

· 综述 ·

开放获取

抗感染的载药钛纳米管及其缓释的研究进展[△]

薛志瑞¹, 满振涛¹, 陈海峰^{2*}, 李伟^{1*}

(1. 山东第一医科大学附属省立医院骨关节科, 山东济南 250021; 2. 北京大学未来技术学院生物医学工程系, 北京 100871)

摘要: 钛及其合金以其优良的物理特性和生物相容性而广泛应用于骨科植入物中。由于其生物惰性, 不能有效抵御感染。假体周围感染是植入物失败的主要原因之一。因此, 对钛及其合金进行表面修饰成为了近年的研究热点。钛表面纳米化有利于成骨细胞的黏附, 促进骨整合, 二氧化钛纳米管 (titanium dioxide nanotubes, TNT) 不仅能够抵抗细菌的黏附, 还可携带多种药物实现杀菌效果。因此, TNT 成为了一种高效、理想的载药平台。同时, 可对 TNT 进行生物学修饰实现药物的缓释, 实现理想的抗菌效果。该文对钛表面纳米化载药及其缓释进行综述, 为构建抗感染的骨科植入物提供新的策略。

关键词: 骨科植入物, 二氧化钛纳米管, 抗菌, 载药, 缓释

中图分类号: R318A **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 07-0621-05

Research progress in anti-infection drug-loaded titanium nanotubes and their sustained release // XUE Zhi-rui¹, MAN Zhen-tao¹, CHEN Hai-feng², LI Wei¹. 1. Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China; 2. Department of Biomedical Engineering, College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: Titanium and its alloys are widely used in orthopedic implants for their excellent physical properties and biocompatibility, whereas it can not resist infection effectively due to its biological inertness. However, periprosthetic infection is one of the major causes of implant failure, and surface modification of titanium and its alloys has become a research hotspot in recent years. Titanium surface nanosizing facilitates the adhesion of osteoblasts and promotes osseointegration, and titanium dioxide nanotubes can not only resist bacterial adhesion, but also carry a variety of drugs to achieve bactericidal effect. Therefore, titanium dioxide nanotubes have become an efficient and ideal platform for drug carrying. Meanwhile, titanium dioxide nanotubes can be biologically modified to realize the sustained release of drugs and achieve the ideal antibacterial effect. This paper reviews the nanosized drug-carrying on titanium surface and its sustained release to provide a new strategy for constructing anti-infective orthopedic implants.

Key words: orthopedic implants, titanium dioxide nanotubes, antibacterial, drug delivery, sustained release

假体植入是治疗骨缺损等骨科疾病的有效方法, 被广泛应用于临床。近年来, 钛和钛合金因其优异的力学性能和良好的生物相容性而被广泛应用于骨修复领域^[1]。假体周围感染是植入物失败的主要原因之一^[2], 研究发现, 钛植入材料表面纳米结构化能有效抑制细菌的黏附, 有利于骨细胞长入, 促进骨整合^[3, 4]。钛表面纳米化构建局部药物释放体系引起广泛关注。二氧化钛纳米管 (titanium dioxide nanotubes, TNT) 已被证明可作为良好的局部药物储存和释放平台^[5]。通过合理的表面修饰, 优化载药方式的同时控制药物的释放速率, 实现缓慢释放。现今,

TNT 可负载抗生素、抗菌肽、金属纳米离子等。本文对 TNT 载药及其缓释进行综述, 聚焦于各种表面修饰方法延缓药物释放, 以期构建抗感染的骨科植入物提供新的策略。

1 TNT 负载药物

1.1 TNT 负载抗生素和抗菌肽

TNT 上部开口、底部封闭的结构使其成为良好的药物递送平台。低温冻干法和物理吸附法均可实现 80% 以上的载药率。针对不同的易感细菌, 可携带不

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110833

[△]基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (编号: ZR2022MH222); 国家重点研发计划项目 (编号: 2023YFB4606700)

作者简介: 薛志瑞, 硕士研究生, 研究方向: 骨科学, (电子信箱) xuezhirui1999@outlook.com

* 通信作者: 李伟, (电子信箱) greatli2000@163.com; 陈海峰, (电话) 010-62754396, (电子信箱) haifeng.chen@pku.edu.cn

同的抗生素。Yang等^[6]设计一种负载庆大霉素的TNT，用于治疗假体周围感染取得了良好的治疗效果，同对照组相比，载药组表现出明显的细菌抑制作用。Ren等^[7]也将庆大霉素负载在TNT中，有效减少了黏附在假体表面的金葡菌或铜绿假单胞菌的数量，有利于哺乳动物细胞的表面黏附。与抗生素类似，抗菌肽通过破坏细菌的细胞膜及抑制蛋白的合成发挥其抗菌作用，而其抗菌谱却远广于单一抗生素。Li等^[8]将抗菌肽GL13K与TNT结合，发现复合TNT具有很强的抗菌作用，同时比负载甲硝唑的TNT表现出更好的生物相容性。TNT负载抗生素和抗菌肽确实可以赋予其优秀的抗菌性能。

1.2 TNT负载金属纳米粒子

金属纳米粒子（银^[9-11]、锌^[12, 13]、铜^[14]等）及其氧化物被证明具有良好的抗菌特性。因其具有高效的抗菌活性、广谱抗菌性和不易产生耐药性等优势，被广泛应用于骨科植入物中。银纳米粒子是目前使用最广泛的抗菌剂。Gao等^[15]用阳极氧化和等离子体浸没离子注入技术在钛合金表面制备TNT，再把银离子嵌入其中，抗菌实验显示嵌入银离子的TNT对金黄色葡萄球菌表现出良好的抗菌效果，并在较长时间内稳定释放银离子，同时具有出色的成骨和抗炎作用。锌是骨骼生长必需的微量元素，能够促进骨形成抑制骨吸收。因其易被氧化成氧化锌且氧化锌易于制备，使得其在生物应用方面受到广泛欢迎。有研究通过简单的化学和热处理方法在钛金属上制备氧化锌修饰的TNT涂层，对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均表现出优异的抗菌活性^[16]。铜离子对包括金葡菌、大肠杆菌在内的多种革兰氏阳性和阴性菌均具有杀伤作用。此外，铜离子还可以刺激血管内皮细胞形成，加速伤口愈合^[17]，诱导间充质干细胞和成骨细胞的分化促进成骨^[18]。Wang等^[19]制备了掺杂铜离子和镁离子的TNT涂层，该涂层对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的抗菌率均在93%以上，并且由于铜离子的存在，该涂层可以促进成骨细胞的增殖和分化，具有良好的生物相容性。

2 TNT表面延缓释放的涂层

目前最常用的方法之一就是使用聚合物制备成涂层封堵住TNT开口，以降低药物释放速率并增强其抗菌性能。TNT可被聚甲基丙烯酸^[20]、壳聚糖^[21]等聚合物封堵。Huang等^[20]使用TNT作为诺氟沙星的载体，并用自由基聚合得到的聚甲基丙烯酸封堵载药

TNT。药物释放实验表明，聚甲基丙烯酸封堵的TNT可以减少药物的突然释放（34.4%），表现出更好的药物释放特性（超过168 h）。抗菌实验表明，该材料对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌均具有良好的抗菌特性。并且具有显著的短期和长期（超过5 d）抗菌作用。此外，由多种抗菌材料组成的涂层可能表现出更强的抗菌性能，为载有抗生素的TNT制备抗菌涂层可以进一步增强抗菌能力。壳聚糖是一种兼具杀菌和成骨作用增强双重特性的多聚阳离子多糖，具有无毒、生物可降解、生物相容性好等优点^[22, 23]。Asadi等^[24]用壳聚糖涂层覆盖了负载环丙沙星的TNT，研究发现壳聚糖涂层不仅降低了药物释放速率，还发挥了协同抗菌作用。Shaygani等^[25]在钛表面制备TNT阵列，并在上面负载庆大霉素，再将海藻酸钠和壳聚糖以不同的涂层顺序通过层层组装的方式涂覆在TNT表面，对细菌表现出良好杀灭作用的同时将药物释放曲线延长约4周，对成骨细胞也具有良好的黏附作用。然而，聚合物涂层封堵TNT可能会减慢药物释放速率并削弱植入初始阶段的表面生物功能。一定厚度的涂层可以延长药物的作用时间，而涂层过厚可能会过度延长药物的释放。因此，需要进一步研究以确定满足长期抗菌需求的最佳涂层厚度。

3 TNT刺激响应释放系统

虽然药物的缓慢释放有利于植入物的长期存在并发挥作用，但时间越长，释放的药物量越少，当药物的释放量低于最低抑菌浓度时，感染的发生将不可避免。因此，设计一种能够对外部条件（如光、磁）或者植入物感染时周围环境变化（如PH、酶）等刺激响应释放药物的系统成为目前研究的热点。

3.1 光响应系统

光响应纳米技术是应用特定波长的光（如可见光、紫外光、红外光）照射TNT，使其对光作出响应的过程，以达到抗菌或成骨的作用。光响应纳米技术具有组织侵袭小、组织穿透深、不易产生细菌耐药性等优点^[26-28]。其中，近红外光因其穿透深度强于可见光和紫外光而受到更多关注。光响应纳米技术的效应主要涉及PTT和PDT效应。PTT涉及使用光热转换材料，在特定波长的激光照射下，可以将光能转化为热能从而杀灭细菌。PDT主要涉及光敏剂在外部光源照射下产生ROS破坏细菌细胞膜而杀灭细菌^[29]。Zhang等^[30]将姜黄素、透明质酸和BMP-2吸

附在掺杂 F、Yb、Ho 的 TNT 中,在近红外光照射下可杀灭细菌,而且姜黄素具有良好的抗炎特性,BMP-2 具有促进成骨分化的能力,这种多功能设计兼具了抗菌和成骨功能。Xu 等^[31]建立了基于 TNT 的可见光控制药物递送平台,其释放药物的关键是含有金纳米颗粒的纳米管上的疏水帽。在可见光照射下,疏水链发生光催化断裂,将堆积在 TNT 底部的氨苄西林释放实现杀菌效果。然而,与 PTT 引起的局部热损伤和 PDT 期间产生的 ROS 细胞毒性相关的问题需要重点关注。

3.2 磁响应系统

磁响应纳米技术是指磁场直接或间接影响磁性纳米颗粒(MNP)周围的组织并影响生物行为。此外,磁响应纳米颗粒可以响应外部磁场,实现靶向效应并控制药物释放^[32]。磁响应纳米材料的靶向方式主要表现在两方面:首先,在外部磁场存在的情况下,载药纳米粒子被递送到目标位置;其次,将磁性载药纳米颗粒预装在植入物上,并通过磁场控制其释放。另外,当暴露于外部磁场时,磁响应纳米材料可以产生磁热效应,有利于成骨^[33]。Aw 等^[34]在 TNT 底部封装了经多巴胺修饰的氧化铁纳米颗粒,用载药的聚合物胶束封堵顶部,在外部磁场驱动下,载药的聚合物胶束可以实现药物的快速释放,并达到 100% 的释放效果,证明其具有良好的磁驱动释放特性。Yang 等^[35]针对种植牙表面银纳米离子的丢失和细胞毒性问题,设计了磁性纳米系统。将 Ag-Fe₃O₄ 纳米颗粒涂覆在 TNT 中,并在植入物中加载永磁体以吸附纳米颗粒,显示出良好的抗菌活性。尽管目前关于磁响应系统的研究有限,但关于磁响应型骨科植入物的许多研究正在进行。

3.3 酶响应系统

在生物膜形成的不同阶段,细菌可以分泌不同的酶,其中包括透明质酸酶^[36]、微球菌核酸酶^[37]等。透明质酸酶可以降解透明质酸,微球菌核酸酶可以降解双链 DNA。将这些天然或合成聚合物分子掺入 TNT 中可以在感染初期引起药物释放,实现感染的早期治疗^[38]。Yu 等^[36]在 TNT 底部负载去铁胺,然后通过层层组装技术用壳聚糖聚电解质多层膜和透明质酸-庆大霉素偶联物密封,当检测到细菌分泌的透明质酸酶时,多层膜降解并偶联物断裂,释放的庆大霉素片段可以杀死细菌,其底部释放的去铁胺可以促进间充质干细胞向成骨分化和血管生成反应。此外,Yuan 等^[39]制备了儿茶酚功能化的多层膜,由多巴胺修饰的透明质酸和 3,4-二羟基苯基肉桂酸修饰的壳

聚糖这两种生物大分子组成,在 TNT 底部负载万古霉素,将两种生物大分子作为聚阳离子和聚阴离子通过层层组装技术覆盖在 TNT 开口处。当检测到透明质酸酶时,薄膜降解,药物释放速率明显加快,对金葡菌表现出明显的抑制作用,而且丰富的儿茶酚胺基团对于促进成骨细胞的早期黏附起到关键作用,促进新骨形成。然而,非细菌环境中药物的持续释放会消耗药物储备降低药物浓度,植入物也有可能受到多次细菌感染的挑战,一次药物释放不能解决问题。综上所述,具有酶响应能力的多次药物释放平台是未来的研究方向。

3.4 PH 响应系统

当存在细菌感染时,由于细菌的新陈代谢作用,假体周围环境的 PH 值会逐渐降低,该酸性环境有利于细菌的生长和黏附^[40]。因此,将 PH 响应物质与药物和 TNT 结合,可以实现酸性条件下药物的按需释放。Tao 等^[41]将 TNT 作为 BMP2 的载体,通过希夫键将海藻酸二醛和庆大霉素连接,并通过层层自组装技术制备海藻酸二醛-庆大霉素和壳聚糖组成的 PH 响应性多层膜,在酸性环境下希夫键断裂,庆大霉素释放并加速了 BMP2 的释放,对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌均表现出了优秀的抗菌能力,而且促进了成骨细胞的黏附、增殖与分化。释放曲线表明,酸性环境下 BMP2 和庆大霉素的释放速率远高于中性环境。

4 小 结

假体感染和无菌性松动是植入体失败的主要原因。理想的骨科植入物应整合抗菌、成骨、抗炎等多种功能,而且许多骨科植入物需要长期使用,其耐用性也非常重要。在钛植入体表面构建 TNT 可以改善其基本特性,而且可将具有抗菌和成骨作用的元素或分子加载到 TNT 中,这些功能药物的释放能有效促进骨整合,抵抗细菌污染。本文综述了 TNT 载药应对假体感染的有关研究进展,由于 TNT 药物的初始爆发释放可能对组织产生毒性并缩短其使用寿命,因此缓释和响应性释放成为研究重点。本文总结了载药缓释涂层和诸如光、磁、酶、PH 等药物响应释放系统的研究进展,但目前仍存在许多问题亟待解决,例如机会性细菌有可能在植入体进入人体多年后发生感染,因此提高 TNT 的长期抗菌功能十分迫切。相信随着技术的发展,TNT 载药的缓释控释系统必将为骨科植入物的感染预防及治疗提供一种新途径。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 薛志瑞: 课题设计、实施和论文写作、采集分析和解释数据; 满振涛: 课题设计、采集分析数据、文章审阅; 陈海峰: 文章审阅、指导文章写作及支持性贡献; 李伟: 文章审阅、指导文章写作、获取研究经费及支持性贡献

参考文献

- [1] 范竞一, 马迅, 李伟, 等. 医用钛合金表面改性技术研究进展[J]. 功能材料, 2022, 53 (7): 7027–7039. DOI: 10.3969/j.issn.1001–9731.2022.07.005.
Fan JY, Ma X, Li W, et al. Research progress of surface modification technology of biomedical titanium alloy [J]. Journal of Functional Materials, 2022, 53 (7): 7027–7039. DOI: 10.3969/j.issn.1001–9731.2022.07.005.
- [2] 董柏, 郑稼, 董永辉, 等. 假体周围感染遗传易感性的研究现状[J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (14): 1280–1284. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.14.07.
Dong B, Zheng J, Dong YH, et al. Current research on genetic susceptibility to periprosthetic joint infection [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (14): 1280–1284. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2023.14.07.
- [3] Barros J, Monteiro FJ, Ferraz MP. Bioengineering approaches to fight against orthopedic biomaterials related–infections [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (19): 11658. DOI: 10.3390/ijms231911658.
- [4] Senevirathne SWMAI, Toh YC, Yarlagadda PKDV. Fluid flow induces differential detachment of live and dead bacterial cells from nanostructured surfaces [J]. ACS Omega, 2022, 7 (27): 23201–23212. DOI: 10.1021/acsomega.2c01208.
- [5] Ion R, Necula MG, Mazare A, et al. Drug delivery systems based on titania nanotubes and active agents for enhanced osseointegration of bone implants [J]. Curr Med Chem, 2020, 27 (6): 854–902. DOI: 10.2174/0929867326666190726123229.
- [6] Yang Y, Ao HY, Yang SB, et al. In vivo evaluation of the anti-infection potential of gentamicin–loaded nanotubes on titania implants [J]. Int J Nanomed, 2016, 11: 2223–2234. DOI: 10.2147/ijn.S102752.
- [7] Ren X, van der Mei HC, Ren Y, et al. Antimicrobial loading of nanotubular titanium surfaces favoring surface coverage by mammalian cells over bacterial colonization [J]. Mater Sci Eng C, 2021, 123: 112021. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112021.
- [8] 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 Nanomed, 2017, 12: 2995–3007. DOI: 10.2147/ijn.S128775.
- [9] 耿磊, 张国强, 倪明, 等. 载药缓释敷料对兔开放创面愈合的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (24): 2257–2260. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2021.24.11.
Geng L, Zhang GQ, Ni M, et al. Effect of drug loading and sustained release dressings on open wound healing in rabbits [J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29 (24): 2257–2260. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2021.24.11.
- [10] Danai L, Rolband LA, Perdomo VA, et al. Optical, structural and antibacterial properties of silver nanoparticles and DNA–templated silver nanoclusters [J]. Nanomedicine (Lond), 2023, 18 (9): 769–782. DOI: 10.2217/nmm–2023–0082.
- [11] Durdu S, Yalçın E, Altinkök A, et al. Characterization and investigation of electrochemical and biological properties of antibacterial silver nanoparticle–deposited tio₂ nanotube array surfaces [J]. Sci Rep, 2023, 13 (1): 4699. DOI: 10.1038/s41598–023–31937–6.
- [12] Okaiyeto K, Gigliobianco MR, Di Martino P. Biogenic zinc oxide nanoparticles as a promising antibacterial agent: Synthesis and characterization [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (17): 9500. DOI: 10.3390/ijms25179500.
- [13] Wen Z, Shi X, Li X, et al. Mesoporous tio₂ coatings regulate zno nanoparticle loading and zn²⁺ release on titanium dental implants for sustained osteogenic and antibacterial activity [J]. ACS Appl Mater Interf, 2023, 15 (12): 15235–15249. DOI: 10.1021/acsami.3c00812.
- [14] Ning W, Luo X, Zhang Y, et al. Broad–spectrum nano–bactericide utilizing antimicrobial peptides and bimetallic cu–ag nanoparticles anchored onto multiwalled carbon nanotubes for sustained protection against persistent bacterial pathogens in crops [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 265 (Pt 2): 131042. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131042.
- [15] Gao H, Jiang N, Niu Q, et al. Biocompatible nanostructured silver–incorporated implant surfaces show effective antibacterial, osteogenic, and anti–inflammatory effects in vitro and in rat model [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 18: 7359–7378. DOI: 10.2147/ijn.S435415.
- [16] Sreya PV, Mathew AM, Chukwuike VI, et al. Zinc oxide decorated titania nanostructured layer over ti metal as a biocompatible and antimicrobial surface for biomedical application [J]. Surf Interf, 2022, 33: 102275. DOI: 10.1016/j.surfint.2022.102275.
- [17] Li Y, Lu Y, Qiu B, et al. Copper–containing titanium alloys promote angiogenesis in irradiated bone through releasing copper ions and regulating immune microenvironment [J]. Biomater Adv, 2022, 139: 213010. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213010.
- [18] Wu Y, Shi X, Wang J, et al. A surface metal ion–modified 3d–printed ti–6al–4v implant with direct and immunoregulatory antibacterial and osteogenic activity [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1142264. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1142264.
- [19] Wang B, Wu Z, Wang S, et al. Mg/cu–doped tio₂ nanotube array: A novel dual–function system with self–antibacterial activity and excellent cell compatibility [J]. Mater Sci Engin C, 2021, 128: 112322. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112322.
- [20] Huang L, Chen J, Li X, et al. Polymethacrylic acid encapsulated tio₂ nanotubes for sustained drug release and enhanced antibacterial activities [J]. New J Chem, 2019, 43 (4): 1827–1837. DOI: 10.1039/c8nj04568b.
- [21] Rahnamaee SY, Dehnavi SM, Bagheri R, et al. Boosting bone cell growth using nanofibrous carboxymethylated cellulose and chitosan on titanium dioxide nanotube array with dual surface charges

- as a novel multifunctional bioimplant surface [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 228: 570–581. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.159.
- [22] 常正奇, 陈宇, 康健, 等. 抗感染骨科内置入材料的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (22): 2063–2066. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2019.22.11.
- Chang ZQ, Chen Y, Kang J, et al. Research advance in anti-infection materials in orthopedic field [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2019, 27 (22): 2063–2066. DOI: 10.3977/j.issn.1005–8478.2019.22.11.
- [23] López-Maldonado EA, Mavacai M, Dan S, et al. Diverse applications of versatile quaternized chitosan salts: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 281 (Pt 3): 136276. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.136276.
- [24] Asadi S, Mortezaagholi B, Hadizadeh A, et al. Ciprofloxacin-loaded titanium nanotubes coated with chitosan: A promising formulation with sustained release and enhanced antibacterial properties [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (7): 1359. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071359.
- [25] Shaygani H, Seifi S, Shamloo A, et al. Novel bilayer coating on gentamicin-loaded titanium nanotube for orthopedic implants applications [J]. *Int J Pharm*, 2023, 636: 122764. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122764.
- [26] Kauser A, Parisini E, Suarato G, et al. Light-based anti-biofilm and antibacterial strategies [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (8): 2106. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082106.
- [27] Yu H, Xu X, Xie Z, et al. High-efficiency near-infrared light responsive antibacterial system for synergistic ablation of bacteria and biofilm [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2022, 14 (32): 36947–36956. DOI: 10.1021/acsami.2c08406.
- [28] Ren X, Gao R, van der Mei HC, et al. Eradicating infecting bacteria while maintaining tissue integration on photothermal nanoparticle-coated titanium surfaces [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (31): 34610–34619. DOI: 10.1021/acsami.0c08592.
- [29] Guo S, Gu D, Yang Y, et al. Near-infrared photodynamic and photothermal co-therapy based on organic small molecular dyes [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21 (1): 348. DOI: 10.1186/s12951-023-02111-x.
- [30] Zhang G, Yang Y, Shi J, et al. Near-infrared light ii-assisted rapid biofilm elimination platform for bone implants at mild temperature [J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120634. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120634.
- [31] Xu J, Zhou X, Gao Z, et al. Visible-light-triggered drug release from tio2 nanotube arrays: A controllable antibacterial platform [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 55 (2): 593–597. DOI: 10.1002/anie.201508710.
- [32] Han J, Ma Q, An Y, et al. The current status of stimuli-responsive nanotechnologies on orthopedic titanium implant surfaces [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21 (1): 277. DOI: 10.1186/s12951-023-02017-8.
- [33] Yao X, Zhao Y, Hou W, et al. Multifunctional magnetocaloric bone cement with a time-varying alkaline microenvironment for sequential bacterial inhibition, angiogenesis and osteogenesis [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11 (39): 9532–9544. DOI: 10.1039/d3tb01533e.
- [34] Aw MS, Addai-Mensah J, Losic D. Magnetic-responsive delivery of drug-carriers using titania nanotube arrays [J]. *J Mater Chem*, 2012, 22 (14): 6561–6563. DOI: 10.1039/c2jm16819g.
- [35] Yang Y, Ren S, Zhang X, et al. Safety and efficacy of Plga (Ag-Fe3o4)-coated dental implants in inhibiting bacteria adherence and osteogenic inducement under a magnetic field [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 3751–3762. DOI: 10.2147/ijn.S159860.
- [36] Yu Y, Ran Q, Shen X, et al. Enzyme responsive titanium substrates with antibacterial property and osteo/angio-genic differentiation potentials [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 185: 110592. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110592.
- [37] Kaplan JB, Horswill AR. Micrococcal nuclease regulates biofilm formation and dispersal in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 [J]. *mSphere*, 2024, 9 (5): e0012624. DOI: 10.1128/mSphere.00126-24.
- [38] Zhou Q, Si Z, Wang K, et al. Enzyme-triggered smart antimicrobial drug release systems against bacterial infections [J]. *J Controll Release*, 2022, 352: 507–526. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.10.038.
- [39] Yuan Z, Huang S, Lan S, et al. Surface engineering of titanium implants with enzyme-triggered antibacterial properties and enhanced osseointegration in vivo [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6 (48): 8090–8104. DOI: 10.1039/c8tb01918e.
- [40] Haidari H, Vasilev K, Cowin AJ, et al. Bacteria-activated dual pH- and temperature-responsive hydrogel for targeted elimination of infection and improved wound healing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14 (46): 51744–51762. DOI: 10.1021/acsami.2c15659.
- [41] Tao B, Deng Y, Song L, et al. Bmp2-loaded titania nanotubes coating with pH-responsive multilayers for bacterial infections inhibition and osteogenic activity improvement [J]. *Colloid Surface B Biointerfaces*, 2019, 177: 242–252. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.02.014.

(收稿:2024-11-21 修回:2025-02-27)

(同行评议专家:陶海荣,陈威,袁振,王昌耀)

(本文编辑:宁桦)