

钛基种植体表面涂层的研究进展

李伶俐(综述), 李 潇(审校)

基金项目: 全军后勤科研计划项目(编号:CGZ16C006)

作者单位: 510630 广东,暨南大学口腔医学院(李伶俐); 510010 广东,中国人民解放军南部战区总医院口腔科(李伶俐,李 潇)

作者简介: 李伶俐(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:口腔修复学。E-mail:lilingli13579@qq.com

通讯作者: 李 潇(1970-),男,博士后,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:口腔修复材料学。E-mail:drlixiao@163.com

[摘要] 钛基种植体是人体牙缺失修复治疗的理想修复装置,种植体周围软组织细菌性炎症和骨整合不良等是导致种植失败常见原因。钛基种植体负载涂层可以抑制种植体周围细菌附着,促进成骨相关细胞增殖分化,从而提高种植体的性能以降低手术失败率。目前种植体涂层的种类繁多,该文对近年研究较多的抗菌涂层、促成骨涂层和抗菌-促成骨复合涂层的作用机制和优缺点进行综述。

[关键词] 种植体涂层; 复合涂层; 抗菌涂层; 骨结合

[中图分类号] R 78 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)05-0527-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.05.25

Research progress of Ti-implant surface coatings Li Ling-li, Li Xiao. School of Stomatology, Jinan University, Guangdong 510630, China

[Abstract] Ti-implant is a kind of ideal restore device for tooth loss. The main culprit why many implant surgeries fail lies in bacterial inflammation and poor osseointegration of the hard and soft tissues surrounding the implants. So far, many studies have found that implants equipped with coatings, which are able to curb bacterial attachment and promote proliferation and differentiation of osteoblast, make longer the implants' duration of service accessible and reduce the failure rate of dental implant. Now there are various coatings in use. In this paper, the mechanism of action and the advantages and disadvantages of antibacterial coatings, osteogenic coatings and antibacterial-osteogenic composite coatings that are reported widely in recent years are summarized respectively.

[Key words] Implant coatings; Composite coatings; Antibacterial coatings; Osseointegration

因外伤、肿瘤、炎症等原因造成的牙缺失常需要使用种植体进行修复重建。钛金属因具有良好的机械性能和生物相容性而成为种植体的首选材料。目前种植手术的成功率已达到95%^[1],如何进一步提高手术成功率并尽可能延长种植体的使用寿命是关注的热点。研究^[2]表明,种植修复治疗的远期效果主要依赖于控制种植体周围菌斑数量和提高骨整合程度。因此,种植体抗菌和促进骨结合已成为研究重点。传统抗菌方式是在术前、术后预防性给予全身抗生素治疗,但是全身给药存在毒副作用大、药效差等缺点^[3]。钛基种植体因其金属惰性只能与骨组织发生缓慢而被动地骨结合,因此骨结合形成所需时间较长,且程度有限。种植体表面负载涂层因具有可携带药物、作用靶位明确、毒副作用小等优点,有望增加种植体的抗菌和骨结合能力而逐渐受

到关注。目前研究较多的钛基种植体涂层按照功能大致分为抗菌涂层、促成骨涂层和抗菌-促成骨复合涂层。本文对这三类涂层分别进行阐述。

1 抗菌涂层

迄今为止,一旦种植体表面形成成熟的细菌生物膜,没有任何一种治疗方式可以彻底将其清除^[1]。因此,一个重要的预防策略是让种植体表面具有抗菌性,阻止生物膜的形成。根据种植体涂层的抗菌成分,抗菌涂层可分为以下几种。

1.1 抗生素与有机抗菌剂涂层 目前广谱抗生素(β -内酰胺类、大环内酯类等)被广泛应用于种植体涂层。常规抗生素的作用机制是抑制微生物的细胞壁和蛋白质合成、干扰DNA转录和翻译^[4]。Nie等^[5]在大鼠股骨中植入钛基种植体,发现与纯钛表面相比,依诺沙星涂层钛对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

有明显的抑制作用。Liu 等^[6]在兔胫骨模型中研究发现含有庆大霉素纳米管涂层的钛基种植体可降低金黄色葡萄球菌的黏附。但是含药涂层长时间以较低浓度释放抗生素会增加机体耐药的风险。为了解决这个问题,学者们提出用非抗生素类有机抗菌剂(酰基苯胺类、咪唑类、噻唑类)来替代抗生素。有机抗菌剂通过直接接触细胞膜,使胞膜发生收缩来达到破坏效果。Riool 等^[7]将氯己定作为涂层包裹于钛基种植体表面,与未负载涂层的种植体相比,涂层钛在小鼠模型中对金黄色葡萄球菌有更强的抑制作用。Shiels 等^[8]也发现了大鼠体内氯己定涂层种植体具有较强的抗菌能力。虽然抗生素和有机抗菌剂涂层有明确的抗菌效用,但研究^[9]发现,药物浓度过高会影响成骨过程,如在体外实验中发现当药物浓度 > 100 $\mu\text{g/ml}$ 时,庆大霉素会抑制蛋白质的合成,降低成骨细胞的活性。这限制了抗生素与有机抗菌剂涂层的发展应用。

1.2 离子抗菌涂层 氟(F)、锌(Zn)、钙(Ca)、铜(Cu)、铈(Ce)、氯(Cl)、碘(I)等离子可通过阳极氧化负载于钛基金属表面。离子涂层的抗菌机制可能是:(1)金属阳离子吸附于细菌胞膜表面,使有序且紧密的细菌胞膜变得混乱和分散,破坏胞膜固有的功能;(2)生成活性氧与细菌胞膜发生氧化反应,增加胞膜的通透性;(3)游离离子被细菌胞膜吸收,与胞质中含巯基(-SH)、氨基(-NH)、羧基(-COOH)的蛋白质和核酸直接结合,破坏细菌内部酶活性,影响细菌正常功能^[10]。Liu 等^[11]通过体外实验对纯钛与钛-铜合金种植体进行比较,发现钛-铜合金对变链球菌和牙龈卟啉单胞菌有更强的抗菌活性,同时用间充质干细胞进行细胞增殖和黏附测试,结果显示钛-铜合金具有与纯钛相似的生物相容性。Inoue 等^[12]通过阳极氧化将碘加载于钛基种植体表面,大鼠体内实验中发现碘涂层钛对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和白色念珠菌都具有良好的抑制作用。离子抗菌涂层可以通过阳极氧化法、微弧氧化法或离子注入法与种植体紧密结合,但同时抗菌离子容易释放不足。目前学者们还在不断探索可用于涂层的离子种类,进一步研究不同离子的抗菌机制,并尝试提高离子释放数量。

1.3 天然化合物涂层 用于涂层的天然化合物以多糖类和黄酮类化合物为主。壳聚糖(chitosan, CS)是一种具有杀菌作用的多糖,有毒性低、生物可降解性高等优点。CS 表面含有大量带正电荷的氨基,能与带负电荷的细菌表面通过静电相互作用,从而抑制

细菌的生长^[13]。Ghimire 等^[14]用 CS 对钛表面进行改性,通过细菌附着实验发现 CS 涂层可以抑制金黄色葡萄球菌的增殖。透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种天然酸性黏多糖,具有带负电荷的羧基,可与细菌表面负电荷产生静电排斥,从而限制细菌的黏附^[15]。Valverde 等^[16]通过体外实验发现 HA + CS 涂层钛可以减少金黄色葡萄球菌的黏附并抑制其生长。石莼多糖是一种来自于藻类细胞壁酸性多糖。Gadenne 等^[17]将石莼多糖固定在钛表面,细菌黏附实验发现与无涂层对照组相比,石莼多糖涂层表面假铜绿单胞菌的黏附率显著降低。黄酮类化合物是从抗氧化植物中提取的天然化合物,具有低免疫原性和抗炎抗菌能力。黄酮的抗菌机制类似于广谱抗生素,能够破坏微生物膜的通透性屏障。Gomez-Florit 等^[18]发现与纯钛组相比,槲皮素涂层组表面可以明显减少变形链球菌的数量,升高胶原 mRNA 水平,促进牙龈成纤维细胞的黏附。柚皮苷是柑桔果实中的黄酮类化合物, Yu 等^[19]将柚皮苷负载到钛基种植体上,通过体外实验发现,该涂层可以抑制金黄色葡萄球菌的生长。但是多糖和黄酮类物质热稳定性和力学性能不佳,在植入过程中发生摩擦或拧紧时涂层容易脱落。另外,从动植物中提取化合物依赖复杂的工艺技术,所以不易控制化合物的纯度。

1.4 抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)涂层 AMPs 是由 40 ~ 50 个氨基酸残基所组成的序列。它们含有带正电荷的氨基酸,与带负电荷的细菌胞膜结合后将其成分插入胞膜,使细胞表面产生孔隙,细胞质渗漏,最终导致细胞死亡。Kazenzadeh-Narbat 等^[20]通过体外抗菌实验发现含 HHC-36AMPs 涂层的钛基种植体可以抑制金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的生长。Zhou 等^[21]通过硅烷化法将阳离子 AMPsGL13K 固定在钛表面,体外实验发现种植体覆盖涂层后可以降低牙龈卟啉单胞菌的活性。He 等^[22]将 AMPsLL-37 包裹在微弧氧化后的钛表面,体外实验证明该涂层能对抗革兰阴性菌和革兰阳性菌。FK-16 是 LL-37 的主要抗菌区(残基 17-32),Mishra 和 Wang^[23]通过体外抗菌实验证明了包被于钛表面的 FK-16 涂层对粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌均具有抗菌活性。AMPs 涂层有较强的细菌特异性,可以降低受体的耐药风险,但是合成 AMPs 的费用非常昂贵,影响了其在市场上的推广使用。

1.5 纳米粒子(nanoparticles, NPs)涂层 NPs 是尺寸范围在 1 ~ 100 nm 的原子簇。NPs 对革兰阳性菌

和革兰阴性菌都具有抗菌效力,因此 NPs 也可作为抗生素的替代物。NPs 抗菌作用的主要机制:(1)带电荷的 NPs 可以中和细菌胞膜表面电荷,改变胞膜通透性,破坏细菌胞膜;(2) NPs 产生的活性氧可以抑制细菌的防御系统,对细菌胞膜造成机械损伤;(3) NPs 穿透细菌胞膜作用于胞内的 DNA、蛋白质和脂质。NPs 的优势是可以同时发挥多种抗菌机制,可克服现有抗生素的耐药性,还可以作为药物载体实现靶向传递,减少药物的副作用。有研究发现小于 10 nm 的银 NPs 可以穿透细胞膜,破坏膜的完整性,也可以产生超氧自由基和羟基自由基,通过氧化还原反应破坏细菌正常结构^[24]。Juan 等^[25]用硅化法制备了银纳米颗粒改性的钛基种植体,体外抗菌实验发现银 NPs 可以有效减少金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的数量。Tokajuk 等^[26]发现与单一氯己定钛涂层相比,含磁 NPs 的氯己定涂层更能抑制混合生物膜的生长。de Lima Cavalcanti 等^[27]在钛合金表面制作纳米氧化锌(nanometer zinc oxide, nZnO)、纳米羟基磷灰石(nanohydroxyapatite, NHA)和复合物(nZnO + NHA)涂层,在体外抗菌实验中发现,与未包覆钛相比, nZnO 和 nZnO + NHA 涂层能有效抑制普通厌氧菌和链球菌的增殖。NPs 的不足之处是目前无法解决纳米材料带来的神经毒性问题。这几大类涂层通过不同的抗菌机制来抑制生物膜的形成,但各有缺点。目前研究较多的新型抗菌涂层物质还有柠檬酸、石墨烯、氮化物等。对于新材料的研究还处于初级阶段,材料特性和作用机制都需要进一步的探索。

2 促成骨涂层

促进种植体骨整合的方法一般有两种,一是提高成骨细胞黏附、增殖、分化的能力,二是控制炎症反应抑制破骨细胞的活动。目前对前者的研究较为广泛。

2.1 生物因子涂层 现在研究较多的有骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)和生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)等。BMPs 从成骨细胞、血小板和内皮细胞释放并沉积在骨基质当中,可以调节碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、I 型胶原蛋白(collagen type I, COL-I)和骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)的基因表达,其中 BMP-2 具有很强的促骨祖细胞聚集和诱导其成骨分化的能力^[28]。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]是一种具有生物相容性、生物降解性且降解速度可控的多聚物载体。Yoo 等^[29]在兔胫骨模型中对比阳极氧化钛基种植体和 PLGA + BMP-2 涂层钛基种植体,组织形态学分析发现 PLGA + BMP-2 组的骨结合率在第 3 周时明显高于对照组,然而到第 7 周时无差异,所以作者认为 PLGA + BMP-2 涂层种植体可以促进早期愈合过程中的骨整合。Pramono 等^[30]研究证明与无涂层钛相比, FN 及 FN 的衍生肽涂层可以增强前成骨细胞 MC3T3-E1 的黏附与增殖能力,提高 Runx2、骨钙素和 BSP 的基因表达水平。Yang 等^[31]制备了 hBMP-2 + hGDF-5 钛涂层,在种植体表面接种小鼠前成骨细胞,该组合涂层表面的钙沉积量是纯钛组的 5.4 倍,与单一 hBMP-2 钛涂层和单一 hGDF-5 钛涂层相比,组合涂层表面的细胞增殖速率和 ALP 活性都比较高。生物因子的优点在于活性程度高,改性效果好,可以促进初期新骨形成,提高骨密度,为整个骨结合过程奠定基础。但是其活性时间短、保存条件高、生产成本高、作用单一无法兼顾抗菌功能,为其临床应用带来了局限性。

2.2 细胞外基质与生物肽涂层 细胞外基质是由各类大分子构成的复杂网络结构,它能够募集间充质干细胞并支持其分化。细胞外基质中的分子包括 COL-I、透明质酸和硫酸软骨素等。COL-I 是组成骨基质的重要成分,占骨基质蛋白的 80%。Lee 等^[32]将涂有羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)和 COL-I 的钛基种植体植入新西兰兔体内,植入 6 周后只有 COL-I + HAP 组合涂层周围可以观察到新骨形成。Ao 等^[33]的研究发现在兔股骨缺损模型中, COL-I + HA 钛涂层能增加种植体与周围骨的结合率,防止种植体发生无菌性松动。Förster 等^[34]在大鼠股骨内分别植入带硫酸软骨素和透明质酸涂层的钛基种植体,证明了两者均能促进新骨形成,但硫酸软骨素涂层的促成骨能力更强。生物肽是通过人工技术提取的具有生物活性的肽。最著名的生物肽是精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arginine-Glycine-Aspartic acid, RGD)肽,它包含了细胞外基质蛋白中的重要序列——RGD 序列。RGD 序列是成骨细胞在黏附和迁移过程中整连蛋白受体的结合位点^[35]。Huang 等^[36]对 RGD 钛涂层的体外研究结果证明其对改善种植体的骨整合有积极作用。Ryu 等^[37]的体外实验研究发现,与无涂层阳极氧化钛相比, RGD 肽涂层表面的细胞黏附力更强,此外 RGD 肽涂层可提升成骨细胞表达 COL-I、骨连接蛋白和骨钙素的水平。Le Guillou-Buffello 等^[38]

通过对比 RGD + HAP 钛涂层与 HAP 钛涂层,体外实验发现 RGD 肽利于人骨祖细胞在接种初期的黏附和铺展。P-15 肽是人工合成的含有胶原蛋白氨基酸序列的生物肽。Coelho 等^[39]将载有 P-15 的纯钛基种植体植入成年比格犬胫骨中,发现 P-15 涂层钛在愈合早期具有突出的骨结合能力。然而细胞外基质分子与生物肽在应用中也存在缺点。大多数细胞外基质分子是生物衍生物,会在植入过程中增加将微生物和感染性物质引入宿主的风险。生物肽在应用时需对天然大分子化合物进行截断,只保留关键结构基团和氨基酸残基,在技术上有较高的要求。

3 抗菌-促成骨复合涂层

目前复合涂层的加工一般分为两种方式,一种是叠加式复合涂层,为两种或多种具有不同功能的物质同时作为涂料通过负载工艺分层涂覆在种植体表面;另一种是载体-受体式复合涂层,即将涂层物分为载体和受体,以包含或携带的方式涂覆于种植体表面。

3.1 叠加式复合涂层 Min 等^[40]开发了含庆大霉素和 BMP-2 的双功能钛涂层,该涂层显示出对金黄色葡萄球菌的抗菌活性,及促进成骨细胞的增殖和钙基质矿化的促成骨功能。Liu 等^[41]将环丙沙星(ciprofloxacin, CIP)和成骨生长肽(osteogenic growth peptide, OGP)结合,制备成了一种新型的抗菌成骨生长肽。体外实验发现,将该新型肽负载在钛基种植体表面,对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌都有明显的抑制作用,同时还可以促进骨整合。Hu 等^[42]在钛基种植体上依次接枝多巴胺、CS 和 VEGF,制作复合涂层钛基种植体。该复合涂层中的组成物质各自发挥作用,底物多巴胺能降低细菌的黏附水平,CS 发挥其固有的杀菌作用,VEGF 促进成骨细胞的附着、提高细胞 ALP 活性并促进钙沉积。

3.2 载体-受体式复合涂层 目前比较常用的载体有二氧化钛纳米管[TiO(2)-NTs, TNTs]和一些高分子化合物。通过电活化钛表面获得的 TNTs 具有微米级至纳米级的孔隙结构,药物颗粒可以吸附进入纳米管内,同时多孔结构还可以加速表面钙磷沉积,促进间充质干细胞成骨分化。通常可将抗菌物质作为受体,负载于载体 TNTs 而发挥多重作用。Zhao 等^[43]将银纳米粒子沉积在 TNTs 表面,体外实验证明该涂层具有长效抗菌能力和良好的骨组织整合能力。Zhang 等^[44]将不同浓度的铜纳米粒子通过微弧氧化法沉积在 TNTs 表面,发现该涂层可抑制金黄色葡萄球菌活性,其中低浓度的铜纳米粒子-TNTs 涂层

对成骨细胞的黏附和增殖以及骨基质的矿化有积极作用。Li 等^[45]将 AMPsGL13K 负载于 TNTs 上,体外实验证明该 AMPs 涂层可调节免疫,抑制具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌的生长,还可支持种植体表面成骨细胞增殖分化,加速骨结合过程。高分子化合物载体中研究较多的有 CS、HA、PLGA 和聚醚醚酮[poly(ether-ether-ketone), PEEK]等。HA 带负电荷,可以与带正电荷的 CS 形成聚电解质多层膜,该膜能够容纳抗生素、肽、纳米颗粒等物质。Chua 等^[46]通过层层自组装在钛基种植体表面制备包含 RGD 肽的聚电解质多层膜(CS + HA + RGD),与无涂层钛相比,该涂层可以减少金黄色葡萄球菌的黏附,提高成骨细胞 ALP 活性。Zeng 等^[47]将搭载银 NPs 的 PLGA 复合涂层包裹于钛基种植体上,体外实验发现与无涂层钛相比,复合涂层不仅对金黄色葡萄球菌和革兰阴性菌有抑制作用,还可促进大鼠前成骨细胞的增殖分化,在新西兰兔体内实验中也发现复合涂层可以减少种植体周围细菌数量并促进新骨形成。当然,复合涂层还不能满足所有的要求,例如它们没有足够的机械强度、适当的释放速度和长期稳定的作用效果,仍需进一步研究进行改良。

4 结语

理想化的涂层材料应该可以防止种植体周围组织感染、增强种植体植入初期稳定性并满足加工应用的可行性。目前已报道的各类种植体表面涂层均有尚未解决的问题,更多的深入研究正在进行中。同时,现在绝大多数研究还局限于体外和动物实验,缺乏对颌骨植入的尝试。为了更全面地评估涂层如何影响预后效果,以及涂层在实际应用中的风险因素,还需要对种植体进行全面的临床评估。经过对钛基种植体功能性涂层的开发应用,未来有望实现可针对性地选择具有性能优势的种植体涂层。

参考文献

- 1 Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, et al. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications[J]. Acta Biomater, 2019,83:37-54.
- 2 Xu Y, Wen W, Wu JM. Titania nanowires functionalized polyester fabrics with enhanced photocatalytic and antibacterial performances[J]. J Hazard Mater, 2018,343:285-297.
- 3 De Giglio E, Cafagna D, Cometa S, et al. An innovative, easily fabricated, silver nanoparticle-based titanium implant coating: development and analytical characterization[J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405(2-3):805-816.
- 4 苏佳楠. 抗生素联合牙周基础治疗中重度慢性牙周炎合并 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(10):1113-1116.

- 5 Nie B, Long T, Ao H, et al. Covalent Immobilization of Enoxacin onto Titanium Implant Surfaces for Inhibiting Multiple Bacterial Species Infection and In Vivo Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection Prophylaxis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(1):e01766.
- 6 Liu D, He C, Liu Z, et al. Gentamicin coating of nanotubular anodized titanium implant reduces implant-related osteomyelitis and enhances bone biocompatibility in rabbits [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:5461–5471.
- 7 Riool M, Dirks AJ, Jaspers V, et al. A chlorhexidine-releasing epoxy-based coating on titanium implants prevents *Staphylococcus aureus* experimental biomaterial-associated infection [J]. *Eur Cell Mater*, 2017, 33:143–157.
- 8 Shiels SM, Bouchard M, Wang H, et al. Chlorhexidine-releasing implant coating on intramedullary nail reduces infection in a rat model [J]. *Eur Cell Mater*, 2018, 35:178–194.
- 9 Ince A, Schütze N, Hendrich C, et al. Effect of polyhexanide and gentamycin on human osteoblasts and endothelial cells [J]. *Swiss Med Wkly*, 2007, 137(9–10):139–145.
- 10 Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:1227–1249.
- 11 Liu R, Memarzadeh K, Chang B, et al. Antibacterial effect of copper-bearing titanium alloy (Ti-Cu) against *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29985.
- 12 Inoue D, Kabata T, Kajino Y, et al. Iodine-supported titanium implants have good antimicrobial attachment effects [J]. *J Orthop Sci*, 2019, 24(3):548–551.
- 13 Govindharajulu JP, Chen X, Li Y, et al. Chitosan-Recombinamer Layer-by-Layer Coatings for Multifunctional Implants [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):E369.
- 14 Ghimire N, Foss BL, Sun Y, et al. Interactions among osteoblastic cells, *Staphylococcus aureus*, and chitosan-immobilized titanium implants in a postoperative coculture system: An in vitro study [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(3):586–594.
- 15 Junter GA, Thébault P, Lebrun L. Polysaccharide-based antibiofilm surfaces [J]. *Acta Biomater*, 2016, 30:13–25.
- 16 Valverde A, Pérez-Álvarez L, Ruiz-Rubio L, et al. Antibacterial hyaluronic acid/chitosan multilayers onto smooth and micropatterned titanium surfaces [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 207:824–833.
- 17 Gadenne V, Lebrun L, Jouenne T, et al. Antiadhesive activity of ulvan polysaccharides covalently immobilized onto titanium surface [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 112:229–236.
- 18 Gomez-Florit M, Pacha-Olivenza MA, Fernández-Calderón MC, et al. Quercitrin-nanocoated titanium surfaces favour gingival cells against oral bacteria [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22444.
- 19 Yu M, You D, Zhuang J, et al. Controlled Release of Naringin in Metal-Organic Framework-Loaded Mineralized Collagen Coating to Simultaneously Enhance Osseointegration and Antibacterial Activity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(23):19698–19705.
- 20 Kazemzadeh-Narbat M, Lai BF, Ding C, et al. Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(24):5969–5977.
- 21 Zhou L, Lai Y, Huang W, et al. Biofunctionalization of microgroove titanium surfaces with an antimicrobial peptide to enhance their bactericidal activity and cytocompatibility [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 128:552–560.
- 22 He Y, Zhang Y, Shen X, et al. The fabrication and in vitro properties of antibacterial polydopamine-LL-37-POPC coatings on micro-arc oxidized titanium [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 170:54–63.
- 23 Mishra B, Wang G. Titanium surfaces immobilized with the major antimicrobial fragment FK-16 of human cathelicidin LL-37 are potent against multiple antibiotic-resistant bacteria [J]. *Biofouling*, 2017, 33(7):544–555.
- 24 Long YM, Hu LG, Yan XT, et al. Surface ligand controls silver ion release of nanosilver and its antibacterial activity against *Escherichia coli* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:3193–3206.
- 25 Juan L, Zhimin Z, Anchun M, et al. Deposition of silver nanoparticles on titanium surface for antibacterial effect [J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5:261–267.
- 26 Tokajuk G, Niemirowicz K, Deptuła P, et al. Use of magnetic nanoparticles as a drug delivery system to improve chlorhexidine antimicrobial activity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:7833–7846.
- 27 de Lima Cavalcanti JH, Matos PC, Depes de Gouvêa CV, et al. In Vitro Assessment of the Functional Dynamics of Titanium with Surface Coating of Hydroxyapatite Nanoparticles [J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(5):840.
- 28 Carreira AC, Lojudice FH, Halesik E, et al. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives [J]. *J Dent Res*, 2014, 93(4):335–345.
- 29 Yoo SY, Kim SK, Heo SJ, et al. Biochemical Responses of Anodized Titanium Implants with a Poly(lactide-co-glycolide)/Bone Morphogenetic Protein-2 Submicron Particle Coating. Part 2: An In Vivo Study [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2015, 30(4):754–760.
- 30 Pramono S, Pugdee K, Suwanprateep J, et al. Sandblasting and fibronectin-derived peptide immobilization on titanium surface increase adhesion and differentiation of osteoblast-like cells (MC3T3-E1) [J]. *J Dent Sci*, 2016, 11(4):427–436.
- 31 Yang DH, Moon SW, Lee DW. Surface Modification of Titanium with BMP-2/GDF-5 by a Heparin Linker and Its Efficacy as a Dental Implant [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):E229.
- 32 Lee SW, Hahn BD, Kang TY, et al. Hydroxyapatite and collagen combination-coated dental implants display better bone formation in the peri-implant area than the same combination plus bone morphogenetic protein-2-coated implants, hydroxyapatite only coated implants, and uncoated implants [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(1):53–60.
- 33 Ao H, Zong J, Nie Y, et al. An in vivo study on the effect of coating stability on osseointegration performance of collagen/hyaluronic acid multilayer modified titanium implants [J]. *Bioact Mater*, 2018, 3(1):97–101.
- 34 Förster Y, Bernhardt R, Hintze V, et al. Collagen/glycosaminoglycan coatings enhance new bone formation in a critical size bone de-

fect - A pilot study in rats[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017,71:84-92.

35 von Wilmsky C, Moest T, Nkenke E, et al. Implants in bone; part I. A current overview about tissue response, surface modifications and future perspectives[J]. Oral Maxillofac Surg, 2014,18(3):243-257.

36 Huang H,Zhao Y,Liu Z,et al. Enhanced osteoblast functions on RGD immobilized surface[J]. J Oral Implantol,2003,29(2):73-79.

37 Ryu JJ, Park K, Kim HS, et al. Effects of anodized titanium with Arg-Gly-Asp(RGD) peptide immobilized via chemical grafting or physical adsorption on bone cell adhesion and differentiation[J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2013,28(4):963-972.

38 Le Guillou-Buffello D, Bareille R, Gindre M, et al. Additive effect of RGD coating to functionalized titanium surfaces on human osteoprogenitor cell adhesion and spreading[J]. Tissue Eng Part A, 2008,14(8):1445-1455.

39 Coelho PG, Teixeira HS, Marin C, et al. The in vivo effect of P-15 coating on early osseointegration[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2014,102(3):430-440.

40 Min J, Choi KY, Dreaden EC, et al. Designer Dual Therapy Nanolayered Implant Coatings Eradicate Biofilms and Accelerate Bone Tissue Repair[J]. ACS Nano, 2016,10(4):4441-4450.

41 Liu J, Yang W, Tao B, et al. Preparing and immobilizing antimicrobial osteogenic growth peptide on titanium substrate surface[J]. J Biomed Mater Res A, 2018,106(12):3021-3033.

42 Hu X, Neoh KG, Shi Z, et al. An in vitro assessment of titanium functionalized with polysaccharides conjugated with vascular endo-

thelial growth factor for enhanced osseointegration and inhibition of bacterial adhesion[J]. Biomaterials, 2010,31(34):8854-8863.

43 Zhao L, Wang H, Huo K, et al. Antibacterial nano-structured titanium coating incorporated with silver nanoparticles[J]. Biomaterials, 2011,32(24):5706-5716.

44 Zhang X, Li J, Wang X, et al. Effects of copper nanoparticles in porous TiO2 coatings on bacterial resistance and cytocompatibility of osteoblasts and endothelial cells[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018,82:110-120.

45 Li T, Wang N, Chen S, et al. Antibacterial activity and cytocompatibility of an implant coating consisting of TiO2 nanotubes combined with a GL13K antimicrobial peptide[J]. Int J Nanomedicine, 2017,12:2995-3007.

46 Chua PH, Neoh KG, Kang ET, et al. Surface functionalization of titanium with hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte multilayers and RGD for promoting osteoblast functions and inhibiting bacterial adhesion[J]. Biomaterials, 2008,29(10):1412-1421.

47 Zeng X, Xiong S, Zhuo S, et al. Nanosilver/poly(dl-lactic-co-glycolic acid) on titanium implant surfaces for the enhancement of antibacterial properties and osteoinductivity[J]. Int J Nanomedicine, 2019,14:1849-1863.

[收稿日期 2019-09-15][本文编辑 韦颖 潘洪平]

本文引用格式

李伶俐,李潇.钛基种植体表面涂层的研究进展[J].中国临床新医学,2020,13(5):527-532.

新进展综述

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后延迟性脑缺血的研究进展

李雪峰, 王建村(综述), 胡观成(审校)

作者单位: 416000 湖南,吉首大学医学院(李雪峰,胡观成); 427000 湖南,张家界市人民医院神经外科(李雪峰,王建村,胡观成)

作者简介: 李雪峰(1994-),女,在读硕士研究生,研究方向:脑血管病、神经重症的诊疗。E-mail:lxfax1122@163.com

通讯作者: 胡观成(1970-),男,医学硕士,硕士研究生导师,教授,主任医师,研究方向:颅脑创伤、脑血管病及神经重症的诊疗。

E-mail:huguancheng@yeah.net

[摘要] 延迟性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)作为影响动脉瘤性蛛网膜下腔出血后神经功能损伤重要原因,曾一度被理解为是仅由脑血管痉挛导致的,有部分学者甚至将DCI直接定义为发生脑血管痉挛的不良预后。但目前研究表明,造成DCI的相关发病机制可能不止如此,目前获得较多认同的机制有:早期脑损伤、皮质弥散去极化、微血栓形成、微循环痉挛、脑血流自动调节障碍、氧化应激和活性氧自由基生成,其他机制如细胞死亡、炎症反应、血脑屏障破坏等。该文对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后DCI的研究进展作一综述。

[关键词] 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 延迟性脑缺血; 发病机制

[中图分类号] R 743.35 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2020)05-0532-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.05.26