

自组装单分子膜技术在医用金属材料中的应用研究进展

王 健, 朱志文, 徐国华, 安 越

浙江大学化学工程与生物工程学院, 浙江 杭州 310027

[摘 要] 医用金属材料因其优良的机械性能、良好的生物相容性以及合理的价格被广泛应用于血管支架、心脏瓣膜和人工关节等人体植入体的制造。但人体内部生理环境复杂,金属材料长期包埋会发生腐蚀或非特异性作用,降低材料的原有性能,可能对人体造成严重的不良后果。对医用金属材料表面进行自组装单分子膜覆盖处理可以改进材料表面的物理化学性质,也可以以自组装单分子膜为媒介在金属材料表面嫁接其他功能材料,进而提高材料在人体内的稳定性和生物相容性,对构建促细胞黏附表面,提高材料表面的血液相容性,制备药物输送涂层,以及抑制材料表面细菌生长等方面具有很好效果。本文对自组装单分子膜技术在医用金属材料方面的应用及其进展进行了综述。



[关键词] 金属; 生物相容性材料; 药物洗脱支架; 膜,人工; 材料试验; 综述
[中图分类号] O647 **[文献标志码]** A

Research progress of self-assembled monolayer in biomedical metallic materials

WANG Jian, ZHU Zhi-wen, XU Guo-hua, AN Yue(*College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China*)

Corresponding author: XU Guo-hua, E-mail: xugh@zju.edu.cn

[Abstract] Because of the excellent mechanical properties, biocompatibility and reasonable prices, biomedical metallic materials are widely used in the manufacture of vascular stents, heart valve membrane, artificial joints and other body implants. However, the physiological environment in the body is very complex, the long-term embedding of the metal implants may result in corrosion or some nonspecific effects. The properties of medical metal surfaces may decay, which can cause serious injury to human body. By means of the self-assembled monolayer (SAM) technology, the physical and chemical properties of the medical metal surfaces can be modified, and through the SAM medium, some functional materials can be grafted on the metal

收稿日期:2015-01-22 接受日期:2015-06-22

第一作者:王 健(1991-),男,硕士研究生,从事自组装单分子膜的制备与应用研究;E-mail: 21328091@zju.edu.cn;
<http://orcid.org/0000-0002-3346-8342>

通讯作者:徐国华(1965-),男,博士,副教授,从事自组装单分子膜以及有机液体储氢技术的研究;E-mail: xugh@zju.edu.cn;
<http://orcid.org/0000-0001-7813-1586>

surfaces, which can largely improve the stability and compatibility of implants in the body, and find wide applications in promoting cell adhesion, improving hemocompatibility, inhibiting bacteria growth, and constructing drug delivery coatings. This paper reviews the progress in the application of SAM in biomedical metallic materials.

[**Key words**] Metals; Biocompatible materials; Drug-eluting stents; Membranes, artificial; Materials testing; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015,44(5):589-594.]

医用金属材料被列入美国高新技术材料发展规划之一,日益受到各国政府的重视。目前用于人体植入的医用金属材料主要包括奥氏体不锈钢(316L、317L)、铬钴合金、钛及钛合金等。医用金属材料应具有足够的机械强度、优良的耐腐蚀性能和无毒、无致癌性等特点^[1-4]。但人体内部生理环境复杂,即使金属材料本身性能优异,长期包埋在人体内依然会发生腐蚀或非特异性作用,会导致材料表面性能的衰退,降低植入体的使用寿命。而材料表面蛋白质的吸附、细胞的粘连、信号传递等皆与材料的表面性质息息相关。因此,对医用金属材料进行表面改性处理的研究具有重要意义。

由于金属表面通常具有生物惰性,在金属材料的表面改性过程中,需要首先在金属表面覆盖末端为氨基、羧基或羟基等活性基团的基础单层或多层分子膜,以改善金属对有机大分子的相容性,然后再在分子膜上嫁接具有不同功能的有机生物大分子,改变金属材料在人体内的各项性能。自组装单分子膜(self-assembled monolayer, SAM)技术在医用金属材料的表面修饰和改性上有着极大的应用前景。SAM是指头部基团与基底之间具有特殊亲和力的表面活性分子自发地吸附于基底表面形成的分子有序排列的单分子薄膜^[5]。SAM技术具有如下优点:(1)制备工艺简单,通过简单的浸涂技术即可实现对材料表面的修饰;(2)制备条件温和,在常温水溶液中即可进行,可以保证生物分子维持具有生物活性的天然构象;(3)适用的基底材料种类多,并可在具有复杂体型结构的植入件上实现;(4)膜内分子排列紧密、结构稳定,可在不改变材料原有机机械性能的前提下,提高材料的防腐性能和生物相容性;(5)可通过分子改性等手段对其表面作进一步的修饰,

使其表面布满特定官能团,从而嫁接蛋白质、多糖、DNA、药物等具有特定功能的大分子,赋予材料特殊的功能,以适应人体内部不同的生理环境^[6-7]。本文就近年来SAM技术在医用金属材料领域中的应用研究和进展进行综述。

1 SAM技术用于构建促进细胞黏附的表面

钛合金是公认的高品质医用金属材料,已广泛用作骨骼组织植入材料。小部分钛合金制作的骨骼组织植入失败导致的骨整合失败往往是由于缺乏成骨细胞黏附于钛合金表面造成的。含精氨酸—甘氨酸—天冬氨酸(RGD)的多肽可以调节成骨细胞的黏附,但RGD肽无法直接接枝在钛合金表面。Secchi等^[8]通过SAM技术首先在钛合金表面制备3-氨基丙基三乙氧基硅烷SAM,使合金表面布满氨基,为RGD肽的接枝提供反应位点,然后将RGD肽共价连接到钛合金表面。固定到钛合金表面的这些肽会促进成骨细胞分化,同时抑制细胞凋亡。为评估改性后的效果,Secchi等^[8]将小鼠胚胎成骨细胞MC3T3~E1在钛合金样品表面进行培养。连接RGD肽后,钛合金表面比修饰前吸附更多的成骨细胞,且成骨细胞表达增多。星形孢菌素可以引发成骨细胞皱缩,当黏附于修饰后的钛合金表面的成骨细胞在星形孢菌素溶液中培养时,细胞凋亡速度明显减小。

陈奕帆等^[9]首先利用SAM技术在钛表面引入活性氨基,然后利用化学反应在氨基SAM表面接枝RGD肽,观察了RGD肽修饰的钛表面对原代大鼠成骨细胞早期生长附着铺展的影响。结果显示,RGD肽修饰后,材料表面细胞早期附着更快,铺展形态更充分。采用分子自组装活性RGD肽修饰后的纯钛表面对成骨细胞早期附着铺展等生物学行为有明显改善。

2 SAM 技术用于提高材料表面的血液相容性

肝素是动物体内的一种天然抗凝血物质,可通过催化血液中凝血因子和抗凝血因子的复合有效地抑制凝血过程,是临床上使用最广泛的抗凝血药物^[10]。翁亚军等^[11]采用4-叠氮基苯氨对肝素进行化学修饰,制备了具有光化学反应活性的肝素,通过SAM技术在Ti-O表面制备了3-氨基丙基膦酸SAM,在Ti-O表面引入有机过渡层,得到布满大量氨基的表面,再通过紫外辐照的方法将肝素共价固定在材料表面。用天青染色法对表面固定的肝素进行定量分析结果显示,固定肝素后,样品表面水接触角比Ti-O表面低,亲水性增加,表面肝素密度随着光照时间的延长而增加。辐照300 s后,表面固定的肝素密度为2.1 g/cm²。血小板黏附实验表明,表面肝素化的医用金属材料Ti-O具有很好的抗血小板黏附、聚集功能。Yang等^[12]利用脉冲等离子体技术在316L不锈钢表面沉积一层聚烯丙胺膜,得到布满大量氨基的不锈钢表面,再通过这些氨基将肝素接枝在316L不锈钢表面。试管内血液相容性实验证实,这种膜可有效降低材料表面血小板的黏附和激活,同时显著提高内皮细胞的黏附及增殖。狗体内肠动脉测试结果表明,固定有肝素的316L不锈钢表面上生长了一层完整的均相梭状内皮组织,可阻止材料表面血栓的形成。

镍钛诺作为新开发的一种医用金属材料应用在许多医学领域。镍钛诺植入人体后不会产生免疫接种诱导的炎症反应和排斥反应,而且镍钛诺是一种形状记忆合金,可在不同的温度下记忆形状,这些优点可以提高手术的便利性。然而,镍钛诺的血液相容性较差,需要改善其抗凝血性能。人血栓调节素可以将凝血酶从促凝血蛋白酶变为抗凝剂^[13]。Yeh等^[14]利用末端基团为氨基的硅烷SAM对镍钛诺的表面进行预活化,在镍钛诺表面引入大量的氨基基团,再通过偶联剂2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪将人血栓调节素共价固定在镍钛诺上。血小板黏附试验发现,只有少数血小板附着在人血栓调节素修饰后的镍钛诺上,表明人血栓调节素固定在镍钛诺表面可以提高镍钛诺的血液相容性。

磷脂聚合物具有优异的生物和血液相容性,其中最具有代表性的磷脂聚合物是2-甲基磷酰胆

碱(MPC)聚合物^[15]。Ye等^[16-17]通过在TiAl₃V₄钛合金表面制备3-氨基丙基三甲氧基硅烷SAM,为钛合金表面提供氨基后,钛合金表面成功连接MPC聚合物。体外绵羊血液接触实验结果表明,经过磷脂聚合物修饰后的钛合金表面绵羊血纤维蛋白原吸附减少,血小板沉积与激活也减少。利用SAM技术和磷脂聚合物对钛合金进行表面修饰的方法可切实提高钛合金抗血栓形成性能。

血栓和再狭窄是心血管疾病及其他与血液接触的医用植入器件失效的主要原因。快速内皮化是防止此类并发症的很有潜力的方法。体内实验证明,血管内部内皮祖细胞归巢有助于内皮的快速再生^[18]。Chen等^[19]在钛表面制备了2-乙烯-3-氨基丙基三甲氧基硅烷SAM-聚乙二醇-抗体复合膜以改善钛表面血液相容性和增强钛表面内皮祖细胞定植。他们首先在钛表面制备2-乙烯-3-氨基丙基三甲氧基硅烷SAM,使样品表面布满氨基,在这层氨基的基础上进一步链接聚乙二醇,最后将CD34抗体链接到聚乙二醇表面,并测试了所得样品的细胞相容性及血液相容性。体外血小板黏附分析结果表明,改性后的表面具有更好的血液相容性;体外细胞培养实验证明,涂层会选择性地刺激内皮祖细胞黏附,其防污性能可以防止细胞外基质的形成和细胞增殖,且对巨噬细胞活化有较强的抑制作用。

3 SAM 技术用于药物输送涂层的制备

药物洗脱支架已成功应用于心血管病的治疗。药物洗脱支架也称为药物释放支架,通过包覆于金属支架表面的载体(多为聚合物)携带药物,当植入病变部位后,药物自载体通过洗脱方式有效释放至心血管壁组织发挥生物学效应。目前商用的药物载体为完整包覆于支架表面的薄层,这些薄层大多是多聚物涂层,抗增殖药物通过这一多聚物薄层分散在支架表面以达到药物控释的功能。但多聚物层也会引发一些问题,比如在聚合物涂层支架膨胀过程中,可能会出现裂缝、裂隙、波纹等,引发人体对多聚物涂层的炎症和过敏反应,影响正常的血管愈合过程,这些问题可能会导致支架晚期血栓的形成^[20]。开发非聚合物药物洗脱支架很有必要。目前认为可使用SAM作为潜在的冠状动脉支架的替代药物输送系统。

紫杉醇作为一种抗增殖药物,已成功用于商

用药物洗脱支架上。Mani 等^[21-22]利用 SAM 技术在钴铬合金表面实现了紫杉醇的输送,提供了一种制备非聚合物药物洗脱支架的方法。他们首先在钴铬合金表面制备了 16-羧基十六烷基磷酸 SAM,然后使用微滴沉积法在磷酸 SAM 表面接枝紫杉醇。将先组装 SAM 再接枝紫杉醇和直接沉积紫杉醇的两组样品放在 37 ℃ 的磷酸缓冲盐溶液(pH 7.4)中保存 35 d,观察该体系在试管内的药物释放行为。结果先组装 SAM 再沉积紫杉醇的一组在前 7 天紫杉醇快速释放,之后释放速度变缓并一直持续到第 35 天;而直接沉积紫杉醇的一组在前 1~3 d 里紫杉醇即释放完毕。表明使用 SAM 在支架材料表面输送抗增殖药物效果可与市面上销售的药物洗脱支架相媲美。在后续研究中,课题组还将 SAM—紫杉醇这一非聚合物平台从 2D 金属基材表面扩展到 3D 冠状动脉支架表面上,研究了溶剂(包括乙醇、二甲基亚砷以及它们的混合物)、涂层溶液中药物浓度(2、3、4、8、12 mg/mL)和涂布方法(浸涂、喷涂)对紫杉醇沉积的影响。结果表明,体积比为 75:25 的乙醇/二甲基亚砷混合溶剂是最适合获得平滑均匀的紫杉醇涂层的溶剂;通过浸涂和喷涂两方法制备紫杉醇涂层支架所使用的最佳紫杉醇溶液浓度分别为 8 mg/mL 和 3 mg/mL,所得的紫杉醇支架上的药物剂量的优化值分别为 0.351 g/mm² 和 0.761 g/mm²。优化后的紫杉醇涂层支架上紫杉醇以两相(biphase)的方式从支架表面释放,包括初始阶段的脉冲释放和之后长达 10 周的持续释放^[23]。

Mani 等^[24]还在钛表面制备了 12-羟基十二烷基磷酸 SAM,再在这层 SAM 上连接了抗炎药氟芬那酸,结果显示,氟芬那酸表面人主动脉内皮细胞的蔓延扩散呈典型的多边形,表明这些表面有利于内皮化。氟芬那酸表面粘着的蛋白质、血小板和内皮细胞正常表达,表明在体外条件下, SAM 和氟芬那酸不会引起内皮细胞的不良反应。

Mahapatro 等^[25]先在 316L 不锈钢表面组装了 16-羧基十六烷基硫醇 SAM,再利用脂肪酶催化酯化反应将治疗药物奋乃静镇定剂附载到 SAM 上,提供了一种对组装后的 SAM 进行功能化修饰的合成方法。在后续的研究中, Mahapatro 等^[26]首先在 316L 不锈钢表面制备了 11-羟基十一烷基硫醇 SAM,然后在 60 ℃ 下使用

Novozyme-435 作为生物催化剂,将布洛芬连接到 SAM 表面,并使用反向高效液相色谱法研究了布洛芬在生理缓冲溶液中的释放机制。结果表明,在前 14 天里布洛芬释放速度逐渐加快(第 1 天 2.7 μg,第 14 天共 9.5 μg),随后洗脱速率逐渐降低,35 d 后共溶出 14.1 μg 布洛芬,即利用 SAM 技术在 316L 不锈钢表面实现了布洛芬的缓释输送。

Shustak 等^[27]利用静电吸附作用,成功将带负电的包裹有药物的聚乳酸(PLA)纳米粒沉积到 316L 不锈钢表面带正电的 12-氨基十二烷基羧酸 SAM 上。在弱碱性溶液(pH 8)中, SAM 上的氨基未质子化, PLA 纳米颗粒不能吸附在氨基上;而在酸性条件下,氨基质子化带上正电荷,可吸附带负电的 PLA 纳米粒子。利用这一特点,他们先在 316L 不锈钢表面组装了 12-氨基十二烷基羧酸 SAM,再将其浸入聚乳酸纳米粒悬浮液中,调节溶液 pH 值,使氨基带上正电,利用静电吸附作用将含药物的带负电聚乳酸纳米粒沉积其上。研究表明,样品表面的 PLA 纳米粒的密度取决于质子化的氨基与带负电的 PLA 纳米颗粒间的相互作用的程度,可以通过改变浸渍时间或改变所述纳米颗粒溶液的 pH 值来加以控制。上述方法原则上可以对可生物降解的纳米颗粒内部药物含量进行控制,也可以使其附着在可植入医疗装置上。

4 SAM 技术用于表面抗菌涂层设计

316L 不锈钢是骨科植入物中常用的金属材料。材料表面细菌定植和随后的生物膜形成及生长可导致植入体严重感染。用来制作整形外科植入体的金属材料(如 316L 不锈钢)表面覆盖的氧化层易被常见病原体如金黄色葡萄球菌等黏附并形成生物膜。由于感染的最大风险发生在手术前后,减少在这段时间里细菌的黏附非常重要。

Kruszewski 等^[28]利用 SAM 技术在 316L 不锈钢表面制备了 16-羧基十六烷基磷酸 SAM,利用正交表面化学技术再在其表面固定庆大霉素或万古霉素形成“活性”抗菌药物涂层,以抑制表面细菌的黏附和早期生物膜的形成。结果表明,无论是疏水性的还是亲水性的 SAM 都不能减少生物膜的形成。然而,接枝有上述抗生素的活性薄膜可以显著减少材料表面的细菌黏附和生物膜形成,其有效时间长达 48~72 h。由于植入体装置

的感染往往发生在植入手术过程中,因而在植入初期即限制初始细菌附着点可有效减少生物膜感染。因此 Kruszewski 等^[28]认为,采用正交表面化学技术可以将其他活性基团添加到材料表面。通过改善材料表面环境来减少细菌黏附,进而促进特定宿主细胞的黏附及骨的生长。

Weber 等^[29]报道了一种在硅表面接枝超支化聚甘油层以使表面呈生物排斥性的方法。他们首先在样品表面沉积 3-氨基丙基三乙氧基硅烷 SAM,再通过 2-羟甲基环氧乙烷在 SAM 表面大量氨基的作用下开环反应形成聚甘油层。研究发现,通过改变沉积时间,聚甘油层的厚度可以达到 12 nm,当所得的聚甘油层厚度为 2 nm 时开始对大肠杆菌呈生物排斥效应,在厚度为 7 nm 或更大时达到最佳的细菌排斥效果(98%)。超支化聚甘油层是一个很有前途的替代常用的聚乙二醇层的选择,而且 3-氨基丙基三乙氧基硅烷 SAM 已成功用于许多材料的表面改性上,这使得 Weber 等^[29]提出的这种沉积方法可普遍适用在其他材料表面。

Amalric 等^[30]先用 12-巯基十二烷基膦酸(MDPA)SAM 对钛和不锈钢表面进行修饰,随后用硝酸银与之反应,研究银硫醇修饰过的膦酸盐 SAM 作为无机生物材料抗菌纳米涂层的潜在应用。他们在体外采用大肠杆菌、铜绿假单胞菌、表皮葡萄球菌等研究表面改性对细菌黏附和生物膜生长的影响,同时研究单分子膜在模拟体液中的稳定性。结果显示,纯钛表面细菌黏附量明显多于处理后的金属表面(Ti-MDPA SAM-AgNO₃)细菌黏附量,相比于裸衬底 Ti, Ti-MDPA SAM-AgNO₃ 单层膜显著减少了细菌黏附(黏附细菌的数量减少超过 99.9%)和生物膜形成。

5 结 语

随着 SAM 技术的日益成熟,SAM 的研究已渐渐从经典的金和单晶硅表面扩展到应用范围更广的不锈钢、钛及钛合金、铬钴合金等金属表面,为医用金属材料的表面改性奠定了良好的基础。以 SAM 为媒介嫁接多肽、药物、蛋白质以及抗生素等功能性生物大分子,可在不改变材料原有机性能的前提下提高材料的医学性能。这类医用金属材料可广泛应用于生命科学、生物技术及功能材料等方面。

参考文献

- [1] 张 辉,战德松,孙晓菊,等. 医用不锈钢材料的腐蚀、磨损及其生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010,14(34):6377-6380.
ZHANG Hui, ZHAN De-song, SUN Xiao-ju, et al. Corrosion, wear and biocompatibility of medical stainless steel[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2010,14(34):6377-6380. (in Chinese)
- [2] 刘 江. 医用金属材料的研制与应用[J]. 金属功能材料, 2007,14(6):38-42.
LIU Jiang. Development and application of biomedical metal materials[J]. *Metallic Functional Materials*, 2007,14(6):38-42. (in Chinese)
- [3] 王蕴贤,张小农,孙 康. NiTi 合金的生物医用性能及其在医学领域的应用[J]. 稀有金属, 2006,30(3):385-389.
WANG Yun-xian, ZHANG Xiao-nong, SUN Kang. Biomedical performances of NiTi alloy and its biomedical applications [J]. *Chinese Journal of Rare Metals*, 2006,30(3):385-389. (in Chinese)
- [4] KAUFMANN C R, MANI G, MARTON D, et al. Long-term stability of self-assembled monolayers on 316L stainless steel [J]. *Biomed Mater*, 2010,5(2):025008.
- [5] SCHREIBER F. Structure and growth of self-assembling monolayers[J]. *Prog Surf Sci*, 2000,65(5-8):151-256.
- [6] CORNELIUS R M, SHANKAR S P, BRASH J L, et al. Immunoblot analysis of proteins associated with self-assembled monolayer surfaces of defined chemistries [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2011,98(1):7-18.
- [7] MRKSICH M. Using self-assembled monolayers to model the extracellular matrix [J]. *Acta Biomater*, 2009,5(3):832-841.
- [8] SECCHI A G, GRIGORIOU V, SHAPIRO I M, et al. RGDS peptides immobilized on titanium alloy stimulate bone cell attachment, differentiation and confer resistance to apoptosis[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2007,83(3):577-584.
- [9] 陈奕帆,宋光保,万乾炳,等. 纯钛表面接枝 RGD 肽对成骨细胞早期附着铺展生物学行为的影响[J]. 实用医学杂志, 2010,26(8):952-953.
CHEN Yi-fan, SONG Guang-bao, WAN Qian-bing, et al. The biological behavior of osteoblast's attachment and spreading on RGD peptide modified titanium surface [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2010,26(8):952-953. (in Chinese)
- [10] 李 娟,吴英锋,杨新林. 肝素功能化生物材料的

- 研究进展[J]. 有机化学, 2010,30(3):359-367.
- LI Juan, WU Ying-feng, YANG Xin-lin. Progress in heparin-functionalized biomaterials [J]. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, 2010,30(3):359-367. (in Chinese)
- [11] 翁亚军, 谭红梅, 黄楠, 等. Ti-O 薄膜表面固定肝素及抗凝血性能研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2011,28(01):86-89.
- WENG Ya-jun, TAN Hong-mei, HUANG Nan, et al. Study of the fixed heparin and anticoagulant properties on Ti-O films[J]. **Journal of Biomedical Engineering**, 2011,28(01):86-89. (in Chinese)
- [12] YANG Z, WANG J, LUO R, et al. The covalent immobilization of heparin to pulsed-plasma polymeric allylamine films on 316L stainless steel and the resulting effects on hemocompatibility [J]. **Biomaterials**, 2010,31(8):2072-2083.
- [13] WU B, GERLITZ B, GRINNELL B W, et al. Polymeric coatings that mimic the endothelium; Combining nitric oxide release with surface-bound active thrombomodulin and heparin [J]. **Biomaterials**, 2007,28(28):4047-4055.
- [14] YEH H Y, LIN J C. Bioactivity and platelet adhesion study of a human thrombomodulin-Immobilized nitinol surface [J]. **J Biomater Sci Polym Ed**, 2009,20(5-6):807-819.
- [15] ISHIHARA K, NOMURA H, MIHARA T, et al. Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? [J]. **J Biomed Mater Res**, 1998,39(2):323-330.
- [16] YE S H, JOHNSON C A JR, WOOLLEY JR, et al. Covalent surface modification of a titanium alloy with a phosphorylcholine-containing copolymer for reduced thrombogenicity in cardiovascular devices [J]. **J Biomed Mater Res A**, 2009,91(1):18-28.
- [17] YE S H, JOHNSON C A JR, WOOLLEY JR, et al. Surface modification of a titanium alloy with a phospholipid polymer prepared by a plasma-induced grafting technique to improve surface thromboresistance [J]. **Colloids Surf B Biointerfaces**, 2009,74(1):96-102.
- [18] SOUSA J E, SERRUYS P W, COSTA M A. New frontiers in cardiology drug eluting stents: Part I[J]. **Circulation**, 2003,107(17):2274-2279.
- [19] CHEN J, CAO J, MAITZ M F, et al. Biofunctionalization of titanium with PEG and anti-CD34 for hemocompatibility and stimulated endothelialization [J]. **J Colloid Interface Sci**, 2012,368(1):636-647.
- [20] ONG A T, MCFADDEN E P, REGAR E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents [J]. **J Am Coll Cardiol**, 2005,45(12):2088-2092.
- [21] MANI G, TORRES N, OH S. Paclitaxel delivery from cobalt-chromium alloy surfaces using self-assembled monolayers[J]. **Biointerphases**, 2011,6(2):33-42.
- [22] LANCASTER S, KAKADE S, MANI G. Microrough cobalt-chromium alloy surfaces for paclitaxel delivery: preparation, characterization, and *in vitro* drug release studies[J]. **Langmuir**, 2012,28(31):11511-11526.
- [23] LAMICHHANE S, GALLO A, MANI G. A polymer-free paclitaxel eluting coronary stent: effects of solvents, drug concentrations and coating methods [J]. **Ann Biomed Eng**, 2014,42(6):1170-1184.
- [24] MANI G, CHANDRASEKAR B, FELDMAN M D, et al. Interaction of endothelial cells with self-assembled monolayers for potential use in drug-eluting coronary stents[J]. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, 2009,90(2):789-801.
- [25] MAHAPATRO A, JOHNSON D M, PATEL D N, et al. Surface modification of functional self-assembled monolayers on 316L stainless steel via lipase catalysis [J]. **Langmuir**, 2006,22(3):901-905.
- [26] MAHAPATRO A, JOHNSON D M, PATEL D N, et al. Drug delivery from therapeutic self-assembled monolayers (t-sams) on 316L stainless steel [J]. **Curr Top Med Chem**, 2008,8(4):281-289.
- [27] SHUSTAK G, SHAULOV Y, DOMB A J, et al. Electrostatic attachment of gold and poly(lactic acid) nanoparticles onto ω -aminoalkanoic acid self-assembled monolayers on 316L stainless steel [J]. **Chemistry**, 2007,13(22):6402-6407.
- [28] KRUSZEWSKI K M, NISTICO L, LONGWELL M J, et al. Reducing staphylococcus aureus bio-film formation on stainless steel 316L using functionalized self-assembled monolayers [J]. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, 2013,33(4):2059-2069.
- [29] WEBER T, GIES Y, TERFORT A. Bacteria-repulsive polyglycerol surfaces by grafting polymerization onto aminopropylated surfaces [J]. **Langmuir**, 2012,28(45):15916-15921.
- [30] AMALRIC J, MUTIN P H, GUERRERO G, et al. Phosphonate monolayers functionalized by silver thiolate species as antibacterial nanocoatings on titanium and stainless steel [J]. **J Mater Chem**, 2009,19(1):141-149.

[本文编辑 沈敏 陈韶华]