

钛基牙种植体表面改性促进软组织封闭的研究进展

李璇^{1,2}, 叶奎材¹, 冯佳音¹, 邱家军³, 钱文昊¹, 邢敏¹

(1. 上海市徐汇区口腔医院 口腔生物材料与组织再生实验室, 上海 200032; 2. 东华大学 生物与医学工程学院, 上海 201620; 3. 中国科学院 上海硅酸盐研究所, 生物材料与组织工程研究中心, 上海 200050)

摘要: 钛及钛合金因其优异的力学性能、耐腐蚀性和生物相容性, 被广泛用作牙种植体材料。然而, 钛基牙种植体在临床使用中软组织封闭不佳, 易使细菌侵入诱发种植体周炎, 导致种植体植入手术失败。因此, 为提升钛基牙种植体的软组织封闭性能, 降低种植体植入手术的失败率, 国内外学者开展了持续、深入的研究。本文综述了近年来钛基牙种植体软组织封闭表面改性研究系列进展, 着重介绍了钛表面化学组分调控和微纳结构构建方法, 指出了当前研究面临的挑战以及未来发展趋势, 以期为该领域的进一步研究提供参考。

关键词: 钛; 种植体; 软组织封闭; 抗菌作用; 表面改性; 综述

中图分类号: TQ174; R783 文献标志码: A 文章编号: 1000-324X(2026)04-0432-13

Surface Modification of Titanium-based Dental Implants for Soft Tissue Sealing: A Review

LI Xuan^{1,2}, YE Kuicai¹, FENG Jiayin¹, QIU Jiajun³, QIAN Wenhao¹, XING Min¹

(1. Laboratory of Dental Biomaterials and Tissue Regeneration, Shanghai Xuhui District Stomatological Hospital, Shanghai 200032, China; 2. College of Biological Science and Medical Engineering, Donghua University, Shanghai 201620, China; 3. Biomaterials and Tissue Engineering Research Center, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

Abstract: Titanium and its alloys are widely used as dental implant materials due to their excellent mechanical property, corrosion resistance and biocompatibility. However, in clinical applications, titanium-based dental implants often suffer from poor soft tissue sealing, allowing bacteria to invade and induce peri-implantitis, and leading to final implant failure. To address these issues and effectively reduce the failure rate of implant surgery, researchers worldwide have conducted extensive and in-depth studies. This article reviews recent advancements in surface modification strategies for improving soft tissue sealing on titanium-based dental implants, with a focus on methods for regulating surface chemical composition and constructing micro-nano structures. Additionally, it highlights the existing challenges and future trends in this field, aiming to provide valuable insights for further research on soft tissue sealing of titanium-based dental implants.

Key words: titanium; implant; soft tissue sealing; antibacterial effect; surface modification; review

收稿日期: 2025-04-07; 收到修改稿日期: 2025-06-05; 网络出版日期: 2025-06-27

基金项目: 国家自然科学基金(52272283); 上海市徐汇区牙病防治所医学科研项目(SHXYFJX202501)

National Natural Science Foundation of China (52272283); Medical Research Project of Shanghai Xuhui District Dental Center (SHXYFJX202501)

作者简介: 李璇(2000-), 女, 硕士研究生. E-mail: 2233092@mail.dhu.edu.cn

LI Xuan (2000-), female, Master candidate. E-mail: 2233092@mail.dhu.edu.cn

通信作者: 邢敏, 副研究员. E-mail: xingmin0821@126.com; 钱文昊, 主任医师. E-mail: pingyanlaoto@163.com

XING Min, associate professor. E-mail: xingmin0821@126.com; QIAN Wenhao, chief physician. E-mail: pingyanlaoto@163.com

1952年, Brånemark 将金属钛(Titanium, Ti)嵌入兔胫骨, 发现钛能够与兔胫骨牢固结合, 之后经过十余年的研究, 提出了“骨结合”理论, 揭开了口腔种植学新篇章^[1]。目前, 种植修复已成为缺牙患者的首选治疗方法。

钛及钛合金因其优异的机械强度、化学稳定性和生物相容性而被认为是牙种植体的理想材料, 商业纯钛和钛合金(如 Ti-6Al-4V)已在牙科领域得到广泛应用^[2-3]。然而, 钛及钛合金与软组织之间封闭不佳, 易造成细菌侵入并在种植体表面黏附和繁殖, 诱发软组织炎症及种植体周炎, 最终导致种植失败^[4-5]。如果钛基牙种植体与周围软组织能够形成有效密封, 就可以预防细菌的侵入和定植。目前, 经皮器械试图通过在软组织-器械界面之间实现有效的封闭, 以预防细菌感染, 但仍面临巨大挑战^[6]。

表面改性技术是一种有效、简便的方法, 可以对钛表面微观形貌和化学组成进行优化, 促进牙龈成纤维细胞的黏附和铺展, 有效抑制细菌黏附、增殖, 进而促进钛基牙种植体与周围软组织封闭^[4]。本文首先介绍了口腔微环境及牙种植体周围软组织生理学, 然后系统概述了近年来钛基牙种植体软组织

封闭表面改性的研究进展, 并对钛表面涂层的构建方法作了介绍(图 1)^[7], 最后指出了软组织封闭型钛基牙种植体表面改性存在的挑战以及未来发展趋势。

1 口腔微环境

根据 2017 年《全球疾病负担》报告, 口腔疾病影响全球约 35 亿人, 给人们带来了严重的经济和健康负担^[8]。由于口腔的物理和化学环境复杂, 牙病发病率居高不下。这源于口腔具有以下两个特点。

口腔内的唾液使得口腔潮湿, 并包含钠、钾、氯、钙等多种元素, 以及 2000 多种蛋白质以维持口腔环境的稳态。植入种植体后, 口腔内的唾液会对种植体产生两方面影响: (1)破坏牙种植体表面微/纳米结构, 使种植体表面亲/疏水性发生改变; (2)干扰钛种植体与软组织相关蛋白之间的黏附, 使软组织封闭受到影响^[9-10]。

口腔的另一个特点是存在复杂的微生物群, 这也是口腔环境中最重要的生物因素。口腔微生物群可促进食物消化、调节宿主免疫系统、维持黏膜屏

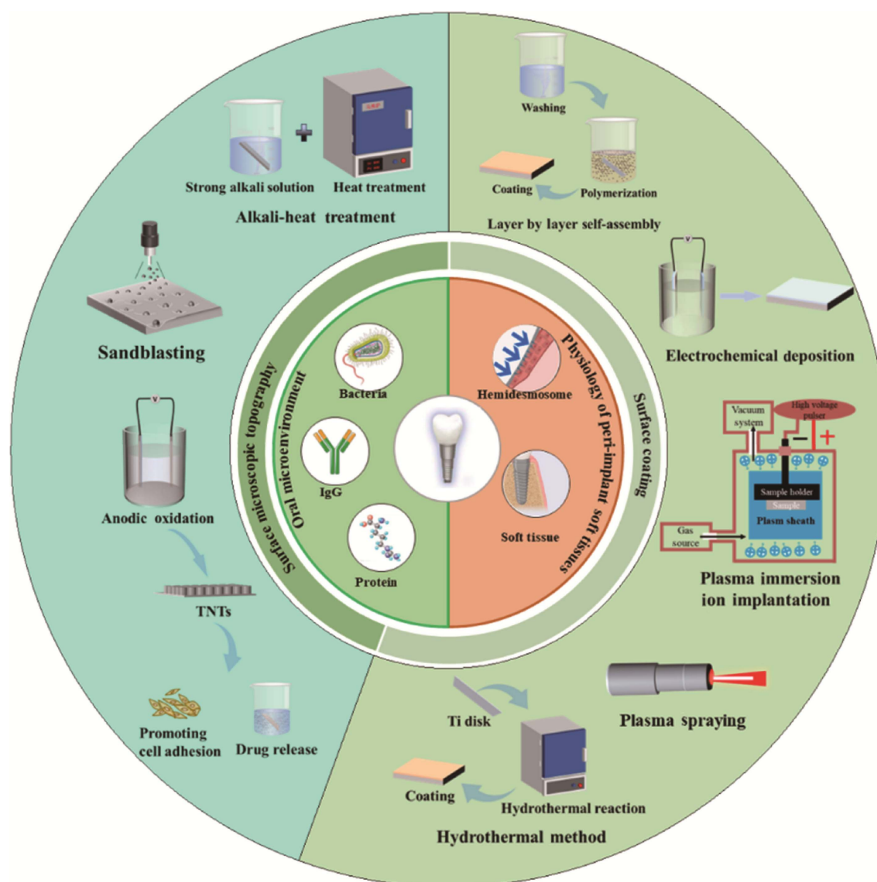


图 1 钛基牙种植体口腔微环境、软组织生理学及各种表面改性方法^[7]

Fig. 1 Oral microenvironment and soft tissue around titanium-based dental implants along with various surface modification techniques^[7]

障功能。然而,口腔微生物群失衡会扰乱口腔微环境,使口腔环境从健康状态转变为疾病状态^[11-12]。目前已检测到的口腔微生物总数高达 700 余种,它们以细菌为主,包含多种潜在病原体^[13-14]。口腔中的一系列器官组织,如牙齿、舌头和牙龈等,都为微生物群落提供了栖息地。另外,口腔的温暖、潮湿、富营养特点也为微生物生长提供了适宜的环境^[15]。当种植体植入口腔后,微生物即可通过种植体与种植体基台连接处的微间隙,定植在种植体表面,并进一步生长形成生物膜,导致种植体部位感染。软组织-种植体界面的持续感染和恶化可能诱发种植体周炎,最终造成种植失败。因此,赋予钛基牙种植体表面理想的抗菌性能对提高种植治疗的临床效果至关重要^[16]。

2 种植体周围软组织生理学

种植牙因其舒适、美观等优点,逐渐成为缺牙或无牙患者的首选治疗方法。种植体被认为是人类初牙、恒牙之后的“第三副牙齿”,每年用于修复牙列缺损的种植体超过 100 万颗。然而,有报道称,种植体十年内的累计存留率为 85.5%~100%,存在种植失败的风险^[17]。种植体周围软组织只有在穿龈区域形成良好的生物密封时才能有效发挥隔绝外界刺激和防止致病菌入侵的作用,一旦细菌突破这一屏障便会导致生物学并发症,包括牙龈炎症、牙龈萎缩、骨吸收等,严重时会导致种植失败。因此,要实现牙种植体的长期成功必须在跨黏膜区域形成稳定的软组织封闭^[18-19]。

包裹种植体的软组织包括上皮组织和结缔组织(图 2)^[6]。天然牙齿软组织也由这两部分组成,但生物学宽度相差较大^[20]。与天然牙齿上皮附着方式类似,种植体-上皮界面存在黏附结构半桥粒(Hemidesmosome, HD),用以实现种植体周围软组织封闭。

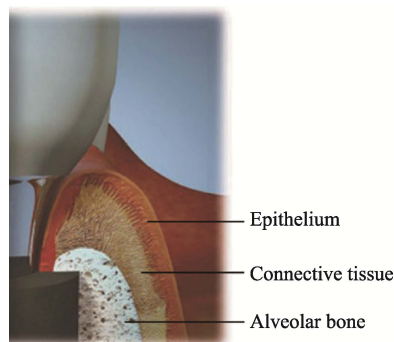


图 2 种植体周围组织结构示意图^[6]

Fig. 2 Schematic diagram of peri-implant tissue structure^[6]

研究发现,种植体周围的 HD 主要集中在种植体-上皮界面下侧三分之一区域,其数量远少于在牙齿-上皮界面,因此种植体-上皮的附着不像口腔上皮那样紧密,细菌容易入侵^[21-23]。

种植体周围结缔组织也与天然牙周结缔组织存在差异。前者胶原纤维来源于牙槽骨骨膜,与种植体长轴平行,只产生物理适应,没有任何生物整合,黏连性较低。与之相反,在天然牙周中,胶原纤维垂直于牙根表面,与牙根骨质接触,牢固地附着于牙齿表面,形成良好的生物密封^[10]。此外,种植体周围结缔组织胶原蛋白含量高达 85%,成纤维细胞含量较低,这在生理学上被认为是一种“疤痕”组织,而不是像天然牙周组织那样是一种具有正常生物功能的结缔组织。种植体表面极低的细胞活性延长了其周围结缔组织的愈合和成熟周期,导致病菌易于入侵^[11]。

3 钛基牙种植体表面改性策略

目前,用于促进软组织封闭的钛基牙种植体表面改性策略主要包括两类。(1)钛表面化学组分调控:在钛表面覆盖另一种材料,从而在一定程度上改善钛基牙种植体周围软组织的封闭功能。涂层制备技术包括层层自组装(Layer by Layer Self-assembly, LBL)法、电化学沉积(Electrochemical Deposition, ECD)法、等离子喷涂(Plasma Spraying)法、等离子体浸没离子注入(Plasma Immersion Ion Implantation, PI)法和热水热(Hydrothermal Method, HT)法等。(2)钛表面微纳结构构建:不同的表面特性会影响软组织封闭和细菌黏附。常见的表面微纳结构构建方法包括碱热处理(Alkali-heat Treatment, AHT)、喷砂(Sandblasting)、阳极氧化(Anodic Oxidation, AO)和微弧氧化(Micro-arc Oxidation, MAO)等^[7]。

3.1 钛基牙种植体表面化学组分调控

3.1.1 层层自组装法

LBL 是一种利用极性相反的聚电解质之间的相互作用在基体表面制备聚电解质多层膜的技术,具有工艺简单、厚度可控、适合构建复杂结构等优点,已被用于心血管装置、组织工程支架、药物递送系统等生物界面的设计^[24-25]。聚多巴胺(Polydopamine, PDA)和单宁酸(Tannic Acid, TA)是具有儿茶酚官能团的生物活性材料,广泛用于构建钛表面涂层,形成的涂层具有优异的生物相容性^[26]。Li 等^[27]在钛表面构建含有 TA、铈(Ce)和米诺环素(Mino)的贻贝仿生钛基台(TA-Ce-Mino)涂层,涂层设计方案及扫描

电子显微镜(SEM)形貌如图3(a)所示。TA是一种水溶性的天然多酚化合物,具有良好的黏附能力,并且能够提供邻苯三酚和儿茶酚基团促进细胞黏附。结果表明,所制备的TA-Ce-Mino涂层能够上调 α -平滑肌肌动蛋白和I型胶原蛋白(Type I Collagen, Col-I)等纤维生成相关基因表达水平,促进种植体周围软组织封闭。Liu等^[28]利用白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)和PDA在钛表面制备了IL-4/PDA涂层,该涂层能够有效促进巨噬细胞分化为M2表型。由于细胞与金属植入物的整合与HD密切相关,研究人员使用透射电子显微镜(TEM)观察了不同免疫微环境中HD的附着结构含量。未分

化的巨噬细胞M1组几乎不存在HD结构,M1/M2混合组和对照组仅发现少量HD结构,M2组观察到的HD结构最为丰富(图3(b))。由此可见,IL-4/PDA组能够有效促进HD形成。体内实验进一步表明IL-4/PDA涂层能够促进牙龈结缔组织巨噬细胞极化为M2表型,上调HD相关蛋白Laminin 5 α 3的表达水平(图3(c)),同时还能激活FAK-AKT-mTOR信号通路,有效改善金属植入物与软组织的体内整合。Xie等^[29]提出PDA含有儿茶酚、亚胺、醌等丰富的官能团,赋予了钛表面亲水性,并且其 π - π 共轭系统使PDA具有光热转换能力,可以在近红外光照射下提高环境温度,发挥抗菌作用,适合用作抗

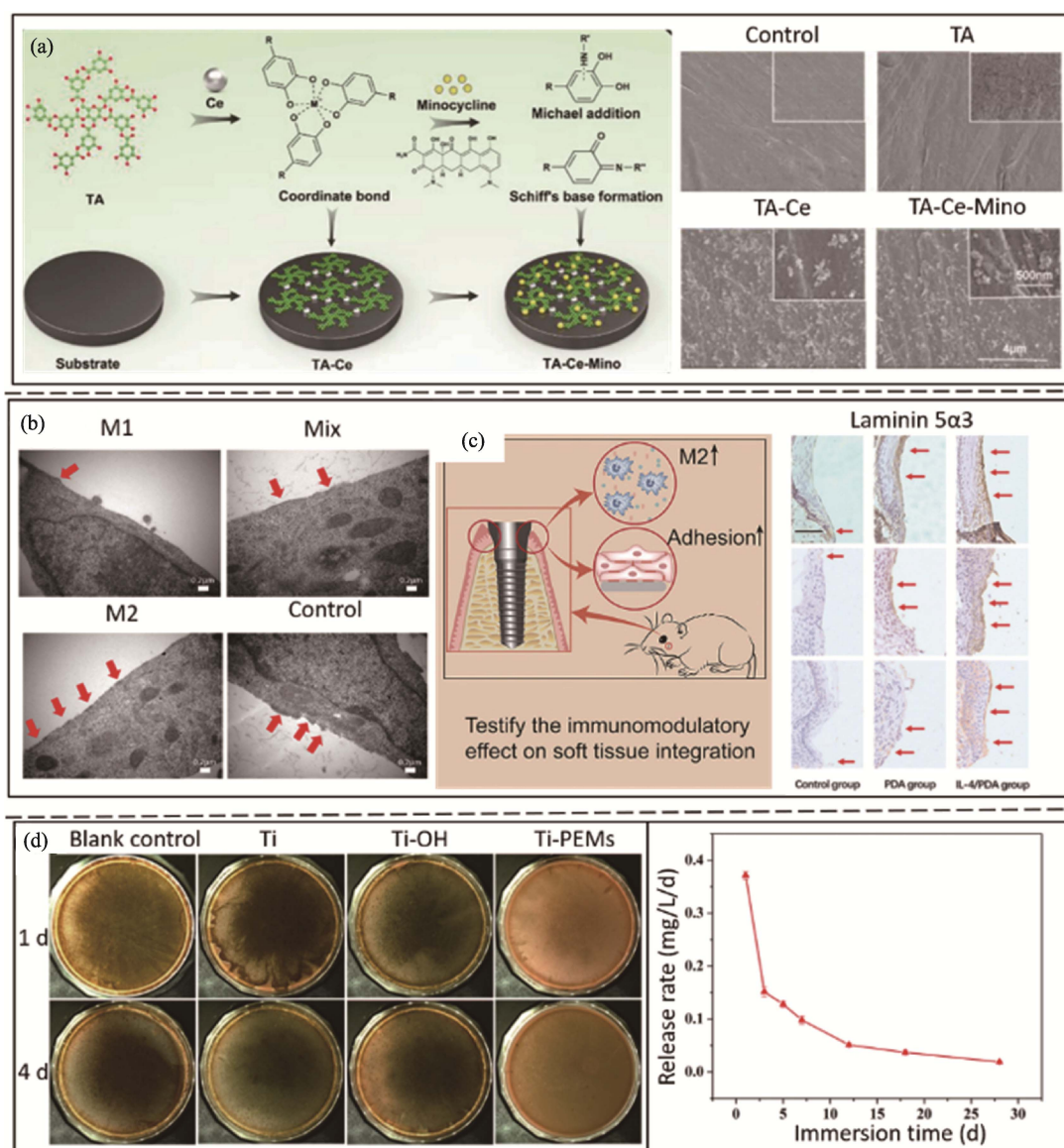


图3 采用层层自组合法的软组织封闭及抗菌效果^[27-28, 30]

Fig. 3 Soft tissue sealing and antibacterial effects promoted by layer-by-layer self-assembly method^[27-28, 30]
 (a) Schematic diagram of TA-Ce-Mino coating design and SEM images showing topography of the coating^[27]; (b) Hemidesmosome detected by TEM^[28]; (c) Immunohistochemistry staining results of expression of the hemidesmosome related protein laminin 5 α 3^[28]; (d) Antibacterial efficacy of Ti-PEMs samples against *P. gingivalis*^[30]

菌材料。由此可见, TA、PDA 等贻贝仿生材料是一类优异的抗菌/促进软组织封闭材料。

除利用 PDA、TA 制备钛涂层之外, Li 等^[30]利用 LBL 法, 在钛基体上构建了负载银纳米粒子(Silver Nanoparticles, Ag NPs)的壳聚糖/肝素聚电解质多层膜(Polyelectrolyte Multilayers, PEMs), 如图 3(d)所示。研究发现, PEMs 能促进人牙龈成纤维细胞(Human Gingival Fibroblasts, HGFs)的黏附和增殖, 并对牙龈卟啉单胞菌表现出明显的抑制作用。PEMs 中负载的 Ag NPs 能在 28 d 内持续释放, 有效发挥抗菌作用, 有利于种植体周围软组织封闭。LBL 为钛基牙种植体表面改性提供了一种有效的方法。然而, 该方法制备的涂层易脱落或降解, 导致涂层功能减弱。因此, 后续研究需进一步关注涂层与钛基体的结合强度, 推动临床转化。

3.1.2 电化学沉积法

ECD 是指将钛放入金属或合金化合物水溶液中, 在外加电场(恒定电流或电压)的作用下, 在电极表面沉积涂层的技术^[31]。该方法制备成本低、操作简便且制备的涂层表面均匀, 是目前较有前景的组织工程涂层制备工艺之一^[32-33]。该技术的难易程度以及沉积物的形态与沉积物的性质有关, 也依赖于电解质的组成、pH、温度、电流密度等^[34]。Truc

等^[34]在不同 pH 条件下将 Col-I 沉积到钛表面, 形成不同形貌的钛涂层, 如图 4(a)所示。与未处理的 Ti 相比, Ti/Col-I 表面的成纤维细胞黏附数量明显增多, 细胞板状伪足和丝状伪足丰富, 并开始出现细胞间相互作用(图 4(b1~b3))。因此, Ti/Col-I 对成纤维细胞具有更强的生物活性。目前, 关于 ECD 法制备的钛种植体对周围软组织封闭影响的研究较少, 有待进一步开展实验研究。

3.1.3 等离子喷涂法

等离子喷涂是指在高温条件下将材料粉末熔化到等离子体射流中, 并将熔化的等离子体喷涂在金属表面, 产生具有微/纳米粒子涂层的一项技术^[35]。由于等离子喷涂具有成本低且能保护金属表面免受腐蚀和磨损等优点, 在表面改性领域得到广泛应用^[36-37]。图 5 为等离子喷涂制备钛基涂层示意图^[38]。Luo 等^[39]通过等离子喷涂在钛基体表面制备了钇稳定氧化锆(YSZ)涂层。所制备的 YSZ 颗粒粒径为 10~25 μm 。与传统氧化锆涂层相比, 小颗粒 YSZ 涂层与钛基体具有更高的结合强度, 满足外科植入物涂层 15 MPa (ISO 13779-2)的要求。采用该方法获得的 YSZ 涂层能够掩盖钛的金属颜色, 改善种植体美观性, 并且 HGFs 的丝状伪足可以延伸并黏附在钛表面孔隙中, 赋予钛基体良好的细胞增殖及黏附

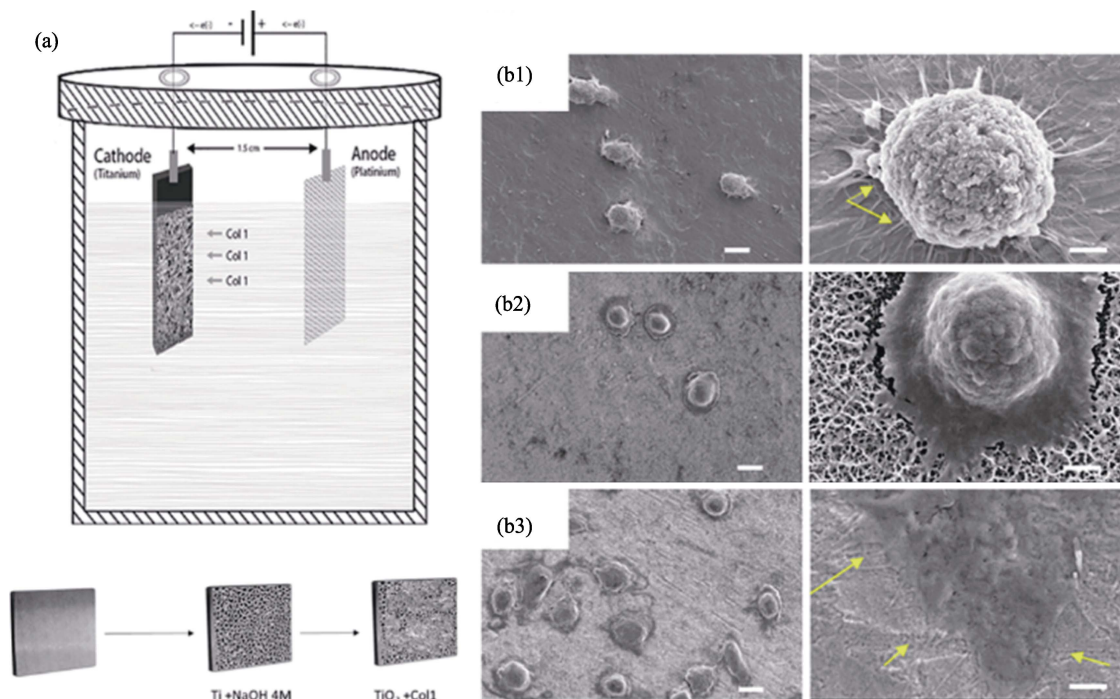
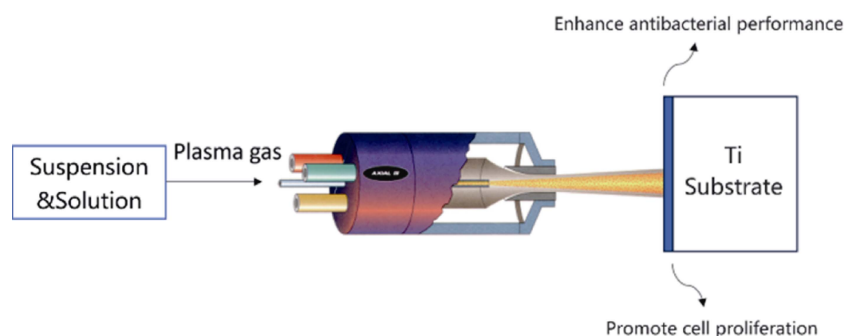


图 4 电化学沉积法制备钛基涂层示意图及该涂层对细胞迁移的作用^[34]

Fig. 4 Schematic diagram of titanium-based coating prepared by electrochemical deposition and its effect on promoting cell migration^[34]

(a) Electrochemical deposition model for modification of Col-I on Ti^[34], (b1-b3) SEM images of L929 fibroblast cell reseeding on (b1) untreated Ti, (b2) TiO₂ porous surface and (b3) coated Ti/Col-I (scale bar: 10 and 2 μm , respectively)^[34]

图5 等离子喷涂法制备钛基涂层示意图^[38]Fig. 5 Schematic diagram of titanium-based coating prepared by plasma spraying^[38]

能力, 最终实现软组织附着。Wang 等^[40]通过等离子喷涂技术将钽(Ta)沉积在二氧化钛(TiO_2)纳米管表面, 制备出具有良好表面粗糙度和亲水性的 Ta/ TiO_2 复合涂层。该复合涂层能够显著增强小鼠胚胎成骨前体细胞(MC3T3-E1)的黏附和分化, 展现出优良的细胞相容性。然而, 通过该技术制备的钛涂层虽能改变钛的表面形貌和化学性质, 提升钛的耐磨性和生物相容性, 但需要注意的是, 此类沉积涂层剥落可能导致微/纳米颗粒向周围组织释放, 引发局部毒性反应, 亟需深入研究并优化解决方案, 以实现最终临床转化^[35]。

3.1.4 等离子体浸没离子注入法

PIII 是利用负高压将银、铜、锌、镁等多种元素注入钛基体表面, 从而改善其耐腐蚀性能、抗菌性能以及细胞相容性的一项技术^[16, 41-43]。另外, 该技术制备的涂层为无突变界面的纳米级表层, 从根本上避免涂层剥离问题^[44]。由于 PIII 技术能够赋予钛基体良好的生物相容性及物理化学性能, 在钛表面改性领域具有广阔的应用前景。Zhu 等^[45]利用镁 PIII(Mg-PIII)法将镁注入钛基体表面。体外研究表明, Mg-PIII 样品上的 HGFs 在细胞和分子水平上表现出更强和更早的黏附活性。这是细胞与生物材料相互作用的第一步, 对种植体周围软组织封闭至关重要。在初始细胞附着后, Mg-PIII 形成的亲水性表面能促进 HGFs 的增殖、迁移以及细胞外基质形成, 证实该表面改性技术有望促进种植体与周围软组织整合。不过还需后续体内实验以及临床试验, 以进一步评估该技术的软组织封闭效果。Shiau 等^[46]对钛表面进行氧 PIII(O-PIII)处理, 发现该处理方法对钛表面粗糙度和亲水性无显著影响。然而, 在较高电压下进行 O-PIII 处理可以增加二氧化钛表面金红石相的含量, 促进血液凝固和血小板活化。另外, 处理后的钛表面带有负电荷, 能够通过静电排斥抑制变形链球菌的黏附。可以肯定的是, 这种改性方法有

望提升钛基体在牙科临床应用中的性能。

PIII 技术虽然在钛基牙种植体表面改性促进软组织封闭研究中显示出广阔的应用前景, 但在实际操作中会受到等离子体参数及工艺条件的影响, 导致改性结果的不确定性。例如, 当注入的 Mg^{2+} 浓度过高时, 释放的大量 Mg^{2+} 会产生细胞毒性^[45]。另外, 在 PIII 情况下, 聚合物表面官能团的种类和含量是不确定的。例如, 羰基会增加细胞内活性氧水平, 从而对软组织封闭造成不利影响^[43]。因此, 在进行 PIII 处理时, 需要严格控制注入离子的浓度和深度, 优化操作步骤, 防止对软组织封闭造成负面影响。

3.1.5 水热法

HT 法是指将钛植入物置于含有反应物的溶液中, 在高温高压条件下反应, 使涂层覆盖于植入物表面的一种技术。经 HT 处理后, 涂层原位生长于植入物表面, 一般具有较强的黏结性^[14]。Oshiro 等^[47]将钛种植体放入 CaCl_2 水溶液中, HT 处理 24 h 后将其植入拔牙窝内。植入 4 周后, HT 处理的钛种植体能够促进层黏连蛋白等蛋白质的表达, 这有助于种植体周围软组织形成。Shi 等^[48]采用气体氮化法制备了氮化钛(TiN), 并将其放入 CaCl_2 溶液中进行 HT 处理。与未处理样品相比, HT 处理后的钛种植体的成纤维细胞附着和增殖能力得到改善, 细胞扩展能力得到增强。由此可见, HT 处理有望在钛种植体表面形成具有良好软组织亲和性的牙种植体涂层。

3.2 钛表面微纳结构构建

过去的几十年里, 研究人员对钛表面进行多种物理和化学处理, 构建出纳米管、纳米孔、纳米凹坑、纳米颗粒等微纳结构^[49-50]。根据表面粗糙度可将钛分为四类: 光滑, R_a 值(轮廓算术平均偏差, 一般用于评估表面粗糙度)小于 $0.5 \mu\text{m}$; 轻度粗糙, R_a 值在 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 之间; 中度粗糙, R_a 值在 $1.0 \sim 2.0 \mu\text{m}$ 之间; 高度粗糙, R_a 值大于 $2.0 \mu\text{m}$ ^[51]。种植体表面

特性是影响细胞反应和软组织封闭的关键因素。

与天然牙周软组织封闭相比,种植体缺乏牢固的软组织封闭,导致伤口愈合延迟,为致病微生物的入侵提供了开口。HGFs 是构成种植体周围软组织的主要细胞,其初始黏附和增殖对种植体周围软组织封闭至关重要^[52]。研究表明,钛表面粗糙度在细胞形态、附着、增殖和基因表达方面会对 HGFs 产生影响。Osman 等^[53]证明 HGFs 在轻度粗糙表面上的增殖能力较好,而构成表皮的角质形成细胞更倾向于在光滑表面上增殖。Zhao 等^[54]研究发现,表面粗糙度是 HGFs 附着和生长的重要参数。另外,亲/疏水表面可改变植入体表面的化学性质,影响钛表面电荷和湿润性,进而也会影响细胞的黏附。Mühl 等^[55]对钛进行阳极氧化处理, X 射线光电子能谱结果证实钛表面 Ti^{4+} 含量增加, Ti^{4+} 为 TiO_2 分子和 TiOH 基团的组成部分,能够提高钛表面亲水性,进而促进成纤维细胞和上皮细胞的附着。以上结果表明,经阳极氧化处理后的钛具有较好的表面特性,有望作为基台材料,实现理想的种植体软组织封闭。An 等^[56]采用人口腔鳞状肿瘤细胞(HSC-2 Cells)进行实验研究,发现与疏水粗糙表面相比,亲水粗糙表面表现出更高的细胞活性和更好的细胞扩展效果。由此可见,钛种植体表面亲/疏水性对软组织封闭影响较大。到目前为止,研究人员普遍认为,一定程度的表面粗糙度和亲水性有利于细胞黏附。但由于细胞培养方式和种植体表面处理存在差异,适宜软组织封闭的最佳粗糙度很难得出明确的结论。另外,HD 的形成与钛表面粗糙度密切相关。20 世纪 70 年代末至 90 年代初的研究已证实,光滑表面比粗糙表面更易促进 HD 的形成^[57]。

目前,钛表面微纳结构构建促进了钛表面形态、粗糙度和亲水性的改变,有利于钛种植体的软组织封闭。钛表面微纳结构的构建方法主要有 AHT、喷砂、AO 和 MAO 等。

3.2.1 碱热处理

AHT 是指纯钛经过强碱溶液碱蚀刻和热处理之后,在其表面形成纳米级粗糙表面的一种方法。经 AHT 后,钛表面生成大量金红石相、锐钛矿相二氧化钛涂层^[58]。AHT 因其操作简单、易控制的特性,被广泛用于钛表面修饰。

AHT 有助于提高钛表面亲水性,形成亲水性表面,AHT 时间、温度、碱浓度都会影响钛表面形貌和性质。研究表明^[59],AHT 时间对钛表面亲水性有重要影响。随着 AHT 时间从 12 h 延长到 48 h, Ti-6Al-4V 合金的接触角从 80° 减小到 5° 。Huang 等^[60]

将钛分别在 1、5 和 10 mol/L 的 NaOH 溶液中处理 5 h 后,钛表面形貌出现显著差异,三组钛表面接触角分别为 $35.04^\circ \pm 5.57^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 2.4^\circ$ 和 $23.8^\circ \pm 3.9^\circ$,在 5 mol/L NaOH 溶液中处理的钛表面亲水性最好。

AHT 除了能够提高钛表面亲水性之外,还会优化钛表面形态及粗糙度。Jaggessar 等^[61]通过改变 NaOH 浓度、处理时间和处理温度,合成了不同的钛纳米结构表面。研究发现,当温度从 120°C 升高到 240°C 时,钛表面纳米线长度变短,直径变大。另外,当 NaOH 浓度从 1 mol/L 增加到 2 mol/L 时,钛表面形成密集且互连的纳米线网,钛具有更优的机械性能。该研究还发现,纳米结构的钛表面能够加速革兰氏阴性菌的死亡。Kato 等^[62]通过改进 AHT 方案,在钛表面构建了具有三维内部网络支撑的规则排列的纳米棘突结构。动物实验证实,该纳米结构能诱导胶原纤维包埋与定向排列,实现牙龈结缔组织与种植体表面的直接连接,并使胶原纤维垂直附着于钛种植体,模拟出天然牙周结缔组织中的胶原纤维附着形态,最终实现良好的软组织封闭。AHT 虽然具有改善钛表面粗糙度及亲水性的优点,但目前对其促进软组织封闭的长期稳定性仍缺乏系统研究,有待进一步实验研究。

3.2.2 喷砂

喷砂是利用 TiO_2 、 Al_2O_3 、 SiO_2 或羟基磷灰石等微球轰击样品表面,通过微球与钛基体表面的碰撞,将基体表面存在的氧化层、污染物等彻底清除的一项技术。经喷砂处理的钛表面会形成微米级孔洞,表面粗糙度达到 $0.3\sim 3.0\ \mu\text{m}$ 。在喷砂过程中,钛表面发生强烈的塑性变形,导致钛表层变形硬化,处理后的钛表面的疲劳强度比一般的钛表面高 10% 左右。另外,喷砂处理还可以改变钛基体与涂层的附着力,并改善钛的摩擦学和耐腐蚀性能^[63]。但喷砂程序有一个明显缺点,即钛表面会受到微球的污染,这些微球颗粒有可能嵌入种植体表面,即使在超声清洗后也可能持续存在,影响种植体周围软组织封闭^[64]。因此,喷砂通常与酸蚀相结合,以去除种植体表面的污染物,这种方法称为喷砂酸蚀(Sandblasting and Acid Etching, SLA)。SLA 技术最早由瑞士的 Straumann 等采用,由于工艺相对简单以及改性效果良好,已成为主流的钛种植体表面改性技术^[65]。Abdulla 等^[66]采用螺旋型钛种植体作为实验材料,利用 SLA 法和喷砂法对钛种植体进行表面改性,发现 SLA 和喷砂处理的钛表面 R_a 值分别为 1.63 和 $1.39\ \mu\text{m}$, R_t 值(最大峰谷高度)分别为 10.08 和 $9.38\ \mu\text{m}$,表明 SLA 更有利于提高种植体表面粗

糙度。Roy等^[67]对钛进行SLA处理,随后在钛表面培养HGFs。划痕实验结果显示,SLA处理的钛能促进HGFs的迁移和增殖。另外,SLA处理的钛能促进细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)相关基因(如黏着斑蛋白、纤连蛋白、Col-I和整合素 $\beta 1$ 等)的表达。ECM是结缔组织的重要成分,通过调控ECM的形成,可以使种植体周围结缔组织更接近于天然牙周结缔组织,提高种植体临床成功率。以上结果表明,SLA处理的钛能够促进结缔组织生成及软组织封闭。Rausch等^[68]利用抛光法和SLA法分别制备光滑钛表面和粗糙钛表面,研究不同粗糙度的钛表面对HGFs生长特性的影响。结果表明,粗糙钛表面生长的HGFs具有典型的成纤维细胞形态,细胞随机附着,沿微观凹槽定向生长。而且,黏着斑激酶和 α -平滑肌肌动蛋白在粗糙钛表面的表达明显高于在光滑钛表面。SLA法制备的粗糙钛表面能够有效促进软组织封闭,但是有利于软组织封闭的最佳粗糙度以及体内长期效果仍有待进一步确定。

3.2.3 阳极氧化

AO是一种在钛种植体表面制备可控二氧化钛纳米结构的方法。由于具有经济高效且制备工艺成熟等优势,该方法在钛基体表面微纳结构构建中得到广泛应用。该工艺以钛为阳极,以硫酸或磷酸等为电解液,在外加电流下,钛表面发生氧化形成氧化层,随着氧化和溶解的持续进行,形成二氧化钛纳米管(TiO₂ Nanotubes, TNTs)或二氧化钛纳米孔(TiO₂ Nanopores, TNPs)^[69-71]。通过调整工艺参数(如电压、时间、电解液等),可以改变TNTs及TNPs的形态,进而影响钛表面亲水性及粗糙度^[72-73]。

AO处理的钛基体在杀菌及促进软组织封闭方面具有显著效果。Wang等^[74]提出,通过AO制备的TNTs阵列可显著影响细菌活性。另外,在暴露于可见光或紫外光时,二氧化钛表面可产生具有杀菌作用的活性氧。TNTs除具有抗菌作用外,还具有促进软组织封闭的作用。Deng等^[75]在30及40 V电压下,在钛表面制备了稳定有序的TNTs。研究发现,两个电压下制备的TNTs能显著增强整合素 $\beta 1/\beta 4/\beta 6$ 、纤连蛋白、Col-I基因转录和相应蛋白质表达,促进HGFs的黏附和早期细胞迁入,从而有助于软组织封闭(图6(a))。Zhu等^[76]同样采用AO法在钛表面制备TNTs,以甲酰胺为碳源和氮源,通过溶剂热法将甲酰胺与Fe³⁺负载到TNTs表面,构建Fe-NC纳米酶。体外细胞实验证明,Fe-NC纳米酶能有效降低巨噬细胞促炎基因表达,促进小鼠成纤维细胞的组织修复相关基因表达。体内实验进一步证实,Fe-NC纳

米酶可以通过免疫调节促进结缔组织中胶原沉积和血管形成,进而促进种植体周围软组织封闭(图6(b))。

通过AO法制备的TNTs除具有改变钛表面亲水性及粗糙度优势外,TNTs独特的纳米形貌和大表面积可用于负载抗菌药物或生长因子,具有局部递送药物或生长因子的潜在能力^[77]。由于口腔黏膜和皮肤伤口愈合需要经历止血、炎症、增殖和重塑四个阶段,这一过程需要持续7~14 d。因此,药物抗菌作用应至少保持14 d,直至种植体周围软组织形成屏障。AO制备的TNTs可使药物释放时间延长至14 d以上,从而有效杀灭细菌,促进软组织封闭^[77]。Alécio等^[78]通过AO法在钛表面制备了TNTs,随后将其浸泡在强力霉素溶液中,制备出负载强力霉素的TNTs,最后用聚乳酸-羟基乙酸对载药TNTs进行包封。pH 5.4时,强力霉素在TNTs中的释放速度比pH 6.4和7.4时快,药物的持续释放时间超过30 d(图6(c)),并展现出良好的生物相容性。Xiang等^[79]采用AO法在钛表面制备TNTs,在万古霉素溶液中浸泡得到载药TNTs。载药TNTs表面用叶酸功能化氧化锌量子点(ZnO Quantum Dots, ZnO QDs)覆盖,防止药物的快速释放。在pH 5.5的酸性环境下,ZnO QDs可完全降解为Zn²⁺,与万古霉素协同作用展现出高效抗菌作用,对金黄色葡萄球菌的杀菌率高达95.1%(图6(d))。AO虽具有抗菌及促进软组织封闭的优点,但也有文献指出,TNTs复杂的形貌会改变细胞形态,抑制细胞信号转导通路,从而抑制细胞活性,对细胞生长产生不利影响^[80]。因此,调整AO处理参数以消除TNTs对细胞产生的负面影响,是未来研究需要重点探讨的问题。

3.2.4 微弧氧化

MAO是一种电化学表面改性技术,能够在钛及钛合金上形成耐腐蚀和耐磨性的表面。此外,通过调节电解液成分可精确控制涂层元素组成,将钙、磷、硅等生物活性元素成功整合到钛表面,并在钛表面构建微纳结构,有效提升材料的生物活性^[81]。图7(a)展示了MAO形成过程及典型形貌特征^[82-83]。Zhou等^[84]采用MAO法制备了具有孔隙结构的钛表面,通过浸泡法将细胞通信网络因子2(Cellular Communication Network Factor 2, CCN2)固定在介孔二氧化硅纳米颗粒(Mesoporous Silica Nanoparticles, MSNs)中,最后将含有CCN2的MSNs负载到钛表面孔隙中,构建出CCN2递送系统(CCN2@MSNs-Ti)(图7(b))。体外实验表明,与裸钛相比,CCN2@MSNs-Ti促进了细胞骨架的形成,激活人真皮成纤

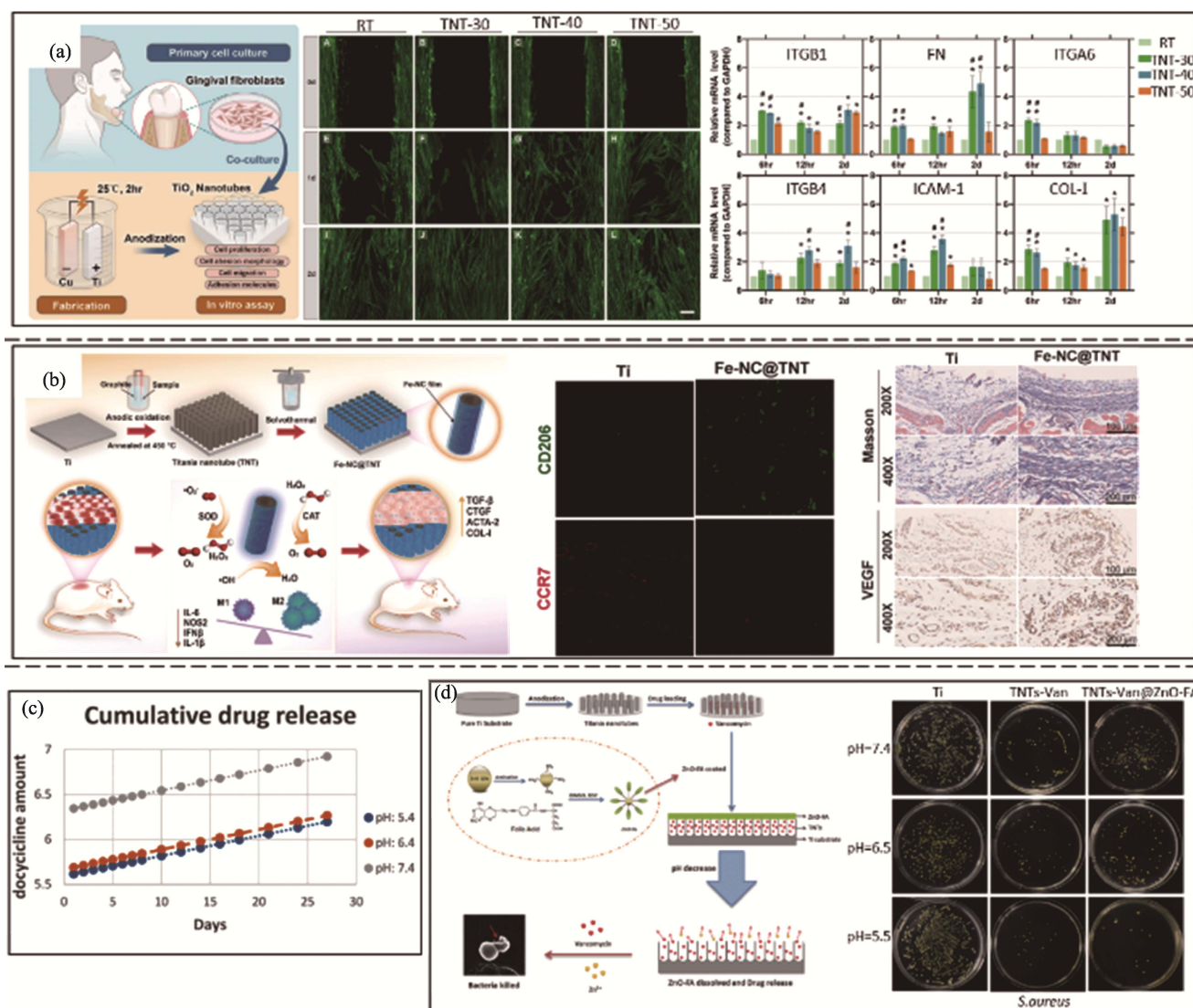


图 6 采用阳极氧化法的软组织封闭及抗菌效果^[75-76, 78-79]

Fig. 6 Soft tissue sealing and antibacterial effects promoted by anodic oxidation method^[75-76, 78-79]

(a) Soft tissue sealing efficacy promoted by TNT-30, TNT-40 and TNT-50 (scale bar: 100 μ m)^[75].

(b) Soft tissue sealing efficacy promoted by Fe-NC@TNT^[76]; (c) Thirty-day cumulative average quantity of doxycycline released under pH 5.4, 6.4 and 7.4^[78]; (d) Antibacterial activity of TNTs-Van@ZnO-FA under different pH against *S. aureus*^[79]

维细胞(Human Dermal Fibroblasts, HDFs) Col-I 及纤维连接蛋白的表达, 促进 HDFs 的黏附和增殖, 最终达到促进软组织封闭的效果(图 7(c))。

MAO 处理时间、电解液成分、电压、电流等因素都会对钛表面物理化学性质产生影响^[85]。Xu 等^[81]研究了 MAO 处理时间对钛表面形貌、亲水性和粗糙度的影响。在 9 min 处理过程中, 随着处理时间延长, 钛涂层粗糙度和厚度不断增大, 亲水性逐渐提高。与其他样品相比, 处理时间为 9 min 的钛基体细胞活性最高。Molaei 等^[86]研究了不同质量浓度(1、3 和 5 g/L)氧化锆(ZrO₂)纳米颗粒对钛基体涂层性能的影响。当 ZrO₂ 纳米颗粒质量浓度从 1 g/L

升高至 5 g/L 时, 涂层表面粗糙度和亲水性呈线性增加, 对种植体表面细胞黏附和铺展产生了积极影响。

在传统 MAO 技术基础上, 研究人员将 MAO 与其他工艺相结合, 制备出性能优异的钛涂层。Dini 等^[82]对钛基体进行 MAO 及紫外辐照处理。MAO 提高了钛表面粗糙度和亲水性, 紫外辐照使细菌减少, 并且双重处理的钛基体对 HGFs 无细胞毒性作用(图 7(d))。从临床角度看, 将 MAO 与紫外辐照相结合可以改善种植体与宿主间的相互作用, 降低口腔生物膜相关疾病的发生风险, 是一种很有前途的促进种植体周围软组织封闭的策略。

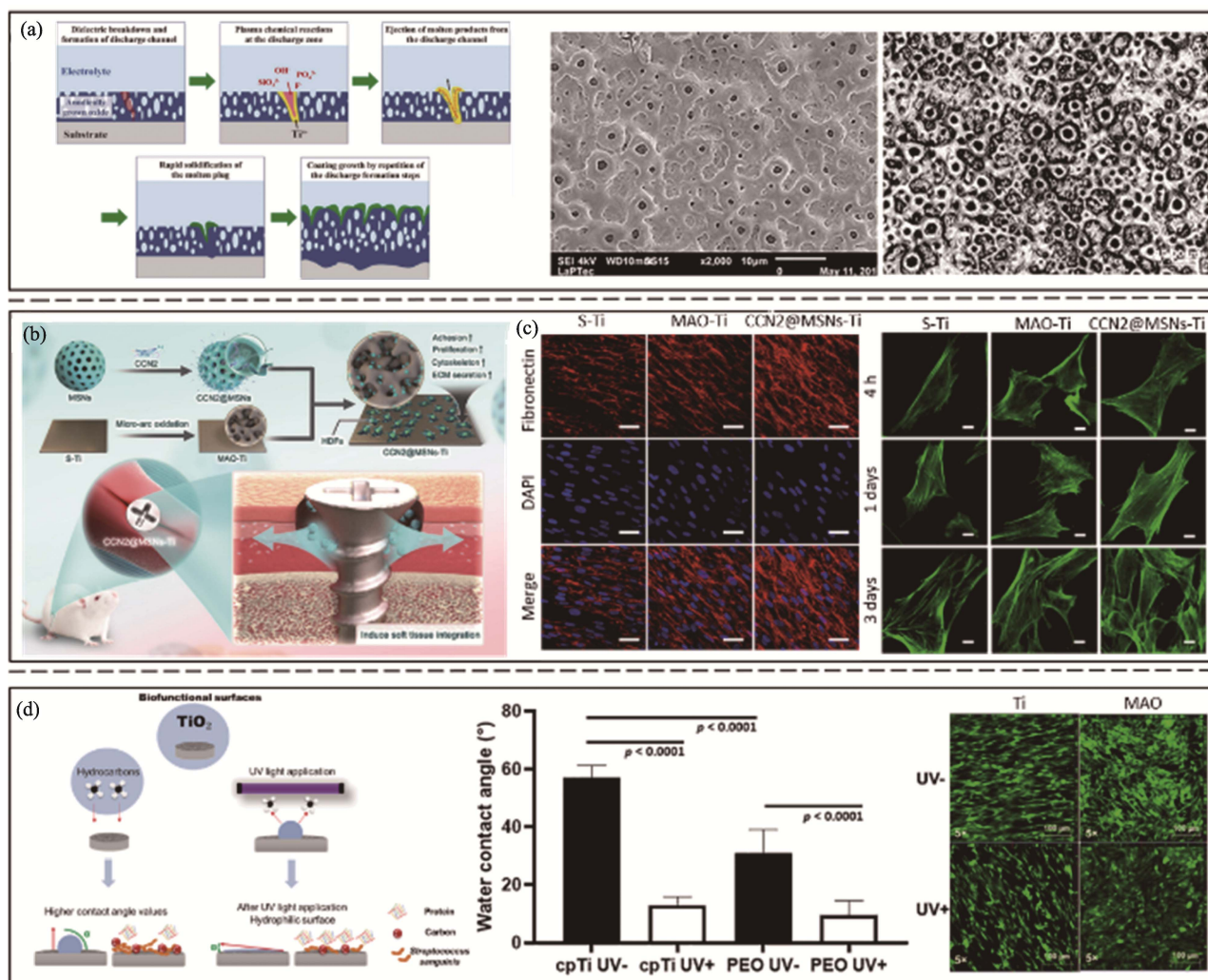


图7 微弧氧化法制备钛基涂层示意图及其软组织封闭效果^[82-84]

Fig. 7 Titanium-based coating prepared by micro-arc oxidation and its effect on promoting soft tissue sealing^[82-84]

(a) Schematic illustration of titanium-based coating fabrication *via* micro-arc oxidation and characteristic surface morphology^[82-83]; (b) Schematic diagram of CCN2@MSNs-Ti prepared by micro-arc oxidation^[84]; (c) Effects of S-Ti, MAO-Ti, and CCN2@MSNs-Ti on HDFs migration (scale bar: 50 (left) and 10 (right) μm, respectively)^[84]; (d) Fluorescence staining of HGFs for incubation on Ti and MAO treated surfaces without UV treatment (UV-) and with UV treatment (UV+)^[82]

4 总结与展望

目前, 钛基牙种植体表面改性研究已经取得巨大进步, 各种表面涂层及微/纳米形貌改性技术已被开发出来。这些技术可以改善钛表面粗糙度、亲水性、抗菌性和生物活性, 大大提高种植成功率。但是上述钛种植体改性策略存在一定缺点, 如喷砂在实际操作中会导致钛表面不规则和亲水性变差; LBL 法仅处于实验阶段, 距离临床应用仍相差很远^[7]。另外, AO、MAO 法难以获得优异力学性能的钛种植体^[58]。因此, 复合表面改性方法是钛表面改性研究的主要发展趋势, 有望使钛种植体获得较全面的生物学及力学性能。

由于口腔环境条件复杂以及日常咀嚼产生机械

力等原因, 研究人员还未开发出一种能与周围软组织永久结合的经皮装置。针对以上因素, 有学者开创性地利用具有纳米孔形貌的钛与电刺激治疗相结合的方法, 最终实现优越的抗菌和软组织封闭效果^[87]。还有研究人员提出使用生物胶黏剂封闭种植体周围伤口以促进软组织封闭, 但是只有少数研究验证了这种方法^[4, 87], 其前景难以判断。另外, Han 等^[88]在钛表面构建聚偏氟乙烯/BaTiO₃/MXene 复合薄膜, 该薄膜具有压电效应, 产生的电刺激可增强成纤维细胞黏附、增殖及胶原分泌功能, 动物实验也展现出其具有促进软组织封闭的作用。因此, 压电效应是一种有效促进钛基体软组织封闭的方法, 值得后续研究加以关注。

在实验研究方面, 钛种植体表面修饰和各种涂

层的使用, 以及抗生素药物控释的发展, 改善了钛种植体周围软组织封闭效果, 提高了材料抗菌和免疫调节功能。这些方法在体外和短期体内实验中显示出良好的效果。但是在临床转化方面, 还需要进一步优化植入物及其表面修饰的关键物理化学特性, 并进行长期的体内研究, 以确保改性牙种植体的临床转化。

参考文献:

- [1] AGARWAL S, MISTRY L, MISTRY S, *et al.* The per-Ingvar Brånemark era (1929–2014): evolution of a no compromise prosthetic dental replacement. *Cureus*, 2024, **16**(10): e71708.
- [2] SAFAEI M, MOHAMMADI H, BEDDU S, *et al.* Surface topography steer soft tissue response and antibacterial function at the transmucosal region of titanium implant. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, **19**: 4835.
- [3] WU X Q, LI L Q, TAO W, *et al.* Built-up sodium alginate/chlorhexidine multilayer coating on dental implants with initiating anti-infection and cyto-compatibility sequentially for soft-tissue sealing. *Biomaterials Advances*, 2023, **151**: 213491.
- [4] SHRIVAS S, SAMAUER H, YADAV V, *et al.* Soft and hard tissue integration around percutaneous bone-anchored titanium prostheses: toward achieving holistic biointegration. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2024, **10**(4): 1966.
- [5] YU C, YU Y, LU Y, *et al.* UiO-66/AgNPs coating for dental implants in preventing bacterial infections. *Journal of Dental Research*, 2024, **103**(5): 516.
- [6] ABDALLAH M N, BADRAN Z, CIOBANU O, *et al.* Strategies for optimizing the soft tissue seal around osseointegrated implants. *Advanced Healthcare Materials*, 2017, **6**(20): 1700549.
- [7] SUN X D, LIU T T, WANG Q Q, *et al.* Surface modification and functionalities for titanium dental implants. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2023, **9**(8): 4442.
- [8] BERNABE E, MARCENES W, HERNANDEZ C R, *et al.* Global, regional, and national levels and trends in burden of oral conditions from 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease 2017 study. *Journal of Dental Research*, 2020, **99**(4): 362.
- [9] SOUZA J G S, BERTOLINI M M, COSTA R C, *et al.* Targeting implant-associated infections: titanium surface loaded with antimicrobial. *iScience*, 2021, **24**(1): 102008.
- [10] JIA B, ZHANG B B, LI J H, *et al.* Emerging polymeric materials for treatment of oral diseases: design strategy towards a unique oral environment. *Chemical Society Reviews*, 2024, **53**(7): 3273.
- [11] MOUNTCASTLE S E, COX S C, SAMMONS R L, *et al.* A review of co-culture models to study the oral microenvironment and disease. *Journal of Oral Microbiology*, 2020, **12**(1): 177322.
- [12] NAYAK S C, LATHA P B, KANDANATTU B, *et al.* The oral microbiome and systemic health: bridging the gap between dentistry and medicine. *Cureus*, 2025, **17**(2): e78918.
- [13] CUI Z W, WANG P, GAO W Y. Microbial dysbiosis in periodontitis and peri-implantitis: pathogenesis, immune responses, and therapeutic. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2025, **15**: 1517154.
- [14] INCHINGOLO F, INCHINGOLO A M, MALCANGI G, *et al.* The benefits of probiotics on oral health: systematic review of the literature. *Pharmaceuticals*, 2023, **16**(9): 1313.
- [15] WELCH J L M, RAMÍREZ-PUEBLA S T, BORISY G G. Oral microbiome geography: micron-scale habitat and niche. *Cell Host & Microbe*, 2020, **28**(2): 160.
- [16] GAO H, JIANG N, NIU Q N, *et al.* Biocompatible nanostructured silver-incorporated implant surfaces show effective antibacterial, osteogenic, and anti-inflammatory effects *in vitro* and in rat model. *International Journal of Nanomedicine*, 2023, **18**: 7359.
- [17] MONJE A, NART J. Management and sequelae of dental implant removal. *Periodontology 2000*, 2022, **88**(1): 182.
- [18] GUO T Q, GULATI K, ARORA H, *et al.* Race to invade: understanding soft tissue integration at the transmucosal region of titanium dental implants. *Dental Materials*, 2021, **37**(5): 816.
- [19] WANG M, LIU Y B, TONG W M, *et al.* Periodontitis history shapes the early peri-implant microbiome formation: a metagenomic analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2025, **52**(7): 1011.
- [20] CINQUINI C, MARCHIO V, DI DONNA E, *et al.* Histologic evaluation of soft tissues around dental implant abutments: a narrative review. *Materials*, 2022, **15**(11): 3811.
- [21] 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. *Journal of Periodontology*, 2022, **93**(10): 1578.
- [22] DENG Z M, LIANG J, FANG N, *et al.* Integration of collagen fibers in connective tissue with dental implant in the transmucosal region. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, **208**: 833.
- [23] WALKO G, CASTAÑÓN M J, WICHE G. Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell and Tissue Research*, 2015, **360**(2): 363.
- [24] YANG J, ZHANG Z H, YAO W H, *et al.* Recent developments in coatings on biodegradable Mg alloys: a review. *Journal of Magnesium and Alloys*, 2025, **13**(4): 1405.
- [25] SÁNCHEZ-BODÓN J, DEL OLMO J A, ALONSO J M, *et al.* Bioactive coatings on titanium: a review on hydroxylation, self-assembled monolayers (SAMs) and surface modification strategies. *Polymers*, 2021, **14**(1): 165.
- [26] QIU W Z, YANG H C, XU Z K. Dopamine-assisted co-deposition: an emerging and promising strategy for surface modification. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2018, **256**: 111.
- [27] LI D Z, TAN X, ZHENG L W, *et al.* A dual-antioxidative coating on transmucosal component of implant to repair connective tissue barrier for treatment of peri-implantitis. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, **12**(30): 2301733.
- [28] LIU R H, CHEN S C, HUANG P N, *et al.* Immunomodulation-based strategy for improving soft tissue and metal implant integration and its implications in the development of metal soft tissue materials. *Advanced Functional Materials*, 2020, **30**(21): 1910672.
- [29] XIE X Y, TANG J, XING Y X, *et al.* Intervention of polydopamine assembly and adhesion on nanoscale interfaces: state-of-the-art designs and biomedical applications. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, **10**(9): 2002138.
- [30] LI W, YANG Y W, ZHANG H C, *et al.* Improvements on biological and antimicrobial properties of titanium modified by AgNPs-loaded chitosan-heparin polyelectrolyte multilayers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2019, **30**(5): 52.
- [31] 杜佳恒, 范鑫丽, 肖东琴, 等. 钛表面电化学沉积氢氧化镁与氧化镁涂层的抗菌性能与生物活性. *硅酸盐学报*, 2024, **52**(5): 1570.
- [32] YI J L, LI M, ZHU J X, *et al.* Recent development and applications of electrodeposition biocoatings on medical titanium for bone repair. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, **12**(39): 9863.
- [33] GRIGORIEV S, SOTOVA C, VERESCHAKA A, *et al.* Modifying coatings for medical implants made of titanium alloys. *Metals*,

- 2023, **13**(4): 718.
- [34] TRUC N T, MINH H H, KHANH L L, *et al.* Modification of type I collagen on TiO₂ surface using electrochemical deposition. *Surface and Coatings Technology*, 2018, **344**: 664.
- [35] GUO T Q, SCIMECA J C, IVANOVSKI S, *et al.* Enhanced corrosion resistance and local therapy from nano-engineered titanium dental implants. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 315.
- [36] MELENTIEV R, YUDHANTO A, TAO R, *et al.* Metallization of polymers and composites: state-of-the-art approaches. *Materials & Design*, 2022, **221**: 110958.
- [37] RATHA I, DATTA P, BALLA V K, *et al.* Effect of doping in hydroxyapatite as coating material on biomedical implants by plasma spraying method: a review. *Ceramics International*, 2021, **47**(4): 4426.
- [38] WANG Q, TANG Z L, HEROUT R, *et al.* Axial suspension plasma sprayed Ag-TiO₂ coating for enhanced photocatalytic and antimicrobial properties. *Surfaces and Interfaces*, 2024, **45**: 103856.
- [39] LUO Y, GAO L P, HU J Q, *et al.* Mechanical properties and *in vitro* human gingival fibroblasts compatibility of plasma-sprayed zirconia-coated titanium alloy abutment. *Materials Letters*, 2022, **324**: 132702.
- [40] WANG F F, LI C J, ZHANG S, *et al.* Tantalum coated on titanium dioxide nanotubes by plasma spraying enhances cytocompatibility for dental implants. *Surface and Coatings Technology*, 2020, **382**: 125161.
- [41] 夏超, 钱仕, 王东辉, 等. 碳离子注入医用 Ti 性能研究. *金属学报*, 2017, **53**(10): 1393.
- [42] TIAN X, ZHANG P, XU J. Incorporating zinc ion into titanium surface promotes osteogenesis and osteointegration in implantation early phase. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2023, **34**(11): 55.
- [43] ZHOU J J, WU Y H, TAN J, *et al.* Constructing hydroxylated graphite-like film with protein regulation on PEEK for integrated bone-soft tissue therapy. *Advanced Functional Materials*, 2025, **35**(27): 2423821.
- [44] LIN Z J, WU S L, LIU X Y, *et al.* A surface-engineered multifunctional TiO₂ based nano-layer simultaneously elevates the corrosion resistance, osteoconductivity and antimicrobial property of a magnesium alloy. *Acta Biomaterialia*, 2019, **99**: 495.
- [45] ZHU Y, ZHANG C N, GU Y X, *et al.* The responses of human gingival fibroblasts to magnesium-doped titanium. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2020, **108**(2): 267.
- [46] SHIAU D K, YANG C H, SUN Y S, *et al.* Enhancing the blood response and antibacterial adhesion of titanium surface through oxygen plasma immersion ion implantation treatment. *Surface and Coatings Technology*, 2019, **365**: 173.
- [47] OSHIRO W, AYUKAWA Y, ATSUTA I, *et al.* Effects of CaCl₂ hydrothermal treatment of titanium implant surfaces on early epithelial sealing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, **131**: 141.
- [48] SHI X L, XU L L, MUNAR M L, *et al.* Hydrothermal treatment for TiN as abrasion resistant dental implant coating and its fibroblast response. *Materials Science & Engineering: C*, 2015, **49**: 1.
- [49] MA L, WANG C S, MA Y, *et al.* Achieving high strength and ductility in laser powder bed fusion-manufactured pure titanium through the addition of carbon nanotubes. *Rare Metals*, 2025, **44**(6): 4149.
- [50] TUAN T Q, TOAN L V, PHAM V H. Synthesis of heterostructured TiO₂ nanopores/nanotubes by anodizing at high voltages. *Materials*, 2024, **17**(13): 3347.
- [51] NICOLAS-SILVENTE A I, VELASCO-ORTEGA E, ORTIZ-GARCIA I, *et al.* Influence of the titanium implant surface treatment on the surface roughness and chemical composition. *Materials*, 2020, **13**(2): 314.
- [52] CAO X, WU K Y, WANG C Y, *et al.* Graphene oxide loaded on TiO₂-nanotube-modified Ti regulates the behavior of human gingival fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23**(15): 8723.
- [53] OSMAN M A, ALAMOUSH R A, KUSHNEREV E, *et al.* Biological response of epithelial and connective tissue cells to titanium surfaces with different ranges of roughness: an *in-vitro* study. *Dental Materials*, 2022, **38**(11): 1777.
- [54] ZHAO B R, VAN DER MEI H C, SUBBIAHDOSS G, *et al.* Soft tissue integration versus early biofilm formation on different dental implant materials. *Dental Materials*, 2014, **30**(7): 716.
- [55] MÜHL A, SZABÓ P, KRAFCSIK O, *et al.* Comparison of surface aspects of turned and anodized titanium dental implant, or abutment material for an optimal soft tissue integration. *Heliyon*, 2022, **8**(8): e10263.
- [56] AN N, RAUSCH-FAN X, WIELAND M, *et al.* Initial attachment, subsequent cell proliferation/viability and gene expression of epithelial cells related to attachment and wound healing in response to different titanium surfaces. *Dental Materials*, 2012, **28**(12): 1207.
- [57] FISCHER N G, APARICIO C. Junctional epithelium and hemidesmosomes: tape and rivets for solving the “percutaneous device dilemma” in dental and other permanent implants. *Bioactive Materials*, 2022, **18**: 178.
- [58] LI N B, XIAO G Y, TSAI I H, *et al.* Transformation of the surface compositions of titanium during alkali and heat treatment at different vacuum degrees. *New Journal of Chemistry*, 2018, **42**(14): 11991.
- [59] LIU W J, LI W Q, WANG H R, *et al.* Surface modification of porous titanium and titanium alloy implants manufactured by selective laser melting: a review. *Advanced Engineering Materials*, 2023, **25**(21): 2300765.
- [60] HUANG Y Z, HE S K, GUO Z J, *et al.* Nanostructured titanium surfaces fabricated by hydrothermal method: influence of alkali conditions on the osteogenic performance of implants. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, **94**: 1.
- [61] JAGGESSAR A, MATHEW A, WANG H X, *et al.* Mechanical, bactericidal and osteogenic behaviours of hydrothermally synthesised TiO₂ nanowire arrays. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018, **80**: 311.
- [62] KATO E, SAKURAI K, YAMADA M. Periodontal-like gingival connective tissue attachment on titanium surface with nano-ordered spikes and pores created by alkali-heat treatment. *Dental Materials*, 2015, **31**(5): e116.
- [63] OSAK P, MASZYBROCKA J, ZUBKO M, *et al.* Influence of sandblasting process on tribological properties of titanium grade 4 in artificial saliva for dentistry applications. *Materials*, 2021, **14**(24): 7536.
- [64] KITYK A, HNATKO M, PAVLIK V, *et al.* Advancing biomedical substrate engineering: an eco-friendly route for synthesizing micro- and nanotextures on 3D printed Ti-6Al-4V. *Journal of Materials Research and Technology*, 2024, **28**: 2098.
- [65] LIU R, TANG Y L, LIU H, *et al.* Effects of combined chemical design (Cu addition) and topographical modification (SLA) of Ti-Cu/SLA for promoting osteogenic, angiogenic and antibacterial activities. *Journal of Materials Science & Technology*, 2020, **47**: 202.
- [66] ABDULLA M A, HASAN R H, AL-HYANI O H. Impact of Er, Cr: YSGG laser, sandblast, and acid etching surface modification on

- surface topography of biodental titanium implants. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2023, **14**: e38.
- [67] ROY M, CORTI A, DOMINICI S, *et al.* Biocompatibility of subperiosteal dental implants: effects of differently treated titanium surfaces on the expression of ECM-related genes in gingival fibroblasts. *Journal of Functional Biomaterials*, 2023, **14**(2): 59.
- [68] RAUSCH M A, SHOKOOHI-TABRIZI H, WEHNER C, *et al.* Impact of implant surface material and microscale roughness on the initial attachment and proliferation of primary human gingival fibroblasts. *Biology*, 2021, **10**(5): 356.
- [69] JIN S Q, YU Y M, ZHANG T, *et al.* Surface modification strategies to reinforce the soft tissue seal at transmucosal region of dental implants. *Bioactive Materials*, 2024, **42**: 404.
- [70] PAN Y, CAO L L, CHEN L B, *et al.* Enhanced bacterial and biofilm adhesion resistance of ALD nano-TiO₂ coatings compared to AO coatings on titanium abutments. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, **19**: 11143.
- [71] GUO T Q, IVANOVSKI S, GULATI K. Optimizing titanium implant nano-engineering via anodization. *Materials & Design*, 2022, **223**: 111110.
- [72] GUO T Q, IVANOVSKI S, GULATI K. Fresh or aged: short time anodization of titanium to understand the influence of electrolyte aging on titania nanopores. *Journal of Materials Science & Technology*, 2022, **119**: 245.
- [73] ŠISTKOVÁ J, FIALOVÁ T, SVOBODA E, *et al.* Insight into antibacterial effect of titanium nanotubular surfaces with focus on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific Reports*, 2024, **14**: 17303.
- [74] WANG W Z, LIU H P, GUO Z L, *et al.* Various antibacterial strategies utilizing titanium dioxide nanotubes prepared via electrochemical anodization biofabrication method. *Biomimetics*, 2024, **9**(7): 408.
- [75] DENG Z M, YU L R, KUANG Y S, *et al.* Highly ordered nanotube-like microstructure on titanium dental implant surface fabricated via anodization enhanced cell adhesion and migration of human gingival fibroblasts. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, **19**: 2469.
- [76] ZHU H Q, ZHANG H F, CHEN S H, *et al.* Fe-NC nanozymes-loaded TiO₂ nanotube arrays endow titanium implants with excellent antioxidant capacity for inflammation inhibition and soft tissue integration. *Composites Part B: Engineering*, 2023, **267**: 111054.
- [77] KUNRATH M F, FARINA G, STURMER L B S, *et al.* TiO₂ nanotubes as an antibacterial nanotextured surface for dental implants: systematic review and meta-analysis. *Dental Materials*, 2024, **40**(6): 907.
- [78] ALÉCIO A B W, FERREIRA C F, BABU J, *et al.* Doxycycline release of dental implants with nanotube surface, coated with poly lactic-co-glycolic acid for extended pH-controlled drug delivery. *The Journal of Oral Implantology*, 2019, **45**(4): 267.
- [79] XIANG Y M, LIU X M, MAO C Y, *et al.* Infection-prevention on Ti implants by controlled drug release from folic acid/ZnO quantum dots sealed titania nanotubes. *Materials Science & Engineering: C*, 2018, **85**: 214.
- [80] GUO Y T, WANG X, WANG C Y, *et al.* In vitro behaviour of human gingival fibroblasts cultured on 3D-printed titanium alloy with hydrogenated TiO₂ nanotubes. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 2022, **33**(3): 27.
- [81] XU L, WU C, LEI X C, *et al.* Effect of oxidation time on cytocompatibility of ultrafine-grained pure Ti in micro-arc oxidation treatment. *Surface and Coatings Technology*, 2018, **342**: 12.
- [82] DINI C, NAGAY B E, CORDEIRO J M, *et al.* UV-photofunctionalization of a biomimetic coating for dental implants application. *Materials Science & Engineering: C*, 2020, **110**: 110657.
- [83] LI G Q, MA F C, LIU P, *et al.* Review of micro-arc oxidation of titanium alloys: mechanism, properties and applications. *Journal of Alloys and Compounds*, 2023, **948**: 169773.
- [84] ZHOU M H, WANG J, WANG J, *et al.* Construction of a localized and long-acting CCN2 delivery system on percutaneous Ti implant surfaces for enhanced soft-tissue integration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, **15**(19): 22864.
- [85] WEN X Y, LIU Y, XI F Q, *et al.* Micro-arc oxidation (MAO) and its potential for improving the performance of titanium implants in biomedical applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, **11**: 1282590.
- [86] MOLAEI M, FATTAH-ALHOSSEINI A, NOURI M, *et al.* Enhancing cytocompatibility, antibacterial activity and corrosion resistance of PEO coatings on titanium using incorporated ZrO₂ nanoparticles. *Surfaces and Interfaces*, 2022, **30**: 101967.
- [87] JAYASREE A, CARTMELL S, IVANOVSKI S, *et al.* Electrically stimulated dental implants triggers soft-tissue integration and bactericidal functions. *Advanced Functional Materials*, 2024, **34**(23): 2311027.
- [88] HAN W, LIU Z Q, YU H, *et al.* An artificial piezoelectric-conductive integrated peri-implant gingiva enables efficient bacterial inhibition and soft-tissue integration. *Advanced Fiber Materials*, 2025, **7**: 1128.