ƒ ‹ F | Œfia‹ ˙'e›ß• |–M^D‹ ª¤s›p e ·`⁄⁄¶i« ‡ł§i

g‟ ˜ · ¯Ø‟ ›–, g‡ ¤ ¸⁄ ˘„q.. †M.. ⁄ ¸»EƒX⁄ ˇ ‡⁄§ ' ªƒX‹ ª

¤s(2/3)

›p e^ §¡G §O«‹ ›p e

›p e‰ ¸s„¡GNSC94-2314-B-038-005-

ıƒ ·`¶¡¡G94 ƒ~08 ⁄ ° 01 ⁄ ƒ 95 ƒ~07 ⁄ ° 31 ⁄Ø

ıƒ ‡ ƒ ¡G» O ¥´ ˙⁄j ˙⁄ œ ˙¤t

›p e¥ D œ⁄¡HG§ ı ‡ · ›

ƒ ƒP¥ D œ⁄¡HG… fl ¤ } A‹ I¥^ –

‡ł§i^ «‹¡G” ° †‡ł§i

‡ł§i‟ ¥ ¡G¥ Xu Œ» • |˜‡‹ ª¤s⁄ –o‡ł§i⁄ ¸ o‟ ‰ ⁄

‡ B † zŁ¡fG¡¥»›p e¥ i ⁄ ‰ ¶‹ d,

⁄⁄ ¥` Œ 95 ƒ~10 ⁄ ° 26 ⁄Ø

鈦金屬植體表面經最佳化電漿清潔及聚合反應之骨整合研究(2/3)

計畫編號：NSC94-2314-B-038-005

執行期限：94 年 8 月 1 日至 95 年 7 月 31 日

主　持　人：李勝揚　台北醫學大學　牙醫學系

計畫參與人員：歐耿良　台北醫學大學口腔醫學院口腔科學研究所

一、中文摘要

近年來有關植體表面改質的方式已漸漸朝向利用生物化學的方法來改善植體表面的生物活性。也就是藉由控制特定生物分子的連結而減少非特定蛋白質的吸附來促進骨癒合的效果。由於氧化層的結構和厚度會影響蛋白質的吸附及血液的相容性，並間接影響骨細胞的行為。本研究首先利用氧氣電漿處理來產生一層緻密的二氧化鈦(TiO_2)氧化層，提高鈦植體的抗蝕性避免離子的釋出並促進植體植入後跟骨組織間傷口的凝血及癒合。另外再利用丙烯胺的電漿處理在鈦金屬表面鍵結上胺基(-NH_2)的官能基，之後再以交鏈劑戊二醛來固定生物活性膠原蛋白於低溫電漿處理後的鈦金屬植體表面。以接觸角量測儀分析鈦試片改質後表面的親水性及表面能變化。以X光能譜儀(XPS)分析膠原蛋白吸附於鈦金屬後其化學鍵結的改變; 以低掠角X光繞射儀(GIXRD)及拉曼光譜儀(Raman)來探討低溫電漿處理的氧化層結構特性，再利用穿透式電子顯微鏡(TEM)來觀察植體與組織間界面的變化。研究結果顯示經由氧氣電漿處理後在鈦片上會生成一層厚度約為 150 nm且較為緻密的氧化層。此一氧化層可提升表面的親水性以及提高膠原蛋白的固定效果且擁有較快的血液凝結特性，進而能夠進一步改善骨組織的癒合能力及促進骨整合。

關鍵詞：低溫電漿，二氧化鈦，血液相容性，骨整合

Abstract

Biochemical method is a novel methodology and has great potential for controlling initial bone-implant interactions in recently research. In order to improve the integration of implants, the interfacial reaction must be controlled to minimize the non-specific biomolecular a dsorption to enhance tissue healing phenomena. Besides, the crystal structure and thickness of the oxide layer have different influence on cell behavior, especially protein adsorption and blood compatibility. Therefore, a dense TiO_2 layer could be produced on titanium surface by oxygen plasma treatment in this study. The oxide layer can prevent metal ion releasing and promotes blood coagulation and wound healing after implantation. Another, the covalent bonding of bioactive protein to the free terminal NH_2 groups was produced by glutaraldehyde coupling on the surface of titanium implant. The physical and chemical properties were analyzed subsequently. The surface wettability was

measured by contact angle. The properties of the surface of titanium were examined by GIXRD, XPS, Raman and TEM. The result showed that a denser titanium oxide layer with about 150 nm thickness existed on the plasma treatment surface. The denser oxide layer by O_2 plasma treatment performed the better surface wettability and enhanced the protein immobilization to have a better result in allylamine plasma treated plates and promoted initial blood coagulation. It is believed that nanostructural titanium oxide films can improve the tissue healing and then promote the osseointergration.

Keywords: glow discharge, rutile, hemocompatibility, osseointegration.

二、計畫緣由與目的

鈦基金屬作為植入式植體已被廣泛應用在外科及骨科領域[1-3]。經動物試驗研究顯示於植體植入後至初步的骨生長至少須4~6 個星期[4-5]。而人體試驗部分，植入的義肢要有基本的骨癒合效果至少須三個月以上的時間[6]。近來，骨組織工程上應用具生物活性的分子材料使用於骨科或牙科植體上。其中有利於骨頭生長的成長因子，如類胰導島素成長因子、纖維組織骨母細胞成長因子、血小板凝集因子以及傳導性成長因子等等[7-9]。換言之，植體表面可於植入前選擇性吸附有利分子，藉引導組織的細胞反應，以加速及改善植體與組織的癒合[10-11]。相同地，骨形態發生蛋白具有誘導骨母細胞往植體貼附的作用，可被吸附於植體或透過載體，然後一併放入到人體骨頭來使用[12-14]。生物性活性分子吸附的缺點是蛋白質的需要量較多且有生物分子釋出或擴散到不需要地方的可能性；此外，經吸附的蛋白質可能變性、結構改變甚至與其他分子進行非特定的交換，而喪失原有預期的特性[15-16]。或是於人體內受到流動體液的影響又會脫附。因此，如何增進蛋白於植體的吸附強度對於初期骨癒合扮演十分重要的因素。

當植體植入人體內，植體表面直接接觸到的便是血液，這時候植體表面會立刻被一層薄薄的血漿蛋白(包含immunoglobulins, vitronectin, fibrinogen and fibronectin)所包覆[17-18]。這一層生物性薄膜於植體植入的瞬間即已生成，而這層生物性薄膜通常包含有促進骨細胞貼附的蛋白因子及一些活化細胞生長的基團。有研究指出吸附在植體表面的蛋白成分組成與植體表面的材質及結構有相當的關係[19-20]。諸多理論揭示材料表面的表面能(surface energy)、表面電荷性(surface charge)及表面微結構等，均會影響材料與血液間的抗凝血性[21-22]，其中關於血液凝結的因素中表面的粗糙度對於血小板聚集有很大的影響，例如經過酸蝕處理的表面相較於機械加工或研磨的表面，血小板越容易聚集。Fibrinogen是血液凝結成血塊的前驅物，會誘發發炎反應及纖維細胞的分化及傷口的癒合。因此，血液的凝結是整個骨癒合過程中的第一個步驟[23]。由於成骨細胞要從骨頭組織往植體方向生長必須有適當遷移的路徑，而血液凝結所生成的纖維支架賦予骨生長的轉接作用。成骨細胞的遷移是骨整合的重要特徵，而纖維支架的形成及網羅植體表面的紅血球活性對於初期傷口的癒合影響很大。故血液凝結於初期骨癒合扮演十分重要的角色。亦即，成骨細胞並不是直接跟金屬植體相互作用，而是與吸附有血漿蛋白的氧化層來作用[24-25]。於 1991 Sunny的研究顯示經表面處理後之植體生成的氧化層厚度達 200

nm時albumin/fibrinogen的吸附比例達 7 倍之多[26]。

誠如以上所述，以表面處理致使植體表面生成氧化層，是有益骨癒合的進行。故諸多表面技術已廣被應用於植體研究，其中電漿技術，應用於表面改質(Plasma surface modification, PSM)，如心導管潤滑改質、隱形眼鏡的增加溼潤性及抗菌性、生物感應器表面生物分子的固定等等[27-28]已有顯著成效。故電漿作表面改質為可靠、且具可重複性(reproducible)、便宜、適用於各種材質與不同形狀、過程容易監控。此外，電漿技術亦可用來改變不同的表面特性並可連續操作不同條件，得到緻密、優良界面鍵結、無孔洞的覆膜，並可同時提供清潔與無菌的表面。因此，本研究的目的乃利用氧氣電漿處理後所形成較為緻密的TiO_2膜，使植體表面能夠具有良好的凝血特性，可加速植體植入後傷口的癒合;另外藉由改變氧化層原子排列方式可提升蛋白接枝的共價強度來增進骨整合。

三、實驗步驟

本研究採用直徑 14.5mm 且厚 1mm 的鈦合金金屬圓片 (Ti-6Al-4V, Bio- Tech One Inc., Taipei, Taiwan)作為基材。首先將試片用水砂紙拋光到 2000 號，再以去離子水進行超音波震盪清洗乾淨。然後依據美國材料標準測試程序(ASTM F86)，分別以 70%的酒精及丙酮超音波震盪清洗 10 分鐘，接著將試片置於 30%的硝酸中浸泡 30 分鐘。最後用超純水潤濕 20 分鐘後，於室溫下用空氣吹乾。第一部份，將經前處理後的試片置入工作腔體中(Plasma reactor AST, Boston, MA, USA)，以機械幫浦將工作腔體的真空度抽至 50 mTorr，以氬氣（argon）為電漿氣體，80 W 的功率及射頻 13.56 MHz，以 30 sccm/min 的氬氣流量將氬氣通入工作腔體中，並於工作壓力為 250 mTorr 下，以氬氣電漿持續進行 10 分鐘電漿處理，以清除鈦金屬片上物理性吸附的雜質。第一部份：以氧氣（oxygen）電漿氣體進行鈦金屬表面處理，此時氬氣仍然繼續供給，以機械幫浦將工作腔體真空度再次抽至 50 mTorr，直接將氧氣以 30 sccm/min 流量導入工作腔體中，並分別給予 80、240 瓦的功率及射頻 13.56 MHz 的電漿處理，之後於腔體內回火 10 分鐘後將鈦金屬片由電漿反應器內取出。血液凝結測試(clotting time assay)是將載玻片(glass)置於丙酮中超音波震盪 5 分鐘後，再於蒸餾水中超音波震盪 5 分鐘，然後於 110℃的烘箱中烘乾 5 分鐘，當作是對照組。將經機械研磨及不同條件電漿氧化處理後的鈦試片滴入 0.05 ml 的全血(whole blood)，然後置於 37℃的培養箱中，分別經過 5、10、20、30 及 40 分鐘後。加入 25ml 的蒸餾水於超音波震盪 1 分鐘。取 0.25ml 的溶液進行吸光值(OD)測試。

第二部份：將經過以上不同條件氧化處理後的試片進行丙烯胺的電漿處理。以丙烯胺單體為電漿氣體進行鈦金屬表面丙烯胺聚合處理，同樣以機械幫浦將工作腔體的真空度再次抽至 50 mTorr，繼而將丙烯胺昇華導入工作腔體中，工作腔體中工作壓力控制在 80 mTorr至 100 mTorr之間，並給予 120 W的功率及射頻 13.56 MHz 的能量，解離丙烯胺單體，持續給予能量 30 分鐘，使丙烯胺單體電漿能在鈦金屬表面做聚合與沉積，形成胺基(-NH_2)披覆。之後將鈦金屬片由電漿反應器內取出並立即至入濃度 3% 的戊二醛（Glutaraldehyde）溶液中浸泡 30 分鐘後，以 0.1M的PBS（Phosphate buffered saline）沖洗並且重複兩次，確保戊二醛連接上鈦

金屬表面的胺基(-NH_2)。再將鈦金屬片移入濃度 5%的白蛋白（Albumin）中浸泡 30 分鐘後，再浸泡鹼性的Tris buffer溶液 30 分鐘使戊二醛反應終止，再次以 0.1M的PBS充分洗淨並且重複兩次，確保鈦金屬片經電漿處理後的胺基(-NH_2)能與 5%的白蛋白（Albumin）充分相互結合。

為分析經電漿處理完之試片其表面二氧化鈦結構相變化，以低掠角 X 光繞射儀(GIXRD)、拉曼光譜儀(Raman)及穿透式電子顯微鏡(TEM)進行電漿與無電漿處理鈦金屬的結構分析。以 X 光電子能譜儀(XPS)分析經氧電漿處理後鈦金屬之化學鍵結改變，其產生 X-ray 光源為 Al dual anode，能量為 1486.6 eV。為了解經氧電漿處理後二氧化鈦之厚度改變，使用二次離子分析儀(SIMS)測量經電漿處理後所產生氧化層之厚度;表面之親疏水性的改變,使用接觸角量測儀(Contact Angle)對鈦金屬表面和水滴之間形成的接觸角做測量;此外利用 SEM 來觀察膠原蛋白在鈦植體表面的貼附情況。

四、結果與討論

一、電漿處理生成之氧化鈦特性：

利用XPS區域能譜來分析鈦表面的化學鍵結狀態，圖一顯示經過氧氣電漿處理後Ti 2p在 459 eV及 464 eV分別有 2 個能量吸收峰分別是來自於Ti^{4+} $2p_{3/2}$及Ti^{4+} $2p_{1/2}$能階吸收[29]。而這樣的能譜圖形狀代表的是鈦及氧的鍵結，故此氧化層的主要成份為二氧化鈦。於不同的功率的氧氣電漿處理中，功率越高時Ti-O的束縛能會往較低能階方向位移，且位移大小跟功率成正比。詳細的樣氣電漿處理條件參數如表一所示。TiO_2的anatase或rutile結構相以拉曼光譜儀鑑定結果顯示。其中anatase相於拉曼光譜的主要吸收帶是 144、197、399、515、519 及 639cm^{-1}，相對於rutile相的吸收位置出現於 143、235、447 及 612cm^{-1}位置[30-31]。圖二是鈦金屬經過各處理功率的氧氣電漿處理後經拉曼光譜分析的結果，所有試片顯示並非只有單一結構相，而是同時包含有anatase及rutile結構相。其中未經氧氣電漿處理的鈦試片作對照實驗，其拉曼光譜顯示表層並沒有anatase或rutile的結構相。圖三XRD光譜分析圖中anatase對應的角度是 38.4°及 53.8°而rutile對應的角度是 27.4°、41.2°、63.7°和 71.9°，亦顯示具有相同的結構相變化趨勢。

如圖四SIMS的分析所示：氧化層的厚度會隨著作用的功率增加而漸為增厚，厚度可達 150 nm，此一結果與Aronsson的研究結果鈦試片經過純氧氣電漿處理後氧化層可達到 150nm相一致[32]。圖五是不同功率氧氣電漿處理後表面接觸角的量測分析，結果顯示於相同時間處理下，功率越高則表面的親水性效果會越好，同時功率越大氧化層的厚度越厚，所以TiO_2越厚時親水性會越好。所以一般增加氧氣電漿處理功率可以得到較佳的生物相容性氧化沈積層。

二、電漿處理生成鈦的氧化層之血液相容性：

為了解經氧電漿處理後，鈦金屬表面的微結構變化，以TEM來觀察其顯微結構的改變，由圖六經氧離子轟擊後的鈦金屬表面，明顯存在一層多晶層，亦即改變了鈦的結晶結構進而轉為多晶的二氧化鈦，使其晶格排列由六方最密堆積(hcp)轉成體心立方堆積(bcc)，且成為一奈米結構之金紅石(rutile TiO_2)結構。由圖七的血液凝結性測試(clotting time assay)顯示經過機械拋光後的鈦試片相較於玻璃有較好的血液相容性，然而經過電漿氧化處理後的血液凝結速度相較於未經處理的鈦試片都還

來得快，甚至比玻璃的凝血速度快,顯示經電漿氧化處理的鈦試片有利於植體植入後傷口的癒合。

三、鈦基材氧化層對丙烯胺接枝及特定蛋白固定的影響：

圖八鈦試片經丙烯胺處理後的TEM圖顯示在氧化層的表面會有一層富NH_2官能基的有機層。N 1s在 401 eV所出現的吸收峰是典型有機C-N鍵結的束縛能位階[29]。圖九顯示鈦基材上不同氧化處理後再經由丙烯胺電漿處理後以及未處理對照實驗的N 1s 束縛能的XPS光譜圖。由圖譜分析得知在不管有沒有經過電漿氧化處理的鈦基材再經過丙烯胺電漿處理後表層均會產生C-NH_2的鍵結。在丙烯胺電漿接枝之前的鈦基材上施予適當的氧化處理將有助於後續的蛋白分子固定如圖八所示。詳細的丙烯胺電漿處理條條列於件表二。從圖十的白蛋白分子固定的SEM圖可以很清楚看見在鈦試片的表層有一層均勻的生物性薄膜沈積。

於不同的功率的氧氣電漿處理中，功率越高時Ti-O的束縛能會往較低能階方向位移，且位移大小與電漿功率成正相關性。此顯示越大的功率能提供較大的驅動力使表面非計量的TiOx轉化成TiO_2更為完全。經研究顯示於電漿處理過程中因離子轟擊致使激態氧產生崁入效應(stuffing effect)，整個過程可視為氧原子由外層往內部擴散。文獻中亦揭示於經表面處理後鈦基材的表層由內而外依序有存在TiO、TiO_{2-x}及TiO_2三層結構[33]，此與本研究有相似的結果。TiO_2的anatase或rutile結構相以拉曼光譜儀鑑定結果顯示。鈦金屬經過各處理功率的氧氣電漿處理後經拉曼光譜分析的結果，所有試片顯示並非只有單一結構相，而是同時包含有anatase及rutile結構相。其中於很大範圍的功率處理下均有anatase及rutile的分佈，隨著功率的增加氧化物的結晶性更為明顯且伴隨著相的轉變。從anatase轉變成rutile相的機制乃氧原子空間上的結構，Ti^{4+}位置的轉變必須打斷六個Ti-O鍵中的 2 個，然後再生成新的鍵結。其所需的能量經計算是 264 kJ/mol[34-36]；因此anatase轉變成rutile的相變化需有足夠的能量驅動力(driving force)，致使於較高的能量下會有較大程度崁入效應，進而產生相變化。為了解經氧電漿處理後，鈦金屬表面的微結構變化，以TEM來觀察其顯微結構的改變，經氧離子轟擊後的鈦金屬表面，明顯存在一層多晶層，亦即改變了鈦的結晶結構進而轉為多晶的二氧化鈦，使其晶格排列由六方最密堆積(hcp)轉成體心正方堆積(bct)，且成為一奈米結構之金紅石(rutile TiO_2)及銳鈦礦(anatase TiO_2)共存的結構。

由血液凝結性測試(clotting time assay)顯示經過機械拋光後的鈦試片相較於玻璃有較好的血液相容性，然而經過電漿氧化處理後的血液凝結速度相較於未經處理的鈦試片都還來得快，甚至比玻璃的凝血速度快,顯示經電漿氧化處理的鈦試片有利於植體植入後傷口的癒合。此外且隨作用功率的增加，血液凝結時間相對的有逐漸縮短的趨勢，諸多的理論亦提出材料表面的組成、表面能的改變以及表面的缺陷均會引響材料抗凝血的特性[37-41]。

植體金屬表面的NH_2官能基可以改變表層生物性蛋白的吸附行為進而能有效促進細胞生長。故利用表層NH_2官能基來抓取著小的生物性分子，可以提升植體及人體組織界面上一些生物性薄膜特性。N 1s 在 401 eV所出現的吸收峰是典型有機C-N鍵結的束縛能位階[29]。由N 1s 束縛能的XPS圖譜分析得知在不管有沒有經過電漿氧化處理的鈦基材再經過丙烯胺電漿處理

後表層均會產生C-NH_2的鍵結。其中，氧化電漿處理的功率越大則N 1s的束縛能會往較高的能階位移，這表示C-NH_2鍵結到鈦試片上的鍵結強度會增強。這種鍵結強度的增加主要是鈦基材上面外層的氧化層具有較大的陰電性能夠增加C-NH_2共價鍵的強度。近年來在植體表面接上生長因子(growth factors)，bone morphogenetic proteins (BMPs)或RGD sequenceu以導引骨細胞貼附行為的技術是目前極力發展的方向，其目的在使植體於最短的時間內獲致有效的骨癒合，以執行正常的咀嚼功能。

五、計畫成果自評

本計畫按原計畫規定方向，完成結果如下:

本計劃利用氧氣電漿處理能夠長出150 nm 的氧化層，而此一緻密的氧化層將有助於植體跟骨組織間的血液凝結，具有促進傷口癒合的特性。另外經由電漿處理後能夠生成較為縝密的氧化層可增加植體表面對胺基單體的共價鍵結強度。所以電漿氧化處理及丙烯胺電漿處理可用來固定特定蛋白分子如白蛋白在鈦植體表面，進而能夠提高植體的生物相容性使具有較佳的骨整合效果。

參考文獻

1. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting, direct bone to implant anchorage in man. Acta Orthop, 52: 155, 1981.
2. Albrektsson T, Jacobsson M. Bone-metal interface in osseointegration. J Prosthet Dent, 57: 597, 1987.
3. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O, Ohman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: experience from 1 to 10 year period. Scand J Plast Reconstr Surg, 16: 1, 1977.
4. Buser D, Schenk RK, Steineman S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. J Biomed Mater Res, 25: 889, 1991.
5. Takayuki M, Salvi GE, Offenbacher S, Felton DA and Cooper LF. Cell and matrix reactions at titanium implants in surgically prepared rat tibiae. Int J Maxillofac Implants, 12: 472, 1997.
6. Kim YH and Kim VE. Uncemmented porous-coated anatomical total hip replacement. J. Bone Joint Surg., 45, p.72, 1990.
7. Baylink DJ, Finkelman RD, Mohan S. Growth factors to stimulate bone formation. J Bone Min Res, 8: 565, 1993.
8. Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. Clin Orth Rel Res, 263: 30, 1991.
9. Mundy GR. Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling. J Bone Min Res, 8: 505, 1993.
10. Ratner BD. New ideas in biomaterials science-A Path to engineered biomaterials. J Biomed Mater Res, 27: 837, 1993.
11. Dee KC, Bizios R. Mini-review: Proactive biomaterials and bone tissue engineering. Biotechnol Bioeng, 50: 438, 1996.
12. Reddi AH, Cunningham NS. Initiation and promotion of bone differentiation by bone morphogenetic proteins. J Bone Miner Res, 8: 499, 1993.
13. Ripamonti U and Reddi AH. Periodontal regeneration: Potential role of bone morphogenetic proteins. J Periodont Res, 29: 225, 1994.

14. Wozney JM. The potential role of bone morphogenetic proteins in periodontal reconstruction. J Periodontal, 66: 506, 1995.
15. Nanci A, Wuest JD, Peru L, Brunet P, Sharma V, Zalzal S, McKeer MD. Chemical modification of titanium surfaces for covalent attachment of biological molecules. J Biomed Mater Res, 40: 324, 1998.
16. Puleo DA. Biochemical surface modification of Co-Cr-Mo. Biomatrerials, 17: 217, 1996.
17. Nygren H, Tengvall P, Lundstrom I. The initial reactions of TiO_2 with blood. J Biomed Mater Res, 34: 487, 1997.
18. Keselowsky BG, Collard DM, Garcia AJ. Surface chemistry modulates focal adhesion composition and signaling through changes in integrin binding. Biomaterials, 25: 5947, 2004.
19. Vroman L. Problems in the development of materials that are compatible with blood. Biomater Med Dev Artif Org, 12: 307, 1984.
20. Horbett TA, Principles underlying the role of adsorbed plasma proteins in blood interaction with foreign materials. Cardiovasc Pathol, 2: 137, 1993.
21. DeLangis PA, Yen TF. Electronic antihemocoagulation. Biomater Med Devices Artif Organs 14: 195, 1986.
22. Kawamoto N, Mori H, Terano M, Yui N. Blood compatibility of polypropylene surfaces in relation to the crystalline-amorphous microstructure. J Biomater Sci Polymer Ed, 8: 859, 1997.
23. Mosesson MW. Fibrinogen functions and fibrin assembly. Fibrinolysis Proteolysis, 14: 182, 2000.
24. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. Int J Prosthodont, 11: 391, 1988.
25. Park JY, Gemmel CH, Davies JE. Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. Biomaterials, 22: 2671, 2001.
26. Sunny MC, Sharma CP. Titanium-protein interaction: change with oxide layer thickness. J Biomater Appl, 5: 89, 1991.
27. Loh, JH. Plasma surface modification in biomedical applications. Med Device Technol, 10: 24, 1999.
28. Chu PK, Chen JY, Huang N. Plasma-surface modification of biomaterials. Mater Sci Eng R, 36: 143, 2002.
29. Moulder JF, Stickle WF, Sobol PE, Bomben KD. Handbook of X-ray Photoelectron Spectroscopy, Physical Electronics Inc, Eden Prairie, p: 170, 1995.
30. Ohsaka T, Izumi F, Fujiki Y. Raman spectrum of anatase, TiO_2. J Raman Spectrosc, 7: 321, 1978.
31. Chaves A, Katiyan KS, Porto SP. Coupled modes with asymmetry in tetragonal $BaTiO_3$. Phys Rev, 10: 3522, 1974.
32. Aronsson BO, Lausmaa J, Kasemo B. Glow discharge plasma treatment for surface cleaning and modification of metallic biomaterials. J Biomed Mater Res, 35: 49, 1997.
33. Blackwood DJ, Greef R, Peter LM. An ellipsometric study of the growth and open-circuit dissolution of the anodic oxide film on titanium. Electrochim Acta, 34: 875, 1989.
34. Shannon RD. Phase Transformation Studies in TiO_2 Supporting Different Defect Mechanisms in Vacuum-Reduced and Hydrogen-Reduced Rutile J Appl Phys, 35: 3414, 1965.
35. Shannon RD, Pask JA. Kinetics of the Anatase-Rutile Transformation. J. Am Ceram Soc, 48: 391, 1965.
36. Zhang H, Banfield JF. Thermodynamic

analysis of phase stability of nanocrystalline titania. J Mater Chem, 8: 2073, 1998.

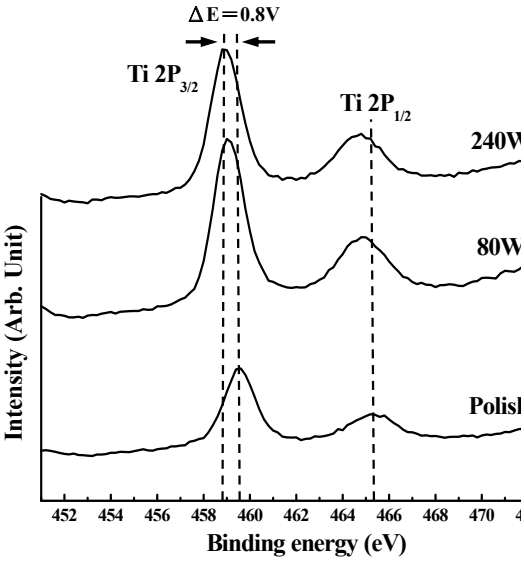
37. Kaelble DH, Moacanin J. A surface energy analysis of bioadhesion. Polymer, 18: 475, 1977.
38. Ruckenstein E, Gourisankar SV. A surface energetic criterion of blood compatibility of foreign surface. J Colloid Interface Sci., 10: 436, 1984.
39. Baszkin A, Lyman DJ. The interaction of plasma proteins with polymers. I. Relationship between polymer surface energy and protein adsorption/desorption. J Biomed Mater Res, 14: 393, 1980.
40. DeLangis PA, Yen TF. Electronic antihemocoagulation. Biomater Med Devices Artif Organs, 14: 195, 1986.
41. Kawamoto N, Mori H, Terano M, Yui N. Blood compatibility of polypropylene surfaces in relation to the crystalline-amorphous microstructure. J Biomater Sci Polym Ed. 8: 859, 1997.

Group	Plasma power (W)	Treatment time (min)	O_2 flow (cm^3/min)
Polishing	-	-	-
80W-O	80	10	30
240W-O	240	10	30

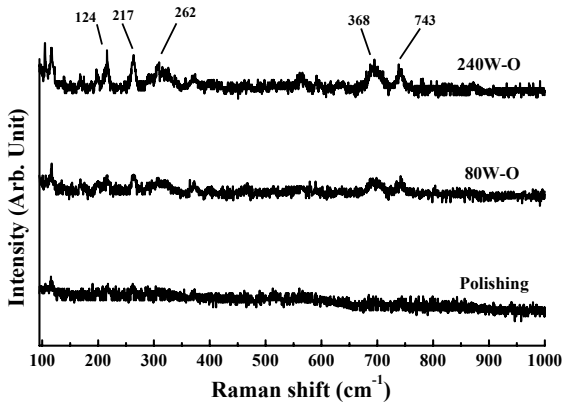
表一、氧氣電漿處理參數設定表

Group	O_2 Plasma pretreatment	Parameters of allylamine plasma parameters
Polishing+A	-	RF power 120W, treatment time 22 min, and working pressure 50 mtorr.
80W-O+A	80W-O	
240W-O+A	240W-O	

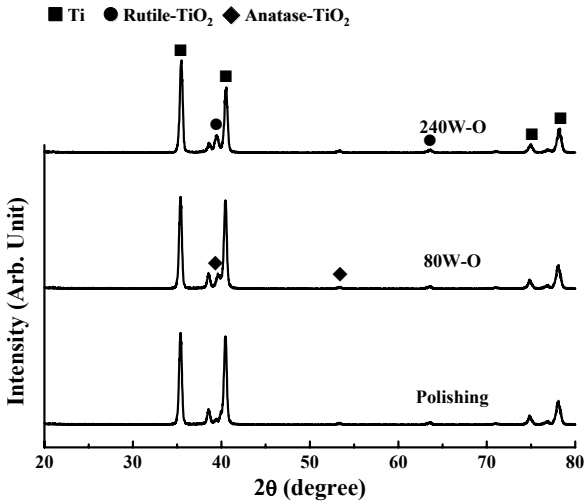
表二、丙烯胺電漿處理參數設定表



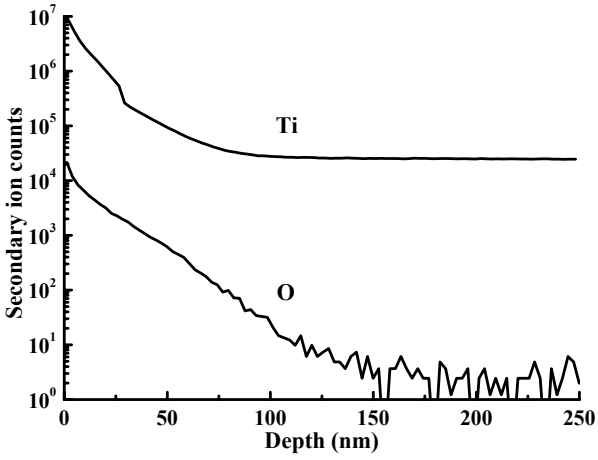
圖一、鈦金屬表面經電漿處理後之鈦元素之 XPS 光譜



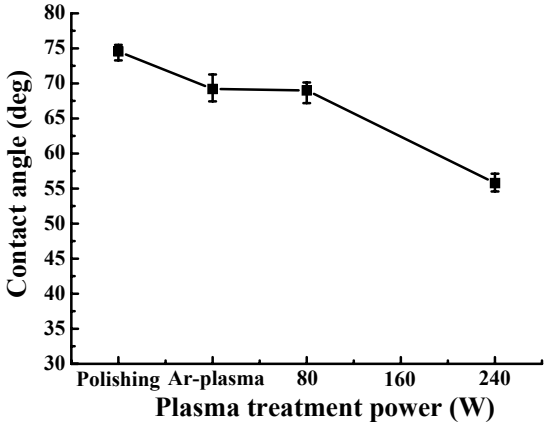
圖二、鈦金屬經過不同氧氣電漿功率處理後的拉曼光譜分析圖



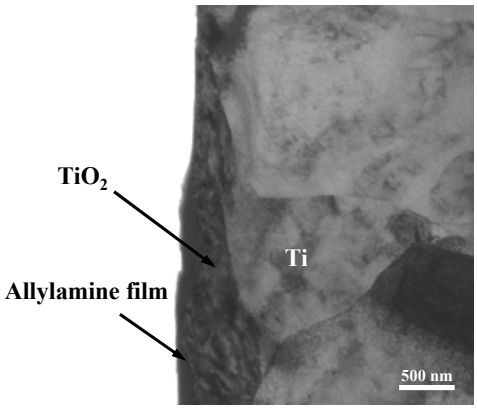
圖三、不同氧氣電漿處理功率處理之 X 光繞射分析圖



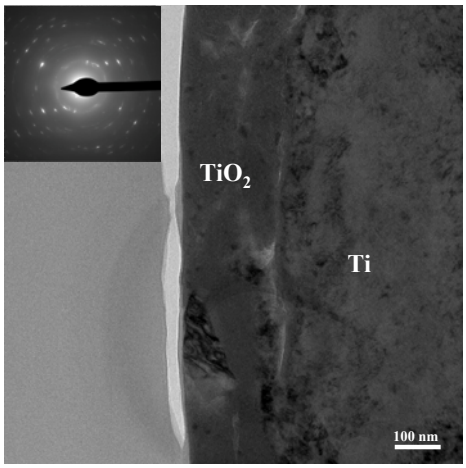
圖四、經氧氣電漿處理後氧化層的二次離子元素分佈分析圖



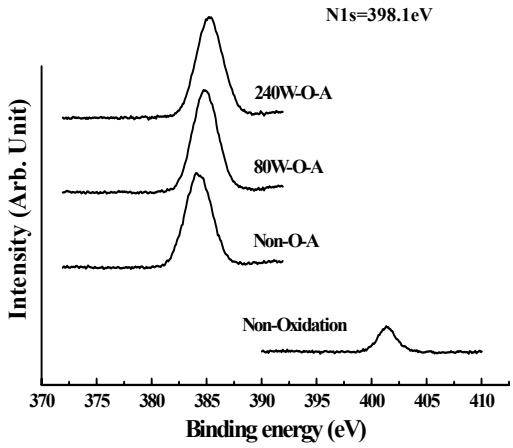
圖五、不同氧氣電漿處理處理功率之接觸角量測分析圖



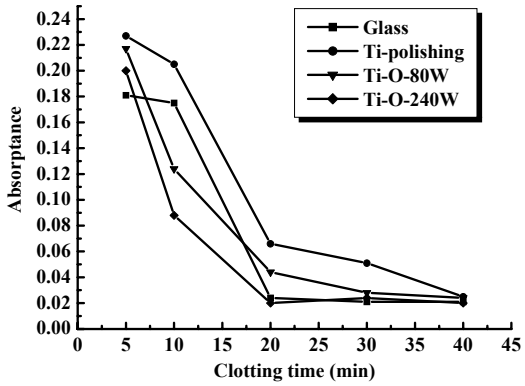
圖八、鈦試片經氧氣電漿及丙烯胺處理後橫斷面的穿透式電子顯微鏡分析圖



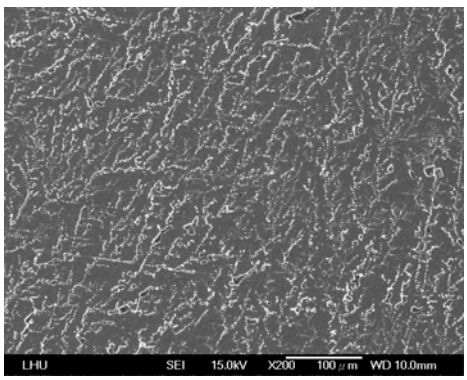
圖六、鈦試片經 240W 氧氣電漿處理 10 分鐘後橫斷面的穿透式電子顯微鏡分析圖



圖九、鈦金屬表面經不同氧氣電漿功率處理及丙烯胺處理後後之氮元素之 XPS 光譜分析圖



圖七、鈦金屬表面血液凝結性測試分析圖



圖十、以電子顯微鏡觀察戊二醛藕合固定白蛋白在鈦試片表面的貼附狀況