

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.09.008

· 综述 ·

## 钛种植体纳米管改性促成骨作用研究进展

王非凡<sup>1,2</sup>, 刘洪臣<sup>1</sup>

1. 中国人民解放军总医院口腔医学研究所,北京(100853); 2. 南开大学医学院,天津(300071)

**【摘要】** 对纯钛种植体进行表面改性以提高其骨结合能力是牙科种植术研究的热点。目前,纯钛表面改性的方法主要有物理法、化学法、生物法和阳极氧化法,其中阳极氧化法可以形成结构均一稳定的TiO<sub>2</sub>纳米管结构,TiO<sub>2</sub>纳米管与基底具有较高的结合强度和成骨性能,是一种优良的种植体改性方法。TiO<sub>2</sub>纳米管成骨作用与其形貌、直径及理化表征密切相关,因此可通过调控这些因素制备出成骨性能更优的TiO<sub>2</sub>纳米管结构。目前学者对TiO<sub>2</sub>纳米管的研究多聚焦于TiO<sub>2</sub>纳米管的复合处理方向,即将种植体其他改性方法(物理法、化学法、生物法)与TiO<sub>2</sub>纳米管联用形成复合结构,以协同发挥成骨作用。TiO<sub>2</sub>纳米管复合处理技术为进一步制备成骨性能较强的TiO<sub>2</sub>纳米管改性结构提供良好的应用前景。

**【关键词】** 种植体; 成骨; 骨结合; TiO<sub>2</sub>纳米管; 复合处理; 阳极氧化法; 物理法; 化学法

**【中图分类号】** R783.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)09-0586-05

 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

**【引用著录格式】** 王非凡,刘洪臣.钛种植体纳米管改性促成骨作用研究进展[J].口腔疾病防治,2019,27(9):586-590.

**Research progress on ossification by titanium nanotube implant modification** WANG Feifan<sup>1,2</sup>, LIU Hongchen<sup>1</sup>. 1. Institute of Stomatology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 2. Nankai University, School of Medical, Tianjin 300071, China

Corresponding author: LIU Hongchen, Email: liu-hc@301dent.com, Tel: 86-13701144745

**【Abstract】** Surface modification of titanium implants is a hot topic for improving osteointegration and includes physical, chemical, bioactive and anodization methods. Among these methods, anodization methods can form TiO<sub>2</sub> nanotube structures with a uniform and stable structure, and TiO<sub>2</sub> nanotubes and substrates have high binding strengths and osteogenic properties and represent an excellent method for implant modification. TiO<sub>2</sub> nanotube osteogenesis is closely related to its morphology, diameter and physicochemical characteristics. Therefore, the structure of TiO<sub>2</sub> nanotubes with optimal osteogenic performance can be prepared by regulating these factors. At present, research on TiO<sub>2</sub> nanotubes is mostly focused on composite treatments with TiO<sub>2</sub> nanotubes, namely, the combination of other implant modification methods (physical method, chemical method, biological method) and TiO<sub>2</sub> nanotubes to form a composite structure to work synergistically to treat osteogenesis. TiO<sub>2</sub> nanotube composite treatment is a good prospective application for the further preparation of TiO<sub>2</sub> nanotube-modified structures with strong osteogenic properties.

**【Key words】** implant; ossification; ossteointegration; titania nanotubes; composite treatment; anodization method; physical method; chemical method

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(9): 586-590.**

**【收稿日期】** 2018-09-10; **【修回日期】** 2019-06-05

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(30973354, 81271180, 81771102);首都临床特色应用研究项目(Z131107002213119);解放军总医院科技创新扶持基金项目(2012FC-TSYS-1018)

**【作者简介】** 王非凡,医师,在读博士研究生,Email: 1257097144@qq.com

**【通信作者】** 刘洪臣,教授,博士,Email: liu-hc@301dent.com, Tel: 86-13701144745

目前,牙种植是修复牙列缺损或缺失的首选方法。种植体植入后,可募集蛋白吸附在其表面,随后促进骨髓间充质干细胞及成骨细胞进一步黏附、伸展、增殖、分化及矿化,最终在种植体及周围组织之间形成骨结合结构<sup>[1]</sup>。骨结合促进种植体植入后发挥功能稳定性,是种植术成功的重要指标。钛材料生物相容性及抗腐蚀性较好,强度及硬度较高,弹性模量低,已广泛应用于牙科种植之中<sup>[2]</sup>。然而,钛是一种惰性材料,不易于骨髓间充质细胞及成骨细胞在其表面发挥成骨作用,并且仅与周围骨组织形成物理结合,骨结合速度较慢且强度较低。因此,对纯钛进行表面改性以提高钛种植体成骨能力成为学者们研究的热点<sup>[3]</sup>。目前,纯钛表面改性主要有物理法、化学法、生物法和阳极氧化法。物理法可通过在纯钛表面形成微孔结构提高成骨能力;化学法和生物法主要在纯钛表面形成化学或生物活性涂层,高效发挥成骨作用。然而,物理法可控性较差,不易形成规则的微结构;化学和生物法涂层与纯钛表面结合强度较低,并且稳定性较差。阳极氧化法改良了以上三种方法的不足,即以纯钛为阳极,铂、石墨等惰性材料作为阴极,在一定电流、电压和电解液条件下发生氧化反应,最终在纯钛表面形成均一稳定的TiO<sub>2</sub>纳米管结构,其制备方法简单,可控性较好。此外,TiO<sub>2</sub>纳米管与钛基底结合力高,耐腐蚀性强,具有与骨组织相近的弹性模量。纳米管状结构增加了纯钛的表面积,具有仿生效果,成骨作用较强,有利于种植体周围骨结合的形成<sup>[4]</sup>。本研究主要对种植体TiO<sub>2</sub>纳米管改性促成骨作用影响因素及其复合处理作一综述,为制备成骨优良的钛种植体纳米管改性结构提供理论指导。

## 1 TiO<sub>2</sub>纳米管成骨作用的影响因素

大量研究表明,TiO<sub>2</sub>纳米管相比于纯钛可促进成骨相关基因的表达及骨细胞成骨作用的发挥,有利于骨结合形成<sup>[5-6]</sup>。TiO<sub>2</sub>纳米管的成骨作用的发挥是其形貌、直径与理化表征共同作用的结果<sup>[7]</sup>。

### 1.1 TiO<sub>2</sub>纳米管形貌

TiO<sub>2</sub>纳米管改性管状结构不仅增加纯钛的比表面积,还具有仿生性,即纳米尺寸与骨组织的有机、无机成分相近,纳米孔结构与基底膜相似,有利于发挥成骨性能。此外,相比于其他种植体改性方法所形成微米结构,研究显示纳米形貌相比

于微米形貌,其成骨相关蛋白表达量较高,促成骨作用更强<sup>[8]</sup>。

### 1.2 TiO<sub>2</sub>纳米管直径

TiO<sub>2</sub>纳米管的直径可影响其成骨作用的发挥。学者们对TiO<sub>2</sub>纳米管最适成骨的直径观点不一,可能由于纳米管制备作方法、消毒方法及细胞接种密度存在差异导致<sup>[9]</sup>。目前,研究结果主要为小管径(20~30 nm)TiO<sub>2</sub>纳米管有利于骨髓间充质干细胞及成骨细胞的粘附,大管径(70~100 nm)有利于其发挥分化作用<sup>[10-14]</sup>。

李红彩等<sup>[11]</sup>研究发现小管径(30 nm)TiO<sub>2</sub>纳米管有利于成骨细胞粘附,此结论与Brammer等<sup>[12]</sup>类似,此外,Brammer等还发现70~100 nm TiO<sub>2</sub>纳米管促进成骨细胞的分化并增加ALP表达。Yu等<sup>[13]</sup>发现与30 nm TiO<sub>2</sub>纳米管相比,100 nm TiO<sub>2</sub>纳米管促进了骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化作用,成骨蛋白的表达水平较高,但细胞黏附性较差。究其原因,小管径TiO<sub>2</sub>纳米管表面积较大,可吸附较多蛋白,有利于骨髓间充质干细胞及成骨细胞黏附能力;大管径纳米管有利于增强细胞的变形、拉伸及骨架张力,因此分化更强。然而,过大的纳米管径可使细胞吸附量过少,分化作用反而降低<sup>[1]</sup>。此外,Wang等<sup>[14]</sup>进一步通过小型猪种植体植入研究发现,与30 nm和100 nm TiO<sub>2</sub>纳米管相比,70 nm TiO<sub>2</sub>纳米管种植体成骨基因表达较高,骨与植入物接触率较大,其促成骨作用较强。

### 1.3 TiO<sub>2</sub>纳米管理化表征

1.3.1 粗糙度及亲水性 大量研究表明,与纯钛相比,TiO<sub>2</sub>纳米管具有较高的粗糙度及优良的亲水性<sup>[15-17]</sup>。较高的粗糙度不仅可通过增加材料的表面积及复杂的生物系统影响蛋白吸附、表面受体结合,还可促进成骨相关基因表达及信号传导,细胞的黏附、增殖、分化也得到进一步加强<sup>[18]</sup>。

较强的亲水性有利于蛋白吸附,可进一步促进骨髓间充质干细胞及成骨细胞的黏附和增殖<sup>[19]</sup>。亲水性与TiO<sub>2</sub>纳米管直径具有一定相关性,Brammer等<sup>[12]</sup>研究表明TiO<sub>2</sub>纳米管亲水性可随着管径的增大而加强,而王明等<sup>[20]</sup>发现70 nm TiO<sub>2</sub>纳米管亲水性强于30 nm及100 nm。此外,消毒方法可对TiO<sub>2</sub>纳米管亲水性产生影响<sup>[21-22]</sup>。Zhao等<sup>[21]</sup>研究表明,紫外线消毒法相比高压蒸汽消毒法及乙醇消毒法,可在TiO<sub>2</sub>纳米管表面形成较多Ti-OH亲水基团,具有较强的亲水性,进一步使细胞的黏附、增殖及分化得到增强。

1.3.2 晶体结构 在常温下, TiO<sub>2</sub>纳米管晶体为无定形结构, 在高温处理后可以发生转变。研究发现 TiO<sub>2</sub>纳米管在 280 ℃ ~ 400 ℃ 时开始从无定形结构转变为脱钛矿结构, 并随着温度的升高含量逐渐增高; 到达 500 ℃ ~ 600 ℃ 时向金红石结构转变, 形成金红石与脱钛矿复合结构; 温度到达 600 ℃ ~ 700 ℃ 时, 纳米管结构发生塌陷破坏<sup>[23]</sup>。TiO<sub>2</sub>纳米管经热处理法形成的脱钛矿及脱钛矿金红石复合结构, 可以显著改善其表面和生物学性质, 不仅提高了 TiO<sub>2</sub>纳米管的亲水性及抗腐蚀性能, 还可以促进成骨细胞的黏附、增殖以及羟基磷灰石的沉积长<sup>[24]</sup>。

## 2 TiO<sub>2</sub>纳米管复合处理协同成骨

目前, TiO<sub>2</sub>纳米管促成骨研究主要集中在 TiO<sub>2</sub>纳米管复合处理方面, 即将种植体其他改性方法(物理法、化学法、生物法)与 TiO<sub>2</sub>纳米管联用形成复合结构, 以协同发挥成骨作用, 进一步促进种植体周围形成良好的骨结合<sup>[25]</sup>。

### 2.1 微-纳复合结构

微米级结构有利于成骨信号通路传导及骨细胞长入, 可通过与周围骨组织形成机械嵌合增强骨结合强度, 因此将其与纳米结构相结合可有利于进一步增强骨结合速度及强度<sup>[26]</sup>。通过酸蚀法及阳极氧化法在纯钛表面可制备出微-纳结构, 此结构可显著促进骨髓间充质干细胞的成骨分化及成骨细胞的分化<sup>[27-28]</sup>。

### 2.2 TiO<sub>2</sub>纳米管与化学法联合

金属及生物活性陶瓷已广泛应用于种植体的化学改性中, TiO<sub>2</sub>纳米管管状结构相较于纯钛具有较大的比表面积, 与化学法联合制备出复合涂层可增加化学分子的加载量及结合强度。

人体内的重要金属元素如锶、钽、锌等具有显著的促进骨形成及抑制骨吸收能力。将此类金属加载至 TiO<sub>2</sub>纳米管有利于进一步推进骨结合进程, 增强骨结合强度<sup>[29-30]</sup>。Yin 等<sup>[29]</sup>通过碱热法制备负载锶的 TiO<sub>2</sub>纳米管复合涂层, 细胞学研究表明此复合涂层有利于成骨细胞的黏附、增殖、分化并抑制破骨细胞的增殖及分化, 具有优良的成骨性能。此外, Dang 等<sup>[31]</sup>通过动物学研究进一步证实此复合涂层可显著增强种植体周围骨结合形成。

生物活性陶瓷成分与骨组织羟基磷灰石结构相似, 不仅有利于生理环境钙磷沉积, 还可与周围

组织形成牢固的化学结合<sup>[32]</sup>。Parcharoen 等<sup>[33]</sup>通过电沉积法制备羟基磷灰石/TiO<sub>2</sub>纳米管复合涂层, 细胞学研究显示前成骨细胞在其表面黏附及伸展性较好。Chernozem 等<sup>[34]</sup>发现羟基磷灰石/TiO<sub>2</sub>纳米管复合涂层还可显著提升 TiO<sub>2</sub>纳米管的机械性能。

### 2.3 TiO<sub>2</sub>纳米管与生物活性分子联用

一些骨相关蛋白(黏附蛋白、生物活性肽和生长因子)在骨髓间充质干细胞及成骨细胞的黏附、增殖、分化和矿化中起重要作用, 在 TiO<sub>2</sub>纳米管中加载这种生物活性分子可有效地发挥协同成骨作用<sup>[35]</sup>。生物活性分子可通过化学键偶联至 TiO<sub>2</sub>纳米管表面, 获得与 TiO<sub>2</sub>纳米管较强的结合强度。Lai 等<sup>[16]</sup>将明胶通过聚多巴胺固定至 TiO<sub>2</sub>纳米管表面, 细胞学研究表明, 此复合涂层有利于成骨细胞的伸展、增殖及分化。此外, Lai 等<sup>[36]</sup>还采用此方法将成骨生长肽加载至 TiO<sub>2</sub>纳米管表面, 显著促进了成骨细胞的伸展及分化。

### 2.4 TiO<sub>2</sub>纳米管与药物联用

2.4.1 TiO<sub>2</sub>纳米管载药复合涂层 生物活性分子具有某些缺点, 例如提取复杂、成本高、产率低, 可变性, 以及致癌、毒性和异位成骨的可能性<sup>[37]</sup>。此外, TiO<sub>2</sub>纳米管管状结构具有较大的比表面积, 是一种优良的药物载体。因此, 将一些性质稳定、价格低廉的成骨类药物加载至 TiO<sub>2</sub>纳米管形成载药复合涂层引起了学者们的关注。此外, 局部加载药物避免了全身用药利用率低、毒性大的弊端<sup>[38]</sup>。

2.4.2 TiO<sub>2</sub>纳米管载药复合涂层的缓释 研究表明, TiO<sub>2</sub>纳米管载药复合涂层药物的释放过程可分为两个阶段, 即早期在纳米管表面的快速大量释放及后期由纳米管内部的慢速微量释放过程。复合涂层早期的大量释放存在骨细胞毒性的风险, 此外, 骨结合是长期过程, 需复合涂层长期稳定地释放药物至种植体周围。因此, 控制涂层的突释量, 延长释放时间成为目前 TiO<sub>2</sub>纳米管复合涂层的重要研究方向<sup>[39]</sup>。

TiO<sub>2</sub>纳米管的尺寸可调控涂层的释放过程。纳米管直径越大, 对涂层的限制作用越弱, 释放速度越快; 纳米管长度越长, 管中药物的释放时间越长, 释放速度越慢。因此, 减小 TiO<sub>2</sub>纳米管直径或增加其长度有利于增强复合涂层的缓释效果<sup>[40-41]</sup>。然而, 此种处理易使复合涂层的载药量降低, 因此 TiO<sub>2</sub>纳米管尺寸的选择应同时考虑涂层加载及释放需求。目前, 一些生物相容性较好的

聚合物如壳聚糖、明胶、羟基丁酸酯-羟基戊酸酯共聚物 (polyhydroxybutyrate - hydroxyvaleratepoly, PH-BV) 已经越来越多地应用于TiO<sub>2</sub>纳米管复合涂层之中,其生物相容性较好,降解速度较快,可通过包裹或覆盖发挥控释作用<sup>[40,42]</sup>。其中,层层自组合法是聚合物缓释研究的热点,主要是将带有正电荷的壳聚糖及负电荷的明胶聚合物通过静电交互作用装载至TiO<sub>2</sub>纳米管载药复合涂层表面,制备条件温和,厚度可控,缓释效果好。王明等<sup>[43]</sup>采用层层自组合法,将明胶及壳聚糖通过静电吸附作加载至负载地塞米松的TiO<sub>2</sub>纳米管表面,此方法增强了TiO<sub>2</sub>纳米管对地塞米松的缓释作用。Lai等<sup>[44]</sup>将明胶/壳聚糖组装至负载辛伐他汀的TiO<sub>2</sub>纳米管表面,显著减慢了辛伐他汀的释放速度,有利于成骨细胞的分化,抑制破骨细胞作用。

### 3 小 结

对纯钛进行表面改性以提高牙种植骨结合作用是牙种植研究的热点,在众多改性方法中,阳极氧化法可形成结构均一可控的TiO<sub>2</sub>纳米管结构,具有较强的成骨性能,是一种优良的种植体改性方法。TiO<sub>2</sub>纳米管成骨作用与其形貌、直径及理化表征密切相关,因此可通过调控这些因素制备出成骨性能最优的TiO<sub>2</sub>纳米管结构。目前学者对TiO<sub>2</sub>纳米管的研究多转向TiO<sub>2</sub>纳米管的复合处理方向,以协同促进骨结合形成,因此TiO<sub>2</sub>纳米管复合处理为进一步制备成骨性能较强的TiO<sub>2</sub>纳米管改性结构提供较好的应用前景。其中,改善TiO<sub>2</sub>纳米管载药复合涂层的释放作用仍是未来研究的重点。

### 参考文献

- [1] Brammer KS, Frandsen CJ, Jin S. TiO<sub>2</sub> nanotubes for bone regeneration[J]. Trends Biotechnol, 2012, 30(6): 315-322.
- [2] Chen QZ, Thouas GA. Metallic implant biomaterials[J]. Mater Sci Eng R Rep, 2015, 87: 1-57.
- [3] Ibrahim N, Parsa A, Hassan B, et al. Diagnostic imaging of trabecular bone microstructure for oral implants: a literature review[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2013, 42(3): 20120075.
- [4] Macak JM, Hildebrand H, Marten-Jahns U, et al. Mechanistic aspects and growth of large diameter self-organized TiO<sub>2</sub> nanotubes [J]. J Electroanal Chem, 2008, 62(2): 254-266.
- [5] Wilmowsky C, Bauer S, Roedel S, et al. The diameter of anodic TiO<sub>2</sub> nanotubes affects bone formation and correlates with the bone morphogenetic protein-2 expression *in vivo*[J]. Clin Oral Implants Res, 2012, 23(3): 359-366.
- [6] Petecchia L, Usai C, Vassalli M, et al. Biophysical characterization of nanostructured TiO<sub>2</sub> as a good substrate for hBM-MSC adhesion, growth and differentiation[J]. Exp Cell Res, 2017, 358(2): 111-119.
- [7] Saha S, Kumar R, Pramanik K, et al. Interaction of osteoblast - TiO<sub>2</sub> nanotubes *in vitro*: the combinatorial effect of surface topography and other physico-chemical factors governs the cell fate[J]. Appl Surf Sci, 2018, 449: 152-165.
- [8] Kulkarni M, Mazare A, Gongadze E, et al. Titanium nanostructures for biomedical applications[J]. Nanotechnol, 2015, 26(6): 062002.
- [9] Oh S, Brammer KS, Kyung-Suk M, et al. Influence of sterilization methods on cell behavior and functionality of osteoblasts cultured on TiO<sub>2</sub> nanotubes[J]. Mater Sci Eng C, 2011, 31(5): 873-879.
- [10] Yu W, Jiang X, Zhang F, et al. The effect of anatase TiO<sub>2</sub> nanotube layers on MC3T3 - E1 preosteoblast adhesion, proliferation, and differentiation[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 94(4): 1012-1022.
- [11] 李红彩, 张玉梅, 孙海平. 不同管径Ti-TiO<sub>2</sub>纳米管对成纤维细胞和成骨细胞黏附的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(2): 122-126.
- [12] Brammer KS, Oh S, Cobb CJ, et al. Improved bone-forming functionality on diameter - controlled TiO<sub>2</sub> nanotube surface[J]. Acta Biomater, 2009, 5(8): 3215-3223.
- [13] Yu WQ, Qian C, Jiang XQ, et al. Mechanisms of stem cell osteogenic differentiation on TiO<sub>2</sub> nanotubes[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2015, 136: 779-785.
- [14] Wang N, Li HY, Lue W, et al. Effects of TiO<sub>2</sub> nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs[J]. Biomaterials, 2011, 32(29): 6900-6911.
- [15] Roguska A, Pisarek M, Belcarz A, et al. Improvement of the bio-functional properties of TiO<sub>2</sub> nanotubes[J]. Appl Surf Sci, 2016, 388(B): 775-785.
- [16] Lai M, Jin Z, Qiao W. Surface immobilization of gelatin onto TiO<sub>2</sub> nanotubes to modulate osteoblast behavior[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 159: 743-749.
- [17] Yu Y, Shen X, Luo Z, et al. Osteogenesis potential of different titania nanotubes in oxidative stress microenvironment[J]. Biomaterials, 2018, 167: 44-57.
- [18] Rosales-Leal JI, Rodriguez-Valverde MA, Mazzaglia G, et al. Effect of roughness, wettability and morphology of engineered titanium surfaces on osteoblast-like cell adhesion[J]. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp, 2010, 365(1/3): 222-229.
- [19] Das K, Bose S, Bandyopadhyay A. Surface modifications and cell-materials interactions with anodized Ti[J]. Acta Biomater, 2007, 3(4): 573-585.
- [20] 王明, 杨生, 邓锋, 等. 不同管径钛纳米管对大鼠骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化的影响[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(12): 1273-1278.
- [21] Zhao L, Mei S, Wang W, et al. The role of sterilization in the cytocompatibility of titania nanotubes[J]. Biomaterials, 2010, 31(8): 2055-2063.

- [22] Junkar I, Kulkarni M, Drasler B, et al. Influence of various sterilization procedures on TiO<sub>2</sub> nanotubes used for biomedical devices [J]. *Bioelectrochem*, 2016, 109: 79-86.
- [23] Yang B, Ng CK, Fung MK, et al. Annealing study of titanium oxide nanotube arrays[J]. *Mater Chem Phys*, 2011, 130(3): 1227-1231.
- [24] Kim SY, Kim YK, Park S, et al. Effect of alkali and heat treatments for bioactivity of TiO<sub>2</sub> nanotubes[J]. *Appl Surf Sci*, 2014, 321: 412-419.
- [25] Awad NK, Edwards SL, Morsi YS. A review of TiO<sub>2</sub> NTs on Ti metal: electrochemical synthesis, functionalization and potential use as bone implants[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 1401-1412.
- [26] Wei DQ, Du Q, Guo S, et al. Structures, bonding strength and *in vitro* bioactivity and cytotoxicity of electrochemically deposited bioactive nano-brushite coating/TiO<sub>2</sub> nanotubes composited films on titanium[J]. *Surf Coat Technol*, 2018, 340: 93-102.
- [27] Wang W, Liu Q, Zhang Y, et al. Involvement of ILK/ERK1/2 and ILK/p38 pathways in mediating the enhanced osteoblast differentiation by micro/nanotopography[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(8): 3705-3715.
- [28] Li G, Song Y, Shi M, et al. Mechanisms of Cdc42-mediated rat MSC differentiation on micro/nano-textured topography[J]. *Acta Biomater*, 2017, 49: 235-246.
- [29] Yin L, Zhou J, Gao LL, et al. Characterization and osteogenic activity of SrTiO<sub>3</sub>/TiO<sub>2</sub> nanotube heterostructures on microporous titanium[J]. *Surf Coat Technol*, 2017, 330: 121-130.
- [30] Yu HW, Huang XB, Yang XN, et al. Synthesis and biological properties of Zn-incorporated micro/nano-textured surface on Ti by high current anodization[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 175-184.
- [31] Dang Y, Zhang L, Song W, et al. *In vivo* osseointegration of Ti implants with a strontium-containing nanotubular coating[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 1003-1011.
- [32] Alves SA, Patel SB, Sukotjo C, et al. Synthesis of calcium-phosphorous doped TiO<sub>2</sub> nanotubes by anodization and reverse polarization: a promising strategy for an efficient biofunctional implant surface[J]. *Appl Surf Sci*, 2017, 399: 682-701.
- [33] Parcharoen Y, Kajitvichyanukul P, Sirivisoot S, et al. Hydroxyapatite electrodeposition on anodized titanium nanotubes for orthopedic applications[J]. *Appl Surf Sci*, 2014, 311: 54-61.
- [34] Chernozem RV, Surmeneva MA, Krause B, et al. Hybrid biocomposites based on titania nanotubes and a hydroxyapatite coating deposited by RF-magnetron sputtering: surface topography, structure, and mechanical properties[J]. *Appl Surf Sci*, 2017, 426: 229-237.
- [35] Oliveira WF, Arruda IR, Silva GM, et al. Functionalization of titanium dioxide nanotubes with biomolecules for biomedical applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 81: 597-606.
- [36] Lai M, Jin ZY, Su ZG. Surface modification of TiO<sub>2</sub> nanotubes with osteogenic growth peptide to enhance osteoblast differentiation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 73: 490-497.
- [37] Zhang Y, Chen L, Liu C, et al. Self-assembly chitosan/gelatin composite coating on icariin-modified TiO<sub>2</sub> nanotubes for the regulation of osteoblast bioactivity[J]. *Mater Design*, 2016, 92: 471-479.
- [38] Kumeria T, Mon H, Aw MS, et al. Advanced biopolymer-coated drug-releasing titania nanotubes (TNTs) implants with simultaneously enhanced osteoblast adhesion and antibacterial properties [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 130: 255-263.
- [39] Lyndon JA, Boyd BJ, Birbilis N. Metallic implant drug/device combinations for controlled drug release in orthopaedic applications [J]. *J Control Release*, 2014, 179: 63-75.
- [40] Aw MS, Kurian M, Losic D. Non-eroding drug-releasing implants with ordered nanoporous and nanotubular structures: concepts for controlling drug release[J]. *Biomater Sci*, 2014, 2(1): 10-34.
- [41] Gulati K, Kogawa M, Prideaux M, et al. Drug-releasing nano-engineered titanium implants: therapeutic efficacy in 3D cell culture model, controlled release and stability[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 69: 831-840.
- [42] Mohan L, Anandan C, Rajendran N. Drug release characteristics of quercetin-loaded TiO<sub>2</sub> nanotubes coated with chitosan[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93: 1633-1638.
- [43] 王明, 张赫, 王璐, 等. 负载地塞米松二氧化钛纳米管缓释系统的构建[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(16): 2544-2549.
- [44] Lai M, Jin ZY, Yang XY, et al. The controlled release of simvastatin from TiO<sub>2</sub> nanotubes to promote osteoblast differentiation and inhibit osteoclast resorption[J]. *Appl Surf Sci*, 2017, 396: 1741-1751.

(编辑 张琳)



官网



公众号