

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.027

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1730.022\(2024-03-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240301.1730.022(2024-03-05))

局部缓释系统在种植体周围炎局部治疗中的研究进展*

曹怡静^{1,2}, 张文杰¹, 徐国强^{1△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院口腔科, 乌鲁木齐 830054; 2. 南昌大学附属口腔医院黏膜牙周科, 南昌 330038)

[摘要] 种植体周围炎作为植入修复后经常出现的并发症,严重影响患者的预后,给患者的正常生活造成了诸多不便,并且其发病机制目前尚未完全明确。近年来,激光疗法、光动力疗法、局部缓释载药材料等诸多新兴技术逐步应用于临床,并对种植体周围炎的治疗起到了积极的促进作用。但目前局部缓释材料应用于种植体周围炎的研究仍处于起始阶段,缺乏对相关研究文献的系统归纳和总结。该文对种植体周围炎的研究现状、治疗现状及新兴局部缓释载药材料的应用进行综述,以期为临床研究及应用提供参考。

[关键词] 种植体周围炎;局部给药;局部缓释系统;综述

[中图法分类号] R783.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2543-06

Research progress of local sustained-release system in local treatment of peri-implantitis*

CAO Yijing^{1,2}, ZHANG Wenjie¹, XU Guoqiang^{1△}

(1. Department of Stomatology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Mucosal Periodontology, Affiliated Stomatological Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330038, China)

[Abstract] Peri-implantitis, as a common complication after implant restoration, seriously affects the prognosis of the patients and causes a lot of inconvenience to the normal life of the patients, and its pathogenesis is not entirely clear. In recent years, laser therapy, photodynamic therapy, local sustained-release drug-loaded materials and many other emerging technologies have been gradually applied in clinical practice, and have played a positive promoting role in the treatment of peri-implantitis. However, the research on the application of local sustained-release materials in peri-implantitis is still in the initial stage, and there is a lack of systematic induction and summary of relevant research literatures. This article reviews the research status quo, treatment status quo and application of emerging local sustained-release drug-loaded materials for peri-implantitis by consulting domestic and foreign literatures, so as to provide reference for clinical research and application.

[Key words] peri-implantitis; local medication; local sustained-release system; review

种植体周围炎是发生在种植体周围软硬组织中的一种炎性疾病,其常见的危险因素包括菌斑微生物、口腔卫生不良、吸烟、咬合创伤、全身疾病等。主要表现为局部软组织充血、肿胀、化脓及牙周袋形成等,也可引起骨吸收、骨整合降低、骨量丧失及种植体松动,严重时甚至可导致种植失败^[1]。根据研究对象的不同其发病率也有所不同,若以种植体为研究对象发病率为 9.25%~12.8%,就患者而言发病率为 17%~22%^[1-3]。种植体周围炎的治疗方法主要包括激光治疗、射频消融、抗生素治疗及光动力疗法^[4]。近年来,随着生物材料在口腔给药系统中的应用,基于局部缓释系统的给药技术及治疗方法开始应用于

临床,且临床疗效显著^[5]。本文对国内外关于种植体周围炎、新兴口腔生物材料及局部缓释给药系统应用于口腔领域的相关文献进行综述,以期为临床研究及应用提供参考。

1 种植体周围炎治疗现状

1.1 药物治疗

诸多研究表明,药物干预是治疗种植体周围炎的重要方法之一。目前种植体周围炎的治疗用药主要包含阿莫西林、甲硝唑、盐酸米诺环素、环丙沙星及 1%洗必泰凝胶等^[6]。LEONHARDT 等^[7]研究发现外科清创术联合抗生素(包括克林霉素、阿莫西林、甲硝唑、四环素及环丙沙星等)治疗种植体周围炎的成

功率可达 58%。将青霉素类、四环素类、大环内酯类、喹诺酮类和硝基咪唑类用于实验室和临床研究发现, 抗生素全身给药结合机械治疗可减少龈下牙周病原体数量并改善临床疗效^[8]。

1.2 激光治疗

激光治疗是种植体周围炎非手术治疗的另一种重要方法, 因其具有创伤小、副作用小及效果显著等优势, 目前已被临床广泛应用。王悦等^[9]进行的一项临床研究共纳入 126 例种植体周围炎患者, 对其随机分组后分别进行 Er:YAG 激光治疗、Nd:YAG 激光治疗、联合治疗, 8 周后对疗效进行分析评价, 结果发现联合两种激光可以更有效改善种植体周围炎患者的临床症状, 降低龈沟液炎症因子水平, 抑制口腔病原菌滋生。虽然目前激光治疗与手术治疗相比数据相对较少, 但激光治疗作为种植体周围炎治疗的有效方法之一临床治疗获益是显著的。

1.3 光动力疗法

光动力疗法主要通过高能单频光(如二极管激光器)与光敏剂(如甲苯胺蓝)结合产生活性氧, 进而损伤微生物细胞的浆膜或 DNA 使其凋亡。研究发现, 高能单频光的波长在 580~1 400 nm 范围内, 且甲苯胺蓝浓度为 10~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 光动力疗法能对需氧菌和厌氧菌产生明显的杀菌效果^[10]。BASSETTI 等^[11]进行了一项前瞻性随机对照研究, 将种植体周围炎患者局部清创后随机分为两组, 一组接受辅助光动力治疗, 另一组局部植入米诺环素微球, 两组患者治疗后随访 12 个月, 结果两组患者的牙周致病菌数量和白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平均明显下降, 但差异无统计学意义。DEPPE 等^[12]的一项研究中发现, 中、重度种植体周围炎患者接受光动力治疗后局部炎症反应和出血指数均明显降低, 临床疗效显著, 但重度患者仍存在局部骨吸收的可能。因此, 光动力疗法作为一种辅助治疗方法在种植体周围炎治疗过程中发挥着重要的作用, 但因其近年来才逐步开展, 故研究数据相对较少, 临床疗效仍需进一步评估。

1.4 手术治疗

当种植体周围炎采用以上治疗手段后仍无法控制临床症状、炎症反应明显、局部缺损及种植体周围袋大于或等于 5 mm 时, 应积极考虑手术治疗。SERINO 等^[13]的一项研究表明, 对于有活动性种植体周围炎的患者, 进行牙周手术和骨重建是一种有效的治疗方法。ROMEO 等^[14]进行的一项为期 3 年的临床研究发现, 再生性手术与切除性手术均能有效治疗种植体周围炎, 两组患者探测袋深度、探测附着水平和出血指数均明显降低, 但采用再生性手术治疗的患者局部骨丢失量明显低于仅行切除性手术治疗者。

因此, 对种植体周围炎进行手术切除治疗仍是不可或缺的治疗方法, 而再生性手术是治疗种植体周围炎同时兼顾局部美观最有效的治疗方法。

虽然目前种植体周围炎的治疗方法众多, 但无论采用何种治疗方法, 治疗过程中联合局部抗生素给药的患者可明显获益。因此局部应用抗生素干预仍是治疗种植体周围炎不可或缺的方法, 但口服或局部外用等传统方法无法发挥药物最大疗效, 且需患者长期使用, 给患者带来了诸多不便。因此如何应用局部载药缓释材料对患者进行局部抗生素治疗将是未来该疾病治疗的一个新思路。

2 局部载药缓释材料在口腔疾病治疗中的应用

对于口腔种植而言, 局部炎症反应引起的种植体周围炎可直接导致种植失败, 因此改进种植体相关的生物材料并赋予药物缓慢释放作用, 将抗生素融合至种植相关的生物材料中可有效降低种植术后的炎症反应, 从而降低疾病相关并发症的发生。基于此, 研究者们将生物材料用作生物相容性药物输送系统的载体, 从而创造了各种给药系统, 以提高口腔疾病的疗效, 并有效预防了相关并发症的发生。

2.1 明胶(gelatin, Gel)

明胶是由 18 种氨基酸与多肽交联形成的直链聚合物, 无毒、无抗原性, 是目前应用较多且具有缓释作用的一种天然高分子载体材料^[15]。以明胶为载体的载药体系已被广泛应用于医药微球剂的制备, 不仅提高了药物的稳定性, 而且通过缓释作用, 提高了药物疗效, 降低了毒副作用^[15], 展现出广阔的应用前景。有研究表明, 在颅骨缺损模型中, 明胶基水凝胶在骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 诱导的骨生成中促进 W9 肽的合成, 代谢特性优于 I 型胶原^[15]。此外, 有研究表明从明胶基水凝胶中控制释放碱性成纤维细胞生长因子可增加触发骨再生的生物作用^[16]。此外, 有研究发现明胶- β 磷酸三钙复合材料是骨再生支架的候选材料, 可提供成纤维生长因子-2 的控制释放。证明明胶材料具备载药和缓慢释放的双重作用。

2.2 壳聚糖(chitosan, CS)

壳聚糖是一种天然高分子材料, 由于其无毒, 降解性能及生物相容性较好而被认为是优质的药物载体^[17]。此外, 由于壳聚糖的黏液具有黏附特性, 壳聚糖已被广泛用作眼、鼻、肺和口腔等不同给药途径的载体, 有助于将抗生素、生长因子、化疗药物、疫苗和抗炎剂输送到靶细胞^[18]。此外, 研究还表明, 壳聚糖颗粒能通过下调趋化因子和细胞因子对人牙龈成纤维细胞(human gingival fibroblasts, HGFs)发挥抗炎作用^[19]。

2.3 透明质酸(hyaluronic acid, HyA)

HyA 主要由 β -葡萄糖醛酸和 n -乙酰氨基葡萄糖的重复二糖组成。有研究表明, HyA 可用于骨再生和修复软骨给药系统^[20], 且 HyA 的骨再生支架具有仿生功能, 在生物环境中更加活跃和兼容。此外, HyA 作为基质成分, 可以通过多种信号通路促进细胞行为调节, 从而促进骨形成^[20]。有研究表明, HyA 可以支持成骨细胞增殖, 且具有抑菌特性, 它可以预防骨再生和口腔术后感染等^[21]。

2.4 聚乳酸-羟基乙酸共聚物(polylactic acid-glycolic acid copolymer, PLGA)

PLGA 是由乳酸和羟基乙酸按不同比例聚合而成的一类生物高分子材料, 具有多种优秀的特性^[22]。PLGA 具有良好的生物相容性和生物降解性、负载亲水性和疏水性分子的广泛性、保护药物不被降解从而缓释药物的可能性、修饰表面电荷的可行性及靶向特定细胞或器官的可能性等优点^[23]。因此, PLGA 常被作为药物载体广泛应用于骨组织工程领域^[24]。

2.5 丝素蛋白(silk fibroin, SF)

丝素蛋白是一种来源于蚕丝的无毒天然高分子材料, 含有人体必需的 18 种氨基酸; 生物降解能力较好、植入体内后无排异, 并可通过改变丝素蛋白结构控制材料稳定性从而调节药物释放的速度。有研究表明将丝素蛋白液体与聚丙烯酰胺按照比例混合制成具有孔隙结构的半渗透网络水凝胶, 该凝胶不影响细胞的生存能力和生物相容性, 在体外可以持续释放^[25]。

综上所述发现, 以上药物载体材料都具有以下优势: 在常温下化学键不会发生改变, 材料的化学性质稳定; 天然材料提供了安全保障, 避免植入体内产生毒副作用; 多为经过处理具有黏性的材料, 可塑性及成膜性较好。目前国内外对种植相关的生物材料在载药传递、缓释等方面研究众多, 主要涉及材料的相容性、载药性及抗菌性等, 明胶、壳聚糖、磷酸钙、透明质酸、聚乙烯醇和丝素蛋白等材料表现出独特的优势。但上述材料大多仅在实验中证明有效, 临床应用相对较少, 这也是未来临床领域研究的一个热点。

3 局部缓释系统在种植体周围炎等疾病中的应用

3.1 水凝胶材料在种植体周围炎局部中的应用

水凝胶是一种生物相容性良好, 同时具有高吸水、高保水、缓释优异的功能性高分子材料, 有研究表明明胶、纤维素、海藻酸钠、透明质酸和壳聚糖为原料进行交联可以形成天然高分子的水凝胶^[26]。传统水凝胶按来源可以分为天然水凝胶和合成水凝胶^[27]。随着研究的不断深入, 智能水凝胶由于能对外界不同刺激(温度、磁场、光、pH 值等)改变结构及性能而更

加普遍地用于药物缓释载体方面^[28-29]。新型纳米材料纳米氧化锌由于具有较好的抑菌性、生物相容性且无耐药性, 广泛用于口腔疾病的治疗^[30]。黄萍萍^[31]在壳聚糖/ β -甘油磷酸钠复合温敏水凝胶内包裹了纳米氧化锌颗粒, 其是将壳聚糖溶于乙酸溶液后加入氧化锌纳米颗粒(ZnO-NPs), 超声 1 min。将 β -甘油磷酸(β -GP)溶于去离子水中, 在磁力搅拌仪中将 CS 及 ZnO-NPs/CS 与 β -GP 按照 7:3 的比例搅拌混匀, 形成的透明溶胶体系。将其注射至牙周袋后可迅速转化为凝胶状, 具有较好的理化性能、生物相容性及抗菌性能, 有望成为防治种植体周围炎的辅助材料。地塞米松是一种具有抗炎、抗内毒素、抑制免疫、增强应激反应等作用的糖皮质激素, 可用于种植体周围炎的治疗^[32]。ZHOU 等^[33]采用反相乳液聚合法制备了 DE-HyA-CS 复合水凝胶系统来治疗种植体周围炎, 该系统是将 CS 溶解于醋酸溶液再加入改性的 AHA, 将 DE 溶解在乙醇中再将溶液混合在室温下搅拌 2 h, 将其放入模具中冷冻干燥 2 h 制成。结果表明, 制备的多功能水凝胶实现了缓释, 并促进了成纤维细胞的生长; 具备一定的抑菌性能, 可以下调促炎因子的表达水平, 有望用于种植体周围炎的治疗。由于明胶和丝素蛋白具有良好的可修饰性和可调性, LI 等^[34]采用溶液聚合法将明胶甲基丙烯酰溶液和丝素甲基丙烯酸甘油酯溶液共混, 搭载了间充质干细胞制备了可注射光交联多孔水凝胶, 其提高了骨髓间充质干细胞的增殖和扩散作用, 可有效增强植入物周围的上皮封闭, 促进 M2 巨噬细胞的抗炎极化, 可作为治疗种植体周围炎的一种创新、简便的治疗策略。

3.2 涂层材料在种植体周围炎局部的应用

近年来越来越多的研究逐渐聚焦于种植体表面的改性以改善钛种植体因其金属惰性与骨结合的明显界面^[35]。种植体表面负载抗菌药物涂层使得钛种植体植入后拥有抑菌及药物控释作用, 且靶点明确、毒副作用小^[36]。目前壳聚糖、葡聚糖、纤维蛋白及明胶等天然聚合物常被用于构建药物涂层。盐酸米诺环素是四环素的半合成衍生物, 由于其优良的生物相容性、抗菌谱广且不易产生耐药性, 目前是用于牙周软组织炎症治疗的一线用药^[37-38]。盐酸米诺环素具有较好的抑菌、促进成骨、抑制蛋白质水解及抗炎作用^[39], 但高浓度的盐酸米诺环素会对成骨细胞产生剂量依赖的有害影响, 抑制组织再生及新生骨的形成^[40-41]。故目前主要研究的是盐酸米诺环素的局部应用与盐酸米诺环素亚剂量相关缓释装置的应用。LV 等^[42]采用层层自组装的方法在钛基质上制备壳聚糖/海藻酸盐涂层, 首先将钛片用戊二醛固定 8 h, 再将其浸入海藻酸盐溶液中 30 min, 然后浸入氯化钙

溶液中 10 min,通过海藻酸盐与钙离子的交联来增强涂层。之后将样品浸泡在含有 2%米诺环素的海藻酸溶液中 30 min,然后在氯化钙溶液中浸泡 10 min。研究发现该涂层具有长效抑菌作用,其在米诺环素缓释 14 d 后仍具有抑菌性,在对于早期预防种植体相关感染方面具有较好治疗前景。阿司匹林是常见的非甾体类药物,具有解热镇痛、抗炎、抗血小板聚集等作用^[43]。口腔医学研究中已经证实阿司匹林具有促进成骨及抑制破骨的作用^[44]。近年来有研究表明小剂量的阿司匹林具有促进牙龈成纤维细胞及干细胞增殖分化的作用,为牙周组织再生提供了更多的可能^[45]。并且有研究发现将小剂量阿司匹林用于患有骨质疏松的种植体周围炎大鼠后可以提高种植体骨结合率、结合骨及骨小梁平均宽度^[46-47]。WEI 等^[48]通过静电纺丝技术将阿司匹林负载在 PLGA 中,在钛表面构建纳米纤维涂层,并采用多巴胺进行改性保证二者间的黏结性,研究发现该涂层内药物可持续稳定释放 60 d,并且可促进植入物的骨结合、抑制骨溶解和改善炎症。BMP-2 是转化生长因子- β 家族的成员,广泛参与骨的形成与再生,但由于在体内很容易被蛋白酶快速降解使得其在体内维持时间较短^[49-50]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)参与组织生长的调节,IGF-1 缺乏会导致伤口愈合的延迟^[51],是公认的可促进许多类型组织的伤口愈合的生长因子^[52]。DINDELEGAN 等^[53]采用溶液聚合法在钛基材料上制备了包载 BMP-2 和 IGF-1 的壳聚糖涂层该涂层,研究发现该系统植入后可稳定释放 BMP-2 和 IGF-1,确保短期有效的骨整合和伤口愈合以预防种植体周围炎的发生。

4 前景展望

目前国内外对种植体周围炎的治疗过程中联合局部给药患者可明显获益。然而,全身给药存在一系列弊端,局部给药又有诸多不便,因此迫切需要一种简便的局部治疗新思路。局部药物缓释系统作为一项新兴技术近年来开始应用于口腔疾病的治疗并取得了较好的研究成果。但是也同样不能忽视其在临床治疗中可能产生的一些问题:对于载体材料而言,其是否能给患者带来便利?价格是否经济适用?是否有良好的生物相容性?在治疗过程中是否具有良好的生物降解性能?这些问题都是仍需继续研究和深入探索的。

参考文献

[1] 于娜,唐晓琳.种植体周围炎的危险因素及其防治新进展[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2017,27

(1):49-52.

- [2] IATROU P, CHAMILOS C, NICKLES K, et al. In vitro efficacy of three different nonsurgical implant surface decontamination methods in three different defect configurations [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2021, 36 (2): 271-280.
- [3] 曾春玉,王者馥,蔡芸舟,等.种植体表面去污处理在种植体周围炎治疗中的作用[J].中南大学学报,2022,47(4):521-528.
- [4] ZHAO T, SONG J, PING Y, et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (apdt) in the treatment of peri-implantitis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 3547398.
- [5] MAURÍCIO G C, MAXIMIANO M R, COSTA R A, et al. Nanofibers as drug-delivery systems for infection control in dentistry [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(7): 919-930.
- [6] TOLEDANO M, OSORIO M T, VALLECILLO-RIVAS M, et al. Efficacy of local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Dent*, 2021, 113: 103790.
- [7] LEONHARDT A, DAHLÉN G, RENVERT S. Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man [J]. *J Periodontol*, 2003, 74: 1415-1422.
- [8] GUENTSCH A. Antibiotics against periodontal biofilms [J]. *Monogr Oral Sci*, 2021, 29: 119-132.
- [9] 王悦,文冰,邓梦婷,等.低能量激光治疗对种植体周围组织愈合的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2021,48(6):725-730.
- [10] AL-AHMAD A, TENNERT C, KARYGIANNI L, et al. Antimicrobial photodynamic therapy using visible light plus water-filtered infrared-A (wIRA) [J]. *J Med Microbiol* 2013, 62: 467-473.
- [11] BASSETTI M, SCHÄR D, WICKI B, et al. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2013, 25: 279-287.
- [12] DEPPE H, MÜCKE T, WAGENPFEIL S, et

- al. Nonsurgical antimicrobial photodynamic therapy in moderate vs severe peri-implant defects: a clinical pilot study[J]. *Quintessence Int*, 2013, 44(8):609-618.
- [13] SERINO G, TURRI A. Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2011, 22:1214-1220.
- [14] ROMEO E, LOPS D, CHIAPASCO M, et al. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part II: radiographic outcome[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2007, 18:179-187.
- [15] 张奇珍, 尹明明, 余曼丽, 等. 载药明胶微球剂的制备及应用研究进展[J]. *农药学学报*, 2021, 23(4):657-667.
- [16] KIMURA A, KABASAWA Y, TABATA Y, et al. Gelatin hydrogel as a carrier of recombinant human fibroblast growth factor-2 during rat mandibular distraction[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 72(10):2015-2031.
- [17] JIANG Y, DENG Y, TU Y, et al. Chitosan-based asymmetric topological membranes with cell-like features for healthcare applications[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(16):2634-2642.
- [18] MUGE K, MIRAY I, OZGE I, et al. Preparation and evaluation of clindamycin phosphate loaded chitosan/alginate polyelectrolyte complex film as mucoadhesive drug delivery system for periodontal therapy[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 123:441-451.
- [19] BEATRIZ S C, FERNÁNDEZ E, FRANCISCO G. Chitosan in non-viral gene delivery: role of structure, characterization methods, and insights in cancer and rare diseases therapies[J]. *Polymers*, 2018, 10(4):444-445.
- [20] 郭雅萱, 尚佳鑫, 薛智钧. 透明质酸复合材料在口腔领域应用的研究进展[J]. *现代口腔医学杂志*, 2022, 36(4):274-277.
- [21] RAUL C L, ARACELI M, FERNANDO N P, et al. Naturally occurring polyelectrolytes and their use for the development of complex-based mucoadhesive drug delivery systems: an overview[J]. *Polymers*, 2021, 13(14):2241.
- [22] BLASI P. Poly (lactic acid)/poly (lactic-co-glycolic acid)-based microparticles: an overview[J]. *J Pharm Invest*, 2019, 49:337-346.
- [23] DANHIER F, ANSORENA E, SILVA J M, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):505-522.
- [24] ZHAO D, ZHU T, LI J, et al. Poly (lactic-co-glycolic acid)-based composite bone-substitute materials[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(2):346-360.
- [25] 高欣欣, 许燕, 周建平, 等. 丝素蛋白-聚乙炔醇复合凝胶对骨组织工程支架性能影响[J]. *燕山大学学报*, 2017, 41(2):127-132.
- [26] 桑亚男, 高洁, 苗彭湃, 等. 药物缓释材料的研究进展[J]. *精细与专用化学品*, 2022, 30(11):10.
- [27] GUIMARÃES C F, AHMED R, MARQUES A P, et al. Engineering hydrogel-based biomedical photonics: design, fabrication, and applications[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(23):e2006582.
- [28] 范治平, 程萍, 张德蒙, 等. 天然高分子基刺激响应性智能水凝胶研究进展[J]. *材料导报*, 2020, 34(21):21012-21025.
- [29] YANG Q Q, ZHANG L Z, JU F, et al. Sustained-release hydrogel-based rhynchophyllin delivery system improved injured tendon repair[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 205:111876.
- [30] RENVERT S, POLYZOIS I. Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review[J]. *J Clin Periodontol*, 2015, 42(Suppl. 16):172-186.
- [31] 黄萍萍. 负载纳米氧化锌的壳聚糖温敏水凝胶的制备及体外抑菌研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [32] MARTÍN-SALDAÑA S, PALAO-SUAY R, AGUILAR M R, et al. Polymeric nanoparticles loaded with dexamethasone or α -tocopheryl succinate to prevent cisplatin-induced ototoxicity[J]. *Acta Biomater*, 2017, 53:199-210.
- [33] ZHOU Z, ZHANG Q, WANG Y. Preparation and characterization of antibacterial and anti-inflammatory hyaluronic acid-chitosan-dexamethasone hydrogels for peri-implantitis repair[J]. *J Biomater Appl*, 2022, 36(7):1141-1150.
- [34] LI Y, ZHANG J, WANG C, et al. Porous composite hydrogels with improved MSC survival for ro-

- bust epithelial sealing around implants and M2 macrophage polarization[J]. *Acta Biomater*, 2023, 157:108-123.
- [35] 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.
- [36] MATHUR A, KHARBANDA O P, KOUL V, et al. Fabrication and evaluation of antimicrobial biomimetic nanofiber coating for improved dental implant bioseal: an in vitro study[J]. *J Periodontol*, 2022, 93(10):1578-1588.
- [37] SINGH S, KHANNA D, KALRA S. Minocycline and doxycycline: more than antibiotics [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(6):1046-1065.
- [38] 彭佳梅. 茶多酚联合盐酸米诺环素治疗早期种植体周围软组织炎的临床疗效及对炎症因子水平的影响[J]. *临床合理用药杂志* 2022, 15(14):37-39.
- [39] ASADI A, ABDI M, KOUHSARI E, et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: back to the future[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 22:161-174.
- [40] ZHANG T, QIU Y, SONG J, et al. Electrospayed minocycline hydrochloride-loaded microspheres/SAIB hybrid depot for periodontitis treatment[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1):620-633.
- [41] 李泽华. 米诺环素碳点的合成及其抗菌与促成骨作用初步研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [42] LV H, CHEN Z, YANG X, et al. Layer-by-layer self-assembly of minocycline-loaded chitosan/alginate multilayer on titanium substrates to inhibit biofilm formation[J]. *J Dent*, 2014, 42(11):1464-1472.
- [43] SOODI D, VANWORMER J J, REZKALLA S H. Aspirin in primary prevention of cardiovascular events[J]. *Clin Med Res*, 2020, 18(2/3):89-94.
- [44] 左文, 高娟, 王璇. 阿司匹林在口腔医学应用中的研究进展[J]. *临床口腔医学杂志*, 2020, 36(11):699-702.
- [45] 邱燕玲, 聂敏海, 余丽, 等. 阿司匹林对人牙龈成纤维细胞增殖及凋亡的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(4):598-601.
- [46] 杨琪. 小剂量阿司匹林对去势骨质疏松大鼠钛种植体骨结合的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [47] 刘于冬, 黄宝鑫, 李志鹏, 等. 种植体周围炎性组织中 RANKL 及 OPG 表达水平的研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2018, 34(2):74-76.
- [48] WEI Y, LIU Z, ZHU X, et al. Dual directions to address the problem of aseptic loosening via electrospun PLGA @ aspirin nanofiber coatings on titanium[J]. *Biomaterials*, 2020, 257:120237.
- [49] ATLURI K, LEE J, SEABOLD D, et al. Gene-activated titanium surfaces promote in vitro osteogenesis[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2017, 32(2):e83-96.
- [50] 井文森, 许珂, 高青, 等. 3D 打印对多孔 BMP-2 复合涂层钛合金试件 BMP-2 装载、释放及成骨细胞增殖、分化的影响[J]. *山东医药*, 2023, 63(4):33-37.
- [51] ANNA T G, MARY L J, JERZY J B, et al. Wound healing: the role of growth factors[J]. *Drugs Today*, 2003, 39(10):787-800.
- [52] ELAINE E, LAURA C, FAITH CJ, et al. Insulin-like growth factor-1 promotes wound healing in estrogen-deprived mice: new insights into cutaneous IGF-1R/ER α cross talk[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(12):2838-2848.
- [53] DINDELEGAN G C, CAZIUC A, BRIE I, et al. Multilayered porous titanium-based 3rd generation biomaterial designed for endosseous implants[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(7):1727.

(收稿日期: 2023-11-18 修回日期: 2024-04-25)

(编辑: 石芸)