

宁波  
NINGBO

# 医疗器械前沿

浙内准字B156号

2023年

第1期

总第16期

**编印单位:** 宁波市医疗器械行业协会

**支持单位:** 宁波市医疗器械专家委员会  
宁波市医学会医学工程分会  
中国科学院宁波工业技术研究院  
慈溪生物医学工程研究所  
浙江药科职业大学医疗器械研究所  
“内部资料，免费交流”



准印证号：浙内准字B156号  
印刷单位：宁波欣欣合力印务有限公司  
出刊日期：2023年3月  
“内部资料，免费交流”  
印数：300本  
发送范围：宁波市医疗器械行业协会会员



# 宁波市

## 医疗器械行业协会简介

宁波市医疗器械行业协会（以下简称“协会”），英文名称：NINGBO ASSOCIATION FOR MEDICAL DEVICE INDUSTRY,缩写NBAMDI。协会成立于2000年1月，是经宁波市民政局依法登记注册的宁波市内医疗器械(康复辅助器具)生产经营企业、医疗机构及相关大专院校、科研机构、检验机构等企事业单位自愿参加的社会团体。协会拥有个人会员、单位会员、团体会员近200家，会员覆盖近500家涉及医疗器械生产、经营和使用的企事业单位。

协会是市级医疗器械行业代表性组织，是联系医疗器械企事业单位与政府之间的桥梁和纽带。协会的主要职责职能包括：制订并执行行规行约，协调、规范和监督本行业经营行为，维护行业信誉；为会员服务，反映会员愿望和诉求，维护行业的合法权益；协助政府制订和实施行业规划、产业发展、监督管理等政策法规。

协会下设秘书处和医疗器械专家委员会，秘书处为协会的日常办事机构，医疗器械专家委员会为医疗器械专业咨询机构。协会有官方网站、微信公众号、内部专刊和通讯。秘书处有专职工作人员6名。秘书处具体负责为企业提供政策、法律、法规、技术等咨询服务，传达贯彻政府的方针、政策和法令，监督和规范行业行为。秘书处秉承为会员提供全方位服务、促进行业健康发展的宗旨，实施靠前服务、优质服务、增值服务，创新服务的工作方针，积极开展包括技术咨询、专业培训、注册产品技术要求和资料编写、质量管理体系资料的编写，国内外医博会组团、组织协调国际技术产业交流合作、组织人才招聘、承接政府转包项目、建立并维护政企互动和沟通平台、注册检验指导及附惠服务等各项服务（详见官网服务清单）。

**协会办公地址：**宁波市鄞州区海晏北路800号（雷迪森酒店）525室

**协会官网地址：**www.nbamdi.com

**公众微信号：**nbamdi

**联系电话：**0574-27720688 27720689

**传 真：**0574-27720691

# CONTENTS / 目录

### 产业发展纵览

02/ 2023年中国体外诊断行业企业市场现状及竞争格局分析 目前企业总数超过1.7万家

### 行业发展动态

05/ 宁波医械展新风采，科技创新有干货——  
我会成功举办宁波医疗器械科技创新暨科技成果交流会

### 医械科研进展

08/ 一种轻量级ViT神经网络用于COVID-19肺部X光图像分类  
16/ 生物医用镁合金表面改性涂层的研究进展

### 行业政策信息

24/ 国家药监局关于成立医疗器械可靠性与维修性标准化技术归口单位的公告

### 法律法规解读

25/ 《关于GB 9706.1-2020及配套并列标准、专用标准实施有关工作的通告》解读

### 器械安全警戒

28/ 血液透析尿素清除率计算软件获批上市

28/ 混合闭环胰岛素输注系统获批上市

28/ 第三款国产ECMO产品获批上市

# 2023年中国体外诊断行业企业市场现状及竞争格局分析 目前企业总数超过1.7万家

**行业主要上市企业：**利德曼(300289)、达安基因(002030)、迪安诊断(300244)、\*ST科华(002022)等。

**本文核心数据：**中国体外诊断行业企业数量、中国体外诊断行业企业区域分布、中国体外诊断行业企业投融资、中国体外诊断行业风险分布。

**全文统计口径说明：**1)上述数据均来源于中国企业数据库-企查查，存在一定的统计误差。2)搜索相关关键词为“体外诊断”；3)企业筛选逻辑为：企业的名称、产品服务和经营范围中包含了“体外诊断”的企业。4)统计时间截至2023年1月13日。5)由于中国企业数据库与全球企业数据库不同，存在一定的统计误差；6)若有特殊统计口径会在图表下方备注。

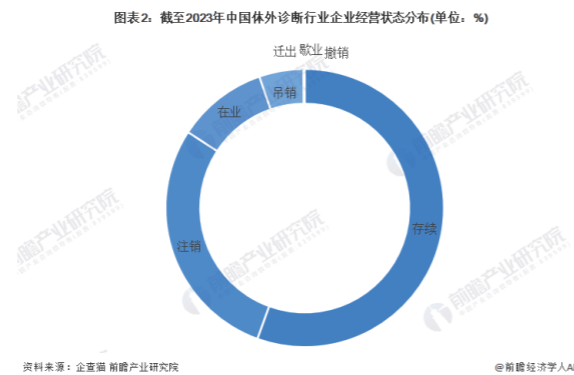
## 1、中国体外诊断行业企业在2018年注册火爆

根据中国企业数据库企查查，目前中国体外诊断行业的主要企业共有17134家，其中以2018年为主要注册热潮，2018年全国体外诊断注册企业数量达1520家；2022年，全国体外诊断注册企业数量为42家，同比下降269家。



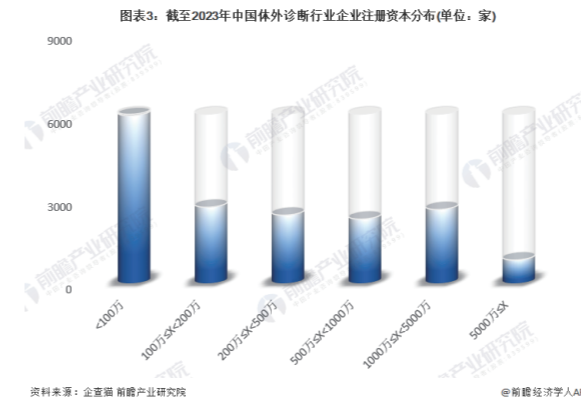
## 2、中国体外诊断行业存续和在业企业占比超65%

根据中国企业数据库企查查，目前中国体外诊断行业的存续企业9514家，占总企业数的55.53%；在业企业数量达1804家，占比为10.53%；注销企业数量占总企业数的28.66%，吊销企业数量占总企业数的5.14%。整体来看，中国体外诊断行业存续和在业企业数量占比超65%，行业整体发展较为健康。



## 3、中国体外诊断行业企业注册资本在500万元以上的占比仅为34%

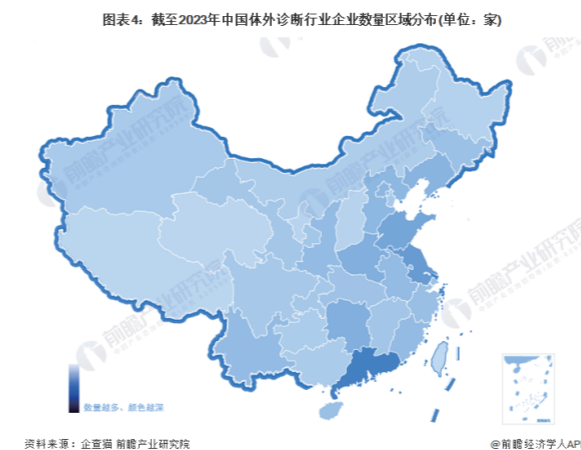
从注册资本来看，目前中国体外诊断行业企业注册资本主要分布在100万元以下，相关企业数量为6072家；其次为注册资本在100万元至200万元之间的企业，相关企业数量为2755家。从整体来看，中国体外诊断行业企业注册资本在500万以上的占比比较低，仅为34%。



注：已将以美元和港元的注册资本转换为人民币

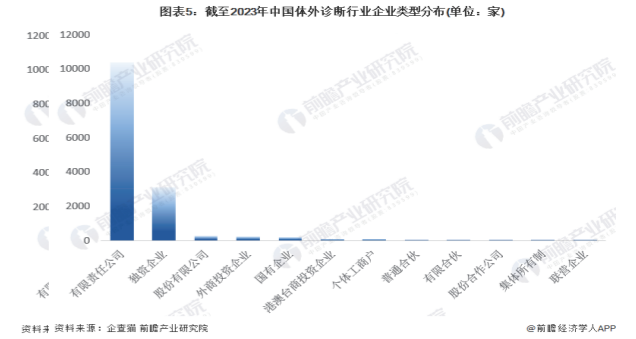
## 4、中国体外诊断行业企业主要注册在广东地区

从区域分布来看，目前中国体外诊断行业企业主要分布在广东地区，截至2023年1月13日，广东省共有体外诊断行业企业数2158家，占全国体外诊断行业企业数量的12.59%。



## 5、中国体外诊断行业企业主要为有限责任公司和独资企业

从体外诊断行业企业类型来看，目前我国体外诊断行业存续/在业的企业主要以有限责任公司和独资企业为主，截至2023年1月13日，有限责任公司共有10381家，占比为91.39%；独资企业共有3087家，占比为27.18%。



注：1)上述企业为存续和在业企业；2)上述统计未剔除重复值，同一个企业可以同时为有限责任公司和独资企业。

## 6、中国体外诊断行业企业融资以战略融资和A轮融资为主

我国体外诊断行业企业融资以战略融资和A轮融资为主，根据中国企业数据库企查查，截至2023年1月13日，共有91家企业进行战略融资、88家企业进行A轮融资、40家企业进行种子轮/天使轮融资、31家企业进行B轮融资、14家企业进行定向增发、11家企业进行C轮融资。

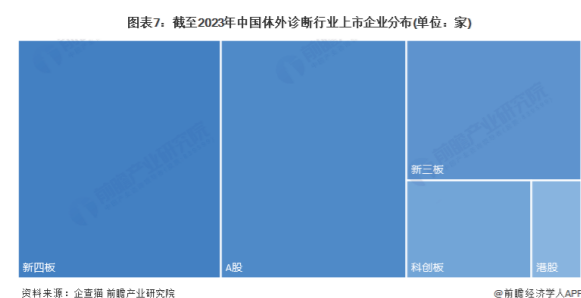


注：上述企业为存续和在业的企业。



7、中国体外诊断行业企业主要以新四板挂牌和A股上市为主

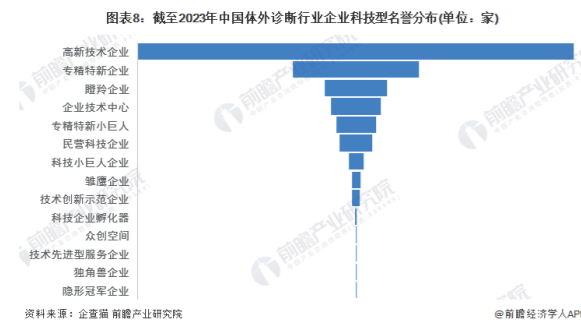
从体外诊断行业企业上市情况来看，目前中国体外诊断行业存续/在业的企业中有164家为上市企业，上市率为1.44%。整体来看，我国体外诊断行业上市企业主要以新四板挂牌和A股上市为主，新四板挂牌企业共有59家、A股上市企业共有54家。



注：上述企业为存续和在业的企业

8、中国体外诊断行业企业中高新技术企业数量较多

从企业科技型名誉分布情况来看，目前中国体外诊断行业存续/在业的企业中，共有各类科技型企业近1500家，其中，有873家企业获得高新技术企业称号，254家企业为专精特新企业。

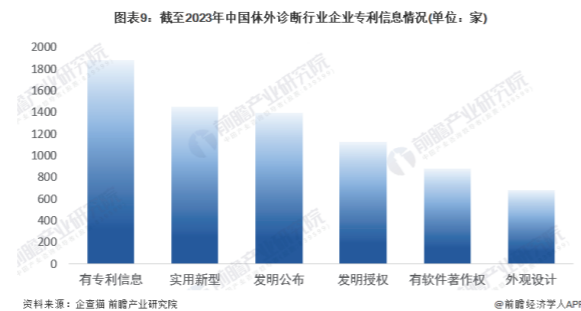


注：上述企业为存续和在业的企业；  
2)上述统计未剔除重复值，同一个企业可以同为科技型中小企业和专精特新企业。

9、中国体外诊断行业企业中以实用新型专利为主

目前我国体外诊断行业存续和在业的企业中，共1882家企业有专利信息，882家企业有软件著作权。

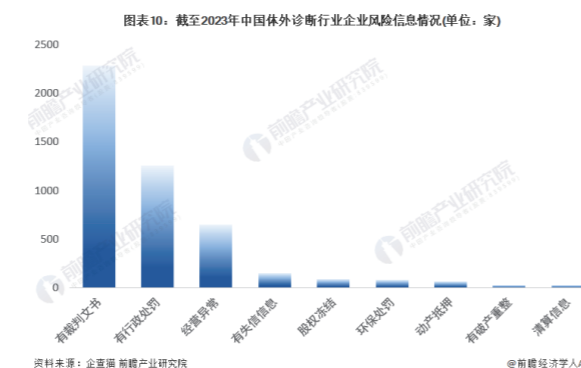
在专利信息中，体外诊断行业企业以实用新型专利为主，申请实用新型专利的企业共有1455家，拥有发明公布的企业共有1397家。



注：上述企业为存续和在业的企业；  
2)上述统计未剔除重复值，同一个企业可以同时拥有多种专利信息和软件著作权。

10、中国体外诊断行业企业中风险信息情况以有裁判文书和有行政处罚为主

根据企查查查询数据显示，截至2023年1月13日，我国体外诊断行业存续和在业的企业中有2280家企业有裁判文书，1257家企业有行政处罚，有648家企业存在经营异常。整体来看，我国体外诊断行业存在经营风险的企业较多，行业经营存在的风险较高。



更多本行业研究分析详见前瞻产业研究院《中国体外诊断（IVD）仪器行业市场前瞻与投资战略规划分析报告》，同时前瞻产业研究院还提供产业大数据、产业研究、产业规划、园区规划、产业招商、产业图谱、产业链咨询、技术咨询、IPO募投可研、IPO业务与技术撰写、IPO工作底稿咨询等解决方案。

## 宁波医械展新风采，科技创新有干货—— 我会成功举办宁波医疗器械科技创新暨科技成果交流会

长期以来宁波医疗器械行业始终保持着低调务实的风格，然而疫情三年为保护我市人民的生命健康，海尔施、美康生物等企业的名字不再让人陌生。随着疫情过去，改革征程再出发，科技创新争朝夕。



3月1日，宁波市医疗器械行业协会受市科技局、市卫健委委托，承办召开宁波市医疗器械科技创新暨科技成果对接交流会。我市105家医疗器械企业、5家医疗机构、4家高校院所，更邀请三位顶级专家为大家指引行业发展趋势，近200位行业精英济济一堂，各展创新成果风采，共谋科技转化之路。



会议现场，省药监局、省医疗器械审评中心和浙江大学医学院有关负责人介绍了“医工信”产学研联动机制、浙江医疗器械现状发展趋势和医疗器械注册审评制度改革影响，来自宁波大学、宁波诺丁汉大学、兵科院宁波分院、慈溪医工所的专家介绍介绍了医学影像、人工智能等医疗器械领域具有转化潜力的最新科研成果。





宁波市第一医院、宁波市第二医院、宁波市医疗中心李惠利医院等五家医疗机构及鑫高益、沈德医疗等五家医疗器械企业携无液氮磁共振系统、国产原创骨科可吸收镁合金锚钉、新一代国产相控“磁波刀”等最新科研成果和硬核创新产品现场推介。



宁波市科技局市二级巡视员倪跃忠参加会议，并发表讲话，倪跃忠表示，近年来，宁波高度重视生物医药产业发展，不断加大医疗器械领域技术创新和新产品研发投入支持力度，牵头承担国家重点研发计划10余项，磁共振成像系统等2个产品获批国家创新医疗器械产品，创建医疗器械产业国家创新平台2家、省级各类创新平台10家。希望通过本次活动，让更多医疗机构、科研机构和企业建立高效精准的对接机制。希望医学临床转化平台、医疗器械临床试验基地与高校及科研创新平台、产业园区建立有序衔接和联动发展机制，形成全产业链长期合作关系。希望推动医研企融合创新，共同开展以问题和需求为导向的联合技

术攻关，攻克一批关键“卡脖子”技术难题，提高创新药械研发效率，为我市打造生命健康科创高地，建设高水平创新型城市赋能添力。

本次会议是我会积极争取，多方联络，为促进医疗器械产业科技创新，推动高质量发展而举办。通过会议我们可以看到宁波医疗器械产业涌现了一批具有国际领先技术水平的创新产品，像鑫高益无液氮磁共振系列产品，其中部分产品属于全球首创。希望我市医疗器械企业积极进取奋发有为，向科技创新要发展动力，不断突破各类瓶颈和障碍，为产业发展为人民幸福做出我们的贡献。

宁波市医疗器械行业协会六届三次会员代表大会成功召开



宁波市医疗器械行业协会六届三次会员代表大会，于2023年3月1日下午在宁波国大雷迪森广场酒店四季一厅举行。



大会由协会秘书长周岩主持，大会出席人数超过应到总人数三分之二以上，会议各项议程符合法律规定，真实有效。



会议首个议程是由会长吴志敏代表协会向大会作协会《2022年工作报告》。报告对我会2022年的工作进行了总结，并向大会报告了2023年协会工作计划。大会对《2022年工作报告》进行了审议并鼓掌通过。

协会工作人员张托宁宣读了协会《2022年财务报告》，报告对协会2022年的各项收支情况向大会进行了说明。协会监事会监事陈焯频向大会作了《2022年监事会工作报告》，围绕对协会工作的监督、对协会收支情况的监督、监事会自身建设情况、2023年监事会工作思路等四大方面进行了汇报。奚盈盈副秘书长宣读了《章程修改说明》。协会工作人员梁文瑜介绍了新申请入会企业情况，7家新会员通过了审议加入了我会，使得我会会员规模达到了210家。

最后宁波信辉科技有限公司和宁波银行以及浙江民泰商业银行的代表，向大会介绍了为我会企业能够提供的各项服务情况。

本次大会是疫情之后，我会的第一次会员代表大会，圆满完成了各项议程。通过本次大会，新老会员汇聚一堂，畅谈未来规划，共谋发展大计，凝聚了人心增进了情谊。宁波医疗器械行业将再接再厉，为人民生命健康事业做出更大的贡献。



# 一种轻量级ViT神经网络用于COVID-19肺部X光图像分类

(梁鹏龙 裘君 胡超)

**摘要:** 新型冠状病毒病(COVID-19)作为一种全球性大流行传染病,已蔓延到了全球许多国家和地区,造成了大量感染和人员伤亡。利用深度学习技术通过肺部X光图像快速诊断和区分阳性患者,对减轻医疗负担具有重要意义。以往的研究主要使用传统的卷积神经网络CNN模型、纯Vision Transformer(简称:ViT)模型或是两者的直接结合,这些模型的参数运算量大,精度不够令人满意。本文介绍了一种轻量级ViT模型MobileViT,该模型在总分类精度、精密性、召回率、F1分数等方面都有较好的表现。该模型体轻量,参数少,推理速度快,对COVID-19类别,所有分类指标都达到了100%。

**关键词:** COVID-19; 肺部X光图像; 轻量化; ViT; MobileViT

## 1 背景

新型冠状病毒病(COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV2)引起的病毒性呼吸道疾病。世界卫生组织于2020年3月11日宣布COVID-19大流行[1]。因此,准确筛查新冠肺炎阳性患者,有效利用有限的资源至关重要。目前常用的检测新冠病毒感染的病毒检测方法有两种:核酸扩增检测(NAAT)[2]和抗原检测[3]。NAAT扫描可靠地检测SARSCoV-2,不太可能返回SARS-CoV-2假阴性结果。

NAAT可以使用多种不同的方法,其中逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)因其高特异性和敏感性[4]而成为COVID-19最首选的检测方法。然而,这种测试是昂贵的,因为它有一个复杂的试剂盒和耗时。RT-PCR检测使用鼻子或喉咙拭子检测SARS-CoV-2,需要经过培训的专业人员根据RT-PCR试剂盒进行RT-PCR检测。RT-PCR需要一个完整的设置,包括训练有素的从业者、实验室和用于检测和分析的RT-PCR机器。

肺部X光检查(CXR)可以替代上述技术,为开发更可持续、更快速、更实用的检测技术提供基础。COVID-19严重影响肺部,导致危重患者肺炎。因此,与健康人的肺部X光片不同,COVID-19患者的肺部会显示一些视觉标记,如毛玻璃混浊或混合毛玻璃混浊,以及混合实变[5]。这些发现可以帮助医生识别患者体内与COVID-19[6]相关的任何感染。CXR的优势在于它的可用性,因为许多医院已经在他们的场所安装了X射线扫描仪,所以他们不需要购买额外的设备。此外,与从患者呼吸干中提取样本的其他技术相比,X射线程序对参与检测的医务人员的危险性较低。此外,医生们推荐CXR作为检测COVID-19的快速可靠的成像工具。

最近的一些工作提出了使用肺部X射线摄影图像作为检测COVID-19阳性病例[7]-[12]的替代方式。虽然已经有大量关于使用深度学习检测COVID的文献,但其中大多数都是基于卷积神经网络[12]-[15]。尽管

CNN功能强大,但由于其特定于图像的归纳偏差,它缺乏对图像的全局理解。最近, Vision transformer[16]提供了一个替代框架,并克服了与卷积归纳偏差相关的问题。

然而,与容易优化并与特定任务网络集成的轻量级CNN不同,ViT是重量级的,更难以优化,需要大量的数据增强和L2正则化以防止过拟合,并且需要昂贵的解码器用于下游任务,特别是小型数据集任务。然而,现有的COVID-19胸片公共数据集由于图像采集困难和医院对患者隐私的保护而缺乏足够的来源。因此,现有的研究一般都是在较小的数据集上进行的,这导致了基于ViT的模型训练的困难。

受此激励,我们引入了CNN和Vision Transformer网络模型的混合轻量级模型,以克服训练用于较小数据集的纯Vision Transformer模型架构的困难,以及CNN固有的缺乏归纳偏差的问题。具体而言,我们的贡献如下:

- 1、将CNN和Vision transformer的轻量级混合模型应用于COVID-19肺部X光图像分类任务。
- 2、对公开的COVID-19胸片数据集进行实验验证,并与其他最先进的模型架构进行对比实验分析,验证所引入模型的有效性。
- 3、我们提供了基于Grad-CAM的解释性驱动、为临床提供了可视化的支撑。

## 2 相关工作

### 2.1 使用肺部X光图像检测COVID-19

COVID-Net[11]利用人机协作设计策略,为肺部X光图像的COVID-19检测量身定制了网络架构。CoroNet[12]使用Xception[18]骨干提取CXR图像特征,并使用多层感知器(MLP)分类头进行分类。Covid-AID[19]微调预训练的CheXNet[20]。参考文献[21]提出

了一种新颖的架构,具有多尺度基于注意力的生成增强和指导,用于训练COVID-19诊断的CNN模型,从基于Resnet-50[22]的特征提取器的中间特征图中计算多尺度注意特征,并与最终特征图相结合,得到预测结果。CHP-Net[24]由三个网络组成:提取双肺区域坐标的边界回归网络,预测差分概率分布的判别器,以及表示潜在肺部位置的定位网络。[26]报道了xViTCOS,这是一种基于Vision Transformer的CT和x射线图像COVID-19检测任务模型。选择ViT-B/16网络作为最合适的训练模型,并获得令人兴奋的实验结果。[27]提出了一种新的多任务ViT,利用从CNN骨干网提取常见CXR发现的低级CXR特征语料库。然后,将骨干网中的嵌入式特征用作通用Transformer模型的语料库,用于COVID-19的诊断和严重程度量化。然而,上述模型都需要大量的参数计算,消耗大量的计算能力资源。

### 2.2 Vision Transformer

Transformer[28],最初是为自然语言处理(NLP)设计的,是一个基于自注意机制的深度神经网络,它具有相当大的全局感受野。Transformer不仅已经成为NLP中的标准实践,而且还通过利用像素之间的依赖关系[29]在计算机视觉领域也掀起了巨大的技术革新浪潮。

ViT是第一个将Transformer直接应用于图像的主要尝试,性能表现上其完全取代标准卷积操作。然而,实验结果表明,训练ViT模型需要巨大的计算成本。因此,作者还提出了将CNN主干(例如ResNet)与Transformer结合的混合架构。利用ResNet提取的特征,Transformer可以对全局注意力进行建模。实验结果表明,混合算法能够以相对较少的计算量获得更高的性能。

ViT引入后,Transformer在计算机视觉中的应用成为一个活跃的研究领域,导致ViT的许多变体模型在包括目标检测[30]、分类[16]、分割[31]等各种视觉任务中表现出领先的性能。

卷积神经网络(CNN)具有空间归纳偏差,允许它们在不同的视觉任务中学习较少参数的表示。然而,这些网络在空间上是局部的,缺乏全局建模的特性。为了学习全局表示,采用了基于自注意力机制的视觉变形器(ViT)。文献[32]尝试结合CNN和ViT的优点构建一个轻量级低延迟网络,引入了MobileViT网络。MobileViT为Transformer的全局信息处理提供了不同的视角。结果表明,在不同的任务和数据集上,MobileViT显著优于基于CNN和ViT的网络。在ImageNet-1k数据集上,MobileViT在约600万个参数

下实现了78.4%的top-1精度,在类似数量的参数下,比MobileNetv3(基于cnn)和DeiT(基于ViT)的精度分别高出3.2%和6.2%。

### 3 实验方法

#### 3.1 Mobile ViT框架

MobileViT的核心思想是学习将ViT作为卷积的全局表示。这使得MobileViT可以在网络中隐式地包含类似卷积的属性(如空间归纳偏置),使用简单的训练方法来学习表示。

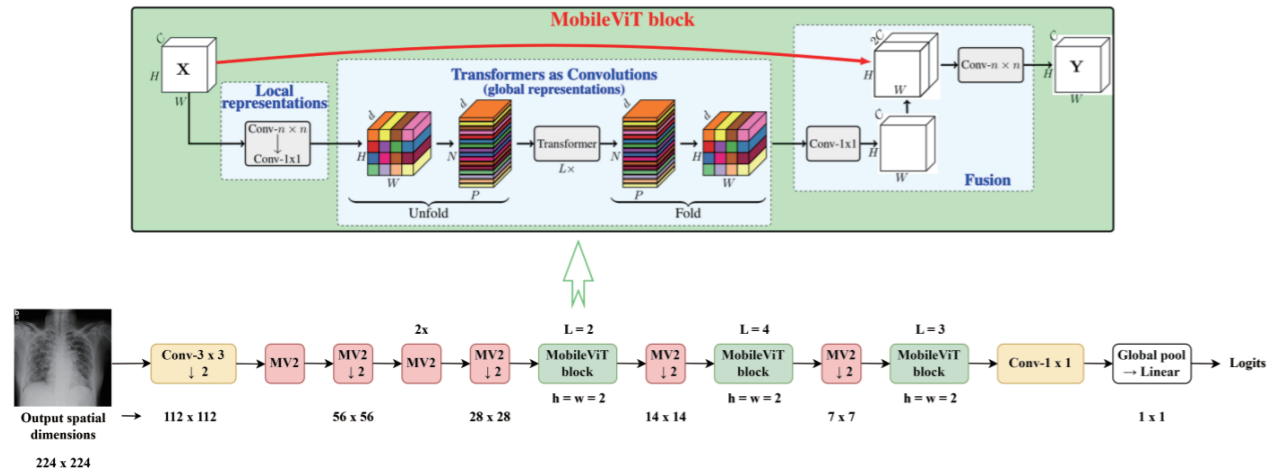


图1: MobileViT框架。其中 $n \times n$ 卷积标准卷积, MV2为MobileNet2块,下采样两倍。

如图1所示, MobileViT块的目标是在一个参数更少的输入张量中对局部和全局信息建模。

形式上,对于给定的输入张量 $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^{H \times W \times C}$ , MobileViT应用一个 $n \times n$ 标准卷积层,然后是逐点(或 $1 \times 1$ )卷积层来生成 $\mathbf{x}_L \in \mathbb{R}^{H \times W \times d}$ 。 $n \times n$ 卷积层编码局部空间信息,而点卷积通过学习输入通道的线性组合将张量投影到高维空间(D维,其中 $D > C$ )。为了使MobileViT能够学习具有空间归纳偏差的全局

表示,将其展开为不重叠的序列 $\mathbf{x}_U \in \mathbb{R}^{P \times N \times d}$ 。其中 $P = w \cdot h$ ,  $N = \frac{HW}{P}$ , N为序列的数目,  $h \leq n$ ,  $w \leq n$ ,  $h, w$ 分别为序列的宽和高。对于每一个序列 $p \in \{1, \dots, P\}$ ,通过应用Transformer与序列间关系进行编码,得到 $\mathbf{x}_G \in \mathbb{R}^{P \times N \times d}$ 。

$$X_{G(p)} = \text{Transformer}(X_{U(p)}), 1 \leq p \leq P$$

与丢失像素空间顺序的ViT不同, MobileViT既不会丢失序列顺序,也不会丢失每个序列内像素的空间顺序

(图1)。因此,我们可以折叠 $\mathbf{x}_G \in \mathbb{R}^{P \times N \times d}$ 来获取 $\mathbf{x}_F \in \mathbb{R}^{H \times W \times d}$ 。 $\mathbf{x}_F$ 通过点卷积投影到低维空间并和 $\mathbf{x}$ 进行拼接。然后使用另一个 $n \times n$ 卷积层来融合这些连接的特征。注意因为 $X_{U(p)}$ 使用卷积编码来自 $n \times n$ 区域的局部信息,并且 $X_{G(p)}$ 编码了第P个序列的全局信息, $X_G$ 中的每一个像素点可以编码 $\mathbf{x}$ 中所有像素点的信息。因此, MobileViT的整体有效感受野为 $H \times W$ 。

标准卷积可以被看作是三个连续操作的堆栈:1、展开2、矩阵乘法(学习局部表示)和3、折叠。MobileViT块类似于卷积,因为它也利用了相同的构建块。MobileViT块用更深层次的全局处理(Transformer堆)取代卷积中的局部处理(矩阵乘法)。因此, MobileViT具有类似卷积的属性(例如,空间偏差)。因此, MobileViT块可以被看作是卷积的Transformer。MobileViT块使用标准卷积和Transformer分别学习局部和全局表示。对于给定的序列,之前的工作([34], [35])通过学习像素的线性组合将空间信息转化为潜在信息。然后,通过使用变压器学习序列间信息,对全局信息进行编码。

因此,这些模型失去了特定于图像的归纳偏差。因此,他们需要更多的能力来学习视觉表征。因此,它们又深又宽。与这些模型不同的是, MobileViT使用了卷积和变压器,使得生成的MobileViT块具有类似卷积的属性,同时允许全局处理。这种建模能力允许我们设计浅而窄的MobileViT模型,而这些模型是轻量级的。

#### 3.2 实验细节

MobileViT网络受到轻量级CNN理念的启发,具有三种不同的网络大小(S: small, XS: extra small, XXS: extra extra small)。MobileViT的初始层是 $3 \times 3$ 标准卷积,后面是MobileNet2(MV2)块和MobileViT块。我们使用Swish[36]作为激活函数。遵循CNN模型, MobileViT模型在MobileViT块中使用 $n = 3$ 。特征图的

空间维数通常为2和h的倍数( $w \leq n$ ),因此在所有空间层次上均设 $h = w = 2$ 。MobileViT网络中的MV2块主要负责下采样。因此,这些块在MobileViT网络中是浅而窄的。文献[32]中提出了三种不同的MobileViT架构。在本文中,我们在不同的架构上测试了我们的算法对肺部x射线数据集的分类任务。详细研究了所有测试的架构,即MobileViT-S, MobileViT-XS, MobileViT-XXS。在分类性能和计算成本的基础上,我们选择MobileViT-S网络作为最适合进行进一步实验的测试。MobileViT-S架构可以在表1中找到。

表1: MobileViT-S模型参数

Layer	Output size	Output stride	Repeat	Output channels
Image	224 x 224	1		
Conv-3 x 3, ↓ 2	112 x 112	2	1	16
MV2	56 x 56	4	1	64
MV2, ↓ 2	28 x 28	8	1	96
MV2, ↓ 2	14 x 14	16	1	128
MV2, ↓ 2	7 x 7	32	1	160
MV2, ↓ 2	3 x 3	64	1	160
Conv-1 x 1	1 x 1	224	1	640
Global Pool	1 x 1			
Linear	1 x 1			3

在训练时,我们使用标准分类交叉熵损失函数,我们使用AdamW优化器,其中参数beta(0.9,0.999), weight\_decay 0.05,初始学习率为0.0002,批处理大小为8。所有模型都在ImageNet1k上使用迁移学习,并且在所有数据集推理前对模型进行了70个epoch的训练。实验均在Nvidia RTX 2080 Ti GPU上进行。所提出的模型是使用Pytorch构建的。

## 4 实验结果及分析

### 4.1 数据集

一些现有的工作使用私有数据集[37]来验证他们的方法,而其他一些工作[11], [12], [19]结合了来自不同公开可用的数据来源。在组合来自不同公共数据



集时,应该小心避免重复。另一种缓解数据稀缺问题的有趣方法是通过生成数据增强。在这项工作中,我们使用从 Kaggle 上下载的公开数据集,这些数据集由 Kaggle 用户 Prashant Patel 从以下来源组织和收集:Cohen 等人的 COVID-19 图像数据集[42], Kermany 等人的基于图像的深度学习数据集[43],以及 Chung 等人的 COVID-Net 团队[11]。数据集分为三个诊断类别:正常肺炎、COVID-19 肺炎和非 COVID-19 肺炎。关于数据集的更多详细信息可以在表 2 中找到。

表 2: 所采用的数据集信息

Split	Normal	Pneumonia	COVID-19	Total
Train	1267	2454	671	4392
Test	316	613	167	1096
Total	1583	3067	838	5488

#### 4.2 数据预处理

MobileViT 使用 Transformer 作为卷积的全局表示。这使得 MobileViT 可以隐式地在网络中包含类似卷积的属性。在数据集中,肺部 X 光图像大小不一。为了解决这个问题,所有图像都被调整为固定大小的 224 × 224 像素。为了提高模型的泛化性能,我们通过应用随机仿射变换(如旋转、缩放、随机水平翻转和随机剪切)来增强训练数据并作归一化;通过应用缩放、中心裁剪、归一化来增加测试数据。

#### 4.3 定量结果分析

为了量化测试 MobileViT 的性能表现,我们计算并报告了准确度、精密度、召回率(灵敏度)、F1 分数、特异性和负预测值(NPV)指标。比较了几种先进的 CNN 模型和 Vision Transformer 模型。本文比较了 InceptionV3[44、45] /CovidNet[11]/xViTCOS-CXR[26]/MAGSD[21]/ConvNext[47]等先进模型。

在分类准确率方面, MobileViT 的准确率达到 99.4%, 从表 3 可以看出, MobileViT 的准确率比基线方法有很大的优势。此外,可以观察到, MobileViT 在 COVID-19 病例上实现了高召回率(100%)和精度值(100%), 这意味着所提出的模型将 COVID-19 模型分类为非 COVID-19 模型的次数极低。同样,我们可以看到, MobileViT 对 COVID-19 病例的特异性非常高, NPV 值为 100%, 这意味着假阳性的数量几乎可以忽略不计,这在临床场景中是一个有价值的特征,因为它可以快速识别没有感染 COVID-19 的患者。同时可以观察到, MobileViT 的 F1 分数在平衡精度和召回率方面表现出色,而 ConvNext 模型在某些指标上略优于 MobileViT, 但 MobileViT 的推理速度。

表3: MobileViT模型与其他先进模型的实验结果对比

Methods	Class Label	Precision	Recall	F1-Score	Specificity	NPV	Overall Accuracy
InceptionV3 [44], [45]	Normal	0.932	0.876	0.903	0.974	0.952	0.946
	Pneumonia	0.933	0.964	0.948	0.937	0.967	
	COVID-19	0.990	0.995	0.992	0.997	0.998	
	Macro Avg.	0.952	0.945	0.948	0.969	0.972	
CovidNet [11]	Normal	0.826	0.918	0.870	0.923	0.966	0.919
	Pneumonia	0.950	0.882	0.915	0.958	0.900	
	COVID-19	0.985	0.995	0.990	0.995	0.998	
	Macro Avg.	0.920	0.932	0.925	0.959	0.955	
xViTCOS-CXR [26]	Normal	0.959	0.902	0.929	0.985	0.962	0.960
	Pneumonia	0.945	0.974	0.959	0.949	0.976	
	COVID-19	0.990	1.000	0.995	0.997	1.000	
	Macro Avg.	0.952	0.945	0.948	0.969	0.972	
MAG-SD [21]	Normal	0.954	0.901	0.927	0.983	0.962	0.951
	Pneumonia	0.931	0.974	0.952	0.935	0.975	
	COVID-19	0.989	0.965	0.977	0.996	0.988	
	Macro Avg.	0.958	0.947	0.952	0.971	0.975	
ConveNext [47]	Normal	0.997	<b>0.987</b>	<b>0.992</b>	0.999	1.000	<b>0.995</b>
	Pneumonia	<b>0.993</b>	0.997	<b>0.995</b>	<b>0.992</b>	<b>0.990</b>	
	COVID-19	0.994	1.000	0.997	0.999	1.000	
	Macro Avg.	0.995	<b>0.995</b>	<b>0.995</b>	<b>0.996</b>	<b>0.996</b>	
MobileViT [32]	Normal	<b>1.000</b>	0.978	0.989	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>0.994</b>
	Pneumonia	0.989	<b>1.000</b>	<b>0.994</b>	0.986	0.986	
	COVID-19	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	<b>1.000</b>	
	Macro Avg.	<b>0.996</b>	<b>0.993</b>	<b>0.994</b>	<b>0.995</b>	<b>0.995</b>	

更快(一个epoch的总消耗时间约为ConvNext模型的一半),模型参数数量大大减少(约为ConvNext模型的1/17)。分析图2可以看出, COVID-19的分类准确率为100%,即所有真实的COVID-19病例都被归类为COVID-19,这意味着假阴性数为零。这证实了所提出的模型在区分COVID和非COVID病例方面的有效性。

#### 4.4定性结果分析

为了对 MobileViT 进行定性评估,我们给出了 CXR 图像的样本,以及它们的真实值标签和相应的显著性热图与预测结果。为了分析模型的可解释性,我们使用了 Grad-CAM 梯度注意力 Rollout 算法。

图3a、3b、3c 分别为正常、肺炎和 COVID-19 病例的 CXR 图像。

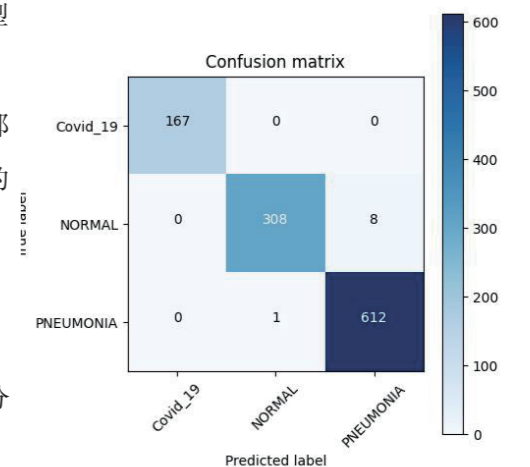


图2: 混淆矩阵, 横纵坐标分别代表真实预测标签



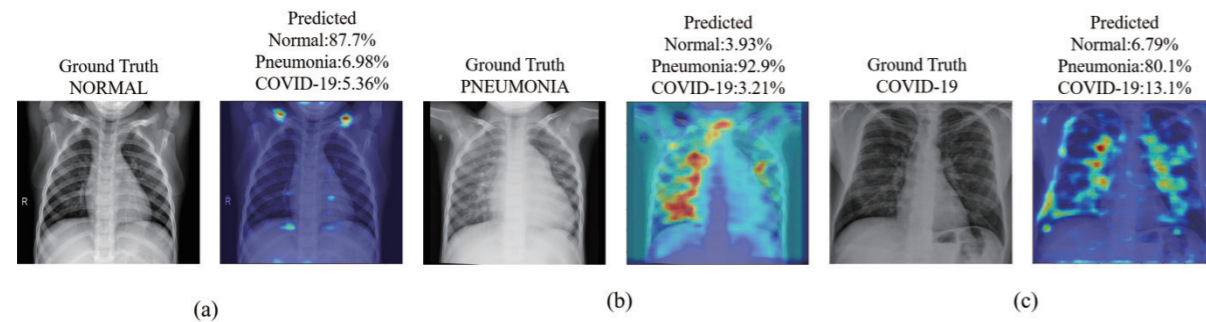


图3: 本研究中考虑的不同病例(正常、肺炎、COVID-19)及其相关的关键因素在MobileViT的决策中的可视化。在每个子图中,左图显示了MobileViT的输入和它的基础真理标签;右图显示了每个类别的预测概率,并突出了与最高预测类别相对应的关键因素。

## 5 结论

在这项研究中,我们介绍了一种新型的轻量级ViT模型MobileViT用于使用肺部X光筛查COVID-19。我们已经通过实验验证了所提出的方法比CNN或纯ViT模型的有效性,并给出了相关分类指标(如精度、召回率、F1分数)来衡量。与ViT模型相比,MobileViT的参数更少,推理速度更快,在该任务上具有更好的性能保障,对于文中对比引用的CNN ConvNext(Convnext\_base)模型,虽然ConvNext模型的性能略好于MobileViT(MobileViT-s),但其参数数量约为其17倍,且对于同样的轻量级CNN模型(文中的InceptionV3),MobileViT具有更好的性能表现。

此外,我们利用解释性驱动的热图来检查MobileViT的预测有效性,以突出在决策的占比高的重要部分。这些可解释的提示有助于执业放射科医生的诊断。因此,我们建议使用MobileViT来补充RT-PCR检测,以帮助医生做出快速诊断。

## 参考文献:

- [1] WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. Accessed: Mar. 11, 2020.
- [2] M. M. Hellou et al., 'Nucleic acid amplification tests on respiratory samples for the diagnosis of corona virus infections: A systematic review and meta-analysis,' *Clin. Microbiol. Infection*, vol. 27, no. 3, pp. 341 - 351, Mar. 2021.
- [3] F. ColaViTa et al., 'COVID-19 rapid antigen test as screening strategy at points of entry: Experience in Lazio region, central Italy, August - October 2020,' *Biomolecules*, vol. 11, no. 3, p. 425, 2021.
- [4] K. Munne, V. Bhanothu, V. Bhor, V. Patel, S. D. Mahale, and S. Pande, 'Detection of SARS-CoV-2 infection by RT-PCR test: Factors influencing interpretation of results,' *Virus Disease*, vol. 32, no. 2, pp. 187 - 189, Jun. 2021.
- [5] X. Xie, Z. Zhong, W. Zhao, C. Zheng, F. Wang, and J. Liu, 'Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing,' *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E41 - E45, Aug. 2020.
- [6] A. Abbas, M. M. Abdelsamea, and M. M. Gaber, 'Classification of covid-19 in chest x-ray images using deep convolutional neural network,' arXiv preprint arXiv:2003.13815, 2020.
- [7] L. O. Hall, R. Paul, D. B. Goldgof, and G. M. Goldgof, 'Finding covid-19 from chest x-rays using deep learning on a small dataset,' arXiv preprint arXiv:2004.02060, 2020.
- [8] Y. Fang et al., 'Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR,' *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E115 - E117, Aug. 2020.
- [9] T. Ai et al., 'Correlation of chest CT and RT-PCR testing for corona virus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases,' *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E32 - E40, Aug. 2020.
- [10] K. Panetta, F. Sanghavi, S. Agaian, and N. Madan, 'Automated detection of COVID-19 cases on radiographs using shape-dependent fibonacci-P patterns,' *IEEE J. Biomed. Health Informat.*, vol. 25, no. 6, pp. 1852 - 1863, Jun. 2021.
- [11] J. Wang, Z. Q. Lin, and A. Wong, 'COVID-Net: A tailored deep convolutional neural network design for detection of COVID-19 cases from chest X-ray images,' *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, Dec. 2020, Art. no. 19549.
- [12] A. I. Khan, J. L. Shah, and M. M. Bhat, 'CoroNet: A deep neural network for detection and diagnosis of COVID-19 from chest X-ray images,' *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 196, Nov. 2020, Art. no. 105581.
- [13] A. A. Ardakani, A. R. Kanafi, U. R. Acharya, N. Khadem, and A. Mohammadi, 'Application of deep learning technique to manage COVID-19 in routine clinical practice using CT images: Results of 10 convolutional neural networks,' *Comput. Biol. Med.*, vol. 121, Jun. 2020, Art. no. 103795.
- [14] J. Wang, Z. Q. Lin, and A. Wong, 'COVID-Net: A tailored deep convolutional neural network design for detection of COVID-19 cases from chest X-ray images,' *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, 2020, Art. no. 19549.

- [15] H. Gunraj, L. Wang, and A. Wong, 'COVIDNet-CT: A tailored deep convolutional neural network design for detection of COVID-19 cases from chest CT images,' *Frontiers Med.*, vol. 7, Dec. 2020, Art. no. 608525.
- [16] A. DosoViTskiy et al., 'An image is worth 16 x 16 words: Transformers for image recognition at scale,' in *Proc. ICLR*, 2021, pp. 1 - 22.
- [17] S. Tabik et al., 'COVIDGR dataset and COVID-SDNet methodology for predicting COVID-19 based on Chest X-Ray images,' *IEEE J. Biomed. Health Informat.*, vol. 24, no. 12, pp. 3595 - 3605, Dec. 2020.
- [18] F. Chollet, 'Xception: Deep learning with depthwise separable convolutions,' in *Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR)*, Jul. 2017, pp. 1251 - 1258.
- [19] A. Mangal et al., 'CovidAID: COVID-19 detection using chest X-ray,' 2020, arXiv 2004.09803.
- [20] P. Rajpurkar et al., 'CheXNet: Radiologist-level pneumonia detection on chest X-rays with deep learning,' *CoRR*, vol. abs/1711.05225, pp. 1 - 7, Nov. 2017.
- [21] J. Li et al., 'Multiscale attention guided network for COVID-19 diagnosis using chest X-ray images,' *IEEE J. Biomed. Health Informat.*, vol. 25, no. 5, pp. 1336 - 1346, May 2021.
- [22] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, 'Deep residual learning for image recognition,' in *Proc. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit. (CVPR)*, Jun. 2016, pp. 770 - 778.
- [23] W. Shi, L. Tong, Y. Zhu, and M. D. Wang, 'COVID-19 automatic diagnosis with radiographic imaging: Explainable attention transfer deep neural networks,' *IEEE J. Biomed. Health Informat.*, vol. 25, no. 7, pp. 2376 - 2387, Jul. 2021.
- [24] Z. Wang et al., 'Automatically discriminating and localizing COVID-19 from community-acquired pneumonia on chest X-rays,' *Pattern Recognit.*, vol. 110, Feb. 2021, Art. no. 107613.
- [25] M. A. Elaziz, K. M. Hosny, A. Salah, M. M. Darwish, S. Lu, and A. T. Sahlol, 'New machine learning method for image-based diagnosis of COVID-19,' *PLoS ONE*, vol. 15, no. 6, Jun. 2020, Art. no. e0235187.
- [26] Mondal AK, Bhattacharjee A, Singla P, Prathosh AP. xViTCOS: Explainable Vision Transformer Based COVID-19 Screening Using Radiography. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2021 Dec 8;10:1100110.
- [27] Park S, Kim G, Oh Y, Seo JB, Lee SM, Kim JH, Moon S, Lim JK, Ye JC. Multi-task vision transformer using low-level chest X-ray feature corpus for COVID-19 diagnosis and severity quantification. *Med Image Anal.* 2022 Jan;75:102299. doi: 10.1016/j.media.2021.102299. Epub 2021 Nov 4.
- [28] Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., Kaiser, L., Polosukhin, I., 2017. Attention is all you need. arXiv preprint arXiv:1706.03762.
- [29] Khan, S., Naseer, M., Hayat, M., Zamir, S. W., Khan, F. S., Shah, M., 2021. Transformers in vision: a survey. arXiv preprint arXiv:2101.01169.
- [30] Zhu, X., Su, W., Lu, L., Li, B., Wang, X., Dai, J., 2020b. Deformable DETR: deformable transformers for end-to-end object detection. arXiv preprint arXiv:2010.04159.
- [31] Zheng, S., Lu, J., Zhao, H., Zhu, X., Luo, Z., Wang, Y., Fu, Y., Feng, J., Xiang, T., Torr, P. H., et al., 2020b. Rethinking semantic segmentation from a sequence-to-sequence perspective with transformers. arXiv preprint arXiv:2012.15840.
- [32] Liu Y, Li Y, Yi X, Hu Z, Zhang H, Liu Y. Lightweight ViT Model for Micro-Expression Recognition Enhanced by Transfer Learning. *Front Neurobot.* 2022 Jun 30;16:922761.
- [33] J. Devlin, M.-W. Chang, K. Lee, and K. Toutanova, 'BERT: Pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding,' in *Proc. Conf. North Amer. Chapter Assoc. Comput. Linguistics, Hum. Lang. Tech-nol.*, vol. 1, Jun. 2019, pp. 4171 - 4186.
- [34] Hugo Touvron, Matthieu Cord, Matthijs Douze, Francisco Massa, Alexandre Sablayrolles, and Hervé Jégou. Training data-efficient image transformers & distillation through attention. In *International Conference on Machine Learning*, pp. 10347 - 10357. PMLR, 2021a.
- [35] Ben Graham, Alaaeldin El-Nouby, Hugo Touvron, Pierre Stock, Armand Joulin, Hervé Jégou, and Matthijs Douze. LeViT: a vision transformer in convnet's clothing for faster inference. arXiv preprint arXiv:2104.01136, 2021.
- [36] Stefan Elfving, Eiji Uchibe, and Kenji Doya. Sigmoid-weighted linear units for neural network function approximation in reinforcement learning. *Neural Networks*, 107:3 - 11, 2018.
- [37] X. Y. u, S. Lu, L. Guo, S.-H. Wang, and Y. -D. Zhang, 'ResGNet-C: A graph convolutional neural network for detection of COVID-19,' *Neurocomputing*, vol. 452, pp. 592 - 605, Sep. 2021.
- [38] J. Goodfellow et al., 'Generative adversarial nets,' in *Proc. NeurIPS*, 2014, pp. 1 - 9.
- [39] I. Tolstikhin, O. Bousquet, S. Gelly, and B. Scholkopf, 'Wasserstein autoencoders,' in *Proc. ICLR*, 2018, pp. 1 - 20.
- [40] A. K. Mondal, S. P. Chowdhury, A. Jayendran, P. Singla, H. Asnani, and A. Prathosh, 'MaskAAE: Latent space optimization for adversarial autoencoders,' in *Proc. UAI*, 2020, pp. 1 - 18.
- [41] A. K. Mondal, H. Asnani, P. Singla, and A. Prathosh, 'FlexAE: Flexibly learning latent priors for wasserstein auto-encoders,' in *Proc. UAI*, 2021, pp. 525 - 535.
- [42] Joseph Paul Cohen, Paul Morrison, and Lan Dao. Covid-19 image data collection. arXiv 2003.11597, 2020.
- [43] Daniel S. Kermany, Michael Goldbaum, Wenjia Cai, Carolina C.S. Velentim, Huiying Liang, Sally L. Baxter, Alex McKeown, Ge Yang, Xiaokang Wu, Fangbing Yan, and et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell*, 172(5), Feb 2018
- [44] C. Szegedy, V. Vanhoucke, S. Ioffe, J. Shlens, and Z. Wojna, 'Rethinking the inception architecture for computer vision,' in *Proc. CVPR*, 2016, pp. 2818 - 2826.
- [45] N. Tsinakakis and E. Trivizakis, 'Interpretable artificial intelligence framework for COVID-19 screening on chest X-rays,' *Exp. Ther. Med.*, vol. 20, no. 2, pp. 727 - 735, May 2020.
- [46] Selvaraju, R. R., Cogswell, M., Das, A., Vedantam, R., Parikh, D., and Batra, D., "Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-based Localization", arXiv e-prints, 2016. doi:10.48550/arXiv.1610.02391.
- [47] Liu, Z., Mao, H., Wu, C.-Y., Feichtenhofer, C., Darrell, T., and Xie, S., "A ConvNet for the 2020s", arXiv e-prints, 2022. doi:10.48550/arXiv.2201.03545.

# 生物医用镁合金表面改性涂层的研究进展

(李明利 汤彬彩 陈晓露)

**摘要:** 镁合金不仅具有医用金属材料的常规力学性能优势,而且具有体内生物可降解性和与人体骨骼更为匹配的弹性模量,在骨移植/血管支撑等医用领域表现出巨大的应用潜力和发展前景。镁合金的高降解速率会导致成分流失加速、力学衰减显著等问题,进而延缓组织愈合以及使植入件提前失效。表面改性涂层是提高镁合金耐蚀性、功能性等综合性能最为直接且简单高效的方法。可以通过调节涂层的厚度、致密度、附着强度等参数调节降解速率,也可以通过改变涂层成分、结构等赋予镁合金合金良好的抗菌性能,促进成骨能力,改善合金表面的细胞黏附性、扩散性和增殖性,可以在提升镁合金降解性能的同时促进其生物相容性等综合性能的提升。转化涂层一般具有较好的结合强度,如果能够获得致密的薄膜结构,将对腐蚀起到物理屏障作用。转化涂层在增强基体耐蚀性的同时还能赋予基体一定的功能性。功能涂层可以概括为生物活性涂层、抗菌涂层、载药涂层等。未来发展的趋势是制备防腐蚀和功能性兼备的复合涂层。

**关键字:** 镁合金;生物可降解;表面处理;涂层;综述

## Research Progress of Surface Modified Coatings of Biomedical Magnesium Alloys (Li Mingli, Tang Bincai, Chen Xiaolu)

**Abstract:** Magnesium alloys not only have the advantages of conventional mechanical properties of medical metal materials, but also have in vivo biodegradability and elastic modulus more matching with human bones, showing great application potential and development prospects in medical fields such as bone transplantation/vascular support. The high degradation rate of magnesium alloys can lead to problems such as accelerated loss of components and significant mechanical attenuation, which in turn delays tissue healing and causes implants to fail prematurely. Surface modification coating is the most direct, simple and efficient method to improve the comprehensive properties of magnesium alloys such as corrosion resistance and functionality. The degradation rate can be adjusted by adjusting the thickness, density, adhesion strength and other parameters of the coating, and the magnesium alloy alloy can be given good antibacterial properties by changing the coating composition, structure, etc., promoting the osteogenic ability, and improving the cell adhesion on the surface of the alloy, diffusion and proliferation, which can improve the degradation performance of magnesium alloys and promote the improvement of their comprehensive properties such as biocompatibility. Conversion coatings generally have good bonding strength, and if a dense film structure can be obtained, they will act as a physical barrier to corrosion. The conversion coating not only enhances the corrosion resistance of the substrate, but also imparts certain functionality to the substrate. Functional coatings can be summarized as bioactive coatings, antibacterial coatings, drug-loaded coatings, and the like. The future development trend is to prepare composite coatings with both anti-corrosion and functionality.

**Keywords:** magnesium alloy; biodegradable; surface treatment; coating; review

### 0 引言

与传统生物陶瓷和医用高分子材料相比,医用金属材料在强度、韧性、可加工性等方面表现出较好的综合性能。但是,以不锈钢、钛合金、镍钛形状记忆合金和钴基合金为代表的传统生物惰性金属材料没有可降解性,在某些应用领

域需手术二次取出,增加了手术费用和患者痛苦。因而,新型的可降解医用金属材料逐渐引起了学界的关注。镁合金不仅具有医用金属材料的常规力学性能优势,而且具有体内生物可降解性和与人体骨骼更为匹配的弹性模量,在骨移植/血管支撑等医用领域表现出巨大的应用潜力和发展前景。

但是,镁合金的降解速度过快,尤其是在富Cl<sup>-</sup>的腐蚀介质和真实的人体服役环境中更会加速腐蚀。理想的可生物降解材料,比如在骨再生策略中,前期需要提供足够的机械固定,随后逐步快速完全降解,并由新骨组织完全替代。而对于金属冠脉血管支架,当支架介入血管内壁3~6个月内已充分实现了内皮化并稳定扩张了狭窄血管,随后的降解而不留异物将非常有利于患者提高生活质量。而镁合金的高降解速率会导致成分流失加速、力学衰减显著等问题,进而延缓组织愈合以及使植入件提前失效。因此,如何有效提高镁合金耐蚀性能,是当下亟需解决的核心问题。

当前,人们采用合金化、热处理、塑性加工和表面改性等多种手段来抑制镁合金的腐蚀,其中表面改性涂层是提高镁合金耐蚀性、功能性等综合性能最为直接且简单高效的方法。可以通过调节涂层的厚度、致密度、附着强度等参数调节降解速率,也可以通过改变涂层成分、结构等赋予镁合金合金良好的抗菌性能,促进成骨能力,改善合金表面的细胞黏附性、扩散性和增殖性,可以在提升镁合金降解性能的同时促进其生物相容性等综合性能的提升。

本文综述了镁合金表面改性涂层的研究现状,介绍了几种表面改性工艺的原理,比较了不同改性涂层的优缺点,并对对生物医用镁合金表面改性涂层的未来发展方向进行了科学展望。

### 1 表面改性涂层技术分类

机械加工一方面可以获得所需植入物的形貌与精度,另一方面可以在合金表面和内部获得完全不同的微观结构,这种梯度结构的设计有利于表面微观组织的精细化调控,简单高效改善其性能。而通过化学转化、阳极氧化、微弧氧化、离子注入、水处理、碱热处理、生物矿化等制备的转化涂层一般具有较好的结合强度,如果能够获得致密的薄膜结构,将对腐蚀起到物理屏障作用。转化涂层在增强基体耐蚀性的同时还能赋予基体一定的功能性,在生物医药领域应用较为普遍,可由化学沉积、电解沉积、磁控溅射沉积、等离子喷涂、原子层沉积等多种工艺获得。功能涂层可以概括为生物活性涂层、抗菌涂层、载药涂层等。未来发展的趋势是制备防腐蚀和功能性兼备的复合涂层。下面逐一做简要概述。

#### 1.1 转化涂层

转化涂层是指通过镁基体与涂层溶液之间的化学反应形成的原位涂层,其特征是镁基体参与了涂层形成。镁合金基材表面转化成一层氧化物或其他盐类,因此基材与涂层之间的附着力非常好。转化涂层的形貌和性能与基材合金有关,根据转化涂层的形成机理可以分为化学转化涂层、阳极氧化涂层、离子注入涂层、微弧氧化涂层、离子注入涂层、水处理涂层、碱热处理涂层、生物矿化涂层等。

##### 1.1.1 化学转化

化学转化是指采用化学或电化学的方法在合金表面形成活性较低的碳酸盐、磷酸盐、氟化物等,从而起到保护基体的作用。当前,研究较多的化学转化膜有碳酸膜、磷化膜和氟化膜等,其中磷化膜和氟化膜可有效调控合金的腐蚀速率。而碳酸膜虽然在腐蚀初期可以对基体起到保护作用,但由于其会逐渐溶解在腐蚀溶液中,进而导致涂层脱落,对合金的长期保护效



果不佳。Prabhu等通过化学转化法在Mg-4Zn合金表面制备了 $MgCO_3 \cdot 3H_2O$  涂层,涂层的厚度和致密度随处理时间的延长而增加,均匀无裂纹的涂层对合金起到良好保护作用。但是,涂层会逐渐溶解在SBF中,产生的裂纹使腐蚀溶液渗透到基体中,引发电偶腐蚀效应。进而导致基体周围间隙的pH值升高,腐蚀产物(如氢氧化镁和磷酸钙)在合金表面形成半保护层。随着腐蚀溶液进一步渗透到材料与涂层之间的界面中,最终导致涂层的脱落,合金腐蚀速率升高。磷转化涂层是指通过化学转化方法在镁合金表面生成含磷化物的涂层,常见的有磷酸盐和镧基磷酸盐等。Mao等对比了有无磷酸盐涂层的铸态Mg-Nd-Zn-Zr 合金在模拟体液中的耐蚀性能。研究表明:磷酸盐涂层的附着使镁合金电化学腐蚀速率由0.337mm/y降至0.253mm/y。磷酸盐涂层主要由 $Mg_3(PO_4)_2$ 构成,具有致密的层状结构,可防止 $Mg(OH)_2$ 层与腐蚀溶液接触,从而提高合金耐蚀性能。磷转化涂层在一定程度上可改善镁合金降解性能,且涂层释放的磷离子可促进细胞得增殖、分化和血管再生,但过量的磷会使体内的钙流失,导致骨质疏松。氟处理是指通过氢氟酸溶液处理,在合金表面生成氟化镁保护层,从而延缓腐蚀速率。同时,氟也是人体必需的微量元素,在软组织和硬组织中均有存在,有助于改善人体的内分泌功能和骨骼组织稳定性。Yu等通过氟转化法在AZ31 支架上制备了 $MgF_2$ 涂层,并进一步探究了其耐蚀性能。研究表明:AZ31 支架中 $Mg^{2+}$ 释放较快, $MgF_2$ 涂层AZ31 支架中 $Mg^{2+}$ 释放较慢,且随着培养时间的延长 $Mg^{2+}$ 的释放量降低,促进了细胞的附着、增殖及成骨分化。这是由于 $MgF_2$ 涂层减弱了 $\alpha$ -Mg 与金属间化合物之间的微电偶腐蚀效应,从而提供了一个有利于细胞粘附和增殖的界面。可见,氟转化膜可有效调控镁合金腐蚀速率,且结合能力良

好、组织结构致密的氟转化层在作为预处理层时可和后续涂层结合的更紧密。但是氟处理中使用的氢氟酸具有一定危险性,需谨慎使用。

#### 1.1.2 阳极氧化

阳极氧化处理是在电解质溶液(如硫酸溶液、磷酸溶液、草酸溶液等)中,用镁合金基体材料做阳极,石墨板或者钢板作为阴极,在外电流的作用下在镁合金表面进行电化学氧化反应,从而形成一层氧化层。Geng等对比了不同Mg-Gd合金阳极氧化后的耐蚀性。研究表明:经阳极氧化处理后,Mg-1Zn-1Gd(ZG11)、Mg-1Gd(G1)和AZ31合金的耐蚀性均有显著提高。AZ31样品具有更好的初始耐蚀性,这是由于其阳极氧化膜中含有一定量的 $Al_2O_3$ 。此外,阳极氧化处理的Mg-Gd合金,特别是ZG11合金的局部腐蚀或点蚀得到了有效的延缓,具有较好的长期降解性能。阳极氧化膜的厚度和涂层与阳极氧化膜界面的粗糙度是决定合金腐蚀疲劳性能的关键因素。

#### 1.1.3 微弧氧化

微弧氧化(MAO)是在电解液中使合金表面发生原位反应生成陶瓷氧化物。微弧氧化技术具有工艺简单、处理效率高、膜层整体综合性能指标好等优点。Ly等研究了不同电流模式下微弧氧化涂层镁合金的微观结构以及对降解行为的影响规律。结果表明:不同电流模式下的MAO 涂层均可提高合金耐蚀性能,其中在混合模式下的MAO 镁合金具有最佳的表面完整性及致密性。为进一步探究微弧氧化镁合金的降解机理,Cui等[32]研究了微弧氧化Mg-Ca合金的腐蚀影响因素。研究表明:MAO涂层Mg-Ca合金的腐蚀速率主要与基体的耐蚀性、涂层的孔隙率以及涂层与基体间的电偶效应有关,涂层厚度对涂层耐蚀性影响不显著。

#### 1.1.4 水热转化

通过应用液相合成技术将先驱体在合适的温度下高压下放入高压釜中来获得水热涂层,优点是促进结晶,易于操作且成本低廉。Li 等人在AZ31镁合金上制备了具有表面肝素化作用的层状双金属氢氧化物LDH/PDA复合涂层。研究表明,具有肝素化作用的LDH/PDA涂层可以作为可生物降解镁合金涂层的候选材料,具有显著增强的耐腐蚀性、内皮化性和血液相容性。

#### 1.1.5 碱热处理转化

碱热处理是镁和镁合金去除油和其他杂质的重要步骤。对于涂层,通常用作预处理,以获得更好的耐腐蚀性,而中间层则可增强基体与外层之间的附着力。碱热处理是通过将基体合金浸入初始 pH为9.3的超饱和 $NaHCO_3$ - $MgCO_3$ 溶液中24小时,然后在500℃下热处理10h。该涂层在SBF中显示出很高的耐腐蚀性。同时,在初步的细胞毒性研究中,它不因细胞生长而显示出细胞毒性,也没有细胞形态变化或抑制作用的迹象。Kunjukunju等人通过碱热预处理,制备了Lb L组装涂层,这不仅提高了镁合金的耐蚀性,而且增强了Lb L层与基材之间的结合力。经碱热处理的转化膜其优势在于其良好的耐腐蚀性和生物相容性。但是缺点是涂层非常薄。

#### 1.1.6 仿生生物矿化

生物矿化是生物体产生矿物质(例如包括HA在内的Ca-P化合物)以硬化现有组织的过程。科学家已经使用各种有机分子来促进镁合金上Ca-P涂层的矿化。例如通过用EDTA和EDTA-Ca作为螯合剂进行水热处理,在AZ31上成功制备HA 涂层。带有板状晶粒的HA 涂层堆积在Mg合金的表面上,堆叠形成花状结构。

#### 1.1.7 离子注入

离子注入是在真空、低温的情况下,将获得较大动能的离子喷射到合金表面以使表面成分、结构改性的

一种技术。离子注入可以在不改变合金尺寸和克服金属间热动力溶解度的情况下,在合金表面形成结合牢固的改性层。Dong等研究了Mn离子注入纯镁后的腐蚀行为。研究表明:Mn离子以金属和氧化态的形式注入到纯Mg表面,降低了表面粗糙度。在浸泡初期,由于金属锰与镁之间存在电位差会发生严重的电偶腐蚀效应。但是金属锰易于转化为锰氧化物,随着浸泡时间的延长,电偶腐蚀得到了缓解。此外,在纯Mg表面均匀分布的微点蚀促进了表面含Ca、P元素的保护层的形成,从而降低了腐蚀速率。Ba等研究了Sn离子注入Mg-Gd-Zn-Zr合金的耐蚀性能。研究表明:注入锡离子的合金表面涂层由 $SnO_2$ 和 $MgO$ 组成,涂层致密,裂纹数量少。相比之下,未处理的合金表现为局部腐蚀,形成的涂层表面松散。Liu等对比了有无Zn离子注入的Mg-1Ca合金的生物相容性。Zn 离子的注入使合金腐蚀表面变的均匀致密,无明显裂纹,从而为细胞的粘附、增殖提供了良好的环境。综上所述,离子注入虽然能有效改善医用镁合金的耐蚀性和生物相容性,但注入深度有限。

#### 1.2 沉积涂层

沉积涂层与转化涂层不同,基体不参与涂层的形成,多是在基体表面覆盖一层新引入的涂层成分,在增强基体耐蚀性的同时还能赋予基体一定的功能性,在生物医药领域应用较为普遍。与转化涂层相比,其缺点是一般与基体的结合力不强,容易脱落。沉积涂层可由化学沉积、电解沉积、磁控溅射沉积、等离子喷涂、原子层沉积等多种工艺获得。

##### 1.2.1 化学沉积

化学沉积是指将镁合金放置于含有不同阳离子的可溶性盐溶液中,加入沉淀剂发生化学反应并使反应产物沉淀到合金表面的方法。该方法可用于制备具有精

确控制的化学组成、低成本和高反应活性特征的涂层。Zeng 等人在 AZ31 上制备了钼酸盐插层水滑石 (HTMoO42-LDH) 和 Mg-Al-LDH 涂层。Hiromoto 等研究了 HAP 涂层对纯 Mg, MgCa, WE43, EW31 和 RE4 合金体内降解行为的影响。在含稀土元素的合金中, Y 含量较高的 WE43 合金的腐蚀产物溶解度较低, 腐蚀产物的稳定性得到提高, 从而提高了合金腐蚀防护性能。化学沉积处理后合金虽然耐蚀性能较好, 但溶液中的第二相易导致沉积不均匀, 使涂层结合力降低。

### 1.2.2 电解沉积

电解沉积是在外加电流作用下, 通过电解液中离子迁移发生的氧化还原反应在合金表面形成镀层, 可显著提高合金硬化及降解能力。Prakash 等通过电沉积法在 Mg-5Zn-0.3Ca 合金表面制备了 Si-HA 涂层, 并测试了其降解速率。研究表明: Mg-Zn-Mn 合金的降解速率由 0.82mm/y 降低到 0.07mm/y。这是由于涂层由 CaMg、Mg-Zn、Mn-CaO、Mn-P 和 Ca-Mn-O 等金属间氧化物相组成, 致密的金属间相作为稳定的阻挡层, 延缓了合金表面的降解。Liu 等采用电解沉积技术在 WE43 镁合金表面制备了 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-ZrO<sub>2</sub> 陶瓷涂层。XRD 和 EDS 结果显示 O、Al、Zr 等元素均匀分布在合金表面, 表明涂层已均匀沉积到合金表面。电化学实验结果表明: 合金的腐蚀电位由 -1.681V 升至 -1.354V, 降解速率由 13.027 mm/y 降至 0.239 mm/y。总体来说, 电化学沉积操作简单, 可以在不同形状样品表面制备涂层, 但这种方式制备的涂层与基体结合力较低, 不能承受过高的应力。

### 1.2.3 磁控溅射沉积

磁控溅射轰击靶材产生靶原子的溅射, 然后溅射离子沉积在镁合金基板上形成薄膜。该工艺的优点在于能够形成均匀的涂层, 并且所产生的涂层与基体之间的良好粘附性。已经有人通过磁控溅射在 Mg 合金上沉

积了 Al、Ti 和 Al/Ti 膜。Wu 等人通过磁控溅射将氟碳聚合物薄膜沉积在纯 Mg 上, 获得了厚度约为 120nm 的透明涂层, 腐蚀电位从 -1.625V 正迁移到 -1.576V, 腐蚀电流密度从  $2.14 \times 10^{-5} \text{A/cm}^2$  显著降低到  $2.80 \times 10^{-8} \text{A/cm}^2$ 。

### 1.2.4 等离子喷涂

等离子喷涂是指将喷涂材料加热到熔融或半熔融状态后, 高速喷射到经预处理的合金表面形成牢固的表面层。这种技术具有涂层质量高、工艺稳定、加工合金尺寸不受限制等优点。Lstrate 等在 Mg-Ca 和 Mg-Ca-Zr 上制备了两种陶瓷涂层材料 (ZrO<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和 ZrO<sub>2</sub>-CaO), 并对比了其耐蚀性能。研究表明: 合金从晶界处开始降解, 在表面形成可溶盐, 化学侵蚀在合金整个表面上均匀的发生。相较于 ZrO<sub>2</sub>-CaO 涂层镁合金, ZrO<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 涂层镁合金表现出更好的耐蚀性。这是由于 ZrO<sub>2</sub>-CaO 涂层镁合金表面存在气孔和微裂纹, 会导致沉积层与基材界面发生电偶腐蚀效应。其中 ZrO<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 涂层镁合金表面更均匀致密, 气孔和微裂纹数量较少。总体来看, 等离子喷涂技术方法较为新颖丰富, 有望成为未来发展方向, 尤其是在医用镁合金沉积涂层方面, 具有极大的潜力。

### 1.2.5 原子层沉积

原子层沉积 (ALD) 是一种新近开发的表面覆盖技术, 正在各种领域中使用, 例如半导体、生物医学和腐蚀防护。ALD 利用特殊的自限制特性逐层沉积原子, 可以满足原子层控制和保形沉积的需求。ALD 薄膜在生长过程中和生长后都没有表面缺陷, 这些膜层往往非常连续且无针孔, 因此它们可以有效提高 Mg 合金的耐腐蚀性。ALD 技术相对于传统方法 (例如多孔 MAO 涂层和破裂的化学转化涂层) 具有很大的优势。基本上可以通过改变 ALD 工艺的循环次数来调节 ALD 涂层及其耐腐蚀性。

## 1.3 功能涂层

### 1.3.1 自牺牲涂层

镁合金非常活泼, 很少有方法可以防止其腐蚀, 因此提出了一种通过自牺牲涂层提高耐蚀性的新思路。相对于甘汞参比电极 (SCE), 纯 Mg 的标准平衡电位为 -2.644V, 牺牲阳极金属必须有更负的电位, 尽管活性碱金属或碱土金属元素 (例如 Ca, Li, K 和 Na) 的电势比 Mg 负, 但它们的自溶或腐蚀过快, 反应性太强, 无法在镁基体表面形成稳定耐用的涂层。而且涂层必须均匀致密且与基体结合牢固, 否则, 涂层中的孔或微裂纹为水进入涂层和 Mg 基体之间的界面而形成微原电池提供了路径, 导致衬底充当局部阳极, 反而会加速其基体降解。开发作为牺牲阳极使用的保护涂层极具挑战性。

### 1.3.2 生物活性涂层

生物活性涂层指该涂层对组织无毒无害, 不引起不利的生物反应, 且成分可以用于骨骼置换或促进早期骨骼生长的涂层。Xu L 等利用磷化工艺在 Mg-1.2wt.%Mn-1.0wt.%Zn 合金上开发了网状多孔的 Ca-P 涂层。体外细胞毒性实验结果显示, 在含有 Ca-P 涂层的 Mg 合金上, L929 细胞具有良好的粘附性、高生长速率和增殖能力, 也就是说, Ca-P 涂层显著提高了镁合金的细胞相容性, 并且能够促进植入物与骨骼界面的早期骨骼生长。Pan 等通过微弧氧化工艺在 Mg-Zn-Zr 合金上制备了磷酸钙涂层, 发现涂层具有优异的生物相容性。

### 1.3.3 抗菌涂层

由于镁合金在降解过程中溶液 pH 值增加, Mg 合金本身具有一定的抗菌性能。制备抗菌涂层一方面可以抑制镁合金的腐蚀, 另一方面也可以抑制与外科植入物相关的细菌感染。Bakhsheshi-Rad 等人通过 PVD

在 Mg-2Ca-0.5Mn-6Zn 合金上制备了掺杂银的氧化锌 (Ag-ZnO) 涂层, 发现 Ag-ZnO 涂层可显著提高 Mg 合金底材对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌性能。Yang Y 等把含铜的生物活性玻璃纳米颗粒 (Cu-BGNs) 掺入聚己内酯 (PCL) 涂层中, 旨在改善镁合金在生理条件下的生物活性、抗菌性能和耐腐蚀性。由 MG-63 细胞进行的细胞相容性实验证明, 与 Mg 基体相比, Cu-BGN 涂层具有更高的细胞生存力和增殖能力。Zou Y H 采用水热法使用 Zn<sup>2+</sup> 离子插层的 MMT 在 AZ31 上制备了 Zn 负载蒙脱土 (Zn-MMT) 涂层。Zn-MMT 涂层由于缓慢但可持续的 Zn<sup>2+</sup> 释放而破坏细菌膜并促使细胞质材料从细菌细胞渗漏, 从而达到抗菌作用。

### 1.3.4 载药涂层

载药涂层也是镁合金材料的另一个应用方向。Li 等人研究了镁支架上载有依诺沙星 (Enox) 的聚乳酸-乙醇酸 (PLGA) 涂层的体外药物负载和释放。负载和释放效率通过负载量与初始依诺沙星量之比和分光光度法评估。Enox-PLGA-Mg 的负载效率 ( $52.2\% \pm 7.7\%$  至  $56.9\% \pm 6.7\%$ ) 比 Enox-Mg ( $4.0\% \pm 1.5\%$  至  $5.8\% \pm 1.7\%$ ) 高约十倍。除了提高载药量, Enox-PLGA-Mg 还具有了药物缓释作用, 药物释放曲线更加平缓。Shi 等人在基于 Mg-Nd-Zn-Zr 的药物洗脱支架上制备了雷帕霉素载药 PLGA 涂层。尽管释放的雷帕霉素的物理化学稳定性已因 Mg 的降解而部分恶化, 但与负载在不锈钢上的药物相比, 平滑肌细胞的增殖具有更好的抑制作用。下一步研究的重点在载药涂层对药物释放速率的调控及其影响因素上。

### 1.4 复合涂层

单一方法制备的涂层一般会有尺寸不一的孔结构, 过分增加膜层厚度又会带来成本、工艺等方面的问题。而用不同工艺组合制备复合涂层, 不仅能解决耐蚀性



的问题,还能赋予合金材料不同的功能特性,是未来镁合金涂层的重要发展趋势。复合涂层的外涂层由于直接和体内环境接触要求其耐蚀性和生物学性能较好,而内涂层除了耐蚀性的要求,更重要是与镁合金基体要有较高的结合强度,以防止涂层脱落。

转化涂层为原位生成的涂层,与基体结合力强,可以作为内涂层,沉积涂层一般是靠静电相互作用或机械力与基体结合,虽然结合力较弱,但可以作为外涂层赋予镁合金不同的功能特性。实际上,大多数复合涂层并不是简单的两层,而是多层结构。因此,复合涂层可以克服单一涂层耐蚀性有限、结合力差和缺乏生物活性的缺点。然而,复合涂层的降解行为和降解速率的控制机理更为复杂,应在体外和体内条件下进行进一步研究和验证。

Dou等在Mg-Zn-Ca合金表面制备了MAO/CS复合涂层,其在生理环境下保持较低的降解速率,液pH值保持在中等水平。Daroonparvar等对比了Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-13%-TiO<sub>2</sub>和Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-13%TiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>两种纳米复合陶瓷涂层镁合金的耐蚀性能。研究表明:Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-13%TiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>涂层较Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-13%TiO<sub>2</sub>涂层能够有效缓解镁合金在氯化物溶液中的阳极溶解。因为Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-13%TiO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub>涂层比Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-13%TiO<sub>2</sub>涂层更为致密,减少了膜层中的针孔、连通孔隙和裂纹等,有效防止了腐蚀离子的渗透。Bakhsheshi-Rad等在Mg-Ca表面制备了NiCrAlY/nano-YSZ/PCL复合涂层,起到很好抑制腐蚀的效果,显著降低了腐蚀电流密度。Zhou等研究了磷酸镁/磷酸钙复合涂层对WE43合金腐蚀性能的影响,复合涂层阻碍了WE43合金腐蚀产生的阳离子迁移到临近区域,维持了局部电荷平衡,减缓了电化学腐蚀过程。

## 2 总结与展望

镁合金过快的降解速度和降解过程的安全性是影响镁合金在临床应用的主要壁垒,主要是过快的降解速度会产生过高的镁离子浓度、降解过程伴随气体生产以及在组织愈合之前失去了力学性能等缺陷。在镁合金表面制备改性涂层不仅可建立腐蚀屏障来提高合金耐蚀性能,而且可以赋予镁合金更好的生物活性、抗菌等功能特性,对促进可降解生物医用镁合金在临床上的广泛应用具有积极的意义。未来在表面改性涂层的研究上有一下几点值得关注:(1)医用镁合金涂层的生物安全性研究,涂层除了起到防护的作用,其自身的安全性值得关注,同时要求涂层制备工艺绿色环保,还要考虑成本等因素。(2)相比于在体外环境下的模拟腐蚀,镁合金在体内往往处于更加复杂的生理环境,且人体不同植入部位对镁合金的表面性能要求也不同,例如:镁合金用作小型薄壁件血管支架材料时,希望镁合金表面具有促内皮化、抗血栓的能力;而作为大型骨修复材料时,则希望镁合金表面具有促骨细胞分化、抗菌性能。因此,要针对性的研究特定改性涂层及制备技术,以满足特定的医学需求。

(3)单一涂层往往很难满足多功能、长时间服役的需要,复合涂层是未来主要的发展趋势。但复合涂层更为复杂,其结合力、降解机制以及功能特性现阶段仍缺少系统性的研究,需要开展大量的验证和补充实验。

### 参考文献:

- [1]Xu L, Pan F, Yu G, et al. In vitro and in vivo evaluation of the surface bioactivity of a calcium phosphate coated magnesium alloy[J]. Biomaterials, 2009, 30(8): 1512-1523.
- [2]Pan Y K, Chen C Z, Wang D G, et al. Effects of phosphates on microstructure and bioactivity of micro-arc oxidized calcium phosphate coatings on Mg-Zn-Zr magnesium alloy[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013, 109(1): 1-9.

[3]Bakhsheshi-Rad H R, Hamzah E, Ismail A F, et al. In vitro corrosion behavior, bioactivity, and antibacterial performance of the silver - doped zinc oxide coating on magnesium alloy[J]. Materials and Corrosion, 2017, 13(7): 1-9.

[4]Yang Y, Zheng K, Liang R, et al. Cu-releasing bioactiveglass/polycaprolactone coating on Mg with antibacterial and anticorrosive properties for bone tissue engineering[J]. Biomedical Materials, 2017, 13(1): 015001-015001.

[5]Zou Y H, Jian W, Cui L Y, et al. Corrosion resistance and antibacterial activity of zinc-loaded montmorillonite coatings on biodegradable magnesium alloy AZ31[J]. Acta Biomaterialia, 2019, 98(10): 196-214.

[6]Li Y, Liu X Q, Tan L L, et al. Enoxacin-loaded Poly (lactic-co-glycolic acid) Coating on Porous Magnesium Scaffold as a Drug Delivery System: Antibacterial Properties and Inhibition of Osteoclastic Bone Resorption[J]. Journal of Materials Science & Technology, 2016(9): 865-873.

[7]Shi Y, Pei J, Zhang L, et al. Understanding the effect of magnesium degradation on drug release and anti-proliferation on smooth muscle cells for magnesium-based drug eluting stents[J]. Corrosion Science, 2017, 123(7): 297-309.

[8]PRABHU D B, GOPALAKRISHNAN P, RAVI K. Morphological studies on the development of chemical conversion coating on surface of Mg-4Zn alloy and its corrosion and bio mineralization behaviour in simulated body fluid[J]. Journal of alloys and compounds, 2020, 812: 152146.

[9]ZALUDIN M A F, JAMAL Z A Z, DERMAN M N, et al. Fabrication of calcium phosphate coating on pure magnesium substrate via simple chemical conversion coating: surface properties and corrosion performance evaluations[J]. Journal of materials research and technology, 2019, 8(1): 981-987.

[10]MAO L, ZHU H, CHEN L, et al. Enhancement of corrosion resistance and biocompatibility of Mg-Nd-Zn-Zr alloy achieved with phosphate coating for vascular stent application[J]. Journal of materials research and technology, 2020, 9(3): 6409-6419.

[11]MAURYA R, SIDDIQUI A R, BALANI K. An environment-friendly phosphate chemical conversion coating on novel Mg-9Li-7Al-1Sn and Mg-9Li-5Al-3Sn-1Zn alloys with remarkable corrosion protection[J]. Applied surface science, 2018, 443: 429-440.

[12]JAYARAJ J, RAJESH K, RAJ S, et al. Investigation on the corrosion behavior of lanthanum phosphate coatings on AZ31 Mg alloy obtained through chemical conversion technique[J]. Journal of alloys and compounds, 2019, 784: 1162-1174.

[13]PANEMANGALORE D B, SHABADI R, GUPTA M, et al. Effect of fluoride coatings on the corrosion behavior of Mg-Zn-Er alloys[J]. Surfaces and interfaces, 2019, 14: 72-81.

[14]YU W, ZHAO H, DING Z, et al. In vitro and in vivo evaluation of MgF<sub>2</sub> coated AZ31 magnesium alloy porous scaffolds for bone regeneration[J]. Colloids and surfaces b: biointerfaces, 2017, 149:330-340.

[15]BARAJAS J, JOYA J, DYRAN K, et al. Relationship between microstructure and formation-biodegradation mechanism of fluoride conversion coatings synthesised on the AZ31 magnesium alloy[J]. Surface and coatings technology, 2019, 374: 424-436.

[16]GENG Z, LI X, ZHANG Y, et al. Corrosion resistance and degradation behavior of anodized Mg-Gd alloys: A comparative study[J]. Surface and coatings technology, 2021, 412: 127042.

[17]ISHIHARA S, Masuda K, Namito T, et al. On corrosion fatigue strength of the anodized and painted Mg alloy[J]. International journal of fatigue, 2014, 66: 252-258.

[18]LY X, YANG S, NGUYEN T. Effect of equal channel angular pressing as the pretreatment on microstructure and corrosion behavior of micro-arc oxidation (MAO) composite coating on biodegradable Mg-Zn-Ca alloy[J]. Surface and coatings technology, 2020, 395: 125923.

[19]LY X N, YANG S. Influence of current mode on microstructure and corrosion behavior of micro-arc oxidation (MAO) biodegradable Mg-Zn-Ca alloy in Hank's solution[J]. Surface and coatings technology, 2019: 331-339.

# 国家药监局关于成立医疗器械可靠性与维修性标准化技术归口单位的公告

为推动医疗器械产业高质量发展，贯彻落实《国家药品监督管理局 国家标准化管理委员会关于进一步促进医疗器械标准化工作高质量发展的意见》，进一步完善医疗器械标准化组织体系，国家药监局决定成立医疗器械可靠性与维修性标准化技术归口单位。

特此公告。

附件：医疗器械可靠性与维修性标准化技术归口单位组成方案

国家药监局

2023年1月13日

## 国家药监局关于成立口腔数字化医疗器械标准化技术归口单位的公告

为推动医疗器械产业高质量发展，贯彻落实《国家药品监督管理局 国家标准化管理委员会关于进一步促进医疗器械标准化工作高质量发展的意见》，进一步完善医疗器械标准化组织体系，国家药监局决定成立口腔数字化医疗器械标准化技术归口单位。

特此公告。

附件：口腔数字化医疗器械标准化技术归口单位组成方案

国家药监局

2023年3月8日

## 国家药监局综合司关于印发国家药品监督管理局医疗器械分类技术委员会工作规则的通知

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理局，各有关单位：

为加强和规范国家药品监督管理局医疗器械分类技术委员会工作管理，国家药品监督管理局修订原食品药品监管总局医疗器械分类技术委员会工作规则，形成《国家药品监督管理局医疗器械分类技术委员会工作规则》，现予印发，请遵照执行。

国家药监局综合司

2023年3月10日

# 《关于GB 9706.1-2020及配套并列标准、专用标准实施有关工作的通告》解读

近日，国家药监局发布《关于GB 9706.1-2020及配套并列标准、专用标准实施有关工作的通告》（2023年第14号，以下简称通告）。现就通告出台的背景、相关内容说明如下：

## 一、出台背景

GB 9706.1-2020及配套并列标准、专用标准（以下简称新版GB 9706系列标准）是我国医疗器械企业开发生产医用电气设备的重要准则，对整体提升我国有源医疗器械的质量安全水平有重要意义。

GB 9706.1-2020《医用电气设备 第1部分：基本安全和基本性能的通用要求》已于2020年4月9日发布，其配套的并列标准已全部发布，专用标准正逐步发布。截至2023年2月，新版GB 9706系列标准已发布69项，除2项（可用性、闭环控制器）为推荐性标准外，其余67项均为强制性标准。

为保障医疗器械产业高质量发展和公众用械安全，稳步推进新版GB 9706系列标准实施，国家药监局发布2023年14号通告，从严格执行相关标准要求、注册备案相关标准执行要求、检验相关标准执行要求、强化标准实施监督管理等四个方面，对产品注册人备案人、技术审评、检验、监督管理等环节的工作开展提出了明确要求。

## 二、注册备案相关要求解读

### （一）关于标准实施时间点

若产品有适用GB 9706.1-2020配套专用标准的（通告附表中“专用标准”），GB 9706.1-2020及配套并列

标准可与最后实施的专用标准同步实施。例如，脉搏血氧设备适用专用标准中最后实施的是YY 9706.261-2023《医用电气设备 第2-61部分：脉搏血氧设备的基本安全和基本性能专用要求》，对该类产品，GB 9706.1-2020及配套并列标准可与YY 9706.261-2023同步在2026年1月15日实施；康复、评定、代偿或缓解医用机器人适用专用标准的YY 9706.278《医用电气设备 第2-78部分：康复、评定、代偿或缓解医用机器人的基本安全和基本性能专用要求》在制定中、尚未发布，对该类产品，GB 9706.1-2020及配套并列标准可待YY 9706.278标准发布公告规定的实施日期同步实施。

若产品无适用GB 9706.1-2020配套专用标准的，GB 9706.1-2020及配套并列标准自2023年5月1日实施。

### （二）关于注册备案相关标准执行

一是对于产品有适用的专用标准、且专用标准发布公告规定的实施日期在2025年12月31日之前的，或者产品无适用专用标准的：

对于在新标准实施之日前已获得注册证或者已办理备案的产品，考虑到2020年以来新标准检验工作受疫情影响较大，因此，对于产品为执行新标准而开展的变更注册或者变更备案的，分别给予了3年和2年的延展期。例如，对于产品有适用的专用标准的，如专用标准发布公告规定的实施日期为2024年5月1日，则已注册产品变更注册应当在2027年5月1日前完成，已备案产品变更备案应当在2026年5月1日前完成；对于产品无适用专用标准的，或者产品适用的专用标准实



施日期为2023年5月1日的，相应变更注册应当在2026年5月1日前完成，相应变更备案应当在2025年5月1日前完成。

对于在新标准实施之日后首次申请医疗器械注册或办理备案的产品，应当提交符合新标准要求的检验报告，取得注册证或办理备案后，方可上市。

二是对于产品有适用的专用标准、且专用标准发布公告规定的实施日期在2025年12月31日之后的：

考虑到标准尚有3年左右的实施过渡期，且前期国家药监局综合司、市场监管总局办公厅联合发布了《关于推动医疗器械检验机构能力建设 保障新版GB 9706系列标准资质认定工作的通知》（药监综械注〔2022〕87号），共同部署推动新版GB 9706系列标准资质认定工作；注册人备案人应当合理安排时间，加快做好新标准实施前的准备工作。

对于在新标准实施之日前已获得注册证或者已办理备案的产品，为执行新标准而开展变更注册或者变更

备案的，不再给予延展期。例如，产品适用的专用标准实施日期为2026年1月15日，已获得注册证的产品应当在2026年1月15日前完成变更注册，已备案的产品应当在2026年1月15日前完成变更备案。

对于在新标准实施之日后首次申请注册或者办理备案的产品，应当提交符合新标准要求的检验报告，取得注册证或办理备案后，方可上市。

### 三、关于专家咨询机制

由中国食品药品检定研究院（国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心）牵头，会同国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、相关标准归口医疗器械标准化技术委员会，建立专家咨询机制，及时研究解决新版GB 9706系列标准实施的重大技术问题。

对新版GB 9706系列标准全面实施的整体性、共性问题，中国食品药品检定研究院（国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心）牵头组织起草解释性文件，以利于统一对标准的理解和认识，规范执行尺度，推进标准顺利实施。

### 血液透析尿素清除率计算软件获批上市

近日，国家药品监督管理局经审查，批准了北京英福美信息科技股份有限公司生产的“血液透析尿素清除率计算软件”创新产品注册申请。

该产品是具有自主知识产权的国内首创产品，性能指标达到国际先进水平。临床用于维持性血液透析成年患者的血液透析尿素清除率计算，不适用于残肾功能计算。

尿素清除率是衡量血液透析充分性的重要指标。目前主要采用有创方式取血法进行计算，存在操作繁琐、无法连续计算等问题，可能导致患者出现贫血。与取血法相比，该产品可结合患者已有指标和血液透析治疗参数计算尿素清除率，依据局部尿素动力学模型计算患者模拟体液量，具有无创、操作简单、可连续计算等优势，能够及时调整透析方案，有效提高患者透析效果。

药品监督管理部门将加强该产品上市后监管，保护患者用械安全。

### 混合闭环胰岛素输注系统获批上市

近日，国家药品监督管理局经审查，批准了Medtronic MiniMed生产的“混合闭环胰岛素输注系统”创新产品进口注册申请。

该产品由胰岛素泵套件、发送器套件和葡萄糖传感器组成，具有两项主要核心技术：一是自动模式使用的混合闭环算法；二是用于检查传感器状态的电化学阻抗谱技术，该技术可确保葡萄糖传感器有充分的准确度。

该产品通过人体佩戴的葡萄糖传感器对皮下组织间液的葡萄糖浓度趋势持续监测，根据接收的动态葡萄糖监测水平，混合闭环胰岛素泵可持续向14岁及以上 I 型糖尿病患者体内输注基础量胰岛素（用户可选速率）与胰岛素大剂量输注（用户可选剂量），通过安全防护技术，可根据持续葡萄糖监测情况自动调整基础率胰岛素的输注，确保全天候的血糖可控，便利糖尿病患者的生活。

药品监督管理部门将加强该产品上市后监管，保护患者用械安全。

### 第三款国产ECMO产品获批上市

2023年2月23日，国家药监局经审查，附条件应急批准了江苏赛腾医疗科技有限公司研发的体外心肺支持辅助设备和离心泵头注册上市。该产品是第三款获批的国产ECMO产品。

作为应急审批产品，注册申报过程中，国家药监局按照“统一指挥、早期介入、快速高效、科学审批”的原则，专人负责、全程指导，确保产品尽快上市，投入使用。

目前，已获批的三款国产ECMO产品总体性能和指标基本达到国际同类产品水平，国产产品的持续获批上市，提升了我国先进生命支持设备的可及性，确保了新冠疫情重症治疗设备有效供应保障，进一步满足救治需求的同时，也降低了医疗费用支出。

后续，药品监督管理部门将持续加强产品上市后监管，保证患者用械安全。

**预警信息6条****1、韩国发布医疗器械标准规范条例的部分修订提案**

2023年2月2日，韩国通过WTO对外发布TBT通报G/TBT/N/KOR/1126，拟修订医疗器械部分标准规范条例，《医疗器械标准规范管理办法》拟修改如下：

**1) 医疗器械标准制定**

– 建立新的标准和规范，以确保7类医疗设备的产品安全和性能，包括高强度聚焦超声手术系统和乳腺X射线照相系统（固定式、模拟式）。

**2) 与国际标准接轨**

– 通过将国际标准（IEC、ISO）的测试标准和方法应用于23种医疗设备，包括感知系统（气体）和保育器（婴儿），确保产品性能和安全性。

原文：<http://www.tbguide.com/c/mypt/gwxw/519437.jhtml>

信息来源：tbguide

**2、澳大利亚更新药物不良事件报告数据库**

2023年2月16日，澳大利亚药品管理局（TGA）更新药物不良事件报告数据库（DAEN）。该数据库可搜索药物、疫苗和生物制品（如细胞和组织疗法）的疑似副作用（也称为不良事件）报告。用户使用这些不良事件报告来识别潜在的安全问题。

新版本的数据库允许用户通过动态表、过滤器和图形与搜索结果交互。还可以提取搜索结果并以.csv和.xlsx格式保存。数据库中包含报告并不意味着不良事件已被确认或与药物、疫苗或生物制品有因果关系。数据库不包含所有已知的安全信息。不能仅使用DAEN药物搜索结果来评估药物或疫苗的安全性。

信息来源：tbguide

**3、美国批准首款口服药物用于慢性肾病引起的贫血患者**

2023年2月1日，美国食品药品监督管理局（FDA）批准片剂Jesduvroq(daprodustat)作为首款治疗慢性肾病引起的贫血的口服药物。此前，FDA批准的治疗这种疾病的方法均是注射到血液或皮下。Jesduvroq适用于接受透析至少四个月的成年患者，不适用于未进行透析的患者。

美国约50多万成年人患有慢性肾病，需要透析。在透析的慢性肾病患者中，肾脏不能产生足够的红细胞生成素，导致红细胞数量减少。

Jesduvroq增加红细胞生成素水平，其有效性是在2964名接受透析的成年患者的随机研究中确定的。受试者接受口服Jesduvroq或注射重组人促红细胞生成素，Jesduvroq将血红蛋白提高并维持在10-11克/分升的目标范围内，与重组人红细胞生成素的目标范围相似。

Jesduvroq常见副作用包括高血压、血栓性血管事件、腹痛、头晕和过敏反应。

信息来源：tbguide

**4、澳大利亚应用于评估药品目录新物质的规定已生效**

澳大利亚药品管理局（TGA）根据1989年《治疗品法案》第26BD节以及相关指南，对变更允许成分测定的申请提出了强制性要求。这些规定已于2023年2月1日生效，仅适用于自该日起提交的新申请。

新流程规定通过初步评估并进入评估阶段申请必须提供的信息，以及提供这些信息的方法，与其他治疗产品申请流程保持一致。此次修改确保了如申请有足够的信息，可对待批准物质的安全性和质量进行有意义和有效的评估。流程针对不同类型的物质和给药途径进行了规定，同时继续允许为指南中未涵盖的个别情况或方法提供理由。

在制定这些要求时，TGA相应地更新了与新物质评估相关的其他支持文件，包括更新了可接受评估报告用于简要评估类别的COB列表。

信息来源：tbguide

**5、土耳其发布特殊医学用途食品许可法规**

2023年1月28日，土耳其政府公报网站发布32087号公告，制订《特殊医学用途食品许可法规》。主要内容包括管理范围（进口或国产的预包装特殊医学用途食品）、定义和术语、产品分类、特殊医学用途食品许可证申请程序、需要提供的文件和技术资料要求、主管机构对于申请的评估要求和要点、许可证的发放、变更和撤销、特殊医学用途食品的标签规定等。该公告自2023年7月1日起生效。

**6、欧盟发布关于某些医疗器械过渡条款的修订草案**

2023年1月9日，欧盟发布关于医疗器械（MD）法规（EU）2017/745和体外诊断医疗器械（IVD）法规（EU）2017/746过渡条款的修订草案。

MD法规自2021年5月26日起生效，它规定了一个过渡期，将于2024年5月26日结束。IVD法规自2022年5月26日起适用。2022年1月，欧洲议会和理事会通过了一项交错延长过渡期的措施，从2025年5月26日延至2027年5月6日。尽管过去几年取得了长足的进步，但合格评定机构的能力仍然不足，制造商没有充分准备及时满足MD法规的强化要求。

本措施草案建议根据器械的风险等级，交错延长过渡期，即高风险器械延长至2027年，中风险和低风险器械延长到2028年。延长过渡期的同时，延长了根据先前的理事会指令90/385/EEC和93/42/EEC颁发的证书的有效期限，该证书适用于延长过渡期后的设备。此外，自2021年5月26日起已经到期的证书的有效期限也将延长。

通报评议截止日期自通报发布之日起10天内。

信息来源：tbguide