

口腔钛种植体成骨性能的研究进展

陈天^{1,2} 李歆^{1,3} 刘开政⁴ 邓永强^{1,2,3}

¹深圳大学总医院口腔科,深圳 518055; ²杭州师范大学口腔医学院,杭州 311121;

³深圳大学口腔医学研究所,深圳 518055; ⁴中国科学院深圳先进技术研究院人体组织与器官退行性研究中心,深圳 518055

通信作者:邓永强,Email:deng.yq@szu.edu.cn

【摘要】 钛种植体因具有良好的骨整合能力,在口腔种植手术中得到了广泛的发展和應用。然而,钛种植体的骨整合能力受到表面特性、宿主状态和手术操作等多种因素的影响,可能导致种植体周围炎、无菌性松动等术后并发症。这给口腔种植手术的可靠性和稳定性带来了挑战。为了解决这一问题,目前的主要策略是深入研究骨整合的生物学机制,并开发具有动态响应功能的表面改性方法。因此,本文总结了骨-钛种植体界面的交互作用方式和钛种植体表面改性方法的最新进展,为进一步推动口腔种植手术发展和维护患者身心健康做出展望。

【关键词】 钛种植体; 骨整合; 骨免疫调节; 表面改性

基金项目: 国家自然科学基金(青年科学基金, 81901058); 深圳市高等院校稳定支持面上项目(20220810163811002)

引用著录格式: 陈天,李歆,刘开政,等. 口腔钛种植体成骨性能的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024, 18(3):200-205.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.03.010

Research progress in bone osseointegration for implant dentistry

Chen Tian^{1,3}, Li Xin^{1,2}, Liu Kaizheng⁴, Deng Yongqiang^{1,2,3}

¹Department of Stomatology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China; ²School of Stomatology, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China; ³Institute of Stomatological Research, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China; ⁴Research Center for Human Tissues and Organs Degeneration, Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China

Corresponding author: Deng Yongqiang, Email: deng.yq@szu.edu.cn

【Abstract】 Titanium implants have been widely developed and utilized in oral implant surgery due to their excellent osseointegration capabilities. However, the osseointegration ability of titanium implants is influenced by

various factors such as surface properties, host status, and surgical procedures, which may lead to postoperative complications such as peri-implantitis and aseptic loosening. This poses challenges to the reliability and stability of oral implant surgery. To solve this problem, the current main strategy is to deeply investigate the biological mechanisms of osseointegration and develop surface modification methods with dynamic responsive functions. Therefore, this paper summarized the interaction modes between bone and titanium implant interfaces and the latest advances in surface modification methods for titanium implants, providing prospects for further promoting the development of oral implant surgery and maintaining the physical and mental health of patients.

【Key words】 Titanium implants; Osseointegration; Osteoimmunomodulation; Surface modification

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81901058); Science Technology and Innovation Committee of Shenzhen Municipality (20220810163811002)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.03.010

现代口腔种植技术已逐步发展为一种高度可预测的治疗选择,并被广泛应用于牙列缺失和牙列缺损的临床病例中^[1]。相对于传统的基牙和(或)黏膜支持式义齿,种植体支持式义齿不仅提升了患者在咀嚼、发音等方面的功能,而且具有更高的稳固性和更长的使用寿命,是口腔修复治疗的重要组成部分。替代缺失牙根的钛种植体具备良好的生物相容性、机械性能和耐腐蚀性,而其临床应用的前提是骨整合,即“由纯钛加工形成的种植体表面与骨组织直接接触”^[2]。进一步的观点认为,骨整合是一种锚定机制,骨-钛种植体界面由高度有序的矿化胶原纤维组成,并且骨细胞能够建立并维持与钛种植体表面的物理连接,从而使钛种植体与骨组织间不存在渐进性的相对运动^[3-4]。因此,生物材料与体内环境之间的相互作用是不可避免的,这种对伤口愈合的扰动充分体现了宿主-生物材料的动态相容特性,特别是发生在骨-钛种植体界面上^[5]。

在生物材料和植入式医疗器械的早期临床应用阶段,对材料的生物相容性的理解和选择过程都是以追求最大程度的

“惰性”为首要指导需求^[6]。纯钛种植体的生物相容性得益于其惰性的表面氧化膜,使其具有良好的耐腐蚀性和化学稳定性^[7]。然而,机械加工和抛光处理后的钛种植体表面呈现出生物惰性,在植入后会出现骨-钛种植体接触不良和无菌性松动^[3]。大块生物惰性且光滑的材料表面也更容易出现纤维囊包裹^[8]。临床研究发现,机械加工的钛种植体比具有粗糙表面的更容易出现早期植入手术的失败^[9]。显然,即使使用最佳惰性的生物材料,其功能也是有限的,更不能在生物水平上主动且有意地与体内环境相互作用^[10]。随着研究的深入,线性的生物事件序列更新了对生物相容性的阐释,介导生物材料的设计方向逐渐转变为适当地引起或调节生物活性^[11]。

钛种植体表面的生物活性与骨组织密切相关,因此,在骨形成的基础生物学背景下讨论材料的性能是至关重要的^[10]。在人体的生命周期中,骨骼持续受到体内外环境的影响而进行更新和重塑。一个健康的成年人每年大约有10%的骨骼得以更新和替换,然而,对于有基础代谢性疾病如骨质疏松症的患者,其骨形成的平衡被破坏,导致骨量减少和骨质下降^[12]。种植体周围炎是影响骨重塑的重要因素之一。以菌斑生物膜为主要致病因素的炎症感染促进了破骨细胞相关的骨吸收行为,导致了种植体周围骨缺损和种植体松动^[13]。据报道,40.0%~83.4%的种植失败病例发生在早期阶段,即种植术后6个月内^[14]。同时,预期寿命的增长和人口结构的老龄化对口腔种植体的发展和应用提出了更高的要求^[15]。中国60岁及以上的老年人中有26.0%患有缺牙症,其中,农村老年人的无牙颌比例为28.8%,城市地区的比例为19.4%,而牙齿脱落是口腔健康状况不佳的最重要指标^[16]。牙齿脱落的发生、发展可能是多种危险因素相互作用的结果,包括糖尿病、吸烟、药物治疗和社会经济状况等^[17]。

值得注意的是,钛种植体引起或调节生物活性的途径并不是创造全新的生物现象,而是借道于生命系统运行的生物过程,最合适的方法是从骨组织和(或)成骨相关细胞的固有生物学机制入手,然后将研究扩展到钛种植体对其产生扰动

的任何方式^[10]。本综述主要讨论了钛种植体相关的最新研究进展,包括骨-钛种植体界面的交互性、钛种植体的表面改性策略,旨在为相关研究及临床转化提供思路与线索。

一、骨-钛种植体界面的交互性

由于咬合的机械刺激和牙源性炎症,颌骨的新陈代谢是骨骼系统中最活跃的。其中,人类下颌皮质骨的重建速率比髂嵴皮质骨高10~20倍^[18]。颌骨的形成与重塑主要受神经嵴来源的间充质干细胞调控^[19-20]。通常认为,骨整合与骨折愈合是两个极为相似的生物事件序列,二者皆经历了骨组织的破坏、血凝块形成、免疫反应、血管再生和骨重塑(图1)^[21]。经典的骨折愈合途径是从骨祖细胞到软骨细胞再到成骨细胞的分化过程,继而发生软骨内骨化;与之不同的是,在钛种植体周缘,所有的骨祖细胞直接分化为成骨细胞,导致骨膜内骨化^[22]。在手术的过程中,钛种植体被植入与之相匹配的预备洞形,从而使钛种植体与损伤骨组织表面之间的间隙最小化^[23]。随后,钛种植体表面逐渐被血液成分和炎症细胞所覆盖,参与并影响各类细胞和细胞外基质之间的交互作用。

1. 血液-钛种植体的初始反应:当血液初次接触钛种植体时,血清蛋白会迅速吸附并沉积到表面,形成蛋白质层,这一过程通常在数纳秒内完成^[24]。吸附蛋白的类型、数量和构象主要受钛种植体的表面特性影响,包括表面的粗糙度、形貌、自由能、电位和化学性质。Lin等^[25]结合微波辅助水热法和微弧氧化技术,成功制备了具有纳米级锐钛矿晶相、超亲水性和低表面电位的钛片,这种设计协同增强了细胞反应和成骨分化。Visalakshan等^[26]的研究表明,富含-COOH官能团的亲水性表面具有较高的白蛋白亲和力,通过上调抗细胞因子的表达诱导巨噬细胞向M2表型极化,相反,富含-CH₃官能团的疏水性表面对IgG₂具有最高的亲和力,促进了M1表型巨噬细胞和肿瘤坏死因子(TNF)等促炎症细胞因子的产生,增强了免疫反应。

血液接触材料的蛋白质层存在表面竞争关系,即Vroman效应。在蛋白质交换后,凝血因子XII会引发凝血级

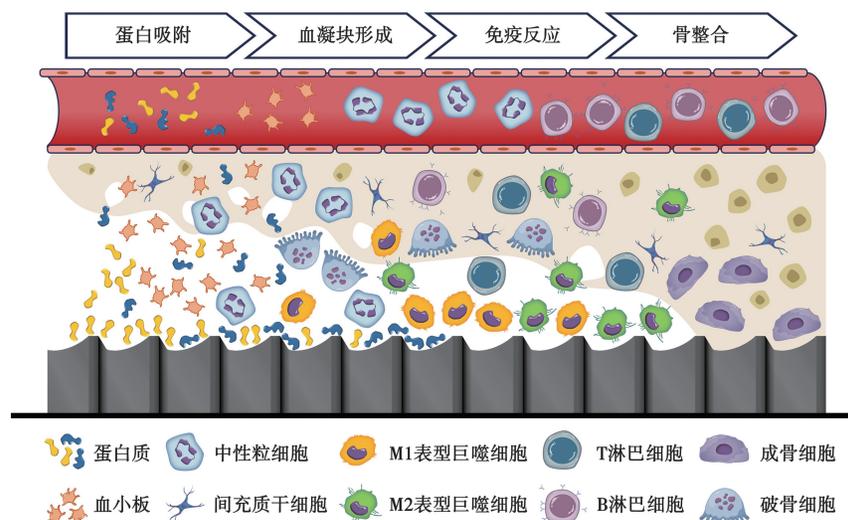


图1 骨整合相关生物事件序列的示意图

联反应,进而导致血小板的黏附和纤维蛋白原的转化,最终形成血凝块。Bai等^[27]利用体外全血评价发现,直径为15 nm的钛纳米管能够显著激活血小板,形成明显的血凝块特征,并在血肿愈合早期下调炎症相关的基因表达,从而改善骨细胞突触的延伸和促进新骨形成。Zhang等^[28]的研究证明,经过450℃退火处理后的锐钛矿晶相显著增加,且能促进血小板的黏附、聚集和活化,这可能与带隙理论、氧空位缺陷相关。蛋白质层中的其他成分,如玻璃连结蛋白、纤维连接蛋白等,能有效地将外源性表面的结构和组成翻译为生物语言,以支持细胞的迁移、黏附和扩散。

2. 骨免疫调节:宿主对骨生物材料的免疫反应是一把“双刃剑”。适当的免疫反应可以创造成骨诱导微环境,为骨整合提供良好条件;而不适当的免疫反应可能引发慢性炎症,并导致钛种植体周围纤维囊的形成^[29]。在这一过程中,巨噬细胞扮演着关键角色,作为骨免疫调节的主要效应细胞,它们在介导局部免疫环境和促进骨整合中起到至关重要的作用^[30]。不同来源的巨噬细胞经细胞因子调节后,能够有效且及时地发生“M1-M2表型”的转换:包括经典激活的巨噬细胞(M1表型)和替代激活的巨噬细胞(M2表型)。其中,组织驻留巨噬细胞根据其在骨修复过程中的贡献被归类为“M2样”表型^[31]。现代材料生物学的共识是设计具有一定功能的表面理化特性的钛种植体,以提供适当的骨免疫调节能力^[32]。

物理和机械的方法主要是基于热能、动能和电能驱动,从而在钛表面直接形成二氧化钛(TiO₂)的改性层^[33]。粗糙钛种植体表面以促进骨形成是临床上最常用的策略之一,同时也推动了表面形貌、表面粗糙度与免疫细胞间相互作用关系的早期研究。Barth等^[34]的研究发现,粗糙钛种植体表面的高巨噬细胞密度与早期骨形成有关。Qi等^[35]的研究表明,纤维连接蛋白在不同直径的纳米管上呈现“尺寸受限”的构象变化,使其在直径为30 nm的钛纳米管表面最大限度地暴露RGD序列,并通过FAK-PI3K γ 信号通路抑制巨噬细胞介导的炎症反应。He等^[36]观察到类似的结果,将直径为100 nm的纳米管表面与干扰素 γ /脂多糖联合应用的标准诱导模型相比,前者通过FAK-MAPK信号通路诱导小鼠骨髓来源巨噬细胞向M1表型极化。此外,亲水性是调节免疫细胞的另一个重要表面参数。Hotchkiss等^[37]指出,在具有较高亲水性的钛种植体表面,巨噬细胞会分泌IL-4、IL-10细胞因子,优先激活CD4⁺T细胞转化为Th2亚型。这些发现与动物实验结果一致,并从免疫学角度解释了临床亲水性钛种植体愈合时间缩短的现象。

化学表面修饰是调节免疫细胞生物学行为的重要策略^[38]。羟基磷灰石和 β -磷酸三钙等材料被广泛应用于改善钛种植体的生物活性,促进骨整合过程。Fernandes等^[39]的研究表明,与喷砂钛片相比,钛片上涂覆了羟基磷灰石和 β -磷酸三钙涂层后,巨噬细胞的增殖率显著下降,并且上调了促炎和抗炎细胞因子的分泌以及标记基因的表达,表现为混合型巨噬细胞表型。磷脂酰丝氨酸是细胞膜上最丰富的负电荷磷脂,已被证明是巨噬细胞识别和清除凋亡细胞的关键位点。

Quan等^[40]利用脂质体融合技术在钛片表面构建了含有磷脂酰丝氨酸的支撑脂双膜层,激活了特异性表面受体CD206的表达,诱导巨噬细胞向有益于抗炎和骨组织再生的M2表型方向极化。微量金属元素以离子的形式存在于人体骨组织中,如镁离子(Mg²⁺)、锶离子(Sr²⁺)和锌离子(Zn²⁺)等。Qiao等^[41]的研究揭示了Mg²⁺在骨修复过程中的双重作用机制。在骨形成的早期阶段,经Mg²⁺处理后的巨噬细胞表现出M2表型极化的倾向,这一现象通过CD163和CD206的上调得以证实,从而促进骨形成过程。然而,在骨愈合后期的重塑阶段,持续的Mg²⁺刺激会导致NF- κ B信号通路过度激活,抑制细胞外基质的矿化,进而抑制骨形成过程。Sun等^[42]将杜仲多糖-总络合物负载到钛片表面,基因表达分析显示IL-10、iNOS和TNF- α 等均呈现出抑制炎症的趋势,推测Sr²⁺抑制NF- κ B通路的激活。

二、钛种植体表面改性促进骨整合

骨整合是指钛种植体表面新形成骨组织的过程,主要影响因素包括钛种植体的表面特性、宿主状态和手术技术等^[43]。钛种植体相关的研究主要围绕2个重要问题展开:(1)如何促进钛种植体植入后的早期骨整合过程;(2)如何维持骨内钛种植体长期且良好的骨整合效果^[44]。

早期的钛种植体主要通过机械切削和抛光处理获得光滑表面,然而,该表面需要至少6个月的术后愈合期才能实现骨整合。相较之下,新一代的钛种植体表面采用喷砂、酸蚀等减材技术,这使得骨-钛种植体接触的百分比得到了显著提高。与此同时,对于羟基磷灰石涂层的改性方法则显示出边缘骨吸收的现象^[44]。目前,在口腔种植体市场中,具备微粗糙表面的大颗粒喷砂和酸蚀的钛种植体占据主导地位^[45]。尽管这些种植体在临床应用方面取得了显著的成功,但仍然存在种植体无菌性松动、种植体周围炎等问题^[3,45]。“表面竞争”一词形象地描述宿主细胞和外来细菌之间的对抗关系^[46]。随着时间的推移,最新的表面改性策略已经从传统的静态修饰逐渐转变为动态响应,这一发展为提高钛种植体的生物活性和生物相容性提供了更广阔的潜力和可能性。表面功能化的动态刺激源可分为环境触发信号和生理触发信号^[7,47]。

1. 环境触发信号:包括电磁波信号、电信号和机械刺激信号。

(1)电磁波信号:TiO₂光催化的光化学机制和基本原理已得到了广泛的研究,实验者通过微观尺度上的表面改性策略和TiO₂光催化效应,实现了精确控制和应用目的^[48]。Fu等^[49]创建了一个快速且可重复的光电响应微环境,该环境改变了骨髓间充质干细胞的膜电位,从而进一步激活非经典的Wnt/Ca²⁺信号通路,并上调成骨分化相关的基因表达。Zhao等^[50]研发了一种近红外光驱动的两性TiO₂纳米管表面,其疏水单层有助于防止有效负载的泄漏,实现了药物的可控释放,显著降低了ROS诱导的细胞毒性。Yu等^[51]将聚多巴胺光热法和一氧化氮气体疗法相结合,成功破坏了菌斑生物膜的完整性,并建立了有利的骨免疫微环境,通过多信号通路

的串扰促进成骨并抑制炎症。X射线作为一种波长极短的电磁波,具有高组织穿透能力和低自身荧光背景的特点。Uzair等^[52]利用X射线激光成像技术结合pH指示涂层,对钛种植体的早期感染位点进行辅助检测和诊断,有助于手术医师深入剖析感染原因和制定明确的治疗方案。

(2)电信号:电刺激被证实有助于增强钛种植体表面的细胞活性和药物释放效果。Mazare等^[53]观察到,短期电刺激显著增强了大鼠间充质干细胞的分裂和增殖能力。Wu等^[54]通过负脉冲电刺激精确调控了聚吡咯的氧化还原状态和地塞米松的释放,同时,纳米网状结构和复合涂层的协同作用促进了成骨分化与抗炎作用。此外,Liu等^[55]利用压电效应在骨缺损区域产生压力-电信号偶联,证实了钛酸钡极化涂层具有促血管再生和促骨形成的潜能。进一步的动态压力模型指出,钛酸钡极化支架可抑制MAPK/JNK信号通路,激活巨噬细胞氧化磷酸化和ATP合成,从而促进巨噬细胞向M2表型的转换,有利于骨组织修复过程^[56]。

(3)机械刺激信号:机械刺激主要通过黏着斑途径将环境信息转导至细胞内部,进而影响细胞骨架重组和细胞迁移决策^[57]。Chen等^[58]应用低强度脉冲超声培养人成骨肉瘤细胞,通过“微按摩”的方式改变了细胞膜的通透性,刺激了半透膜的扩散过程,从而促进了细胞的迁移黏附和成骨分化行为。Lin等^[59]在钛表面引入磁化胶原涂层,当磁致动方向与胶原涂层表面呈平行排列时,骨髓间充质干细胞的成骨分化表达显著上调,这可能是由于磁致胶原纤维的弯曲或拉伸形变,推动了 $\alpha_5\beta_1$ 依赖性整合素信号的级联反应。

2. 生理触发信号:包括pH信号和酶信号。

(1)pH信号:pH响应机制主要利用感染部位的微环境与正常组织的差异性,例如较高的水解酶和毒力因子含量,较高的局部温度,较低的氧含量和pH值,因此,酸性缺氧的感染微环境可成为药物递送的“内源性开关”^[60]。Zhang等^[61]设计了一种长期抗感染、响应性海藻酸钠涂层。在炎症感染的早期,由细菌代谢产生的酸性微环境破坏了席夫碱结构,从而实现自适应的硫酸庆大霉素释放曲线和高效的抗菌能力。该涂层在5 d内的抗菌率大于99%,并且在5个月后仍具备抗菌能力。与此类似,Zhou等^[62]采用丝素蛋白作为涂层基质,以响应性释放抗菌肽-纳米银颗粒复合物,破坏菌斑生物膜并建立成骨诱导微环境。这种涂层具有高 β -折叠含量,能够促进成骨诱导因子的吸附和细胞黏附,同时抑制细菌的生长。

(2)酶信号:酶在人体中担负着重要的生物功能,其中包括蛋白酶、透明质酸酶等特定类型的酶。这些酶可能在细胞的病理状态下表达异常,或者作为多种细菌分泌的毒力因子,进而促使感染的扩散^[47]。利用酶的特异性和多样性,研究人员设计了各种具有特定功能的改性涂层。例如,Yu等^[63]将透明质酸与庆大霉素抗菌剂进行偶联,并将去铁胺装载到二氧化钛纳米管中,实现了抑制感染和促进骨组织再生的双重功能。在另一项研究中,Zhang等^[64]采用万古霉素与胰凝乳蛋白酶敏感的多肽序列偶联的策略,成功开发出了抗金黄色葡萄球菌的特异性钛表面涂层。

三、总结与展望

钛种植体因其具有优异的机械性能、生物相容性和骨整合能力,成为口腔种植体的首选材料。市面上已采用不同的表面技术以改善骨整合,如酸蚀、喷砂和阳极氧化等,但种植体无菌性松动、种植体周围炎引起的种植失败仍然存在。可能的解决方法之一是应用动态化、功能化的改性策略,调节钛种植体表面的生物活性,开发个性化的医疗模式和促进早期快速的骨整合过程。同时,对钛种植体的讨论和设计应基于骨形成的基本生物学背景,包括骨免疫调节、种植体周围炎的风险管理、宿主反应的可塑性等。未来应继续深入研究和更新在骨-钛种植体界面可能发生的生物事件序列和机制,进一步提升临床种植手术的可预见性,并以恢复缺失牙的结构和功能,促进患者身心健康为最终目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Buser D, Sennerby L, de Bruyn H. Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions [J]. *Periodontology* 2000, 2017, 73(1): 7-21. DOI:10.1111/prd.12185.
- [2] Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, et al. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man [J]. *Acta Orthop Scand*, 1981, 52(2): 155-170. DOI: 10.3109/17453678108991776.
- [3] Shah FA, Thomsen P, Palmquist A. Osseointegration and current interpretations of the bone-implant interface [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 84: 1-15. DOI:10.1016/j.actbio.2018.11.018.
- [4] Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration [J]. *Periodontol* 2000, 2019, 79(1): 178-189. DOI: 10.1111/prd.12254.
- [5] Williams DF. Biocompatibility pathways: Biomaterials-Induced sterile inflammation, mechanotransduction, and principles of biocompatibility control [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3(1): 2-35. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00607.
- [6] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(20): 2941-2953. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
- [7] Jiang P, Zhang Y, Hu R, et al. Advanced surface engineering of titanium materials for biomedical applications: From static modification to dynamic responsive regulation [J]. *Bioact Mater*, 2023, 27: 15-57. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.03.006.
- [8] Li JJ, Zreiqat H. Tissue response to biomaterials [M]//Narayan R. *Encyclopedia of biomedical engineering*. Elsevier Inc, 2019: 270-277. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99880-5.
- [9] Esposito M, Ardebili Y, Worthington HV. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: Different types of dental implants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 10(10): CD003815. DOI: 10.1002/14651858.CD003815.pub5.
- [10] Williams DF. Biocompatibility pathways and mechanisms for

- bioactive materials: The bioactivity zone [J]. *Bioact Mater*, 2022, 10: 306-322. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.08.014.
- [11] Reis RL. 2nd Consensus conference on definitions on biomaterials science [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2020, 14(4): 561-562. DOI: 10.1002/term.3016.
- [12] Boudin E, van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(2): R69-R83. DOI: 10.1530/EJE-16-0990.
- [13] Schwarz F, Derks J, Monje A, et al. Peri-implantitis [J]. *J Periodontol*, 2018, 89(Suppl 1): S267-S290. DOI: 10.1002/jper.16-0350.
- [14] Insua A, Galindo-Moreno P, Miron RJ, et al. Emerging factors affecting peri-implant bone metabolism [J]. *Periodontol 2000*, 2023. DOI: 10.1111/prd.12532.
- [15] Alghamdi HS, Jansen JA. The development and future of dental implants [J]. *Dent Mater J*, 2020, 39(2): 167-172. DOI: 10.4012/dmj.2019-140.
- [16] Chen X, Giles J, Yao Y, et al. The path to healthy ageing in China: A Peking University-Lancet Commission [J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1967-2006. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01546-x.
- [17] Darby I. Risk factors for periodontitis & peri-implantitis [J]. *Periodontol 2000*, 2022, 90(1): 9-12. DOI: 10.1111/prd.12447.
- [18] Guo J, Yao H, Li X, et al. Advanced Hydrogel systems for mandibular reconstruction [J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 175-193. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.001.
- [19] Leucht P, Kim JB, Amasha R, et al. Embryonic origin and Hox status determine progenitor cell fate during adult bone regeneration [J]. *Development*, 2008, 135(17): 2845-2854. DOI: 10.1242/dev.023788.
- [20] Achilleos A, Trainor PA. Neural crest stem cells: Discovery, properties and potential for therapy [J]. *Cell Res*, 2012, 22(2): 288-304. DOI: 10.1038/cr.2012.11.
- [21] Palmquist A, Omar OM, Esposito M, et al. Titanium oral implants: Surface characteristics, interface biology and clinical outcome [J]. *J R Soc Interface*, 2010, 7(Suppl 5): S515-S527. DOI: 10.1098/rsif.2010.0118.focus.
- [22] Colnot C, Romero DM, Huang S, et al. Molecular analysis of healing at a bone-implant interface [J]. *J Dent Res*, 2007, 86(9): 862-867. DOI: 10.1177/154405910708600911.
- [23] Pandey C, Rokaya D, Bhattarai BP. Contemporary concepts in osseointegration of dental implants: A review [J]. *Biomed Res Int*, 2022; 6170452. DOI: 10.1155/2022/6170452.
- [24] Wu B, Tang Y, Wang K, et al. Nanostructured titanium implant surface facilitating osseointegration from protein adsorption to osteogenesis: The example of TiO₂ NTAs [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1865-1879. DOI: 10.2147/ijn.S362720.
- [25] Lin DJ, Fuh LJ, Chen WC. Nano-morphology, crystallinity and surface potential of anatase on micro-arc oxidized titanium affect its protein adsorption, cell proliferation and cell differentiation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 107: 110204. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110204.
- [26] Visalakshan RM, MacGregor MN, Sasidharan S, et al. Biomaterial surface hydrophobicity - mediated serum protein adsorption and immune responses [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(31): 27615-27623. DOI: 10.1021/acsami.9b09900.
- [27] Bai L, Zhao Y, Chen P, et al. Targeting early healing phase with titania nanotube arrays on tunable diameters to accelerate bone regeneration and osseointegration [J]. *Small*, 2021, 17(4): e2006287. DOI: 10.1002/sml.202006287.
- [28] Zhang L, Liao X, Fok A, et al. Effect of crystalline phase changes in titania (TiO₂) nanotube coatings on platelet adhesion and activation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 82: 91-101. DOI: 10.1016/j.msec.2017.08.024.
- [29] Chen Z, Klein T, Murray RZ, et al. Osteoimmunomodulation for the development of advanced bone biomaterials [J]. *Materials Today*, 2016, 19(6): 304-321. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.11.004.
- [30] Wang X, Li Y, Feng Y, et al. The role of macrophages in osseointegration of dental implants: An experimental study *in vivo* [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(11): 2206-2216. DOI: 10.1002/jbm.a.36978.
- [31] Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, et al. Tissue - resident macrophages [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 986-995. DOI: 10.1038/ni.2705.
- [32] Williams DF. The plasticity of biocompatibility [J]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122077. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122077.
- [33] 杨帮成, 周学东, 于海洋, 等. 钛种植体表面改性方法 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2019, 37(2): 124-129. DOI: 10.7518/hxkq.2019.02.002.
- [34] Barth KA, Waterfield JD, Brunette DM. The effect of surface roughness on RAW 264.7 macrophage phenotype [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(9): 2679-2688. DOI: 10.1002/jbm.a.34562.
- [35] Qi H, Shi M, Ni Y, et al. Size-confined effects of nanostructures on fibronectin - induced macrophage inflammation on titanium implants [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(20): e2100994. DOI: 10.1002/adhm.202100994.
- [36] He Y, Luo J, Zhang Y, et al. The unique regulation of implant surface nanostructure on macrophages M1 polarization [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 106: 110221. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110221.
- [37] Hotchkiss KM, Clark NM, Olivares-Navarrete R. Macrophage response to hydrophilic biomaterials regulates MSC recruitment and T-helper cell populations [J]. *Biomaterials*, 2018, 182: 202-215. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.029.
- [38] 车振家, 朱正清, 朱礼伟, 等. 钛植入物表面生物化学改性对骨整合的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(16): 2576-2583.
- [39] Fernandes KR, Zhang Y, Magri AMP, et al. Biomaterial property effects on platelets and macrophages: An *in vitro* study [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3(12): 3318-3327. DOI: 10.1021/acsbomaterials.7b00679.
- [40] Quan H, Kim Y, Park HC, et al. Effects of phosphatidylserine-

- containing supported lipid bilayers on the polarization of macrophages [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(10):2625-2633. DOI:10.1002/jbm.a.36454.
- [41] Qiao W, Wong KHM, Shen J, et al. TRPM7 kinase-mediated immunomodulation in macrophage plays a central role in magnesium ion-induced bone regeneration [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2885. DOI:10.1038/s41467-021-23005-2.
- [42] Sun AR, Sun Q, Wang Y, et al. Surface modifications of titanium dental implants with strontium eucommia ulmoides to enhance osseointegration and suppress inflammation [J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1):21. DOI:10.1186/s40824-023-00361-2.
- [43] Shirazi S, Ravindran S, Cooper LF. Topography-mediated immunomodulation in osseointegration; Ally or Enemy [J]. *Biomaterials*, 2022, 291:121903. DOI:10.1016/j.biomaterials.2022.121903.
- [44] Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions [J]. *Periodontol 2000*, 2017, 73(1):22-40. DOI:10.1111/prd.12179.
- [45] Kim WJ, Cho YD, Ku Y, et al. The worldwide patent landscape of dental implant technology [J]. *Biomater Res*, 2022, 26(1):59. DOI:10.1186/s40824-022-00307-0.
- [46] Wang L, He H, Yang X, et al. Bimetallic ions regulated PEEK of bone implantation for antibacterial and osteogenic activities [J]. *Materials Today Advances*, 2021, 12:100162. DOI:10.1016/j.mtadv.2021.100162.
- [47] Xiao R, Zhou G, Wen Y, et al. Recent advances on stimuli-responsive biopolymer-based nanocomposites for drug delivery [J]. *Composites Part B: Engineering*, 2023, 266:111018. DOI:10.1016/j.compositesb.2023.111018.
- [48] Guo Q, Zhou C, Ma Z, et al. Fundamentals of TiO₂ Photocatalysis: Concepts, Mechanisms, and Challenges [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(50):e1901997. DOI:10.1002/adma.201901997.
- [49] Fu J, Liu X, Tan L, et al. Photoelectric-responsive extracellular matrix for bone engineering [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11):13581-13594. DOI:10.1021/acsnano.9b08115.
- [50] Zhao J, Xu J, Jian X, et al. NIR light-driven photocatalysis on amphiphilic TiO₂ nanotubes for controllable drug release [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(20):23606-23616. DOI:10.1021/acscami.0c04260.
- [51] Yu YL, Wu JJ, Lin CC, et al. Elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms on titanium implants via photothermally-triggered nitric oxide and immunotherapy for enhanced osseointegration [J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1):21. DOI:10.1186/s40779-023-00454-y.
- [52] Uzair U, Benza D, Behrend CJ, et al. Noninvasively imaging pH at the surface of implanted orthopedic devices with X-ray excited luminescence chemical imaging [J]. *ACS Sens*, 2019, 4(9):2367-2374. DOI:10.1021/acssensors.9b00962.
- [53] Mazare A, Park J, Simons S, et al. Black TiO₂ nanotubes: Efficient electrodes for triggering electric field-induced stimulation of stem cell growth [J]. *Acta Biomater*, 2019, 97:681-688. DOI:10.1016/j.actbio.2019.08.021.
- [54] Wu C, He X, Zhu Y, et al. Electrochemical deposition of Ppy/Dex/ECM coatings and their regulation on cellular responses through electrical controlled drug release [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 222:113016. DOI:10.1016/j.colsurfb.2022.113016.
- [55] Liu W, Li X, Jiao Y, et al. Biological effects of a three-dimensionally printed Ti6Al4V scaffold coated with piezoelectric BaTiO₃ nanoparticles on bone formation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(46):51885-51903. DOI:10.1021/acscami.0c10957.
- [56] Wu H, Dong H, Tang Z, et al. Electrical stimulation of piezoelectric BaTiO₃ coated Ti6Al4V scaffolds promotes anti-inflammatory polarization of macrophages and bone repair via MAPK/JNK inhibition and OXPHOS activation [J]. *Biomaterials*, 2023, 293:121990. DOI:10.1016/j.biomaterials.2022.121990.
- [57] Seetharaman S, Etienne-Manneville S. Cytoskeletal crosstalk in cell migration [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9):720-735. DOI:10.1016/j.tcb.2020.06.004.
- [58] Chen J, Li J, Hu F, et al. Effect of microarc oxidation-treated Ti6Al4V scaffold following low-intensity pulsed ultrasound stimulation on osteogenic cells *in vitro* [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(2):572-581. DOI:10.1021/acsbomaterials.8b01000.
- [59] Lin S, Li J, Shao J, et al. Anisotropic magneto-mechanical stimulation on collagen coatings to accelerate osteogenesis [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 210:112227. DOI:10.1016/j.colsurfb.2021.112227.
- [60] Lv X, Zhang J, Yang D, et al. Recent advances in pH-responsive nanomaterials for anti-infective therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(47):10700-10711. DOI:10.1039/d0tb02177f.
- [61] Zhang L, Yang Y, Xiong YH, et al. Infection-responsive long-term antibacterial bone plates for open fracture therapy [J]. *Bioact Mater*, 2023, 25:1-12. DOI:10.1016/j.bioactmat.2023.01.002.
- [62] Zhou W, Bai T, Wang L, et al. Biomimetic AgNPs@antimicrobial peptide/silk fibroin coating for infection-triggered antibacterial capability and enhanced osseointegration [J]. *Bioact Mater*, 2023, 20:64-80. DOI:10.1016/j.bioactmat.2022.05.015.
- [63] Yu Y, Ran Q, Shen X, et al. Enzyme-responsive titanium substrates with antibacterial property and osteoangiogenic differentiation potentials [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 185:110592. DOI:10.1016/j.colsurfb.2019.110592.
- [64] Zhang Y, Hu K, Xing X, et al. Smart titanium coating composed of antibiotic conjugated peptides as an infection-responsive antibacterial agent [J]. *Macromol Biosci*, 2021, 21(1):e2000194. DOI:10.1002/mabi.202000194.

(收稿日期:2024-02-24)

(本文编辑:王嫚)