·生物材料专栏·综述·

细胞外囊泡功能化生物材料在种植体周炎防治中的应用研究进展

马国文[1] 柳燕如[2] 田蓓敏[3] 鞠骏[4] 田义[3] 张曦予[3] 陈发明[3] 王嘉[3]
[1]空军军医大学基础医学院,西安 710032;[2]口颌系统重建与再生全国重点实验室,口腔疾病国家临床医学研究中心,陕西省口腔医学重点实验室,空军军医大学口腔医院口腔材料学教研室,西安 710032;[3]口颌系统重建与再生全国重点实验室,口腔疾病国家临床医学研究中心,陕西省口腔疾病国际联合研究中心,空军军医大学口腔医院牙周病科,西安 710032;[4]解放军总医院第六医学中心,北京 100048
通信作者:王嘉,Email:twee301415@aliyun.com

【摘要】 种植体周炎是导致种植修复失败的主要原因,常规治疗方法面临清创不彻底、药物浓度低和骨再生能力不足等局限。细胞外囊泡(EV)作为细胞分泌的膜包被结构,在调控炎症、促进组织再生和靶向治疗方面展现出潜力,但其天然形式存在靶向性不足、体内清除迅速等问题。将EV与生物材料功能化结合,可实现局部缓释、增强稳定性,发挥支架材料对骨再生的促进作用。本文系统总结了EV功能化生物材料的设计策略和工程化EV在种植体周炎防治中的应用研究进展,以期为种植体周炎的精准防治提供新型工程化策略和理论依据。

【关键词】 种植体周炎; 细胞外囊泡; 生物材料; 成骨分化; 精准治疗; 工程化改造; 免疫调控

基金项目:国家自然科学基金(82101049);陕西省重点研发计划(2026SF-YBXM-654);空军军医大学第三附属医院临床新技术项目(LX2025-505)

引用著录格式:马国文,柳燕如,田蓓敏,等. 细胞外囊泡功能化生物材料在种植体周炎防治中的应用研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2026,20(4):311-318.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.008

Progress on the application of extracellular vesicle-functionalized biomaterials in the prevention and treatment of peri-implantitis

Ma Guowen[1], Liu Yanru[2], Tian Beimin[3], Ju Jun[4], Tian Yi[3], Zhang Xiyu[3], Chen Faming[3], Wang Jia[3]
[1]School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; [2]State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shaanxi Key Laboratory of Stomatology, Department of Dental Materials, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; [3]State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shaanxi International Joint Research Center for Oral Diseases, Department of Periodontology, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; [4]The Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China
Corresponding author: Wang Jia, Email: twee301415@aliyun.com

【Abstract】 Peri-implantitis is a major cause of implant failure, and conventional treatments are limited by incomplete debridement, insufficient drug concentration, and poor bone regeneration capacity. Extracellular vesicles (EVs), as membrane-enclosed structures secreted by cells, show promise in regulating inflammation, promoting tissue regeneration, and enabling targeted therapy. However, natural EVs suffer from insufficient targeting and rapid clearance *in vivo*. The functional combination of EVs with biomaterials enables local sustained release, enhanced stability, and synergistic promotion of bone regeneration together with scaffold materials. This article reviews the construction strategies for EV-functionalized biomaterials and the research progress on the application of engineered EVs in the prevention and treatment of peri-implantitis, aiming to provide novel engineering strategies and theoretical foundations for the precise management of peri-implantitis.

【Key words】 Peri-implantitis; Extracellular vesicles; Biomaterials; Osteogenic differentiation; Precision therapy; Engineering modification; Immunomodulation

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82101049); Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2026SF-YBXM-654); Clinical Innovation Project of School of Stomatology, The Fourth Military Medical University (LX2025-505)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.008

种植体周炎是以种植体周围软组织炎症和进行性骨吸收为特征的感染性疾病,是种植修复失败的主要原因[1]。随

着种植修复数量逐年增加,种植体周炎的发病率亦呈上升趋势,已成为临床亟待解决的关键问题。流行病学数据显示,种植体周黏膜炎的患病率为19%~65%,种植体周炎的患病率为1%~47%[2]。种植体周炎的发病机制复杂,涉及病原微生物与宿主免疫系统之间的动态相互作用[3]。其中菌斑生物膜是其始动因素,过度或失调的免疫反应则进一步加剧组织破坏。当前常规治疗方法主要包括机械清创、药物治疗和手术治疗等。然而,机械清创难以彻底清除种植体表面及其周围组织中的细菌生物膜[4];全身或局部药物治疗难以维持有效药物浓度,且长期使用抗生素易引起药物不良反应和耐药菌产生等问题[5];对于中重度种植体周炎患者,常需手术治疗,但术后骨再生能力往往有限,难以满足骨缺损修复的临床需求[6]。因此,探索具备抗炎、免疫调节和促成骨作用的新型治疗策略具有重要的临床意义。

细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)是细胞释放至胞外环境中的膜包被颗粒,根据其来源和粒径可进一步分为微囊泡、外泌体和凋亡小体。EV可携带核酸、蛋白质和脂类等多种生物活性分子,介导细胞间通讯,发挥调控炎症反应和促进骨再生等作用[7-9],因此在种植体周炎的防治中具有广阔的应用前景。然而,天然EV在体内易被单核吞噬细胞系统快速捕获和清除,导致其浓度不足以产生持续的治疗效果。其次,天然EV缺乏特异性靶向能力,难以精准递送至种植体周炎症区域,利用效率低。此外,天然EV的产量和内容物装载效率有限,难以实现治疗性分子的高效负载,且不同批次间的EV在粒径、内容物和功能方面存在差异,难以满足临床治疗对标准化和可重复性的要求。为克服上述瓶颈,研究者将工程化改造策略引入EV的制备和应用中,通过对供体细胞进行预处理、对EV膜表面进行靶向修饰或装载外源性药物分子,增强EV的靶向性、延长其体内循环时间并提高功能性分子的负载效率[10]。在此基础上,进一步将工程化EV与功能化生物材料相结合,利用生物材料为细胞生长和组织再生提供适宜的微环境[11]。与天然EV相比,复合多功能EV可延长作用时间,提升靶向递送效率,还可通过材料的刺激响应性设计实现EV及其内容物的释放。基于此,本文将围绕EV功能化生物材料的设计策略和工程化EV在种植体周炎防治中的应用研究进展展开论述,并总结当前面临的挑战,以期为种植体周炎的精准治疗提供理论依据和新方向。

一、工程化细胞外囊泡生物材料的设计策略

1. 供体细胞预处理:对供体细胞进行预处理是提高EV产量和生物活性的重要方法,常见的预处理方法主要有炎性因子刺激、低氧和三维培养。研究发现肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)刺激不仅能促进外泌体分泌,还可增强其炎症调控作用[12]。炎性因子刺激可诱导供体细胞产生具有免疫调节活性的EV,更适合用于种植体周炎症控制。脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)预处理可增强间充质干细胞(marrow mesenchymal stem cell,MSC)的旁分泌效应,使其产生具有炎症调节能力的外泌体。有学者阐明了其增强EV免疫调节功能的分子机制,发现LPS预处理的MSC产生富含let-7b的外泌体,靶向抑制巨噬细胞Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4),进而调控下游核转录因子κB/信号转导和转录激活因子3/蛋白激酶B(nuclear factor kappa-B/signal transducer and activator of transcription 3/protein kinase B,NF-κB/STAT3/AKT)信号通路,促进巨噬细胞向M2型极化,缓解炎症[13]。此外,改变细胞培养环境也可提高EV的产量和治疗效果。例如,低氧可促进MSC增殖和EV释放,并提高其促血管生成能力[14]。低氧预处理的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymalstem cell,BMSC)来源EV可促进血管生成,为种植体周成骨提供营养支持[15],该方法尤适用于伴有血供不足的骨缺损修复。三维培养能够更好地模拟体内细胞微环境,可诱导供体细胞产生接近生理状态的EV[16]。此外,物理刺激常用于定向调控EV的内容物装载和功能表达,机械拉伸、流体剪切力可通过模拟体内力学微环境,影响供体细胞EV的分泌和功能[17];低强度脉冲超声、脉冲电磁场等物理干预也被证实可增强EV活性和免疫调节能力[18]。总体而言,供体细胞预处理是从源头优化EV功能的重要策略,其方法多样,可单独或联合使用实现EV定制化。

2. 膜表面修饰:为增强EV的靶向能力,可采用靶向配体或肽进行功能修饰,使其能够精准递送至目标细胞或组织。根据修饰策略的作用方式,有研究聚焦于增强EV对特定细胞的靶向亲和力。例如,将E7肽与胆固醇偶联后插入外泌体膜,可增强外泌体对BMSC的靶向性,且不破坏外泌体的膜完整性[19]。有学者基于pRNA三叉连接结构设计了适配体纳米颗粒,通过胆固醇将其锚定于外泌体膜表面,增强了外泌体对BMSC的靶向亲和力;在此基础上,将工程化外泌体共价连接至仿生骨膜,进一步促进其骨再生潜力[20]。还有研究将EV锚定于种植体材料表面,以实现局部持续释放。如Li等[21]将钛结合肽与识别外泌体表面CD63的CP05肽相融合,实现了外泌体在钛种植体表面的富集,从而促进BMSC增殖和成骨基因表达。Chen等[22]将二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-生物素插入EV膜实现生物素化,然后通过生物素-链霉亲和素将EV稳定锚定于钛表面,增强了钛种植体骨诱导活性。该方法将EV固定在种植体表面,实现了治疗分子的局部缓释,更适合与种植体直接结合的骨界面微环境。需要注意的是,膜表面修饰可能改变EV的膜流动性或影响其与靶细胞相互作用,因此在选择修饰策略时需权衡靶向性和生物活性之间的平衡。此外,不同修饰方法在操作简便性、修饰稳定性和对EV膜完整性的影响等方面各有优劣,未来应根据具体的治疗场景和种植体材料特性,优选膜表面修饰方法。

3. 药物装载:EV作为天然生物载体,可装载mRNA、miRNA、蛋白质和小分子化合物等药物分子增强其治疗效果。根据药物来源和装载方式的不同,主要分为供体细胞工程化改造和内源性EV内容调控2种设计方法。第一种设计通过基因工程技术修饰供体细胞,使其分泌携带治疗性分子的EV。例如,有学者采用脂质体转染法使BMSC过表达miR-181b,获取富含该miRNA的外泌体,从而调控巨噬细胞极化,促进骨结合[23]。类似地,Yang等[19]通过共转染骨形态

生成蛋白2(bone morphogenetic protein 2,BMP2)和多聚腺苷酸结合蛋白相互作用蛋白2[poly(A) binding protein interacting protein 2,Paip2]质粒,提高外泌体中BMP2的装载量,增强BMSC的迁移和成骨分化能力,并减少溶酶体捕获,促进种植体骨结合。但是这种设计需引入和表达外源基因,操作流程复杂,且改造供体细胞可能影响其自身的生物学特性,因此在转化应用中需考虑其安全性和可控性。第二种设计则通过材料表面特性影响细胞分泌EV的分子组成,调控EV的天然产生过程。例如,Ⅰ型胶原蛋白修饰的种植体表面纳米结构可促进巨噬细胞向M2型极化,降低其外泌体中CC趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2,CCL2)的负载水平,减少CCL2/C-C趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor 2,CCR2)轴介导的整合素β1降解,进而缓解炎症对外泌体修复功能的抑制作用[24]。调控内源性EV的分子组成可间接影响组织修复,为种植体表面设计提供了新思路。该方法操作简便且生物安全性更高,但装载内容受限于细胞自身分泌谱。综合比较两种设计,前者强调外源性引入治疗分子,适用于明确靶点的定向干预和高效递送;后者则利用宿主自身的免疫-材料界面响应,实现内源性EV的内容重塑,生物相容性更佳,适合长期、温和的微环境调控。可根据具体的治疗目标,将供体细胞工程化改造与材料表面调控相结合,以实现优势互补。但无论采用何种方法,均需综合考虑装载效率、负载分子在EV内的稳定性和释放后能否保持生物活性等问题。此外,电穿孔、超声处理和共孵育等不同装载方法在效率、对EV膜完整性的影响和适用分子类型方面各具优劣,应根据目标分子的理化性质和治疗靶点进行合理选择。

4. 复合支架材料:将工程化EV与支架材料复合,既能实现EV的局部缓释,又可借助支架材料的成骨活性提升骨再生效果。目前常用的支架材料主要包括陶瓷、水凝胶和纳米纤维等。陶瓷类支架具有良好的骨传导性和机械强度,其多级微孔结构可通过物理吸附或表面电荷作用实现EV的负载和缓释。Maevskaia等[25]发现,3D打印陶瓷支架的微孔结构可调控外泌体释放动力学,为BMSC的成骨分化提供适宜微环境。羟基磷灰石涂层多孔钛合金支架可结合外泌体并维持其生物活性,促进细胞黏附、增殖和成骨分化[26]。但是,陶瓷类支架脆性较大、柔韧性不足,在复杂力学环境下的应用受限。水凝胶类支架具有良好的可注射性和生物相容性,水凝胶的靶向修饰和刺激响应设计为EV的精准递送提供了新思路。Wang等[27]利用酰肼和邻苯二酚基团修饰透明质酸制备了水凝胶载体,该水凝胶可将EV锚定于骨缺损部位,对酸性pH值和透明质酸酶等炎症信号产生响应性释放,提高了治疗精准性。Xiang等[28]将骨靶向肽DSS6修饰于甲基丙烯酸化水凝胶,使其具备靶向骨缺损部位的能力,可提高局部外泌体浓度,促进骨再生。但水凝胶力学强度不足,其机械性能有待进一步提升。纳米纤维类支架在模拟天然细胞外基质结构和引导细胞行为方面具有优势。静电纺丝技术能够在纳米尺度上调控纤维直径和排列,广泛用于药物递送系统的构建[29-30]。Wang等[31]将聚乳酸与聚甲基丙烯酸月桂酯混合,通过静电纺丝在钛种植体表面形成纳米纤维膜,不仅实现外泌体的局部缓释,还为细胞黏附和生长提供了仿生三维支架环境,并使种植体表面具备免疫调节功能。聚乳酸/聚乙二醇纤维涂层具有相似的生物学功能,表明该方法具有较好的适用性[32]。Wen等[20]采用同轴电纺技术制备了以聚己内酯为核、脱细胞骨膜细胞外基质为壳的仿生骨膜,该结构不仅模拟了天然骨膜的纤维排列和生物活性微环境,还通过共价键修饰实现了外泌体负载和缓释,促进血管生成和组织修复。但是静电纺丝支架规模化生产仍面临技术挑战。整体而言,不同类型的支架材料各有优劣,应根据骨缺损的具体形态、力学环境和治疗目标选择支架材料,以实现EV的最佳治疗效果。

5. 人工细胞外囊泡:天然EV在产量、纯度和批次一致性上的不足,制约了其临床转化。借助仿生设计和合成生物学制备的人工EV,可控性更强、工程化潜力更大,是突破这一瓶颈的关键方向。目前,人工EV的设计策略主要包括对天然EV进行表面修饰和制备EV模拟物等。将天然EV与无机功能材料复合,可增强其结构稳定性和功能活性。例如,Wu等[33]构建了磷酸钙纳米颗粒固定的M2型巨噬细胞来源EV杂合体,磷酸钙外壳可为EV提供物理保护并减少EV聚集,同时在炎症诱导的酸性条件下实现响应性降解,释放具有成骨活性的钙/磷离子。EV模拟物通过物理挤压或膜挤出等方法制备,可获得与天然EV结构和功能相似的囊泡,有效解决天然EV产量低、制备周期长的难题。Zhou等[34]制备的BMSC来源外泌体模拟物,不仅保留了天然外泌体的形态和膜蛋白组成,还具有成骨分化和免疫调节作用;其表面涂覆的单宁酸/Fe^{3+}配位网络进一步增强了抗氧化和抗菌性能,体内实验证实该模拟物可抑制炎症并促进骨再生。EV模拟物可规模化制备,同时保留天然EV的关键功能成分。然而,制备过程可能影响膜蛋白天然构象和脂质组成,如何优化工艺以最大程度保留功能活性仍是亟待解决的问题。未来需在仿生设计精准性和制备工艺标准化等方面突破,推动人工EV从实验室走向临床应用。

二、工程化细胞外囊泡在种植体周炎防治中作用

1. 抑制细菌生物膜:细菌生物膜是种植体周炎的始动因素[35]。工程化EV可通过清除病原菌、破坏生物膜恢复微生态平衡,阻断炎症启动。研究者采用LPS预处理策略,发现其可增强牙囊细胞来源EV清除牙龈卟啉单胞菌和抑制生物膜形成的能力[36]。尽管如此,天然EV抗菌谱较窄,难以应对复杂的多菌种感染。联合外源性物理或化学抗菌机制,有望拓宽其抗菌谱并增强抗菌效果。例如,种植体表面的益生菌囊泡复合涂层经超声激活后,可产生活性氧、干扰细菌三羧酸循环、诱导铜死亡样细胞死亡,发挥抑菌作用[37]。该策略将超声响应性与EV递送相结合,兼具时空可控和低耐药优势,但临床便利性不足。为进一步增强抗菌效果,EV常与支架材料联合使用。例如,负载外泌体和抗菌肽MP196的甲基丙烯酰化明胶水凝胶可显著抑制多种致病菌生长[38]。类似地,小肠黏膜下层(small intestinal submucosa,SIS)/羟基磷灰

石(hydroxyapatite,HA)复合材料通过负载抗菌肽GL13K和BMSC来源外泌体,对多种病原菌具有抑制作用,且生物相容性良好[39]。此外,Su等[40]将脐带MSC来源外泌体包载于甲基丙烯酰化壳聚糖水凝胶中,涂覆于钛表面的金属酚网络上,制备了pH响应性复合涂层;在酸性环境中,水凝胶降解同时金属酚网络解离,实现Ga^{3+}缓释,竞争性抑制细菌铁代谢发挥抗菌效应。该方法展示了智能响应材料在种植体周炎治疗中的潜力,实现了抗菌剂和EV的释放,但材料降解与EV释放的动力学匹配尚待优化。后续研究需进一步阐明EV的抗菌机制,并开发针对多菌种生物膜的清除方案。

2. 免疫调控:持续性炎症可导致种植体周围骨吸收和软组织破坏,最终引发种植体松动乃至失败。工程化EV因其天然的递送特性和免疫调节潜力,成为调控种植体周免疫微环境的重要工具。不同细胞来源EV的免疫学特征具有显著差异,主要受供体细胞类型、组织来源和培养条件的影响[41]。MSC是目前研究最为广泛的EV来源,其EV在免疫调节和组织修复方面表现出色。但不同组织来源MSC的EV亦各有侧重,如骨髓来源EV倾向于抑制炎症反应并促进组织再生,脂肪来源EV则有利于促进血管生成和组织修复。例如,脂肪干细胞来源的外泌体富含miR-451a,可通过靶向抑制巨噬细胞迁移抑制因子,促进巨噬细胞向M2型极化,改善骨缺损区域的炎性微环境[42]。相较于细胞治疗,EV免疫原性更低、易于保存和运输,且脂肪组织获取便捷、供区损伤小,具有较高的临床转化可行性。负载于静电纺丝纤维膜中的人脱落乳牙干细胞来源外泌体,可通过上调抗炎基因、下调促炎基因,诱导巨噬细胞向M2型极化[31]。值得注意的是,非干细胞来源的EV同样具有免疫调节作用,拓宽了EV来源的选择范围。例如,装载于钛种植体纳米管上的牙龈成纤维细胞来源微囊泡,可抑制角质形成细胞中炎症相关基因的表达[43]。预处理和工程化改造可进一步增强EV的免疫调节能力。经TNF-α刺激的牙龈MSC外泌体,可促进CD73表达,诱导M2型巨噬细胞极化,减轻炎性浸润[12]。类似地,经聚多巴胺涂层修饰于钛表面的M2巨噬细胞来源EV富含miR-23a-3p,该miRNA通过靶向NEK7抑制NLRP3炎症小体活化,减少白细胞介素1β(interleukin-1,IL-1β)等促炎因子释放,促使M1向M2表型极化,尤其适用于糖尿病等慢性炎症状态下的种植体骨结合[44]。富含miR-181b的外泌体与水凝胶复合涂覆于多孔钛合金表面后,可通过调控蛋白激酶Cδ型(protein kinase C delta,PRKCD)/AKT促进巨噬细胞向M2型极化[23]。施万细胞来源的外泌体可携带miR-15b-5p,通过抑制硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein,TXNIP)表达减轻氧化应激水平[45]。在种植体表面EV功能化涂层方面,通过构建功能性涂层并物理吸附或化学偶联EV,可显著改善种植体表面亲水性、维持EV生物活性,并实现局部免疫调控。在喷砂酸蚀处理的钛表面涂覆贻贝黏附蛋白,其邻苯二酚基团与钛表面形成共价键,同时与外泌体膜相互作用,实现外泌体的均匀分布和稳定释放,显著提高局部递送效率[19]。未来需进一步阐明EV免疫调控的分子机制,并解决不同来源EV的差异性、标准化制备和长期安全性等关键问题,以推动其临床转化。需要说明的是,上述部分研究证据来源于牙周炎模型或牙周组织细胞,而非直接针对种植体周炎。种植体周炎与牙周炎在微生物群落构成、宿主免疫应答强度和组织解剖结构等方面存在差异,但两者在病理机制上高度相似。因此,牙周炎领域的EV调控证据对种植体周炎具有重要的参考价值,但需在种植体周炎动物模型和临床样本中进一步验证上述发现的特异性。

3. 促进成骨和抑制破骨:种植体植入后的骨结合质量取决于成骨与破骨之间的动态平衡。EV可递送促成骨活性分子、调控破骨分化信号,在促进新骨形成的同时抑制过度骨吸收,为恢复种植体周骨稳态提供重要调控手段。

在促成骨方面,多种细胞来源的EV已被证实具有积极作用。牙周膜干细胞来源外泌体可调控miRNA并激活关键信号通路促进成骨分化,还可通过白细胞介素6/Janus激酶2/信号转导及转录激活因子3(interleukin-6/janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3,IL-6/JAK2/STAT3)和17型辅助性T细胞/调节性T细胞/miR-155-5p/沉默信息调节因子1(T helper 17 cell/regulatory T cell/miR-155-5p/sirtuin 1,Th17/Treg/miR-155-5p/SIRT1)等通路调节促炎因子表达,为成骨创造有利条件[46]。巨噬细胞来源外泌体可激活p38/丝裂原活化蛋白激酶(p38/MAPK)通路,降低TNF-α对成骨的抑制作用[47]。不同极化状态的EV作用具有差异,M1型通过miR-155负向调控BMP信号抑制成骨,M2型通过miR-378a正向调节BMP2通路[48],提示M1/M2来源EV的平衡可能是决定骨结合质量的关键。此外,树突状细胞来源外泌体可通过携带的miR-335,抑制Hippo通路促进BMSC成骨分化[49];钛种植体激活的中性粒细胞凋亡后释放EV,也可促进成骨[50]。血管新生是骨再生过程中不可或缺的环节,新生血管不仅为成骨细胞提供氧气和营养物质,还为骨缺损区域的代谢物清除和细胞迁移提供通道[51]。MSC来源的EV可携带特定miRNA促进内皮细胞增殖、迁移和管状结构形成,从而发挥促血管生成作用[52]。在种植体周骨缺损修复中,将具有促血管生成活性的工程化EV与支架材料复合,可在促进成骨的同时建立功能性血管网络,提高骨再生质量和修复效率。值得注意的是,种植体表面理化特征也可影响内源性EV的分泌行为,间接参与成骨调控。研究表明,微纳米复合分级钛表面可促进外泌体分泌,进而增强骨结合[53];其微纳米形貌可显著上调外泌体分泌相关基因*RAB27B*和*SMPD3*的表达[54]。功能化二氧化钛(titanium dioxide,TiO_2)纳米孔可模拟天然细胞外基质,吸附并缓释EV,促进种植体骨结合和软组织愈合[55]。在EV工程化改造方面,将BMP2刺激的巨噬细胞外泌体整合至TiO_2纳米管中,可避免直接使用BMP2蛋白所致的异位骨形成风险,同时减少全身不良反应,实现靶向骨再生[56]。然而,EV的成骨效应在不同实验条件下存在差异,需审慎评估。例如,80~100 nm的TiO_2纳米形貌在体外可促进BMSC成骨分化,但在体内却诱导外泌体促进M1型巨噬细胞极化,引发炎症浸润,抑制骨结合[57]。提示

体外实验结果不能简单外推至体内复杂环境,种植体表面形貌的设计需要综合考虑其对成骨细胞和免疫细胞的影响,在促进成骨的同时避免诱发局部炎症。

在抑制破骨方面,近年来研究揭示了外泌体中环状RNA的甲基化修饰在破骨调控中的重要作用。种植体植入后机械张力刺激可上调成骨细胞来源外泌体中circ_0008542的表达,该circRNA通过竞争性结合miR-185-5p,解除其对RANK的抑制,从而激活破骨细胞分化信号通路。应用RNA去甲基化酶AlkB同源物5(AlkB homolog 5,ALKBH5)可降低circ_0008542的m^6A甲基化水平,削弱其促破骨能力,从而减少种植体周围骨吸收[58]。这一发现从表观转录组学层面拓展了EV调控破骨分化的认知,也为靶向干预种植体周骨吸收提供了新的分子靶点。此外,种植体表面通过微弧氧化制备的锌涂层可持续释放锌离子,刺激衰老BMSC释放携带miR-146b-5p的外泌体。该外泌体被破骨前体细胞内化后,释放miR-146b-5p靶向抑制磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基β(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta,PIK3CB),激活AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路,下调抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase,*TRAP*)、降钙素受体(calcitonin receptor,*CTR*)和组织蛋白酶K(cathepsin K,*CTSK*)等破骨相关基因表达,从而抑制破骨细胞分化、减少骨吸收[59]。种植体周炎微环境中氧化应激水平升高,活性氧过度产生可直接损伤成骨细胞并促进破骨分化,加剧骨吸收。EV携带的抗氧化分子在缓解组织氧化损伤中发挥重要作用。如MSC来源的EV可通过激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1,Nrf2/HO-1)通路发挥抗氧化效应[60],其携带的miR-100-5p可靶向NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4,NOX4)降低活性氧水平[61]。因此,将抗氧化功能纳入EV功能化生物材料设计,有望减轻氧化损伤对骨结合的负面影响,为骨质疏松症等全身性骨代谢异常患者的种植治疗提供具有转化潜力的解决方案。

目前,工程化EV促进成骨、抑制破骨的具体机制尚不完全明确。针对炎症性、糖尿病性和骨质疏松性等不同病因,应依据其病理特征选择适宜的EV来源和工程化修饰方法,以实现个体化精准治疗。未来需深入揭示EV在各类骨代谢疾病背景下的信号通路调控差异,同时加快建立标准化制备工艺以推动其临床转化和应用。

4. 调控细胞程序性死亡:程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD)是受基因精密调控的生理过程,对维持组织稳态至关重要。在种植体骨结合过程中,PCD失调可导致过度炎症、组织降解和再生障碍。工程化EV具备调节细胞自噬、凋亡的能力,为恢复种植体周组织稳态提供了新的干预手段。自噬作为一种细胞自我保护机制,在应激条件下可清除受损细胞器、维持细胞代谢稳态。BMP2刺激的巨噬细胞来源外泌体被BMSC摄取后,可通过自噬相关蛋白7(autophagy related 7,ATG7)通路激活细胞自噬,促进种植体骨结合[56],提示自噬通路的调控可能是工程化EV促进骨再生的关键靶点之一。与自噬侧重细胞保护不同,凋亡主要用于清除过度活化的炎症细胞,降低组织损伤。负载凋亡中性粒细胞来源外泌体的甲基丙烯酰化明胶水凝胶可降低线粒体膜电位、诱导BCL2相关X蛋白/BCL2拮抗剂/杀伤因子(BCL2-associated X protein/BCL2-antagonist/killer,Bax/Bak)介导的线粒体外膜透化和激活半胱氨酸蛋白酶3(cysteine-aspartic protease 3,Caspase-3),促进中性粒细胞凋亡,降低其过度活化所致的组织损伤;同时增强巨噬细胞吞噬作用,加速凋亡中性粒细胞的清除,减轻炎症并抑制骨丧失[38]。该方法通过外源性补充凋亡中性粒细胞来源EV,主动诱导炎症细胞的PCD。值得关注的是,种植体材料本身也可通过内源性机制调控PCD。研究发现,钛种植体可激活NF-κB信号,促进中性粒细胞释放趋化因子以吸引MSC,同时启动Fas受体/Fas配体(FAS/FASL)介导的外源性凋亡通路诱导中性粒细胞凋亡;而凋亡中性粒细胞释放的EV又可进一步促进MSC成骨分化[50]。这一发现揭示了种植体材料主动调控宿主细胞PCD、参与组织愈合的功能。通过对EV进行工程化改造,可使其携带促凋亡或抗凋亡分子,实现调节目标细胞命运的目的。目前,针对EV调控PCD治疗种植体周炎的研究仍处于起步阶段,多数证据来自体外实验或动物模型,缺乏系统的体内验证和临床转化数据。此外,PCD各通路间存在复杂的调控网络,干预单一靶点可能引发代偿性通路激活,削弱治疗效果[62]。未来应深入解析EV调控不同PCD的分子机制,明确其在种植体周炎不同病理阶段的作用规律,并在此基础上探索分阶段、多靶点的联合调控策略。

5. 早期诊断:种植体周炎目前缺乏灵敏的早期分子诊断手段,临床上常依赖影像学和临床检查,此时疾病往往已进展至不可逆阶段,导致治疗效果受限。EV携带的蛋白质、核酸等生物信息分子,能够反映来源细胞的病理状态,有望成为种植体周炎的潜在标志物。Chaparro等[63]发现,种植体周龈沟液中EV浓度升高,同时伴随miRNA-21-3p和miRNA-150-5p表达下调,这些变化可能与种植体周炎的发生发展相关,提示上述指标有望作为辅助分子诊断标志物用于早期识别和风险分层。该研究为EV作为种植体周炎无创诊断工具提供了初步证据,但仍存在若干局限性。首先,该研究为横断面设计,仅能反映疾病某一时间点的分子变化,无法确立生物标志物水平变化与种植体周炎发生、发展之间的因果关系。其次,样本量较小,缺乏独立验证队列,其诊断准确性需在更大样本人群中验证。此外,种植体周龈沟液中包含上皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞和细菌等多种细胞来源的EV,不同来源EV携带的分子信息相互混杂,增加了标志物筛选的难度。从临床转化角度看,EV作为诊断标志物尚需解决以下问题:种植体周龈沟液中EV的标准化采集和分离方法尚未建立,不同研究间的操作差异可能导致结果不可比;其次,不同研究中发现的差异表达miRNA缺乏一致性;此外,EV携带分子的变化是否具有疾病特异性仍需验证。未来应开展多中心、大样本、纵向队列研究,追踪种植体周从健康状态到早期炎症再到骨吸收

的完整病程,监测EV及其携带分子的水平,以明确其在早期诊断中的临床应用价值。同时,建立标准化的EV分离和检测流程,推动多种标志物的联合检测方案,提高诊断的敏感性和特异性,为种植体周炎的早诊早治提供有力工具。

三、总结与展望

综上所述,工程化EV在种植体周炎的防治领域展现出广阔的应用前景。本文系统综述了EV的工程化设计策略及其在抑制细菌生物膜、免疫调控、促进成骨和抑制破骨、调控细胞程序性死亡和早期诊断等方面的研究进展。工程化EV的临床转化仍面临多方面的挑战。在规模化生产和质量控制方面,目前EV的分离纯化技术效率低、产量有限,难以满足临床需求。超速离心法操作烦琐、设备昂贵;聚合物沉淀法操作简便,但易共沉淀非EV成分,影响纯度。不同细胞来源和不同培养批次的EV在粒径、内容物和功能方面具有显著的不均一性,增加了质控难度。在种植体周炎的特定解剖和病理环境下,EV面临的挑战更为突出[64]。种植体颈部复杂的螺纹结构和粗糙表面为生物膜附着提供了有利条件,而EV在感染微环境中的稳定性和活性难以保证。此外,种植体周围软组织缺乏天然牙周膜的血管供应和屏障结构,限制了EV通过循环途径到达病灶的效率。目前大部分研究采用局部注射或材料负载的递送方式,但EV在种植体周炎症组织中的分布尚不理想。在生物安全性方面,工程化改造过程中使用的转染试剂和交联剂可能引起细胞毒性,长期安全性尚不明确。异体来源EV可能携带供体表面抗原,重复给药有诱发免疫反应的风险。展望未来,工程化EV的研究应从以下层面突破。在策略层面,应从单一修饰转向系统化的多功能设计,结合靶向修饰、药物装载和微环境响应释放等功能。在递送层面,应重点开发适合种植体周解剖特点的局部递送系统,实现EV在局部炎性微环境中的精准控释。在应用层面,个性化精准治疗理念将进一步融入临床实践,针对不同患者的炎症状态、免疫表型和系统性疾病定制差异化的治疗方案。此外,也应指出目前部分研究证据来源于牙周炎和骨缺损模型,种植体周炎特异性研究尚不充分,未来需加强种植体周炎动物模型和临床样本中的验证。尽管当前面临诸多挑战,但随着研究的深入和技术的进步,工程化EV有望突破现有难题,为实现种植体周炎的精准、安全和高效诊疗提供新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 马国文、柳燕如:文献查阅、文章撰写;田蓓敏:论文审阅和修改、经费支持;鞠骏、田义、张曦予:文献查阅、文章修改;陈发明:论文审阅、经费支持;王嘉:论文选题、文章撰写、经费支持

参 考 文 献

[1] 徐明华,钱印杰,陈龙,等. 种植体周炎诊断的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2024,59(12):1262-1271. DOI:10.3760/cma.j.cn112144-20240525-00218.

[2] Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(S16):S158-S171. DOI:10.1111/jcpe.12334.

[3] 马国文,柳燕如,鞠骏,等. 种植体周软组织关键细胞:稳态维持与炎症发生机制研究进展[J/OL]. 空军军医大学学报,1-13[2026-06-14]. https://link.cnki.net/urlid/61.1526.R.20260113.1606.008.

[4] Nie J, Zhang Q, Zheng H, et al. Pyrosequencing of the subgingival microbiome in peri-implantitis after non-surgical mechanical debridement therapy[J]. J Periodontal Res, 2020, 55(2):238-246. DOI:10.1111/jre.12708.

[5] Riben Grundström C, Lund B, Kämpe J, et al. Systemic antibiotics in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized placebo-controlled trial[J]. J Clin Periodontol, 2024, 51(8):981-996. DOI:10.1111/jcpe.13994.

[6] Ramanauskaite A, Becker K, Cafferata E A, et al. Clinical efficacy of guided bone regeneration in peri-implantitis defects. A network Meta-analysis[J]. Periodontology 2000, 2023, 93(1):236-253. DOI:10.1111/prd.12510.

[7] 刘润园,董明,韩文青,等. 小细胞外囊泡在牙周及牙髓再生中的应用与进展[J]. 中国组织工程研究, 2023,27(1):83-90. DOI:10.12307/2022.972.

[8] 肖优贞,刘富伟,李治冶,等. 间充质干细胞来源外泌体在颞下颌关节骨关节炎治疗中的应用前景[J]. 实用口腔医学杂志, 2025, 41(6):841-847. DOI:10.3969/j.issn.1001-3733.2025.06.020.

[9] 黄欣悦,龚旭,郭维维,等. 外泌体在牙周再生应用的研究进展[J]. 实用口腔医学杂志, 2024,40(1):117-121. DOI:10.3969/j.issn.1001-3733.2024.01.020.

[10] Lai J J, Chau Z L, Chen S Y, et al. Exosome processing and characterization approaches for research and technology development[J]. Adv Sci, 2022, 9(15):e2103222. DOI:10.1002/advs.202103222.

[11] Shi J, Liu Z, Xie J, et al. Engineered extracellular vesicles as multifunctional therapeutics for restoring periodontal homeostasis[J]. Acta Biomater, 2025(210):457-480. DOI:10.1016/j.actbio.2025.11.060.

[12] Nakao Y, Fukuda T, Zhang Q, et al. Exosomes from TNF-α-treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss[J]. Acta Biomater, 2020(122):306-324. DOI:10.1016/j.actbio.2020.12.046.

[13] Ti D, Hao H, Tong C, et al. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b[J]. J Transl Med, 2015,13(1):308. DOI:10.1186/s12967-015-0642-6.

[14] Almeria C, Weiss R, Roy M, et al. Hypoxia conditioned mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles induce increased vascular tube formation *in vitro*[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019(7):292. DOI:10.3389/fbioe.2019.00292.

[15] Cao X M, Wu Y Q, Shen Y Y, et al. Extracellular vesicles from hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cell improve peri-implant osteogenesis under type 2 diabetes condition[J]. J Control Release, 2025,388(Pt 1):114276. DOI:10.1016/j.jconrel.2025.114276.

[16] Kwon S, Shin S, Do M, et al. Engineering approaches for effective therapeutic applications based on extracellular vesicles[J]. J Control Release, 2021(330):15-30. DOI:10.1016/j.jconrel.

2020.11.062.

[17] Seo Y, Kang H, Park J. Shear stress-induced influx of extracellular calcium ions: A pivotal trigger amplifying the production of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles[J]. Nanoscale, 2025, 17(7): 3861-3872. DOI: 10.1039/d4nr01215a.

[18] Wong C J K, Tai Y K, Yap J L Y, et al. Brief exposure to directionally-specific pulsed electromagnetic fields stimulates extracellular vesicle release and is antagonized by streptomycin: A potential regenerative medicine and food industry paradigm[J]. Biomaterials, 2022(287): 121658. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121658.

[19] Yang Z, Dong Y, Dong Z, et al. Targeted delivery of exosomal Bmp2 mRNA via a bioadhesive interface synergistically enhances titanium implant osseointegration[J]. Small, 2025, 21(51): e10386. DOI: 10.1002/smll.202510386.

[20] Wen Z, Li S, Liu Y, et al. An engineered M2 macrophage-derived exosomes-loaded electrospun biomimetic periosteum promotes cell recruitment, immunoregulation, and angiogenesis in bone regeneration[J]. Bioact Mater, 2025(50): 95-115. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.03.027.

[21] Li X, Liu Z, Xu S, et al. A drug delivery system constructed by a fusion peptide capturing exosomes targets to titanium implants accurately resulting the enhancement of osseointegration peri-implant[J]. Biomater Res, 2022, 26(1): 89. DOI: 10.1186/s40824-022-00331-0.

[22] Chen L, Mou S, Li F, et al. Self-assembled human adipose-derived stem cell-derived extracellular vesicle-functionalized biotin-doped polypyrrole titanium with long-term stability and potential osteoinductive ability[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(49): 46183-46196. DOI: 10.1021/acsami.9b17015.

[23] Liu W, Yu M, Chen F, et al. A novel delivery nanobiotechnology: Engineered miR-181b exosomes improved osteointegration by regulating macrophage polarization[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 269. DOI: 10.1186/s12951-021-01015-y.

[24] Zhao Y, Hang R, Li H, et al. Biomaterial surface-mediated macrophages exert immunomodulatory roles by exosomal CCL2-induced membrane integrin β1 trafficking in recipient cells[J]. Adv Sci, 2025, 12(10): e2409809. DOI: 10.1002/advs.202409809.

[25] Maevskaia E, Guerrero J, Ghayor C, et al. Functionalization of ceramic scaffolds with exosomes from bone marrow mesenchymal stromal cells for bone tissue engineering[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3826. DOI: 10.3390/ijms25073826.

[26] Shao H, Zhang Q, Sun M, et al. Effects of hydroxyapatite-coated porous titanium scaffolds functionalized by exosomes on the regeneration and repair of irregular bone[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023(11): 1283811. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1283811.

[27] Wang L, Wei X, He X, et al. Osteoinductive dental pulp stem cell-derived extracellular vesicle-loaded multifunctional hydrogel for bone regeneration[J]. ACS Nano, 2024, 18(12): 8777-8797. DOI: 10.1021/acsnano.3c11542.

[28] Xiang K, Hao M, Zhang Z, et al. Engineering 3D-BMSC exosome-based hydrogels that collaboratively regulate bone microenvironment and promote osteogenesis for enhanced cell-free bone regeneration[J]. Mater Today Bio, 2025(32): 101881. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101881.

[29] 靳瑞,王嘉,孙易初,等. 载二甲双胍中空介孔硅纳米颗粒复合PLGA静电纺丝膜的制备、表征及体外生物学性能评价[J]. 实用口腔医学杂志, 2024, 40(2): 180-186. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3733.2024.02.005.

[30] Jin R, Chen Y, Zhang N, et al. SiO_2 nanoparticle-encapsulated metformin delivered by a poly(lactic-co-glycolic acid)/polycaprolactone electrospun nanofiber membrane promotes cell osteogenesis under high-glucose conditions: *In vitro* and *in vivo* studies[J]. Transl Dent Res, 2025, 1(1): 100007. DOI: 10.1016/j.tdr.2024.100007.

[31] Wang R, Cheng Y, Chen H, et al. SHED-exosome-functionalized degradable fibrous coatings: Immunomodulatory engineering of titanium implant interfaces[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2026(262): 115479. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2026.115479.

[32] 米志宽,汪瑞,陈宏,等. 载乳牙牙髓干细胞外泌体纳米纤维涂层的构建及体外生物学特性研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2025, 30(4): 202-208. DOI: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2025.04.003.

[33] Wu X, Jin S, Wang Q, et al. Calcium phosphate nanoparticle-immobilized macrophage-derived extracellular vesicle nanohybrid facilitates diabetic bone regeneration[J]. Adv Mater, 2025, 38(3): e09410. DOI: 10.1002/adma.202509410.

[34] Zhou ZY, Li ZB, Shi NS, et al. Metal-polyphenol network-engineered mesenchymal stem cell-derived exosome mimetics mediate inflammatory/immune regulation for enhanced periodontal tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2025(327): 123696. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123696.

[35] Schwarz F, Derks J, Monje A, et al. Peri-implantitis[J]. J Clin Periodontol, 2018, 45(S20): S246-S266. DOI: 10.1111/jcpe.12954.

[36] Huang Y, Liu L, Liu Q, et al. Dental follicle cells-derived small extracellular vesicles inhibit pathogenicity of Porphyromonas gingivalis[J]. Oral Dis, 2023, 29(5): 2297-2309. DOI: 10.1111/odi.14239.

[37] Li S, Yue Y, Wang W, et al. Ultrasound-activated probiotics vesicles coating for titanium implant infections through bacterial cuproptosis-like death and immunoregulation[J]. Adv Mater, 2024, 36(44): e2405953. DOI: 10.1002/adma.202405953.

[38] Zhuo H, Zhang S, Wang H, et al. Gelatin methacryloyl @MP196/exos hydrogel induced neutrophil apoptosis and macrophage M2 polarization to inhibit periodontal bone loss[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025(248): 114466. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2024.114466.

[39] Ma S, Li Y, Yao S, et al. A deformable SIS/HA composite hydrogel coaxial scaffold promotes alveolar bone regeneration after tooth extraction[J]. Bioact Mater, 2025(46): 97-117. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.12.008.

[40] Su H, Jia F, Tian Z, et al. Methacryloylated chitosan hydrogel-

mediated polyphenol - Ga/hUCMSC - Exo release platform: Possessing antibacterial, anti - inflammatory, and osteogenic capabilities[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 309(Pt2): 142893. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142893.

[41] Almeria C, Kreß S, Weber V, et al. Heterogeneity of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles is highly impacted by the tissue/cell source and culture conditions[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 51. DOI: 10.1186/s13578-022-00786-7.

[42] Li R, Li D, Wang H, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells regulate M1/M2 macrophage phenotypic polarization to promote bone healing via miR - 451a/MIF[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 149. DOI: 10.1186/s13287-022-02823-1.

[43] Jayasree A, Liu C, Salomon C, et al. Microvesicle-eluting nano-engineered implants influence inflammatory response of keratinocytes[J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 14(12): 3371-3384. DOI: 10.1007/s13346-023-01457-x.

[44] Cheng Y, Dong X, Shi J, et al. Immunomodulation with M2 macrophage-derived extracellular vesicles for enhanced titanium implant osseointegration under diabetic conditions[J]. Mater Today Bio, 2025(30): 101385. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101385.

[45] Wang Y, Qu F, Wu Y, et al. Peripheral nerves modulate the peri-implant osteogenesis under type 2 diabetes through exosomes derived from schwann cells via miR-15b-5p/Txnip signaling axis[J]. J Nanobiotechnology, 2025, 23(1): 51. DOI: 10.1186/s12951-025-03160-0.

[46] Ahmad P, Estrin N, Farshidfar N, et al. Mechanistic insights into periodontal ligament stem cell - derived exosomes in tissue regeneration[J]. Clin Oral Investig, 2025, 29(7): 357. DOI: 10.1007/s00784-025-06422-1.

[47] Deng Y, Xiao J, Huang X, et al. Macrophage-derived exosomes rescue the TNF-α-suppressed osteo-/cementogenic differentiation of hPDLCs[J]. Oral Dis, 2024, 30(8): 5232 - 5242. DOI: 10.1111/odi.14947.

[48] Kang M, Huang CC, Lu Y, et al. Bone regeneration is mediated by macrophage extracellular vesicles[J]. Bone, 2020(141): 115627. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115627.

[49] Cao Z, Wu Y, Yu L, et al. Exosomal miR - 335 derived from mature dendritic cells enhanced mesenchymal stem cell-mediated bone regeneration of bone defects in athymic rats[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 20. DOI: 10.1186/s10020-021-00268-5.

[50] Wang F, Lin W, Liu L, et al. Titanium - guided neutrophil dynamics for inflammation resolution and tissue integration[J]. Biomaterials, 2026(330): 124048. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2026.124048.

[51] Salehy S, Nokhbatolfoghahaei H, Khojasteh A. A four-pronged approach to unleash the regenerative potential of extracellular vesicles for bone regeneration: A systematic review of *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Biomater Adv, 2026(182): 214661. DOI: 10.1016/j.bioadv.2025.214661.

[52] Zhou H, Li X, Yin Y, et al. The proangiogenic effects of extracellular vesicles secreted by dental pulp stem cells derived from periodontally compromised teeth[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 110. DOI: 10.1186/s13287-020-01614-w.

[53] Wang X, Shah FA, Vazirisani F, et al. Exosomes influence the behavior of human mesenchymal stem cells on titanium surfaces[J]. Biomaterials, 2020(230): 119571. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119571.

[54] Zhang Z, Xu R, Yang Y, et al. Micro/nano-textured hierarchical titanium topography promotes exosome biogenesis and secretion to improve osseointegration[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 78. DOI: 10.1186/s12951-021-00826-3.

[55] Han P, Liu C, Jayasree A, et al. Nano - engineered titanium implants loaded with gingival fibroblasts - derived microvesicles enhance early osseointegration and soft tissue attachment *in vivo*[J]. Adv Healthc Mater, 2026, 15(13): e04516. DOI: 10.1002/adhm.202504516.

[56] Wei F, Li M, Crawford R, et al. Exosome-integrated titanium oxide nanotubes for targeted bone regeneration[J]. Acta Biomater, 2019(86): 480-492. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.01.006.

[57] Wang J, Wang Y, Li Y, et al. Unique regulation of TiO_2 nanoporous topography on macrophage polarization via MSC - derived exosomes[J]. Regen Biomater, 2023(10): rbad012. DOI: 10.1093/rb/rbad012.

[58] Wang W, Qiao SC, Wu XB, et al. Circ0008542 in osteoblast exosomes promotes osteoclast - induced bone resorption through m6A methylation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(7): 628. DOI: 10.1038/s41419-021-03915-1.

[59] Yin S, Lin S, Xu J, et al. Dominoes with interlocking consequences triggered by zinc: Involvement of microelement - stimulated MSC - derived exosomes in senile osteogenesis and osteoclast dialogue[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 346. DOI: 10.1186/s12951-023-02085-w.

[60] Su H, Wang Z, Zhou L, et al. Regulation of the Nrf2/HO-1 axis by mesenchymal stem cells - derived extracellular vesicles: Implications for disease treatment[J]. Front Cell Dev Biol, 2024(12): 1397954. DOI: 10.3389/fcell.2024.1397954.

[61] He S, Wang Q, Chen L, et al. miR-100a-5p-enriched exosomes derived from mesenchymal stem cells enhance the anti - oxidant effect in a Parkinson's disease model via regulation of Nox4/ROS/Nrf2 signaling[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 747. DOI: 10.1186/s12967-023-04638-x.

[62] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(11): 678-695. DOI: 10.1038/s41580-020-0270-8.

[63] Chaparro A, Atria P, Realini O, et al. Diagnostic potential of peri - implant crevicular fluid microRNA - 21 - 3p and microRNA - 150 - 5p and extracellular vesicles in peri - implant diseases[J]. J Periodontol, 2020, 92(6): 11-21. DOI: 10.1002/JPER.20-0372.

[64] Ran G, Jin H, Yang Q, et al. Engineering MSC - exosomes for diabetic bone regeneration: From mechanism to delivery[J]. Stem Cell Res Ther, 2026, 17(1): 142. DOI: 10.1186/s13287 - 026 - 04957-y.

(收稿日期:2026-06-10)
(本文编辑:王嫚)