

# 含银钛合金的抗菌性能研究进展

申 勇<sup>1</sup>, 刘时璋<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生处, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院骨科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月21日

## 摘 要

钛合金以其优异的性能广泛应用于包括骨科在内的多个临床研究方向, 钛合金材料整体性能进一步的提升, 使得钛合金内植物相关感染成为亟待解决的问题。临床治疗内植物相关感染通常存在滞后性, 因此通过赋予钛合金一定的抗菌性能以预防游离细菌的入侵、粘附避免感染的发生。添加抗菌金属银使钛合金具有抗菌性能是目前研究的热点, 因此, 本文将含银钛合金的抗菌性能研究为重点进行详细论述。

## 关键词

钛合金, 抗菌性能, 生物相容性, 纳米银颗粒

# Research Progress on Antibacterial Properties of Silver-Containing Titanium Alloys

Yong Shen<sup>1</sup>, Shizhang Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Orthopedics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Titanium alloys are widely used in several clinical research directions including orthopedics for their excellent properties, and with the further improvement of the overall performance of titanium alloy materials, it makes titanium alloy endophyte-associated infections an urgent problem.

\*通讯作者。

**Clinical treatment of endophyte-associated infections usually has a lag, so titanium alloys are given certain antimicrobial properties to prevent the invasion of free bacteria, adhesion to avoid the occurrence of infection. The addition of silver as an antimicrobial metal to make titanium alloys with antimicrobial properties is a hot topic of research, therefore, this paper will focus on the antimicrobial properties of silver-containing titanium alloys for detailed discussion.**

## Keywords

**Titanium Alloy, Antibacterial Properties, Biocompatibility, Silver Nanoparticles**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

钛(Ti)合金材料以其优异的力学性能、良好的生物相容性等特点被广泛应用于包括骨科、口腔科、血管外科等多个临床科室[1]。钛的生物惰性既可以避免在复杂多变的人体环境发生反应进而破坏其完整性,而且钛不易被磁化的特性也可在植入人体后进行核磁共振检查[2]。就骨科而言,克氏针、接骨板、螺钉、关节假体等一大批内植物皆以纯钛、Ti6Al4V 等为基本材料所制备[3]。但是,随着植入物应用的越来越多,相应的并发症也逐渐显现出来,如材料强度不足造成的断板、断钉,材料与骨骼弹性模量的不匹配发生“应力屏蔽”造成的假体周围骨折等[4]。为解决钛合金材料自身的不足,以我国 Ti-25Nb-3Zr-3Sn-2Mo (TLM)、Ti-24Nb-4Zr-8Sn (Ti2448)合金为代表的新型  $\beta$  型钛合金不仅提升了强度、降低钛合金的弹性模量,而且去除了 Al、V 对人体不利的元素[5] [6]。然而,一直困扰骨科医生的内植物感染问题却始终无法得到良好的解决。虽然通过严格无菌的手术操作、及时足量预防性抗生素的使用、感染指标的适时检测,但有关内植物感染的病例仍时有发生。当内植物感染相应症状出现时材料表面多已形成细菌生物膜,全身抗生素的使用在局部是否能有效地杀伤细菌尚不确定,而反复多次抗生素的使用还易滋生耐药菌株。内植物感染的发生会对患者及家属造成巨大的身体、心理压力和经济负担,据统计感染治疗的费用约是非感染患者费用的 4.8 倍,约 73,500 人民币[7]。一旦感染难以控制,内植物取出则成为必然,这也标志着手术的失败[8] [9]。因此,如何尽可能地避免感染的发生是目前需要进一步探索的,而使得钛合金材料自身具备一定的抗菌性能是目前研究的热点方向。

## 2. 细菌生物膜的形成

内植物的感染与皮肤及周围组织的损伤造成的保护屏障受损、坏死组织未彻底清除、局部血液循环的障碍、不规范的医疗操作等危险因素有关,一种或多种危险因素的存在给入侵的细菌带来了可乘之机。游离的细菌微生物多数会被彻底的清创、抗生素的应用清除,少数的细菌躲过层层围追堵截入侵并粘附于内植物、骨或者周围组织。一旦细菌未被及时杀灭进而完成定植、生长、繁殖,随着菌落的形成、细菌内外毒素的释放并产生大量的细胞外基质,菌落的群集感应通道及营养通道进一步形成,表面覆盖着细胞外基质以及内部存在休眠细菌的菌落相互连接形成具有三维结构的细菌生物膜[10] [11] [12]。此时细菌的大量繁殖、炎性介质的生成、毒素的入血才会产生明显局部或者全身的临床表现,但如“盔甲”般的细菌生物膜可以帮助内部的细菌抵挡抗生素、免疫的猛烈攻击,而且还可以向周围播散细菌或者菌落从而引起更大、更广的感染。因此预防内植物感染的关键在于预防细菌生物膜的形成,但在细菌生物膜形

成的早期临床症状轻微甚至不会出现症状, 所以杀灭游离细菌防止其粘附、定植为内植物周围创造一个无菌环境十分重要[13]。

### 3. 银(Ag)的抗菌机制

银作为具有抗菌能力的金属元素自古以来就被人们所熟知, 而为了赋予钛合金材料抗菌性能在其中加入银元素是理论可行的。银的抗菌机制比较复杂而且存在一定的争议, 目前受到认可: ① 细菌细胞膜表面带有负电荷, 银离子带有的正电荷通过库仑引力牢固的贴附与细菌表面进而影响细菌活动及生产功能; ② 银离子穿透细胞壁, 造成胞内物质的泄露使得细菌失去活性; ③ 银离子进入胞内产生的活性氧自由基具备很强的氧化还原能力, 影响细菌的增殖能力, 对细菌造成杀伤; ④ 银离子可与细菌的 DNA 相结合影响 DNA 的复制, 阻断细菌呼吸链电子的传递减少能量的产生使细菌失活; ⑤ 银离子可与细菌内部巯基等一些基团相结合, 造成关键蛋白的变性, 影响细菌的正常代谢及分裂繁殖能力[14]。

### 4. 钛基银合金

钛合金广泛的应用使得之前未被重视的问题逐渐暴露出来, 而在对钛更加深入的认识、制备工艺更加细致的完善、失败病例更加认真的总结的基础上, 钛合金材料在植入体内后与人体骨骼的匹配程度也越来越高。目前, 为良好的解决内植物相关感染这一问题, 使钛合金自身具备一定的抗菌性能成为引人注目的解决办法, 而添加具备抗菌能力的银元素使这种设想成为可能。

钛基银合金中随着添加银元素质量的提升, 抗菌性能也随之提升, Shi 等认为  $Ti_2Ag$  颗粒与银离子均具有灭菌能力, 但前者作用更强[15]。Lei 等通过金属粉末烧结法制备的钛银合金并进行氢氟酸、硝酸进行蚀刻, 结果表明在不影响合金生物相容性的前提下可  $Ti-3Ag$ 、 $Ti-5Ag$  可对金黄色葡萄球菌产生持续 30 天的杀伤作用[16]。Lee 等发现  $Ti-2Ag$  在 4 周后溶液中银离子浓度可保持在  $3.5 \mu g/L$  并对细菌进行杀伤, 动物体内实验则表明  $Ti-2Ag$  显示出与骨膜、软组织良好的生物相容性, 而且使用  $Ti-2Ag$  板进行骨折固定发生断板率低于纯钛板[17]。Nakajo 等采取真空熔炼技术制备的  $Ti-20Ag$  合金及  $Ti-25Ag$  合金可以显著降低合金明显降低了变形链球菌的数量, 抑制细菌生物膜的形成[18]。Maharubin 等通过激光 3D 打印制备的钛银合金显示出了对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌抑制、杀灭作用, 而且对并不会对人骨肉瘤细胞产生毒性[19]。银含量的提升可能会导致合金细胞毒性的出现, 为了更好的平衡钛银合金抗菌性能和生物相容性, Anna 等发现银含量从 7%至 18%的范围内均可降低细菌数量从而避免细菌生物膜的形成, 虽然多个指标表明对成骨细胞的活性有影响, 但仍在可接受的范围内[20]。同样为了避免细胞毒性的出现 Togawa 等在钛银合金中加入了铜(Cu)元素, 铜有着与银类似的抗菌机制, 两种元素的协同抗菌不仅可以提升抗菌效率, 还可以避免单种金属离子浓度的超载而引发的细胞毒性[21]。Rashid 等也证明了钛银铜三元合金不仅可以保证抗菌效率, 而且银、铜都作为钛  $\beta$  相的稳定元素还可以增强合金的强度同时降低弹性模量[22][23]。

钛基银合金具有制备工艺成熟、加工便捷等优势, 但随着钛合金各方面性能的优化, 银元素的加入势必会影响合金微观结构的改变进而造成机械性能的波动。因此, 明确银对合金的影响并进一步平衡钛基银合金的抗菌性能、生物相容性及机械性能才是着重研究的方向。

### 5. 钛合金的含银表面改性

表面改性技术是采用物理、化学等方式来改变材料表面化学成份或者组织结构等以达到赋予其表面新性能的目的。由于这项技术本身并不影响材料原有的性能, 因此比较适用于具有单项性能存在明显短板但其他性能良好的材料。就目前的发展趋势, 整体性能越来越优化的新型钛合金材料被研发、制备、

测试, 逐渐弥补了既往钛合金材料存在的一些缺陷, 而且伴随着性能的进一步改善, 钛合金材料适用的范围以及使用的频率也在提高, 使得钛合金内植物相关感染成为亟待解决的问题。内植物相关感染重点在防而不在治, 因此赋予钛合金一定的抗菌性能被逐渐的研究, 同时为了保持钛合金自身所具备的力学及生物学性能, 选择表面改性技术是一个合适的选择。银作为良好的抗菌金属, 通过银涂层或者纳米颗粒的形式负载于钛合金的表面使其获得抗菌性能在近些年主要的研究方向, 其中以微弧氧化法、电/化学沉积法等作为表面改性的技术最为普遍。

### 5.1. 微弧氧化法

微弧氧化法主要依靠电解液与电参数进行匹配调节, 利用弧光放电产生的瞬时高温、高压在合金表面形成以基材为主的氧化物涂层及纳米管, 将其浸渍于含银的电解液中以加载纳米银颗粒来获取抗菌性能。

通过浸渍法在 Ti6Al4V 进行羟基磷灰石和纳米银颗粒的表面改性不仅可以促进细胞长入及成骨分化, 而且纳米银颗粒也会对意图入侵的细菌进行杀伤[24] [25]。Yu 等通过微弧氧化的电压来调整纳米银的含量和涂层的微观形态, 将小于 100 nm 的纳米银颗粒通过浸渍负载于钛合金表面的氧化钛微管壁及钙、磷涂层中, 这种纳米银涂层同样表现出长时间的抗菌能力且不会产生细胞毒性[26]。Zhang 等将锶(Sr)和银加载入钛合金表面的微管中, 锶的加入为促进成骨细胞分化并抑制破骨细胞的活性, 结合锶的存在当银的添加量为 0.58%时表现出良好的抗菌效果且生物相容性良好, 但当银含量为 1.29%时早期的突释现象可对 MC3T3-E1 细胞造成损伤[27]。与其他策略控释纳米银颗粒不同, 锶通过促进新骨形成抑制骨吸收的双重作用可以缓解过量的银蓄积对细胞产生毒性作用[28]。同样为避免纳米银颗粒过快的释放、过度蓄积对人体造成损伤, Putra 等在钛合金表面装载纳米银及纳米铁颗粒, 两者的协同作用可以在纳米银颗粒浓度降低三倍后依然长期有效的抗菌[29]。而采取装载纳米银和纳米铜颗粒的 Ti6Al4V 通过两者的协同杀菌作用不仅显著降低了纳米银颗粒的含量, 而且良好的抗菌效果至少可以维持 28 天以上, 但细胞活性指标提示并未出现明显的细胞毒性[30]。Zhang 等通过微弧氧化法将制备纯钛表面的纳米管用以装载纳米银颗粒, 并采用涂覆聚多巴胺涂层稳定、缓释纳米银颗粒, 结果表明释放的纳米银颗粒仍可显著抑制金黄色葡萄球菌存活, 同时并不会对 MC3T3-E1 细胞造成影响[31]。通过聚多巴胺的粘性可在钛合金表面进行聚赖氨酸-阿拉伯胶等逐层组装, 纳米银颗粒的缓释可明显改善材料的生物相容性而且将有效抗菌周期延长至 3 周[32]。Gao 等同样制备了聚多巴胺-纳米银颗粒涂层, 并认为聚多巴胺不仅可以增加纳米银颗粒的负载还可以控制纳米银颗粒释放速率, 使其达到抗菌性能和生物学相容性的平衡[33]。为进一步避免银过快的释放造成明显的细胞毒性, 部分研究者认为通过层层自组装技术通过涂覆多层生物功能涂层来达到减缓纳米银颗粒的释放以此维持材料良好的生物相容性。Zhang 等采取层层自组装技术将壳聚糖-海藻酸二醛涂层涂覆于负载纳米银颗粒的钛合金表面, 涂层之间依靠 Schiff 键之间的静电相互作用和共价相互作用得以稳固, 涂覆壳聚糖-海藻酸二醛涂层的钛合金通过减缓银颗粒的释放改善了钛合金的生物相容性, 同时抗菌实验表明涂层并不影响整体的抗菌功能[34]。Zhong 等同样对钛合金表面进行壳聚糖-透明质酸涂层进行层层自组装以达到对纳米银颗粒的缓释, 实验表明合金在 4 天内可以 100%杀灭游离细菌, 在 14 天后抗菌率仍能维持 90%左右且并无明显细胞毒性[35]。

显然, 通过浸渍法将微弧氧化制备钛合金表面的纳米管作为银纳米颗粒的载体展现出强大的抗菌性能, 但是抗菌性能与生物相容性进行良好的平衡才是目前较为关注的。研究者采用调节含银电解液的浓度、生物多功能涂层粘附、稳定以缓释颗粒的释放、添加其他抗菌金属的协同抗菌性、负载诱导细胞成骨分化等策略无一不是为了满足这一条件。同时, 如何保持钛合金表面纳米管的稳定仍需要进一步研究, 因为作为内植物-骨-组织界面的接触面, 需要稳定且坚固的纳米管提供一定的机械支持又要保证颗粒

的正常装载以及释放。

## 5.2. 电泳/化学气相沉积法

电泳沉积法是指在稳定的悬浮液中通过直流电的作用将带电荷涂料粒子移动到阴极并阴极表面产生的碱性作用形成不溶解物从而沉积于材料表面。化学气相沉积是将气态或者蒸汽状态的化学物质发生反应并以原子状态沉积在适当位置的底衬上, 从而形成所需要的固态薄膜或者涂层。

Cores 等采取电泳沉积法在钛合金表面涂覆壳聚糖-纳米银颗粒涂层, 将其植入骨感染模型中可明显减少细菌数量、减轻感染症状, 但生物相容性实验表明纳米银颗粒会对骨骼及自身免疫细胞杀灭细菌造成负面影响[36]。Furko 等同样通过电泳沉积法于 Ti6Al4V 表面加载含有磷化钙的纳米银、锌颗粒涂层使其具有一定的抗菌性能的同时又能促进成骨细胞分化, 而且研究发现这类涂层具备良好的耐腐蚀性[37]。Pruchova 等采取浸渍及电泳沉积将纳米银颗粒装载于钛合金表面的纳米管内, 通过前者负载的银颗粒更早更快的释放, 而后者由于电化学反应产生的银锚定作用可以延缓银颗粒的释放, 两者结合既可以避免银蓄积带来的细胞毒性又可以达到长期抗菌的效果[38]。相对于电泳沉积容易造成涂层颗粒分布不均、涂层较薄、费用较大的缺点, 化学气相沉积可以增加涂层的厚度, 而且沉积物对底衬材料有较好的粘附性, 晶粒的大小容易控制且经济实惠。Radtake 等采用化学气相沉积法将纳米银颗粒沉积于微弧氧化产生的 Ti6Al4V 表面的纳米管内, 并通过分析发现 0.6% 含量的纳米银颗粒既有良好的抗菌性能又不会产生明显的细胞毒性[39]。不同的电压可以通过微弧氧化产生直径分布不同的纳米管, 分别采用 5 V、10 V、20 V 的电压制备钛合金纳米管装载纳米银颗粒发现 35 天后银浓度约在 0.44~0.77 pm, 研究表明这种水平的银浓度不会产生细胞毒性[40]。Cabal 等将纳米银颗粒沉积在钛合金表面的钠钙玻璃涂层, 相较于无涂层的钛合金可以减少 99.7% 的厌氧菌, 而且钠钙玻璃涂层可以避免纳米银颗粒的聚集并控制其持续释放以达到长期有效抗菌的效果[41]。Sahal 等认为相较于聚苯乙烯涂层的纳米银颗粒, 玻璃涂层具有更强的细菌生物膜抑制作用, 数据表明玻璃涂层表面的 32 nm 厚纳米银颗粒涂层可将奇异假单胞菌的细菌生物膜形成数量降低 88.1%, 光滑假单胞菌的细菌生物膜形成数量降低 20.9%, 这一研究结果也符合 Cabal 等的研究[6]。

电泳/化学气相沉积本质上还是采用电化学反应的方法将纳米银颗粒加载于钛合金表面或其表面的涂层, 对银的锚定作用强于浸渍的简单粘附、装载, 但控制纳米银颗粒的释放并保持长期的抗菌效果仍需要进一步的研究。

## 6 总结与展望

总而言之, 随着对钛合金更加深入的研究, 钛合金的整体性能得到了进一步的提升, 这就使得内植物相关感染问题愈来愈受到重视。为了在早期避免游离细菌的入侵、粘附, 赋予钛合金一定的抗菌性能是目前研究的重要方向。采用添加抗菌金属的策略使钛合金具备抗菌性能在目前研究较为普遍, 其中最常见抗菌金属为银、铜、锌等, 本文通过对抗菌金属银赋予钛合金抗菌性能进行了总结。研究表明, 无论是采用直接制备钛基银合金还是进行钛合金含银表面改性都表现出良好的抗菌性能, 但是当银浓度蓄积超过阈值会影响钛合金的生物相容性, 因此如何调整银的含量、控释银的释放速度以平衡抗菌性能与生物相容性仍需进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Zhang, Y., Chu, K., He, S., *et al.* (2020) Fabrication of High Strength, Antibacterial and Biocompatible Ti-5Mo-5Ag Alloy for Medical and Surgical Implant Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **106**, Article ID: 110165. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110165>

- [2] Perren, S.M., Regazzoni, P. and Fernandez, A.A. (2017) How to Choose between the Implant Materials Steel and Titanium in Orthopedic Trauma Surgery: Part 2-Biological Aspects. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca*, **84**, 85-90.
- [3] Kaur, M. and Singh, K. (2019) Review on Titanium and Titanium Based Alloys as Biomaterials for Orthopaedic Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **102**, 844-862. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.064>
- [4] Zhang, Y., Wang, J., Wang, P., et al. (2013) Low Elastic Modulus Contributes to the Osteointegration of Titanium Alloy Plug. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **101**, 584-590. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32860>
- [5] Wang, L., Zhou, W., Yu, Z., et al. (2021) An *in Vitro* Evaluation of the Hierarchical Micro/Nanoporous Structure of a Ti3Zr2Sn3Mo25Nb Alloy after Surface Dealloying. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 15017-15030. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c02140>
- [6] Sahal, G., Nasser, B., Bilkay, I.S. and Piskin, E. (2015) Anti-Biofilm Effect of Nanometer Scale Silver (NmSAg) Coatings on Glass and Polystyrene Surfaces against *P. Mirabilis*, *C. Glabrata* and *C. Tropicalis* Strains. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, **13**, 351-355. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000248>
- [7] Jiang, N., Wang, B.-W., Chai, Y.-M., et al. (2019) Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Infection after Fracture Fixation. *Injury*, **50**, 1952-1958. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.08.002>
- [8] Zhu, C., He, N., Cheng, T., et al. (2013) Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction Enhances Human  $\beta$ -Defensin 3 Activity against Antibiotic-Resistant *Staphylococcus* Biofilms. *Inflammation*, **36**, 983-996. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9630-2>
- [9] Wang, R., Shi, M., Xu, F., et al. (2020) Graphdiyne-Modified TiO<sub>2</sub> Nanofibers With Osteoinductive and Enhanced Photocatalytic Antibacterial Activities to Prevent Implant Infection. *Nature Communications*, **11**, Article No. 4465. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18267-1>
- [10] Flemming, H.-C., Wingender, J., Szewzyk, U., et al. Biofilms: An Emergent Form of Bacterial Life. *Nature Reviews Microbiology*, **14**, 563-575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
- [11] Høiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S. and Ciofu, O. (2010) Antibiotic Resistance of Bacterial Biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **35**, 322-332. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
- [12] Koo, H., Allan, R.N., Howlin, R.P., Stoodley, P. and Hall-Stoodley, L. (2017) Targeting Microbial Biofilms: Current and Prospective Therapeutic Strategies. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 740-755. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.99>
- [13] Chopra, D., Gulati, K. and Ivanovski, S. (2021) Understanding and Optimizing the Antibacterial Functions of Anodized Nano-Engineered Titanium Implants. *Acta Biomaterialia*, **127**, 80-101. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.027>
- [14] Zhang, D., Liu, Y., Liu, Z. and Wang, Q. (2020) Advances in Antibacterial Functionalized Coatings on Mg and Its Alloys for Medical Use—A Review. *Coatings*, **10**, Article No. 828. <https://doi.org/10.3390/coatings10090828>
- [15] Shi, A., Zhu, C., Fu, S., et al. (2020) What Controls the Antibacterial Activity of Ti-Ag Alloy, Ag Ion or Ti<sub>2</sub>Ag Particles? *Materials Science and Engineering: C*, **109**, Article ID: 110548. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110548>
- [16] Lei, Z., Zhang, H., Zhang, E., et al. (2018) Antibacterial Activities and Biocompatibilities of Ti-Ag Alloys Prepared by Spark Plasma Sintering and Acid Etching. *Materials Science and Engineering: C*, **92**, 121-131. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.024>
- [17] Lee, J.H., Kwon, J.S., Moon, S.K., et al. (2016) Titanium-Silver Alloy Miniplates for Mandibular Fixation: In Vitro and In Vivo Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **74**, 1622.e1-1622.e12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.04.010>
- [18] Nakajo, K., Takahashi, M., Kikuchi, M., et al. (2014) Inhibitory Effect of Ti-Ag Alloy on Artificial Biofilm Formation. *Dental Materials Journal*, **33**, 389-393. <https://doi.org/10.4012/dmj.2013-334>
- [19] Maharubin, S., Hu, Y., Sooriyaarachchi, D., Cong, W. and Tan, G.Z. (2019) Laser Engineered Net Shaping of Antimicrobial and Biocompatible Titanium-Silver Alloys. *Materials Science and Engineering: C*, **105**, Article ID: 110059. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110059>
- [20] Diez-Escudero, A., Carlsson, E., Andersson, B., Järhult, J.D. and Hailer, N.P. (2022) Trabecular Titanium for Orthopedic Applications: Balancing Antimicrobial with Osteoconductive Properties by Varying Silver Contents. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 41751-41763. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c11139>
- [21] Togawa, G., Takahashi, M., Tada, H. and Takada, Y. (2022) Development of Ternary Ti-Ag-Cu Alloys with Excellent Mechanical Properties and Antibiofilm Activity. *Materials*, **15**, Article No. 9011. <https://doi.org/10.3390/ma15249011>
- [22] Rashid, S., Sebastiani, M., Mughal, M.Z., et al. (2021) Influence of the Silver Content on Mechanical Properties of Ti-Cu-Ag Thin Films. *Nanomaterials*, **11**, Article No. 435. <https://doi.org/10.3390/nano11020435>

- [23] Kikuchi, M., Takahashi, M. and Okuno, O. (2006) Elastic Moduli of Cast Ti-Au, Ti-Ag, and Ti-Cu Alloys. *Dental Materials*, **22**, 641-646. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.05.015>
- [24] Sobolev, A., Valkov, A., Kossenko, A., et al. (2019) Bioactive Coating on Ti Alloy with High Osseointegration and Antibacterial Ag Nanoparticles. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **11**, 39534-39544. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b13849>
- [25] Li, B., Hao, J., Min, Y., et al. (2015) Biological Properties of Nanostructured Ti Incorporated with Ca, P and Ag by Electrochemical Method. *Materials Science and Engineering: C*, **51**, 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.02.036>
- [26] Yu, S., Guo, D., Han, J., et al. (2020) Enhancing Antibacterial Performance and Biocompatibility of Pure Titanium by a Two-Step Electrochemical Surface Coating. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 44433-44446. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c10032>
- [27] Zhang, Y.-Y., Zhu, Y., Lu, D.-Z., et al. (2021) Evaluation of Osteogenic and Antibacterial Properties of Strontium/Silver-Containing Porous TiO<sub>2</sub> Coatings Prepared by Micro-Arc Oxidation. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **109**, 505-516. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34719>
- [28] He, X., Zhang, X., Bai, L., et al. (2016) Antibacterial Ability and Osteogenic Activity of Porous Sr/Ag-Containing TiO<sub>2</sub> Coatings. *Biomedical Materials*, **11**, Article ID: 045008. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/11/4/045008>
- [29] Putra, N.E., Leeftang, M.A., Ducret, V., et al. (2022) Preventing Antibiotic-Resistant Infections: Additively Manufactured Porous Ti6Al4V Biofunctionalized with Ag and Fe Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 13239. <https://doi.org/10.3390/ijms232113239>
- [30] van Hengel, I.A.J., Tierolf, M., Valerio, V.P.M., et al. (2020) Self-Defending Additively Manufactured Bone Implants Bearing Silver and Copper Nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry B*, **8**, 1589-1602. <https://doi.org/10.1039/C9TB02434D>
- [31] Zhang, Y., Dong, C., Yang, S., et al. (2018) Enhanced Silver Loaded Antibacterial Titanium Implant Coating With Novel Hierarchical Effect. *Journal of Biomaterials Applications*, **32**, 1289-1299. <https://doi.org/10.1177/0885328218755538>
- [32] Zhang, Y., Wang, F., Huang, Q., et al. (2020) Layer-by-Layer Immobilizing of Polydopamine-Assisted ε-Polylysine and Gum Arabic on Titanium: Tailoring of Antibacterial and Osteogenic Properties. *Materials Science and Engineering: C*, **110**, Article ID: 110690. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110690>
- [33] Gao, C., Cheng, H., Xu, N., et al. (2019) Poly(dopamine) and Ag Nanoparticle-Loaded TiO<sub>2</sub> Nanotubes With Optimized Antibacterial and ROS-Scavenging Bioactivities. *Nanomedicine*, **14**, 803-818. <https://doi.org/10.2217/nmm-2018-0131>
- [34] Yuan, Z., Liu, P., Hao, Y., Ding, Y. and Cai, K. (2018) Construction of Ag-Incorporated Coating on Ti Substrates for Inhibited Bacterial Growth and Enhanced Osteoblast Response. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **171**, 597-605. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.07.064>
- [35] Zhong, X., Song, Y., Yang, P., et al. (2016) Titanium Surface Priming with Phase-Transited Lysozyme to Establish a Silver Nanoparticle-Loaded Chitosan/Hyaluronic Acid Antibacterial Multilayer via Layer-by-Layer Self-Assembly. *PLOS ONE*, **11**, e0146957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146957>
- [36] Croes, M., Bakhshandeh, S., van Hengel, I.A.J., et al. (2018) Antibacterial and Immunogenic Behavior of Silver Coatings on Additively Manufactured Porous Titanium. *Acta Biomaterialia*, **81**, 315-327. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.09.051>
- [37] Furko, M., Jiang, Y., Wilkins, T.A. and Balázs, C. (2016) Electrochemical and Morphological Investigation of Silver and Zinc Modified Calcium Phosphate Bioceramic Coatings on Metallic Implant Materials. *Materials Science and Engineering: C*, **62**, 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.01.060>
- [38] Pruchova, E., Kosova, M., Fojt, J., et al. (2019) A Two-Phase Gradual Silver Release Mechanism from a Nanostructured TiAlV Surface as a Possible Antibacterial Modification in Implants. *Bioelectrochemistry*, **127**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2019.01.003>
- [39] Radtke, A., Grodzicka, M., Ehlert, M., et al. (2019) "To Be Microbiocidal and Not to Be Cytotoxic at the Same Time..."—Silver Nanoparticles and Their Main Role on the Surface of Titanium Alloy Implants. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 334. <https://doi.org/10.3390/jcm8030334>
- [40] Radtke, A., Grodzicka, M., Ehlert, M., et al. (2018) Studies on Silver Ions Releasing Processes and Mechanical Properties of Surface-Modified Titanium Alloy Implants. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3962. <https://doi.org/10.3390/ijms19123962>
- [41] Cabal, B., Cafini, F., Esteban-Tejeda, L., et al. (2012) Inhibitory Effect on *in Vitro Streptococcus oralis* Biofilm of a Soda-Lime Glass Containing Silver Nanoparticles Coating on Titanium Alloy. *PLOS ONE*, **7**, e42393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042393>