

· 综述 ·

# 种植体骨结合过程中免疫细胞作用的研究进展

李效宇 蔡青 尹昭懿 金卓华 王子璇 孟维艳

吉林大学口腔医院口腔种植中心 吉林省牙发育及颌骨重塑与再生重点实验室, 长春 130021

通讯作者: 孟维艳, Email: mengwy@jlu.edu.cn, 电话: 0433-88796025

**【摘要】** 良好的骨结合是决定种植成功率和种植体远期留存率的关键。在形成骨结合的过程中, 免疫细胞可通过清除种植术区组织碎片及病原菌, 调节炎症反应程度, 诱导间充质干细胞募集和成骨分化等, 在改善局部成骨微环境及形成新生骨等方面发挥重要功能。为设计更好的免疫调节策略以在种植体周形成良好的骨结合, 本文将针对不同免疫细胞在骨结合过程中发挥的具体作用及如何实现对其功能的调节作一综述。

**【关键词】** 口腔种植; 骨结合; 中性粒细胞; 巨噬细胞; 间充质干细胞; 骨生物材料

**基金项目:** 吉林省科学技术厅科技发展计划项目(20200404108YY); 吉林省财政厅科技项目(JCSZ2019378-3); 吉林省发展改革委员会(JCSZ2020304-1)

## Research progress of immune cells in the process osseointegration

Li Xiaoyu, Cai Qing, Yin Zhaoyi, Jin Zhuohua, Wang Zixuan, Meng Weiyuan

Department of dental Implantology, Hospital of Stomatology, Jilin University & Jilin Provincial Key Laboratory of Tooth Development and Bone Remodeling, Changchun 130021, China

Corresponding author: Meng Weiyuan, Email: mengwy@jlu.edu.cn, Tel: 0086-433-88796025

**【Abstract】** High-quality osseointegration is the key to the success rate and long-term survival rate of implants. Immune cells could remove the tissue fragment and pathogen, regulate the inflammatory reaction, induce the recruitment of mesenchymal stem cells and osteogenic differentiation, etc., which could improve the osteogenic microenvironment and play an essential role in the process of implant osseointegration. In order to optimize the strategy of immune regulation for forming better implant osseointegration, this article will review the specific functions of different immune cells in the process of implant osseointegration.

**【Key words】** Dental implants; Osseointegration; Neutrophils; Macrophage; Mesenchymal stem cells; Bone biomaterial

**Fund program:** Science and Technology Development Plan of Science and Technology Department of Jilin Province(20200404108YY); Science and Technology Projects of Finance Department of Jilin Province(JCSZ2019378-3); Jilin Provincial Development and Reform Commission(JCSZ2020304-1)

骨结合, 即有生命力的骨组织与负荷的种植体表面的直接接触或连接。在种植修复的过程中, 种植体是否能与牙槽骨形成稳定良好的骨结合是决定种植体长期临

床效果的关键因素。而作为植入宿主机体内的异物, 种植体与机体之间的免疫互动直接影响其最终的骨结合效果<sup>[1-2]</sup>。骨结合过程中的免疫反应主要表现为局部的炎症,



李效宇  
在读硕士研究生,  
研究方向: 口腔种植学相关研究



孟维艳  
主任医师、教授、  
博士研究生导师,  
研究方向: 口腔种植学相关研究

DOI: 10.12337/zgkqzzxz.2021.06.010

收稿日期 2021-01-07 本文编辑 石淑芹, 刘万君

引用本文: 李效宇, 蔡青, 尹昭懿, 等. 种植体骨结合过程中免疫细胞作用的研究进展 [J]. 中国口腔种植学杂志, 2021, 26(3): 196-201.

DOI: 10.12337/zgkqzzxz.2021.06.010.

前期研究认为炎症反应会导致种植体周围健康组织的破坏和纤维包裹的形成,最终造成骨结合的失败,因而希望种植体能通过避免炎症反应的发生来促进骨结合<sup>[3]</sup>。但越来越多的研究表明过度抑制炎症反应同样会抑制新骨的形成从而影响骨结合进程,而对种植体周围免疫反应进行有效调节才是形成良好骨结合的关键<sup>[4]</sup>。

### 一、骨结合生理过程

种植体植入后迅速被血液包裹,而后蛋白质、脂质、糖类等血浆成分吸附于其表面,影响后续免疫细胞,组织衍生细胞等的黏附<sup>[5]</sup>。在补体蛋白的作用下,血浆中的血小板和凝血级联反应的其他成分黏附在种植体表面并被激活,共同作用形成种植体周围的血凝块<sup>[6]</sup>。1~2 天后,血凝块中包含的大量趋化因子、促炎细胞因子、生长因子等,招募并促进以中性粒细胞和巨噬细胞为主的免疫细胞黏附。而后,在肥大细胞脱颗粒等因素介导下,分别以中性粒细胞和淋巴细胞为主要反应细胞的急慢性炎症反应先后发生,肉芽组织形成,替代了种植体周围原有的血凝块。种植体植入后约 1 周,在成骨细胞的作用下,种植体表面开始形成编织骨。2 周后,编织骨在种植体和种植窝原有骨之间形成桥接。与此同时,由免疫细胞诱导形成的破骨细胞在种植体与种植窝之间压力较大--即在种植体植入后提供初始稳定性处发挥作用,形成一定程度的骨吸收,而后伴随新骨形成,使机械稳定性向生物稳定性转变。最后,随着骨组织进一步矿化,编织骨依次转化为纤维骨和板层骨,在植入后约 3 个月,骨结合初步形成<sup>[7]</sup>。

### 二、参与骨结合的主要免疫细胞

#### 1. 中性粒细胞:

中性粒细胞是在种植体植入后最早被募集到种植体周围的免疫细胞之一,首先,其对于病原体和手术过程中产生的金属及骨碎屑的吞噬降解作用,有效保证后续的骨结合过程不受其它异物影响。但另一方面,中性粒细胞释放的蛋白水解酶和活性氧(reactive oxygen species,ROS)等活性物质,在对种植体和病原微生物造成损伤的同时,也会对种植体周围正常组织造成一定程度的破坏。此外,中性粒细胞还释放由颗粒蛋白质、中性粒细胞弹性蛋白酶、染色质 DNA 和组蛋白组成的中性粒细胞胞外陷阱。其主要作用是诱捕病原体并防止感染扩散,但它也会导致纤维基质过度产生,从而影响骨结合<sup>[8]</sup>。中性粒细胞主要释放以白细胞介素(interleukin,IL-8)、CCL-2 和 CCL-4 为代表的趋化因子、以及以 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等为代表的促炎细胞因子。前者可以募集更多的中性粒细胞以及单核-巨噬细胞到达种植体周围,后者则可进一步加剧局部炎症反应<sup>[9]</sup>。中性粒细胞还可与 T 细胞共同通过表达核因子  $\kappa$  B 受体激活剂(receptor activator for nuclear factor- $\kappa$  B ligand,

RANKL) 诱导破骨细胞生成<sup>[10]</sup>,由于破骨细胞参与骨改建,在一定范围内,种植体周围的骨结合强度与破骨细胞活性成正比<sup>[11]</sup>。但急性炎症期过度持续时,多种促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)及 ROS 会导致 RANKL 过表达<sup>[12]</sup>,使破骨细胞活性过高,从而导致骨吸收甚至骨结合失败。由此可见中性粒细胞对骨结合的形成有双面作用,决定其能否对骨结合产生正面效果的关键,在于合理调控局部中性粒细胞的数量和作用时间,使其在清除病原体及金属碎屑与不破坏局部健康组织及激活破骨细胞间达到平衡<sup>[13-14]</sup>。

#### 2. 巨噬细胞:

巨噬细胞可根据极化方式分为 M1 和 M2 表型, M1 型巨噬细胞通常在急性炎症中起到吞噬外来微生物,促进炎症反应,招募其他免疫细胞,维持组织稳态等作用。而在急性炎症消退,组织恢复稳态后, M2 型巨噬细胞又可以分泌抗炎细胞因子和生长因子,促进损伤修复<sup>[15]</sup>。有研究证明,巨噬细胞耗竭小鼠骨缺损修复能力远低于正常小鼠<sup>[16]</sup>,这充分证明了巨噬细胞在成骨过程中的重要作用。

##### (1) M1 型巨噬细胞:

又称经典激活途径巨噬细胞,是由巨噬细胞与内源性的干扰素- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和外源性的脂多糖等不同极化因子结合极化而来,主要分泌促炎细胞因子(包括 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等)和活性物质中间体(包括 ROS 和一氧化氮合成酶)。以上物质与中性粒细胞等免疫细胞共同作用,在急性炎症期维持炎症反应的程度。由于 M1 型巨噬细胞的促炎作用,通常认为其会加剧种植体植入后因炎症造成的组织损伤,且长时间的炎症持续会在种植体周围形成纤维组织,不利于骨结合的形成。有研究发现,II 型糖尿病小鼠拔牙后,拔牙创内 M1 与 M2 型巨噬细胞比值相较正常小鼠显著增大,且拔牙创内新骨生成过程明显减慢<sup>[17]</sup>,表明局部 M1 型巨噬细胞过多对成骨具有负面作用。但也有早期研究表明 M1 型巨噬细胞可通过 COX-2 和 PGE2 途径产生肿瘤抑制素 M,进而抑制 MSC 中 C/EBP $\alpha$  和过氧化物酶增殖活化受体  $\gamma$  的表达来减少间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的脂肪分化,同时促进 C/EBP $\delta$  的表达。C/EBP $\delta$  受 STAT3 转录调控,并与 Cbfa1 协同调控骨钙素和胰岛生长因子 1 等重要促成骨细胞分化和增殖因子的表达,促进 MSC 的成骨分化<sup>[18]</sup>。与中性粒细胞相似,在成骨过程中, M1 型巨噬细胞也表现出一定的两重性,因而寻找其在促炎与促成骨之间的平衡显得至关重要。

(2) M2 型巨噬细胞: 又称交替激活途径巨噬细胞,根据激活其极化因子的不同,又分为 M2a、M2b、M2c、M2d 四个亚型。虽然 M2 巨噬细胞各个亚型的极化方式与分泌的细胞因子等不尽相同,但其总体作用

大抵一致,即通过分泌转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), IL-4、IL-10 等细胞因子促进组织修复和抑制炎症反应,因而 M2 型巨噬细胞在种植体周围骨结合过程中发挥着至关重要的作用。M2 型巨噬细胞分泌的 IL-4 可增强 MSC 对 BMP-2 及 Runx2 的表达,并显著增加新生骨中矿化结节的含量<sup>[19]</sup>; IL-10 也可增强 MSC 对 BMP-2 及 ALP 的表达,而阻断 IL-10 的分泌则会抑制后续骨基质的矿化<sup>[20]</sup>。与此同时, MSC 也可通过外泌体和旁分泌两种方式促进 M2 型巨噬细胞极化。MSC 可分泌含有 miR-233 的外泌体,通过下调 *Pknox1* 基因的表达抑制巨噬细胞的 M1 型极化<sup>[21]</sup>。而旁分泌即通过分泌 TGF- $\beta$  3 和 TSP1 促进 Arg-1 和 IL-10 的表达,进而促进 M2 型巨噬细胞的极化<sup>[22]</sup>。关于巨噬细胞促成骨的多项研究结果证明,通过不同途径将 M1 型巨噬细胞转化为 M2 细胞在大部分情况下可以达到更好的成骨效果<sup>[23-24]</sup>。

(3) T 细胞: 根据 T 细胞的功能特征,可将其分为辅助 T 细胞(helper T cell, TH)、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells, CTL) 和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)。Th 细胞中的 Th1 与 Th2 细胞和巨噬细胞的 M1 与 M2 亚型类似,前者主要发挥促炎作用,分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF、IL-2 等细胞因子,后者主要发挥抗炎作用,分泌 IL-4、IL-10、IL-13 等细胞因子,它们主要参与维持慢性炎症期组织中的细胞因子水平<sup>[25]</sup>。一般认为 Th17 可通过表达 RANKL 直接激活破骨细胞,且其分泌的 IL-17 除直接作用并活化破骨细胞外,还具有促炎作用,可诱导其它免疫细胞产生 TNF- $\alpha$  和 IL-1,从而产生有利于破骨细胞的炎性微环境<sup>[26]</sup>。CTL 主要对病毒感染细胞和肿瘤细胞发挥杀伤作用,但也有研究证明人体 CTL 在骨折血肿处富集,可增加局部干扰素- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , 抑制 MSC 成骨分化,影响骨折愈合<sup>[27]</sup>。而关于 Treg,有研究表明其可产生外泌体促使巨噬细胞向 M2 型极化,并抑制 M1 型巨噬细胞对 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子的表达<sup>[28]</sup>。并且 Tregs 还会分泌生长因子以促进内源性干细胞的再生,同时,由它诱导上调的双向调节因子也会促进细胞的增殖和分化,这些均对组织再生有着重要意义<sup>[29]</sup>。在 T 细胞中, Th17 和 Treg 的前体细胞均为 CD4<sup>+</sup> T 细胞。在促炎或抑炎的不同微环境中, CD4<sup>+</sup> T 细胞可经 TGF- $\beta$  通路分化为 Th17 或 Treg,二者分别对破骨细胞和成骨细胞具有一定调节作用,因而通过调控免疫微环境使二者达到平衡,对骨结合而言有重要意义,一定程度上代表了骨吸收与骨生成的平衡,而其失衡则会导致骨结合强度不足甚至结合失败<sup>[30]</sup>。

(4) 肥大细胞与树突状细胞: 在种植体植入后早期,肥大细胞首先通过脱颗粒释放组胺募集中性粒细胞和单核-巨噬细胞,开启局部的炎症反应<sup>[1]</sup>。除此以外,

肥大细胞还可释放包括 VEGF、血小板衍生生长因子等细胞因子促进局部血管生成<sup>[31]</sup>。有实验证明在修复骨缺损的过程中,肥大细胞的聚集早于新生血管形成,且使用色甘酸钠抑制肥大细胞活性后,成骨效果显著提升,说明肥大细胞可通过诱导纤维化相关血管生成抑制成骨<sup>[32]</sup>。也有研究发现将肥大细胞释放介质与成骨细胞共培养后,培养基中形成的矿化结节数量显著减少,证明肥大细胞释放的多种介质的总体作用为抑制成骨<sup>[33]</sup>。

树突细胞作为一种抗原呈递细胞,是固有免疫和获得性免疫之间的媒介,其功能取决于其成熟程度,一般来说成熟树突细胞分泌 IL-12、IFN- $\gamma$  等促炎细胞因子,而未成熟树突细胞分泌 IL-10 等抑炎细胞因子,且树突细胞成熟过程受生物材料种类、表面亲水性等影响<sup>[34]</sup>,有研究显示在多孔磷酸钙材料培养的树突细胞具备促进成骨细胞分化的能力<sup>[35]</sup>。基于钛种植体的一项研究表明,通常认为具备较好促成骨能力的 SLA 表面会促进树突细胞的成熟,从而对成骨产生一定负面效果<sup>[36]</sup>。因此,如何进行种植体的表面设计才能达到成骨效果的最大化,仍是需要解决的重要问题。

### 三、通过种植体表面改性实现免疫调节

近年来,由于种植体表面改性依旧不断变化,因此不同的表面处理也将影响免疫细胞的功能,进而影响免疫细胞对骨结合的作用。针对免疫细胞促成骨作用的表面改性已成为目前研究的热点。

#### 1. 种植体表面物理结构对免疫细胞的影响:

对种植体表面物理结构的改变体现在粗糙度和纳米结构上,一般认为粗糙度在 1~2  $\mu\text{m}$  的种植体对于形成良好骨结合最为有利<sup>[37]</sup>。目前应用比较广泛的 SLA 粗糙表面相较于光滑表面可增加血小板的黏附,并减弱后续促炎细胞因子的表达,从而促进骨结合进程<sup>[38]</sup>。近期研究多聚焦于种植体表面不同形状和尺寸的纳米结构,有研究发现在直径为 30 nm 的二氧化钛纳米管包覆的种植体周围可检出较多 M2 型巨噬细胞,包覆 80 nm 二氧化钛纳米管的种植体周围 M1 型巨噬细胞较多,前者表现出更强的促骨基质矿化能力<sup>[39]</sup>。且有研究表明,与 IFN- $\gamma$  /LPS 刺激 M1 极化通过的 RBP-J-IRF8 通路不同,较大直径纳米管通过改变巨噬细胞形态激活 FAK-MAPKs 途径,从而促进 M1 极化<sup>[40]</sup>。叶状纳米结构则表现出不同的特性,将表面覆盖不同直径和高度纳米叶的钛样品与巨噬细胞共培养后发现,直径为 100 nm、高度为 300 nm 的纳米叶相较于其它直径更小而高度更大的纳米叶会抑制巨噬细胞黏附相关基因的表达,进而抑制 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路中下游相关基因的表达,从而促进 M2 型巨噬细胞极化<sup>[41]</sup>。此外还有关于纳米沟槽、纳米点等的研究都证明了不同的纳米形貌和大小对免疫细胞的影响。

#### 2. 种植体表面亲水性对免疫细胞的影响:

种植体亲水性可以用表面润湿性表示,亲水表面会影响种植体表面黏附的蛋白数量、种类并保留其原本空间构象<sup>[37]</sup>。提高亲水性对于种植体骨结合的积极作用目前已形成共识,除对 MSC 及成骨细胞的直接作用外,亲水表面也可通过免疫调节促进骨结合。有研究表明亲水表面对白蛋白的吸附性高,导致抗炎细胞因子的分泌水平上升,巨噬细胞向 M2 方向极化;而疏水表面吸附更多的 IgG2,通过补体途径增加了促炎细胞因子的表达,使巨噬细胞向 M1 方向极化<sup>[42]</sup>。而一项针对树突细胞的研究发现,亲水表面的树突细胞一般保持在不成熟状态,分泌抑炎细胞因子,对骨结合有促进作用<sup>[43]</sup>。

### 3. 种植体表面成分对免疫细胞的影响:

通过在钛种植体表面附加涂层等方法可以改变种植体表面成分,将一系列生物因子、蛋白和金属离子等负载在种植体表面,从而实现对局部免疫微环境的调节。有学者通过聚多巴胺将 IL-4 直接黏附在钛种植体喷砂酸蚀 (sandblasted and acid-etching, SLA) 表面,相较于正常 SLA 表面,其周围可检出更多的 M2 型巨噬细胞和更高水平的抑炎细胞因子<sup>[44]</sup>。也有研究在负载 IL-4 的 TiO<sub>2</sub> 纳米管钛表面包覆含 RGD 多肽的羧甲基壳聚糖水凝胶,利用 RGD 多肽增加 MSCs 的黏附,同时通过水凝胶降解后释放的 IL-4 调节局部免疫环境,促进其成骨分化<sup>[45]</sup>。金属衍生物涂层也可通过免疫调节促进种植体骨结合,有学者利用醋酸钙制剂通过微弧氧化和水热结合的方法制备了 TiO<sub>2</sub>/ZnO 复合涂层,涂层中主要含有锌离子和钙离子,前者可提高 IL-10 分泌,后者可减低 TNF- $\alpha$  分泌,两者协同作用达到抑制炎症,促进 M2 型巨噬细胞极化,提高成骨相关基因表达的目的<sup>[46]</sup>。也有研究在钛基底上包覆由 CaO/3CuO/4TiO<sub>2</sub> 组成的直径为 65 nm 的纳米粒子,该表面可缓慢释放铜离子,通过铜转运信号将巨噬细胞极化为 M1 表型,达到更好的抗菌效果,并可增强 MSC 的黏附和成骨分化,促进骨结合<sup>[47]</sup>。

### 四、总结与展望

综上所述,要形成良好稳定的骨结合,重点在于通过调节免疫反应以达到最佳的成骨效果。但免疫调节的基本原则并非一味抑制炎症反应,而是通过控制炎症反应的时间和程度,在适当抑炎防止炎症反应对正常组织造成破坏和形成纤维包裹的基础上,为炎症细胞清除组织碎片,杀灭病原菌,促进血管生成和促进 MSC 成骨分化等提供充足的作用时间。因此,从免疫调节角度出发,种植体表面改性的未来方向是开发一种能时序性调控参与骨结合整个阶段的多种免疫细胞功能的新型表面,从而在时间和空间上实现免疫调节的精准化,以达到最迅速、最佳以及最持久的骨结合效果,缩短临床上种植体的愈合时间、提高种植体的成功率和远期留存率。

**利益冲突** 本文作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Mariani E, Lisignoli G, Borzi RM, et al. Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response?[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3). DOI: 10.3390/ijms20030636.
- [2] 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.
- [3] Bridges AW, Singh N, Burns KL, et al. Reduced acute inflammatory responses to microgel conformal coatings[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(35):4605-4615. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.08.015.
- [4] Avery SJ, Ayre WN, Sloan AJ, et al. Interrogating the Osteogenic Potential of Implant Surfaces In Vitro: A Review of Current Assays[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2020, 26(3):217-229. DOI: 10.1089/ten.TEB.2019.0312.
- [5] Milleret V, Buzzi S, Gehrig P, et al. Protein adsorption steers blood contact activation on engineered cobalt chromium alloy oxide layers[J]. *Acta Biomater*, 2015, 24:343-351. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.020.
- [6] Mariani E, Lisignoli G, Borzi RM, et al. Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response?[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3). DOI: 10.3390/ijms20030636.
- [7] Salvi GE, Bosshardt DD, Lang NP, et al. Temporal sequence of hard and soft tissue healing around titanium dental implants[J]. *Periodontol 2000*, 2015, 68(1):135-152. DOI: 10.1111/prd.12054.
- [8] Hahn J, Schauer C, Czegley C, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps resolve inflammation by proteolysis of cytokines and chemokines and protection from antiproteases[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1):1401-1414. DOI: 10.1096/fj.201800752R.
- [9] Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, et al. The neutrophil as a cellular source of chemokines[J]. *Immunol Rev*, 2000, 177:195-203. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2000.17706.x.
- [10] Jacome-Galarza CE, Percin GI, Muller JT, et al. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts[J]. *Nature*, 2019, 568(7753):541-545. DOI: 10.1038/s41586-019-1105-7.
- [11] Monjo M, Ramis JM, Rønold HJ, et al. Correlation between molecular signals and bone bonding to titanium implants[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2013, 24(9):1035-1043. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2012.02496.x.
- [12] Han B, Geng H, Liu L, et al. GSH attenuates RANKL-induced osteoclast formation in vitro and LPS-induced bone loss in vivo[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128:110305. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110305.
- [13] Yang C, Li J, Zhu C, et al. Advanced antibacterial activity of biocompatible tantalum nanofilm via enhanced local

- innate immunity[J]. *Acta Biomater*, 2019,89:403-418. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.03.027.
- [14] El Kholy K, Buser D, Wittneben JG, et al. Investigating the Response of Human Neutrophils to Hydrophilic and Hydrophobic Micro-Rough Titanium Surfaces[J]. *Materials (Basel)*, 2020,13(15).DOI: 10.3390/ma13153421.
- [15] Pajarinen J, Lin T, Gibon E, et al. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and bone healing[J]. *Biomaterials*, 2019,196:80-89.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.12.025.
- [16] Sandberg OH, Tättning L, Bernhardsson ME, et al. Temporal role of macrophages in cancellous bone healing[J]. *Bone*, 2017,101:129-133.DOI: 10.1016/j.bone.2017.04.004.
- [17] Shen X, Shen X, Li B, et al. Abnormal macrophage polarization impedes the healing of diabetes-associated tooth sockets[J]. *Bone*, 2021,143:115618. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115618.
- [18] Guihard P, Danger Y, Brounais B, et al. Induction of osteogenesis in mesenchymal stem cells by activated monocytes/macrophages depends on oncostatin M signaling[J]. *Stem Cells*, 2012,30(4):762-772. DOI: 10.1002/stem.1040.
- [19] Jin SS, He DQ, Luo D, et al. A Biomimetic Hierarchical Nanointerface Orchestrates Macrophage Polarization and Mesenchymal Stem Cell Recruitment To Promote Endogenous Bone Regeneration[J]. *ACS Nano*, 2019,13(6):6581-6595.DOI: 10.1021/acsnano.9b00489.
- [20] Mahon OR, Browe DC, Gonzalez-Fernandez T, et al. Nano-particle mediated M2 macrophage polarization enhances bone formation and MSC osteogenesis in an IL-10 dependent manner[J]. *Biomaterials*, 2020,239:119833.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119833.
- [21] He X, Dong Z, Cao Y, et al. MSC-Derived Exosome Promotes M2 Polarization and Enhances Cutaneous Wound Healing[J]. *Stem Cells Int*, 2019,2019:7132708.DOI: 10.1155/2019/7132708.
- [22] Chen X, Yang B, Tian J, et al. Dental Follicle Stem Cells Ameliorate Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by Secreting TGF- $\beta$  3 and TSP-1 to Elicit Macrophage M2 Polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,51(5):2290-2308.DOI: 10.1159/000495873.
- [23] Li M, Wei F, Yin X, et al. Synergistic regulation of osteoimmune microenvironment by IL-4 and RGD to accelerate osteogenesis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,109:110508.DOI: 10.1016/j.msec.2019.110508.
- [24] Gao A, Liao Q, Xie L, et al. Tuning the surface immunomodulatory functions of polyetheretherketone for enhanced osseointegration[J]. *Biomaterials*, 2020,230:119642.DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119642.
- [25] Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015,34:130-136. DOI: 10.1016/j.coi.2015.03.007.
- [26] You L, Chen L, Pan L, et al. SOST Gene Inhibits Osteogenesis from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells by Inducing Th17 Cell Differentiation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,48(3):1030-1040.DOI: 10.1159/000491971.
- [27] Reinke S, Geissler S, Taylor WR, et al. Terminally differentiated CD8<sup>+</sup> T cells negatively affect bone regeneration in humans[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(177): 177ra36. DOI:10.1126/scitranslmed.3004754.
- [28] Hu H, Wu J, Cao C, et al. Exosomes derived from regulatory T cells ameliorate acute myocardial infarction by promoting macrophage M2 polarization[J]. *IUBMB Life*, 2020,72(11):2409-2419.DOI:10.1002/iub.2364.
- [29] Zaiss D, Gause WC, Osborne LC, et al. Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair[J]. *Immunity*, 2015,42(2):216-226. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.01.020.
- [30] Zhu L, Hua F, Ding W, et al. The correlation between the Th17/Treg cell balance and bone health[J]. *Immun Ageing*, 2020,17:30. DOI: 10.1186/s12979-020-00202-z.
- [31] Antebi B, Zhang L, Sheyn D, et al. Controlling Arteriogenesis and Mast Cells Are Central to Bioengineering Solutions for Critical Bone Defect Repair Using Allografts[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2016,3(1).DOI: 10.3390/bioengineering3010006.
- [32] Zhang L, Wang T, Chang M, et al. Teriparatide Treatment Improves Bone Defect Healing Via Anabolic Effects on New Bone Formation and Non-Anabolic Effects on Inhibition of Mast Cells in a Murine Cranial Window Model[J]. *J Bone Miner Res*, 2017,32(9):1870-1883.DOI: 10.1002/jbmr.3178.
- [33] Maximiano W, da Silva E, Santana AC, et al. Mast Cell Mediators Inhibit Osteoblastic Differentiation and Extracellular Matrix Mineralization[J]. *J Histochem Cytochem*, 2017,65(12):723-741.DOI: 10.1369/0022155417734174.
- [34] Keselowsky BG, Lewis JS. Dendritic cells in the host response to implanted materials[J]. *Semin Immunol*, 2017,29:33-40. DOI: 10.1016/j.smim.2017.04.002.
- [35] Zhang L, Ke J, Wang Y, et al. An in vitro investigation of the marked impact of dendritic cell interactions with bone grafts[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017,105(6):1703-1711. DOI: 10.1002/jbm.a.36048.
- [36] Yang Y, Wang X, Miron RJ, et al. The interactions of dendritic cells with osteoblasts on titanium surfaces: an in vitro investigation[J]. *Clin Oral Investig*, 2019,23(11):4133-4143. DOI: 10.1007/s00784-019-02852-w.
- [37] Almas K, Smith S, Kutkut A. What is the Best Micro and Macro Dental Implant Topography?[J]. *Dent Clin North Am*, 2019,63(3):447-460. DOI: 10.1016/j.cden.2019.02.010.
- [38] Alfarsi MA, Hamlet SM, Ivanovski S. The Effect of Platelet Proteins Released in Response to Titanium Implant Surfaces on Macrophage Pro-Inflammatory Cytokine Gene Expression[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2015,17(6):1036-1047. DOI: 10.1111/cid.12231.
- [39] Ma QL, Fang L, Jiang N, et al. Bone mesenchymal stem

- cell secretion of sRANKL/OPG/M-CSF in response to macrophage-mediated inflammatory response influences osteogenesis on nanostructured Ti surfaces[J]. *Biomaterials*, 2018,154:234-247. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.003.
- [40] 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.
- [41] Chen L, Wang D, Peng F, et al. Nanostructural Surfaces with Different Elastic Moduli Regulate the Immune Response by Stretching Macrophages[J]. *Nano Lett*, 2019,19(6):3480-3489. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b00237.
- [42] 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.
- [43] Kou PM, Schwartz Z, Boyan BD, et al. Dendritic cell responses to surface properties of clinical titanium surfaces[J]. *Acta Biomater*, 2011,7(3):1354-1363. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.10.020.
- [44] Wang Y, Qi H, Miron RJ, et al. Modulating macrophage polarization on titanium implant surface by poly(dopamine)-assisted immobilization of IL4[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2019,21(5):977-986. DOI: 10.1111/cid.12819.
- [45] Li M, Wei F, Yin X, et al. Synergistic regulation of osteoimmune microenvironment by IL-4 and RGD to accelerate osteogenesis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020,109:110508. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110508.
- [46] Zhang R, Liu X, Xiong Z, et al. The immunomodulatory effects of Zn-incorporated micro/nanostructured coating in inducing osteogenesis[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018,46(sup1):1123-1130. DOI: 10.1080/21691401.2018.1446442.
- [47] Huang Q, Ouyang Z, Tan Y, et al. Activating macrophages for enhanced osteogenic and bactericidal performance by Cu ion release from micro/nano-topographical coating on a titanium substrate[J]. *Acta Biomater*, 2019,100:415-426. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.09.030.

## · 征订启事 ·

### 《中国口腔种植学杂志》2021 年征订启事

《中国口腔种植学杂志》现为双月刊，每双月月底出刊，每期定价 30 元，全年定价 180 元。

本杂志的订阅方式：推荐微信订阅；也可通过邮箱和电话先交费后提交材料给编辑部邮箱订购。

1. 通过微信订阅：关注“中国口腔种植学杂志”微信公众号，点击底部右下角菜单中“我要订阅”后，按照提示填写相关信息和缴费等操作，即可完成订阅。

2. 通过邮箱或通过电话订阅：首先需要**通过邮局或银行汇款**（工商银行 账号：0200007609200103715，账户：精诚口腔医学期刊传媒有限责任公司）。**汇款时，留言务必写清汇款人姓名订购《种植杂志》款；并注明：需要/不需要发票。**其次，如果需要发票，一定通过邮箱（zqkqzzxzz@163.com）提供如下信息：

① 邮寄杂志的收货人姓名 + 有效收货地址；

② 订购人、订购《种植杂志》哪年、哪期、多少本，共订购多少本/套；

③ 订购者开发票的单位信息（单位名称、纳税人识别号、单位地址和单位电话、单位开户行和银行账号）。

并通过邮箱提供汇款时的电子凭证复印件或照片。如果不需要发票者则不需要提供上述②~③条信息。编辑部收到上述全部信息和发票凭证及确认款已收到后即安排免费邮寄杂志。

联系电话：010-62116665-265/66014546/15510204668/15646595670