

·综述·

氧化应激状态对骨生物材料理化性能及成骨效能的影响

黄静燕 王焱

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 王焱, 电子邮箱: wangyan9@mail.sysu.edu.cn



扫码阅读电子版

【摘要】 老年人及衰老相关性疾病、糖尿病等患病人群中骨植入材料周围的骨形成往往是受限的, 而氧化应激是这类疾病的重要发病机制。近年来, 骨生物材料在氧化应激微环境中的应用逐步受到关注, 本文对氧化应激状态下骨生物材料成骨能力的研究进展进行综述, 总结了骨生物材料与氧化应激微环境的相互作用, 以加深对各病理状态下骨生物材料成骨机制的认识, 同时为临床上选择合适的骨植入材料及设计新型的普适的骨生物材料提供依据和参考。

【关键词】 氧化应激; 骨生物材料; 成骨

基金项目: 广东省自然科学基金(2019A1515011842); 广东省财政高水平医院建设专项资金(174-2018-XMZC-0001-03-0125/D-09)

引用著录格式: 黄静燕, 王焱. 氧化应激状态对骨生物材料理化性能及成骨效能的影响[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(5): 334-338.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.011

Research progress on the osteogenesis of bone biomaterials under oxidative stress

Huang Jingyan, Wang Yan

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Wang Yan, Email: wangyan9@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 The osteogenesis of bone biomaterials tends to be compromised among the population suffering from aging and aging related diseases as well as diabetes. It has been shown that such diseases are closely related to oxidative stress. In recent years, the application of bone biomaterials under oxidative stress microenvironment comes into focus. Upon reviewing the related publications, the osteogenesis of bone biomaterials, or the interplay between the biomaterials and the oxidative stress microenvironment was summarized. This review was expected to deepen the understanding on the osteogenic mechanism of bone biomaterials in pathological status, and play a reference role on the selection of appropriate bone biomaterials clinically and the design of novel universal biomaterials.

【Key words】 Oxidative stress; Bone biomaterials; Osteogenesis

Fund programs: Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation(2019A1515011842); Guangdong Financial Fund for High-Caliber Hospital Construction (174-2018-XMZC-0001-03-0125/D-09)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.05.011

随着人口老龄化及人们生活水平的提高, 衰老相关性疾病包括骨质疏松、肿瘤、神经退行性病及糖尿病等疾病的发病率越来越高, 同时越来越多的这类患病群体接受口腔种植术及骨科手术。近十年来研究显示, 氧化应激(oxidative stress, OS)是衰老及衰老相关性疾病的重要发病机制^[1-2], 然而以往对骨生物材料生物学性能的研究多集中于正常微环境中, 而忽略了氧化应激微环境对骨生物材料的成骨能力的影响, 因此本文将对氧化应激状态下骨生物材料的成骨能力的研究进展作一综述。

一、氧化应激简介

在生命活动中, 正常细胞内代谢涉及电子传递链会产生活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)这一副产品, 包括O₂⁻、超氧化物、过氧化氢H₂O₂、单线态氧、羟自由基·OH、臭氧、次氯酸以及烷氧基等^[3]。ROS的产生主要来自线粒体传递系统, 通过NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶、细胞色素P450、NO合成酶等催化产生。哺乳动物细胞中的ROS主要分布于线粒体、过氧化物酶体、内质网、细胞溶质(如NO合成酶)、细胞膜(如NADPH氧化酶)和细胞外^[4]。生物体内有着一套复杂的抗氧化系统与体内产生的氧化剂相抗衡, 包括水和脂溶性的小分子谷胱甘肽、维生素C和维生素E, 以及系列的抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、抗氧化蛋白、谷胱甘肽过氧化物酶。氧化系统和抗氧化系统的相互平衡维持着体内的氧化还原稳态(redox homeostasis), 从而维持着正常的代谢活动^[5]。

一旦体内的氧化系统活性超过抗氧化系统, 将使氧化剂包括ROS和活性氮基团(reactive nitrogen species, RNS)及其后续产生的脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO)超载, 在胞内累积, 从而引起氧化应激。一旦发生氧化应激, 机体将启动一系列的应激反应以恢复氧化还原稳态。其中主要的调节机制源于Nrf2/Keap1和NF-κB/IκB系统。Nrf2转位入核后可激活防御酶。同样, NF-κB入核后将激活炎症、免疫和

急性期反应相关的基因表达。经以上调节机制调节,应激反应可表现为低氧介导的反应、热休克蛋白反应、未折叠蛋白反应和重要的修复程序。若氧化系统负载进一步增加,则将导致损伤累积,从而激活清除程序,包括自噬、线粒体自噬、凋亡、坏死和细胞铁死亡^[6]。

氧化应激的作用是双面的。生理水平的氧化应激即氧化良性应激(oxidative eustress)通过氧化还原信号的传递调控着生命活动,其中非自由基如 H_2O_2 或单态氧起着主要第二信使的作用^[7]。过度的氧化应激即氧化压力(oxidative distress)会损伤生物分子^[6],包括胞膜及各细胞器上的脂质,细胞核及线粒体中的DNA,以及转录因子。氧化应激究竟起到有益还是损伤的作用,主要取决于其浓度、化学性质、来源(生理性还是非生理性)、位置(胞内还是胞外)、暴露时间和稳定性^[3]。高浓度的氧化剂将对细胞造成氧化损伤,从而造成一系列的病理状态,包括脑部紊乱如阿尔茨海默症和帕金森病、不同形式的肿瘤(如皮肤黑色素瘤)、衰老及衰老相关的疾病如动脉粥样硬化、神经退行性疾病、骨质疏松和糖尿病^[8]。若氧化剂浓度过低,则将使防御系统不足以抵抗病原体而发生感染,因此也会对机体造成损伤。在植入物存在的情况下,氧化应激可协调骨生物材料植入体内后各阶段的炎症和愈合,从而实现生物材料和机体的整合。若氧化剂浓度过低,则病原体无法被充分清除,造成植入材料的松脱。若氧化剂浓度过高,可造成植入材料功能丧失和排斥反应^[3]。

二、骨生物材料氧化应激来源

生物材料植入后的伤口愈合过程包括了炎症和愈合反应。材料植入体内后的炎症反应传统上认为由序列事件构成:包括蛋白吸附(数秒)、中性粒细胞浸润(1 d)、单核/巨噬细胞浸润(3 d)、异物巨细胞(foreign body giant cell, FBGC)形成(1~2周)和胶原纤维包裹(3~4周)。炎症反应是伤口成功愈合必不可少的一部分。愈合反应通常从生物材料植入几天后的增殖阶段开始,包括了纤维细胞浸润、血管生成和肉芽组织形成。随后伴随着愈合组织的成熟及组织改建,通常发生在材料植入数周后,并持续数月甚至数年^[3]。

氧化应激可存在于生物材料植入后各急性慢性阶段^[9]。在生物材料与机体组织接触前,两大因素决定着植入部位的氧化应激状态:宿主中已有的炎症程度,以及由于手术创伤引起的即时的应激。在生物材料植入前,植入部位的组织往往受到创伤导致的损伤,因此存在着一定水平的炎症,在该情况下氧化应激在生物材料植入前便已存在。同样当机体处于与氧化应激有关的病理状态,体内氧化物水平也是升高的:例如心血管疾病^[10]和肿瘤^[11-13]。另外,将材料植入体内的手术过程不可避免会造成创伤和组织损伤,从而导致创伤环境中胞内外成分的释放;而且手术创伤可引起暂时性缺氧,当血供和供氧恢复正常时,将引发一系列的代谢反应,从而使ROS水平升高。在创伤边缘产生的ROS仅能杀伤入侵的细菌,同时还可快速募集白细胞到创伤区域。

在生物材料植入体内后,来自血液和组织液的生物分子

竞争性地吸附于材料表面,包括血清蛋白如白蛋白、纤维蛋白原、补体蛋白、球蛋白等,从而在植入体表面形成临时性的基质,导致一系列分子吸附并相互作用,并引发氧化物的形成。补体的激活即发生在生物材料植入的早期,可导致促炎症信号的传递、吞噬作用、NADPH氧化酶的激活和ROS的产生^[14]。氧化应激和补体激活互为因果。在随后的阶段,植入材料周围发生由免疫细胞介导的急慢性炎症,并发生氧化应激,参与的免疫细胞包括肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、异物巨细胞、树突状细胞和淋巴细胞,尤其中性粒细胞和巨噬细胞在氧化应激的产生中起着重要作用^[15]。

随着创伤和材料表面的临时基质引发信号级联反应,中性粒细胞被迅速募集至材料周围,此阶段称为急性炎症阶段^[16]。中性粒细胞吸附至临时基质后立即释放破坏性的介质如蛋白酶和ROS试图降解和吞噬材料,该反应过程称为氧化爆发^[17]。即使材料难以被吞噬,材料表面也会发生损坏,如腐蚀和产生裂痕,从而使植入材料的功能受损。中性粒细胞也可释放趋化因子趋化和激活单核细胞、巨噬细胞、不成熟的树突状细胞和淋巴细胞。同时随着趋化因子释放的增加,中性粒细胞自身的浸润受抑制,反而促进单核细胞的浸润,随后中性粒细胞逐渐凋亡并被巨噬细胞吞噬^[3]。正常情况下,中性粒细胞应在生物材料植入数天内消失,若其存在时间延长,往往预示着感染或慢性炎症。

巨噬细胞往往紧跟中性粒细胞后面进入生物材料植入区域。巨噬细胞在协同炎症和组织修复中起着关键的作用。巨噬细胞有极高的可塑性,在不同的环境刺激下可发生不同方向的极化,依据关键的信号媒介,巨噬细胞的激活模式分为干扰素和NF- κ B介导的促炎症通路(即M1型激活),以及促纤维化的通路,后者包含信号传导及转录活化子6(signal transducer of activator of transcription 6, STAT-6)、白细胞介素10(IL-10)和糖皮质激素受体激活通路(即M2型激活)^[18]。在早期炎症阶段巨噬细胞主要呈现为促炎症的表型,而在后期组织修复和改建则表现为促纤维化型。巨噬细胞的激活状态及各表型的比例对组织愈合和改建进程起着重要的作用。巨噬细胞在受到各种内外环境因素刺激后,通过NADPH氧化酶和NOS酶催化产生大量的ROS和RNS,ROS/RNS由于具备杀菌活性从而能起到宿主防御和调节适应性免疫的作用,同时也会附带性造成微环境的损害并损伤植入材料。在炎症状态下,巨噬细胞为抵抗病原体产生大量的ROS/RNS,然而即使在该应激环境中,巨噬细胞也能存活数天,表明其具有抗氧化应激能力^[19]。近期研究表明,脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)即M1型刺激可保护巨噬细胞免于高浓度 H_2O_2 介导的坏死性细胞死亡,而IL-4(M2型刺激)无此保护功能。LPS赋予巨噬细胞抗氧化应激能力的机制包括抑制细胞死亡信号通路、上调抗氧化蛋白的表达以及细胞代谢重组——从线粒体呼吸转为有氧糖酵解^[20]。从分子层面上看,巨噬细胞的抗氧化机制主要包括NRF2通路和FOXO信号通路,以及自噬、未折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)和缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible

factor 1, *HIF-1*)信号通路等^[19]。

在组织改建阶段亦涉及氧化应激。组织改建主要包括成熟的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)取代临时ECM的过程,而基质酶介导的ECM的降解是组织修复和改建的关键步骤。有研究表明氧化应激可调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的活性^[21-22]。 H_2O_2 可通过激活MAPK家族成员ERK1/2、JNK和p38间接调控MMP-1基因的表达,且可激活几种MMP酶的活性^[21]。

三、氧化应激对生物材料理化性能的影响

材料的性能会影响氧化应激环境的形成,同时也受氧化应激-炎症微环境的影响。材料的降解会形成离子、小分子和微粒碎片等产物,这些产物可使局部的氧化应激水平升高,其氧化应激水平取决于材料的成分、大小、释放曲线和毒性等^[23]。反之,机体中的细胞代谢和氧化应激/炎症微环境也会改变材料的性能,机体微环境对植入材料的氧化腐蚀近几年也逐步受到关注。Zhu等^[24]将不同表面的钛材料浸泡于不同浓度的 H_2O_2 溶液中观察其抗腐蚀性能,结果发现与喷砂酸蚀和纳米线钛表面相比,含锌的纳米线钛表面抗腐蚀性能更强,且抑制巨噬细胞的黏附和增殖,并促使其向M2型极化,同时促进巨噬细胞中抗氧化酶过氧化氢酶(catalase, CAT)相关基因的表达。Fonseca-García等^[25]用含50 mmol/L H_2O_2 的哈特曼氏溶液模拟体内的炎症环境,发现将纯钛和不锈钢浸泡于该模拟液中7 d后,金属表面的氧化层增厚,粗糙度和固液表面能增加,亲水性增强。电化学响应分析结果显示浸泡于炎症模拟液7 d后,纯钛的耐腐蚀性明显下降,空隙电阻(pore resistance)亦明显降低,意味着纯钛在氧化应激微环境中溶解性增加,且离子基团更易穿过材料的表面层,表明纯钛更易与周围的环境发生互动并相互整合。Lauria等^[26]直接采用 H_2O_2 电解液对低硬度的钛钕合金进行蚀刻,制备出纳米孔表面,结果发现该处理方法可降低了合金表面的硬度,从而部分解决了种植体与相邻骨组织硬度不匹配造成的应力屏障(stress shielding),生物学实验显示纳米孔钛钕表面可促进成骨细胞MG-63的黏附和间充质干细胞的成骨分化。因此,究竟氧化应激导致的种植体理化性能改变,对于骨植入材料的生物学性能及功能的行使有何影响,仍有待进一步研究。

四、氧化应激状态对骨生物材料成骨效能的影响

氧化应激微环境将影响骨植入材料的成骨性能。总体而言,骨生物材料在氧化应激微环境中的成骨性能相比正常微环境是受抑制的,但通过调控材料的理化性能可减弱这种抑制作用。Ueno等^[27]研究发现,钛表面经紫外线照射处理可使生长于钛表面的成骨细胞胞内的ROS和DNA损伤降低40%~50%,细胞分泌的IL-1 β 、IL-6等炎症因子的水平亦显著降低;即使在 H_2O_2 介导的氧化应激状态下,经紫外线处理的钛表面成骨细胞胞内ROS的产量仍显著降低。Yu等^[28]调节二氧化钛纳米管的管径,研究发现大管径纳米管的抗氧化应激能力较强,在氧化应激微环境中能较好地促成骨细胞黏附和成骨分化,机制研究显示该抗氧化应激能力与黏附在其

表面的成骨细胞高表达整合素 $\alpha 5\beta 1$,抗凋亡蛋白p-FAK、p-Akt、p-FoxO3a和Bcl-2表达上调,促凋亡蛋白Bax表达上调有关。其后续研究显示大管径的TiO₂纳米管可增强巨噬细胞的早期炎症反应,且后者释放的趋化因子可募集更多的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)至钛表面,募集的MSC反作用于巨噬细胞,促使其从M1型向M2型转化,从而抑制巨噬细胞介导的早期炎症反应,促进MSC的成骨分化^[29]。

尽管,氧化应激状态对骨植入材料成骨能力的影响及其机制相关的文献报道较少,但已有较多研究致力于研发具备抗氧化能力的骨植入材料。其中一大策略是将抗氧化剂嫁接于骨植入材料中,包括抗氧化酶和小分子抗氧化剂,后者由于在修饰材料的过程中活性更易保存因此更为常用。例如,Chen等^[30]采用层层自组装技术在钛表面构建含有抗氧化剂儿茶酚的复合涂层,结果显示该涂层可有效保护成骨细胞免受ROS损伤,抑制促凋亡相关蛋白的表达并促进成骨分化。聚多巴胺由于富含儿茶酚基团,有较强的抗氧化活性,因此也可用于修饰骨支架材料以利于清除ROS并促进成骨^[31]。亦有研究发现褪黑素可通过SIRT3/SOD2信号通路抑制线粒体氧化应激,从而促进成骨细胞的成骨分化,以及新西兰兔和骨质疏松大鼠体内种植体周围骨形成^[32-33]。除有机分子外,一些无机纳米颗粒也被证实具备抗氧化性能。如氧化铈纳米颗粒可作为一种抗氧化剂而应用于生物材料^[12],但其抗氧化性能取决于不同价态即Ce⁴⁺/Ce³⁺的比例。氧化铈纳米颗粒同时具有类SOD酶和CAT酶的活性,Ce⁴⁺/Ce³⁺比例越高,类SOD酶的活性越低,类CAT酶的活性越高。而类SOD酶的活性降低后产生的 H_2O_2 减少,类CAT酶的活性升高则使 H_2O_2 清除率提高,因此一般认为Ce⁴⁺/Ce³⁺比例越高越利于抗氧化方面的生物应用^[34]。Li等^[35]研究发现,在钛基底表面通过磁控溅射吸附的Ce⁴⁺/Ce³⁺比例(0.46、1.23和3.23)越高,其体内外促成骨活性越佳,且巨噬细胞向M2型极化的比例越高。同时氧化铈颗粒也可掺进羟基磷灰石为基底的生物复合材料中,赋予其抗氧化性能从而获得多功能的骨支架材料或生物活性涂层^[36]。

五、总结与展望

氧化应激可存在于衰老及衰老相关性疾病发生、发展过程中,同时也存在于骨生物材料植入体内后的各个阶段,深入研究氧化应激状态下骨生物材料成骨能力,对临床上选择合适的骨植入材料,并设计新型的适用于各生理病理状态的骨生物材料有重要的意义。尽管目前已有多种细胞氧化应激模型用于不同目的的研究,但各有优缺点,仍需进一步优化。另外,由于氧化应激与炎症密切相关,因此氧化应激状态下的成骨中,骨组织系统和免疫系统的相互作用扮演着重要的角色,然而目前多集中某一系统的研究,氧化应激状态下,骨生物材料如何调控骨组织系统和免疫系统及其相互作用,即如何通过调节炎症反应介导成骨过程,仍有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(8):462-474. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.48.
- [2] Goettsch C, Babelova A, Trummer O, et al. NADPH oxidase 4 limits bone mass by promoting osteoclastogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11):4731-4738. DOI: 10.1172/JCI67603.
- [3] Mouthuy PA, Snelling SJB, Dakin SG, et al. Biocompatibility of implantable materials: An oxidative stress viewpoint [J]. *Biomaterials*, 2016, 109: 55 - 68. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.010.
- [4] Atashi F, Modarressi A, Pepper MS. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24(10):1150-1163. DOI: 10.1089/scd.2014.0484.
- [5] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5): 981-990. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
- [6] Sies H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2018, 7: 122-126. DOI: 10.1016/j.cotox.2018.01.002.
- [7] Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress [J]. *Redox Biol*, 2017, 11:613-619. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
- [8] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing [J]. *Nature*, 2000, 408(6809): 239-247. DOI: 10.1038/35041687.
- [9] Liu WF, Ma M, Bratlie KM, et al. Real-time in vivo detection of biomaterial-induced reactive oxygen species [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(7): 1796-1801. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.029.
- [10] Park HJ, Shin KC, Yoou SK, et al. Hydrogen peroxide constricts rat arteries by activating Na⁺-permeable and Ca²⁺-permeable cation channels [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(1):94-103. DOI: 10.1080/10715762.2018.1556394.
- [11] Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(11): 1603-1616. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
- [12] Yang B, Chen Y, Shi J. Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine [J]. *Chem Rev*, 2019, 119(8): 4881-4985. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00626.
- [13] Idelchik MDPS, Begley U, Begley TJ, et al. Mitochondrial ROS control of cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47:57-66. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.04.005.
- [14] Bedell HW, Schaub NJ, Capadona JR, et al. Differential expression of genes involved in the acute innate immune response to intracortical microelectrodes [J]. *Acta Biomater*, 2020, 102: 205-219. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.11.017.
- [15] Chen Z, Bachhuka A, Han S, et al. Tuning Chemistry and Topography of Nanoengineered Surfaces to Manipulate Immune Response for Bone Regeneration Applications [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5):4494-4506. DOI: 10.1021/acsnano.6b07808.
- [16] Becker M, Schneider M, Stamm C, et al. A Polymorphonuclear Leukocyte Assay to Assess Implant Immunocompatibility [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2019, 25(8): 500-511. DOI: 10.1089/ten.TEC.2019.0105.
- [17] de Souza LF, Pearson AG, Pace PE, et al. Peroxiredoxin expression and redox status in neutrophils and HL-60 cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 135: 227 - 234. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.007.
- [18] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.008.
- [19] Virág L, Jaén RI, Regdon Z, et al. Self-defense of macrophages against oxidative injury: Fighting for their own survival [J]. *Redox Biol*, 2019, 26:101261. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101261.
- [20] Regdon Z, Robaszekiewicz A, Kovács K, et al. LPS protects macrophages from AIF-independent parthanatos by downregulation of PARP1 expression, induction of SOD2 expression, and a metabolic shift to aerobic glycolysis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131: 184-196. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.034.
- [21] Nelson KK, Melendez JA. Mitochondrial redox control of matrix metalloproteinases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(6): 768-784. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.008.
- [22] Yasuoka H, Garrett SM, Nguyen XX, et al. NADPH oxidase-mediated induction of reactive oxygen species and extracellular matrix deposition by insulin-like growth factor binding protein-5 [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(4): L644-L655. DOI: 10.1152/ajplung.00106.2018.
- [23] Ali SA, Rizk MZ, Hamed MA, et al. Assessment of titanium dioxide nanoparticles toxicity via oral exposure in mice: effect of dose and particle size [J]. *Biomarkers*, 2019, 24(5): 492-498. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1620336.
- [24] Zhu WQ, Shao SY, Xu LN, et al. Enhanced corrosion resistance of zinc-containing nanowires-modified titanium surface under exposure to oxidizing microenvironment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):55. DOI: 10.1186/s12951-019-0488-9.
- [25] Fonseca-García A, Pérez-Alvarez J, Barrera CC, et al. The effect of simulated inflammatory conditions on the surface properties of titanium and stainless steel and their importance as biomaterials [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 66: 119-129. DOI: 10.1016/j.msec.2016.04.035.
- [26] Lauria I, Kutz TN, Böke F, et al. Influence of nanoporous titanium niobium alloy surfaces produced via hydrogen peroxide oxidative etching on the osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 635-648. DOI: 10.1016/j.msec.2019.01.023.

- [27] Ueno T, Ikeda T, Tsukimura N, et al. Novel antioxidant capability of titanium induced by UV light treatment [J]. *Biomaterials*, 2016, 108: 177-186. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.050.
- [28] Yu Y, Shen X, Luo Z, et al. Osteogenesis potential of different titania nanotubes in oxidative stress microenvironment [J]. *Biomaterials*, 2018, 167: 44 - 57. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.024.
- [29] Shen X, Yu Y, Ma P, et al. Titania nanotubes promote osteogenesis via mediating crosstalk between macrophages and MSCs under oxidative stress [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 180: 39-48. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.04.033.
- [30] Chen W, Shen X, Hu Y, et al. Surface functionalization of titanium implants with chitosan - catechol conjugate for suppression of ROS - induced cells damage and improvement of osteogenesis [J]. *Biomaterials*, 2017, 114: 82-96. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.055.
- [31] Zhou T, Yan L, Xie C, et al. A Mussel-Inspired Persistent ROS-Scavenging, Electroactive, and Osteoinductive Scaffold Based on Electrochemical-Driven In Situ Nanoassembly [J]. *Small*, 2019, 15(25): e1805440. DOI: 10.1002/sml.201805440.
- [32] Calvo-Guirado JL, Ramirez-Fernández MP, Gomez-Moreno G, et al. Melatonin stimulates the growth of new bone around implants in the tibia of rabbits [J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(4): 356-363. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00801.x.
- [33] Zhou W, Liu Y, Shen J, et al. Melatonin Increases Bone Mass around the Prostheses of OVX Rats by Ameliorating Mitochondrial Oxidative Stress via the SIRT3/SOD2 Signaling Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4019619. DOI: 10.1155/2019/4019619.
- [34] Zhao H, Dong Y, Jiang P, et al. Highly dispersed CeO₂ on TiO₂ nanotube: a synergistic nanocomposite with superior peroxidase-like activity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(12): 6451-6461. DOI: 10.1021/acsami.5b00023.
- [35] Li J, Wen J, Li B, et al. Valence State Manipulation of Cerium Oxide Nanoparticles on a Titanium Surface for Modulating Cell Fate and Bone Formation [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(2): 1700678. DOI: 10.1002/adv.201700678.
- [36] Pandey A, Midha S, Sharma RK, et al. Antioxidant and antibacterial hydroxyapatite - based biocomposite for orthopedic applications [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 88: 13-24. DOI: 10.1016/j.msec.2018.02.014.

(收稿日期:2020-02-07)

(本文编辑:王嫚)