷涂时涂层与基体间附着力较差的缺点<sup>[38]</sup>。Ektessabi 采用离子束辅助沉积薄膜方法在钛合金表面成功地制备了附着力高的羟基磷灰石薄膜<sup>[39]</sup>。但该项技术在生物医学领域的应用还不成熟, 有待于进一步开发应用。

化学热处理法是一种新型的表面改性技术, 可以在钛合金表面形成微米级和纳米级结构形貌, 获得特殊的表面物理和化学特性。该方法是一种热化学工艺, 包括酸蚀刻和控制氧化处理, 处理后表面无裂纹、与基体结合强度高。表面形成的多尺度的微观结构和表面羟基化化学特性有利于细胞的附着、增殖和分化。通过酸蚀刻先破坏原有的氧化层结构, 重新再氧化形成纳米尺度和微米尺寸的表面结构。其结构与二氧化钛涂层结构有明显不同。植入物经  $\text{HF}+\text{H}_2\text{O}_2$  处理后在模拟体液沉浸一周后评估 Ti6Al4V 表面离子释放水平, 发现钒离子和铝离子释放水平明显降低。钛及钛合金通过表面形成薄的氧化物层抑制离子释放和反应, 表面形成惰性层提高了生物相容性。另一方面, 表面惰性导致纤维组织层的形成, 抑制了骨整合<sup>[40,41]</sup>。

离子注入法应用较多的是 Ca、Na、P、F 离子注入和 Ca-P 联合注入。Ca 离子注入在植入物表面形成磷酸钙的沉淀物, 促进新骨的形成。P 离子注入在植入物表面形成 TiP 涂层, 提高了基体的耐蚀性, 抑制了基体有害离子的释放<sup>[40,42]</sup>。

溶胶凝胶法可以使植入物在溶液中沉积薄膜时达到分子水平的均匀混合, 有益于提高基体与涂层的结合

强度。这种方法可以对形状复杂的植入物件沉积薄膜, 并控制沉积膜的组成、厚度及形态。采用这种方法制造的薄膜包括  $\text{TiO}_2$ 、CaP 和  $\text{TiO}_2$ -CaP 以及  $\text{SiO}_2$  基薄膜。采用这种方法在 NiTi 合金表面制备了  $\text{TiO}_2$ - $\text{SiO}_2$  薄膜, 提高了基体的耐蚀性和血液等生物相容性, 与基体有较高的结合力。在钛合金表面制成的  $\text{TiO}_2$ /HA 涂层显著促进成骨细胞的生长<sup>[43,44]</sup>。

利用等离子体电解氧化技术 (PEO) 又称微弧氧化技术 (MAO), 可以在生物材料表面形成以金红石型和锐钛矿型  $\text{TiO}_2$  为主的涂层, 制备 HA 相或  $\text{CaTiO}_3$  相涂层。含有 HA 相的磷酸钙涂层的弹性模量 (30 GPa) 和人体骨弹性模量 (20 GPa) 接近, 可有效抑制应力遮挡造成的危害, 同时, 由于具有和人体骨接近的化学成分组成 (包括 Ca、P 浓度和 Ca/P 比例) 和较高的结合强度和密度, 使该涂层能抑制生物材料内有害离子的释放。MAO 技术使人工假体表面具备了生物活性和多孔性, 结合骨形态发生蛋白 (BMP) 的复合, 促进了新骨形成<sup>[45-47]</sup>。

## 4 结 语

目前, 对含 Ni、Al、V 等医用金属器械植入体内后有害离子释放机制和致病机理还缺乏深入系统研究和全面的数据资料。医用金属材料中的 Ni、Al、V 等元素溶出对人体产生过敏反应, 对致畸性和致癌性等危害性缺乏长期的临床观察统计数据, 无法准确评估对患者造成的危害。医用金属材料表面改性处理以及新型医用钛合金的发展和将有效地降低金属离子潜在的危害性, 但是增加了金属材料医疗器械的使用成本。同时国内高端金属医疗器械尚存在诸多空白领域。因此, 应规范金属医疗器械产品使用和市场准入, 增强产学研用结合, 加强医用植入物材料的基础应用研究, 特别是加强医用金属材料有害离子的释放机制、致病机理和防护涂层研究, 促进金属医疗器械产品的升级换代和新产品开发应用, 形成健康和稳定增长的医疗器械产品产业<sup>[48]</sup>。

## 参考文献 References

- [1] Zhu Kangping(朱康平), Zhu Jianwen(祝建雯), Qu Henglei(曲恒磊). *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2012, 41(11): 2058
- [2] Pignatello R. *Biomaterials Science and Engineering*[M]. Rijeka: In Tech, 2011: 421
- [3] Rebecca E M, Ji M, Stanislav V *et al. Acta Biomaterialia*[J], 2012, 8(7): 2863
- [4] Haynes D R, Crotti T N, Haywood M R. *Journal of*

- Biomedical Materials Research*[J], 2000, 49(2): 167
- [5] Eisenbarth E, Velten D, Muller M *et al. Biomaterials*[J], 2004, 25(26): 5705
- [6] Garcia G B, Biancardi M, Quiroga A. *Drug Chem Toxicol*[J], 2005, 28(3): 329
- [7] Sargeant A, Goswami T. *Materials and Design*[J], 2007, 28(1): 155
- [8] Kruger J. *American Society for Testing and Materials*[M]. Philadelphia: ASTM International, 1979: 684
- [9] Bronzoni J D, Wong J Y. *Biomaterials*[M]. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC, 2007: 26
- [10] Cieslak W R, Duquette D J. *Corrosion*[J], 1984, 40(10): 545
- [11] Bozinni B, Carlino P, D'Urzo L *et al. J Mater Sci Mater Med*[J], 2008, 19(11): 3443
- [12] Woodman J L, Black J, Jimenez S A. *J Biomed Mater Res*[J], 1984, 18(1): 99
- [13] Tracana R B, Pereira M L, Abreu A M *et al. J Mater Sci Mater Med* [J], 1995, 6(1): 56
- [14] Perira M L, Abreu A M, Sousa J P. *J Mater Sci Mater Med*[J], 1995, 6(9): 523
- [15] Hanawa T. *Materials Science & Engineering A*[J], 1999, 267(2): 260
- [16] Schroeder H A, Joseph M D, Balassa J J *et al. Journal of Chronic Diseases*[J], 1962, 15(1): 51
- [17] Es-Souni M, Es-Souni M, Fischer-Brandies H. *Anal Bioanal Chem*[J], 2005, 381(3): 557
- [18] Plant S D, Grant D M, Leach L. *Biomaterials*[J], 2005, 26(26): 5359
- [19] Shih C C. *Journal of Biomedical Materials Research*[J], 2000, 52(2): 395
- [20] Monteilh-Zoller M K, Hermosura M C, Nadler M J *et al. Journal of General Physiology*[J], 2003, 121(1): 49
- [21] Wang Kui(王夔). *The Trace Elements in Life Sciences*(生命科学中的微量元素)[M]. Beijing: China Metrology Press, 1992: 182
- [22] Zabolotnyi V T, Belousov O K, Palii N A *et al. Russian Metallurgy (Metally)* [J], 2011, 2011(5): 437
- [23] Cui C, Shen Y, Li Y *et al. Advanced Engineering Materials*[J], 2003, 5(10): 725
- [24] Molinari A, Straffellini G, Tesi B *et al. Wear*[J], 1997, 208(1): 105
- [25] Kiss T, Sovago I, Martin R B. *Inorg Chem*[J], 1991, 30(9): 2130
- [26] Martin R B. *Clin Chem*[J], 1986, 32(10): 1797
- [27] Dryssen D, Harakdsson C, Nyberg E *et al. J Inorg Biochem*[J], 1987, 29(1): 67
- [28] Woodman J L, Jacobs J J, Galante J O *et al. J Orthop Res*[J], 1984, 1(4): 421
- [29] Mahammadi S, Wictorin L, Ericsonetal L E. *J Mater Sci Mater Med*[J], 1995, 6(8): 435
- [30] Lin Jie(林杰). *Toxicity and Prevention of Vanadium and its Compound*(钒及其化合物与中毒防治)[M]. Beijing: China Standards Press, 2000: 153
- [31] Yang Xiaogai(杨晓改), Yang Xiaoda(杨晓达), Wang Kui(王夔). *Progress in Chemistry*(化学进展)[J], 2002, 14(4): 279
- [32] Hildbrand H F, Hornez J C. *Metals as Biomaterials*[M]. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1998: 265
- [33] Liu Jingxiao(刘敬肖), Yang Dazhi(杨大智), Wang Weiqiang(王伟强) *et al. Chinese Journal of Materials Research*(材料研究学报)[J], 2000, 16(4): 225
- [34] Kweh S W K, Khor K A, Cheang P. *Biomaterials*[J], 2000, 21(12): 1223
- [35] Ding S J, Su Y M, Ju C P *et al. Biomaterials*[J], 2001, 22(8): 833
- [36] Li Dehua(李德华). *Foreign Medical Sciences(Biomedical Engineering Fascicle)*(国外医学生物医学工程分册)[J], 1997, 20(1): 24
- [37] Tancred D C, McCormack B A O, Carr A J. *Biomaterials*[J], 1998, 19(24): 2303
- [38] Feng Qingling(冯庆玲), Luo Zhongsheng(罗忠升), Cui Fuzai(崔福斋) *et al. 96' Symposia Proceedings of C-MRS, Biological and Environmental Materials*(96'中国材料研讨会-生物及环境材料)[C]. Beijing: Chemical Industry Press, 1997: 2
- [39] Elctesabi A M. *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research*[J], 1997, B127-128: 1008
- [40] Liu Xuanyong, Chu Paul K, Ding Chuanxian. *Materials Science and Engineering R*[J], 2004, 47(1): 49
- [41] Ferraris S, Spriano S, Pan G *et al. J Mater Sci Mater Med*[J], 2011, 22(12): 533
- [42] Spriano S, Bronzoni M, Verne E *et al. J Mater Sci Mater Med*[J], 2005, 16(3): 301
- [43] Liu Jingxiao(刘敬肖), Yang Dazhi(杨大智), Cai Yingji(蔡英骥) *et al. Journal of Inorganic Materials*(无机材料研究学报)[J], 2001, 16(1): 1
- [44] Piveteau L D, Gasser B, Schlapbach L. *Biomaterials*[J], 2000, 21(21): 2193
- [45] Jing Wenshen(井文森), Han Jianye(韩建业), Zhang Ming(张明) *et al. Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2012, 41(9): 1657
- [46] Gnedenkov S V, Scharkeev Y P, Sinebryukhov S L *et al.*

- Inorganic Materials: Applied Research*[J], 2011, 2(5): 474
- [47] Huang Chuanhui(黄传辉), Wang Qingliang(王庆良), Shi Xingling(史兴岭). *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程)[J], 2012, 41(7): 1161
- [48] Du Jian(杜建), Ding Yuanfa(丁元法), Su Xiangdong(苏向东). *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*(中国组织工程研究)[J], 2012, 16(25): 4686

## Metal Ions Release Mechanism from Metallic Biomaterials and Their Pathogenic Mechanism and Protection

Wang Shengnan, Cui Yue, Yuan Zhishan, Li Juntao, Miao Weidong, Wang Jiangbo, Zhu Ming  
(Grikin Advanced Materials Co., Ltd, General Research Institute for Non-Ferrous Metals, Beijing 102200, China)

**Abstract:** Based on the research and development of titanium alloys for biomedical applications in China and abroad during the past few years, the metal ions release mechanism from titanium-based alloys, and their pathogenic mechanism and protective coatings and measurements were investigated. A systematic analysis is made of the effect of the corrosion on the metal ions release mechanism from the Ti6Al4V alloy and TiNi shape memory alloy, of the relationship of metal ions with pathogenic mechanism of some diseases, and of the protective coatings and surface modification techniques inhibiting the release of the metal ions. It shows that a large number of surface modification techniques were developed in recent years to improve the biocompatibility and corrosion resistance of titanium alloys and the release of metal ions were inhibited.

**Key words:** titanium alloys; NiTi shape memory alloy; surface modification; coating; metal ions

---

Corresponding author: Wang Shengnan, Master, Grikin Advanced Materials Co., Ltd, Beijing 102200, P. R. China, Tel: 0086-10-80103388-8225, E-mail: wangshn@grikin.com