

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.17.017

氧化钛纳米管对即刻种植骨结合影响的实验研究*

孙婧婧^{1#} 钱付民^{2#} 金晶¹ 李东¹ 冯雪^{1△}

(1 第四军医大学口腔医院正颌科 陕西 西安 710032; 2 洛阳凯旋口腔门诊部 河南 洛阳 471000)

摘要 目的:评价氧化钛纳米管对犬即刻种植骨结合效果的影响。**方法:**犬拔牙后即刻将光滑表面(对照组)和氧化钛纳米管表面(实验组)种植体植入拔牙窝内,于12周后处死取材,进行显微CT扫描、组织学染色分析以及生物力学检测。**结果:**扫描电镜显示经过阳极氧化后,钛表面形成了直径为30-80纳米的纳米管状结构;12周后,显微CT扫描结果提示实验组骨体积分数(BV/TV)、骨小梁数目(Tb.N)、骨小梁厚度(Tb.Th)均显著高于对照组,骨小梁间隙(Tb.Sp)显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后12周,实验组与对照组骨结合率分别为 $49.35\pm 11.76\%$ 、 $31.79\pm 13.07\%$,最大拔出力分别为 $105.28\pm 27.87\text{N}$ 、 $79.23\pm 20.46\text{N}$,实验组均显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**氧化钛纳米管表面有利于促进即刻种植后骨结合的效果。

关键词:种植体;表面处理;骨结合;氧化钛纳米管

中图分类号:Q95-3;R783.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)17-3264-04

Effect of TiO₂ Nanotubes Surface on Osseointegration in Implantation Immediately after Tooth Extraction*

SUN Jing-jing^{1#}, QIAN Fu-min^{2#}, JIN Jing¹, LI Dong¹, FENG Xue^{1△}

(1 Department of Orthodontics, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, 145 West Changle Road, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Kaixuan Dental Clinic, Luoyang, Henan, 471000, China)

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of TiO₂ nanotube surface on osseointegration in implantation immediately after tooth extraction. **Methods:** Implant with smooth and nanotube surface were inserted into fresh tooth socket of beagle dogs immediately after premolars were extracted. At 12 weeks after implantation, all the animals were sacrificed for micro-CT scanning, histological analysis and biochemical test. **Results:** At 12 weeks after implantation, Micro-CT shown that bone volume ratio (BV/TV), trabecular number (Tb.N) and trabecular thickness (Tb.Th) increased significantly in the nanotube surface, and compared to smooth surface, the trabecular space (Tb.Sp) of nanotube surface decreased significantly. The bone implant contact (BIC) was $49.35\pm 11.76\%$, $31.79\pm 13.07\%$ in nanotube surface and smooth surface respectively, and the maximum pull out force of nanotube and smooth surface were $105.28\pm 27.87\text{N}$ and $79.23\pm 20.46\text{N}$. **Conclusions:** Implant with nanotube surface fabricated with anodization could improve osseointegration in implantation immediately after tooth extraction.

Key words: Implant; Surface modification; Osseointegration; TiO₂ Nanotube

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R783.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)17-3264-04

前言

种植义齿修复因其良好的功能及美学效果,成为目前缺失牙修复的首选治疗方案^[1,2]。目前,临床上种植修复的常规治疗流程是在拔牙后3-6个月进行种植体植入,然后再需要3-6个月待种植体与周围骨形成稳定的骨结合效果后,再行义齿修复,这对患者而言是一个漫长的等待过程,也是目前种植治疗不易为广大患者所接受的主要原因之一^[3]。为了解决这一难题,学者们提出拔牙后即刻进行种植体植入的方案,即即刻种植技

术。即刻种植不仅可以缩短种植修复的治疗时间,还可以有效的预防牙槽骨吸收,维持牙槽嵴高度和宽度^[4]。为了提高即刻种植修复的效果,对种植体进行表面处理使目前公认的方法^[5]。近年来,由于良好的生物学性能,阳极氧化处理的氧化钛纳米管成为了一个种植体表面处理的研究热点^[6]。已有的研究发现,氧化钛纳米管可以有效改善骨量骨质不佳情况下种植体修复效果^[7],但目前有关氧化钛纳米管对即刻种植骨结合效果的研究尚未见报道。本研究拟通过显微CT扫描、组织学染色分析、生物力学检测等技术评价氧化钛纳米管表面对即刻种植修复效

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31070836)

为本文共同第一作者

作者简介:孙婧婧(1983-),女,硕士研究生,主要研究方向:口腔生物力学,电话:18309231518, E-mail: sunjingjing2024@126.com;

钱付民(1968-),男,本科,主治医师,主要研究方向:口腔外科与种植,电话:18939029593, E-mail: 185736698@qq.com

△通讯作者:冯雪,女,博士,副教授,主要研究方向:口腔生物力学,电话:13772028735, E-mail: fengsnow2000@aliyun.com.cn

(收稿日期:2015-01-26 接受日期:2015-02-19)

果的影响。

1 材料与方法

1.1 种植体处理

40个圆柱状螺纹钛种植体(中邦生物钛有限公司)随机分为两组,对照组为机械处理组,实验组氧化钛纳米管组,种植体在0.5%氢氟酸(HF)电解液中阳极氧化处理30分钟(电压20V,电流0.1A,金属铂作为阴极),处理完毕后,依次丙酮、酒精、蒸馏水超声震荡,烘干塑封, γ 射线照射消毒,行扫描电镜(JSM-6700F, JEOL,日本)观察种植体表面微观形貌。

1.2 动物实验

5只比格犬饲养一周适应环境后开始试验,比格犬在陆眠宁II(军需大学兽医研究所,中国,0.1 mL/kg)+戊巴比妥钠(默克,德国,30 mg/kg)肌注麻醉下采用微创拔牙方法拔除双侧前磨牙,然后采用种植机制备种植窝,最后将种植体植入预备好的种植窝内(左侧为实验组,右侧为对照组),严密缝合伤口。术后5天采用双氧水、碘伏口腔冲洗进行口腔护理,并予以抗生素肌注预防感染。12周后处死取材,30个标本10%福尔马林溶液固定行显微CT扫描、组织学染色分析,剩余10个标本湿的生理盐水纱布包裹4℃保存行生物力学检测。

1.3 显微CT扫描

带种植体的颌骨标本行显微CT扫描及三维重建(Inveon, Siemens,德国80 kV,500 μ A,分辨率为15 μ m),每个标本扫描参数保持一致。对种植体周围松质骨选为感兴趣区,骨体积分

数(BV/TV)、骨小梁数目(Tb.N)、骨小梁厚度(Tb.Th)、骨小梁间隙(Tb.Sp)四个指标进行定性分析。

1.4 组织学染色分析

显微CT扫描结束后的标本进行组织学染色分析,依次进行脱水、浸塑、树脂包埋,硬组织学切片机(Leica SP 1600, Wet-zlar,德国)进行切片磨片处理,组织学切片厚度为100 μ m,抛光后进行亚甲基蓝酸性品红染色,显微镜下观察种植体周围骨质改建情况,骨结合率BIC作为定量分析参数。

1.5 生物力学检测

用于生物力学检测标本于测试前1天取出后室温下解冻。多功能生物材料试验机(AGS-10KNG, Shimadzu,日本)行垂直向拔出试验,沿种植体长轴方向以2 mm/min速率加载进行种植体拔出,记录种植体轴向最大拔出力。

1.6 统计学分析

采用SPSS16.0软件(SPSS, Chicago, IL, USA)进行统计学分析,数据采用均数 $\pm$ 标准差的形式表示,两组之间比较采用t检验,以 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 种植体表面形貌观察

扫描电镜结果显示对照组种植体表面有机械加工过的条纹,无明显的凹坑状结构;经过阳极氧化处理的实验组种植体表面形成了形貌规则的纳米管状结构直径在30-80 nm左右(图1)。

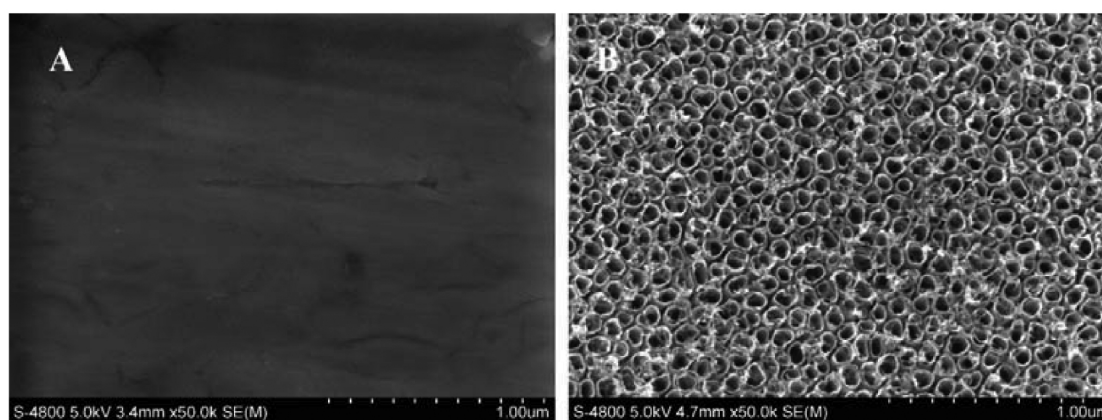


图1 种植体表面形貌:A.光滑表面;B.纳米管表面

Fig. 1 Microtopography of two groups from SEM view

Note: A. Smooth Surface; B. Nanotube Surface.

2.2 显微CT扫描

种植体植入后12周,与对照组相比,实验组种植体周围松质骨骨体积分数(BV/TV)、骨小梁数目(Tb.N)、骨小梁厚度(Tb.

Th)均显著升高,骨小梁间隙(Tb.Sp)则显著低于对照组,均具有统计学差异($P<0.05$)(图2、表1)。

表1 显微CT扫描种植体周围松质骨改建参数

Table 1 Parameters of bone remodeling around implant detected by micro-CT scanning

Parameters	BV/TV	Tb.Th	Tb.N	Tb.Sp
Groups	(%)	(μ m)	(1/mm)	(μ m)
Control Group	41.38 $\pm$ 7.85	195.21 $\pm$ 21.89	2.13 $\pm$ 0.42	276.54 $\pm$ 52.18
Experimental Group	58.44 $\pm$ 8.29	225.8 $\pm$ 27.93	2.59 $\pm$ 0.38	160.59 $\pm$ 30.62

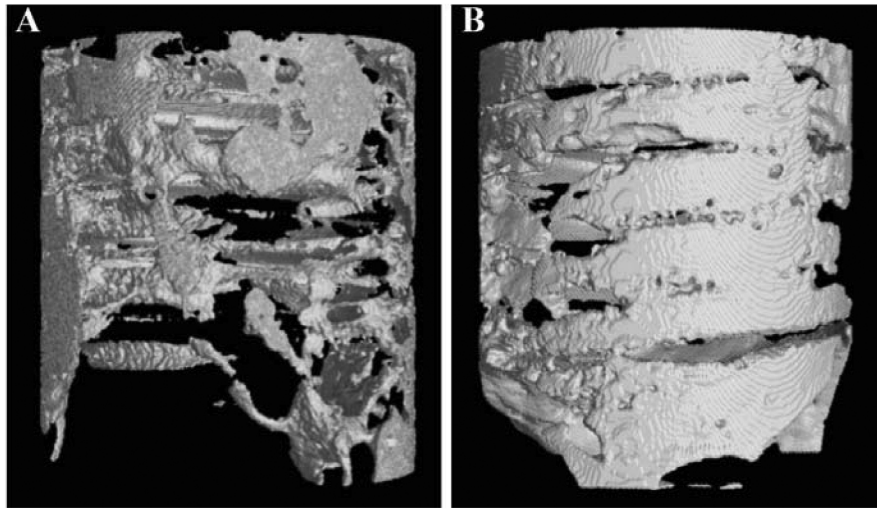


图2 显微CT三维重建种植周围骨改建情况

Fig. 2 Bone remodeling around implant from Micro-CT scanning

Note: A. Control Group; B. Experimental Group.

2.3 组织学染色分析

经过亚甲基蓝酸性品红染色后,种植体和周围骨质显示截然不同的颜色,种植体显示为黑色,松质骨显示为紫红色(图3)。种植体植入后12周,实验组与对照组骨结合率(即种植体与

松质骨区骨基质接触面积总长度/埋入松质骨区的种植体外形轮廓总长度 $\times 100\%$)分别为 $49.35\pm 11.76\%$ 、 $31.79\pm 13.07\%$,组间比较具有统计学差异($P<0.05$,表2)。

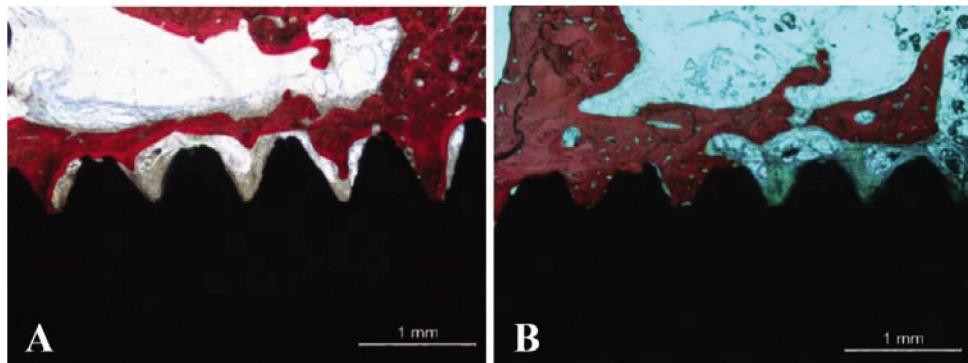


图3 组织学染色切片观察种植体周围骨结合效果

Fig. 3 Bone-implant-contact (BIC) from histological analysis

A. Control Group; B. Experimental Group.

表2 种植体植入后12周骨结合率及最大拔出力

Table 2 Results of bone implant contact and maximum pull out force from the two groups

Parameters Groups	Pull-out test (N)	BIC (%)
Control Group	79.23 $\pm$ 20.46	31.79 $\pm$ 13.07
Experimental Group	105.28 $\pm$ 27.87	49.35 $\pm$ 11.76

2.4 生物力学检测

与对照组相比,实验组最大拔出力增加了32%(表1),组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

即刻种植作为缩短种植治疗周期的一种手段目前已为广

大学者及临床医生所接受,大量的动物实验和临床研究证实即刻种植和延期种植一样可以获得良好的骨结合效果^[8,9],并具有降低费用、有效防止牙槽骨吸收、保存牙槽骨骨量、有利于种植体植入理想解剖位置、更符合生物力学要求等优点^[4,10]。为了获得良好的即刻种植修复效果,对种植体表面进行一定的表面处理是目前的研究热点之一^[11]。

本研究中,我们采用阳极氧化处理过的氧化钛纳米管表面种植体,将其即刻植入拔牙后的牙槽窝内,结果发现通过氢氟酸阳极氧化处理后,钛种植体表面形成了规则的纳米管状结构。显微CT证实实验组种植体周围新生骨量明显高于对照组,组织学染色结果也提示纳米管表面处理骨结合率显著提高,此外最大拔出力方面,实验组也明显高于对照组。上述结果提示经过阳极氧化处理的氧化钛纳米管表面有效的促进了即刻种植后种植体周围骨结合效果。

种植体植入后最初几天骨与种植体周围腔隙内主要为血凝块,血凝块内有大量的细胞成分和肉芽组织,然后细胞分化增殖慢慢被结缔组织所代替,并有波纹状的幼稚骨形成,在随后的几周内逐渐被成熟的骨组织所代替,进而矿物盐离子沉积矿化,形成成熟稳定的骨结合效果^[12,13],这与拔牙创愈合的过程极为类似^[14,15]。而氧化钛纳米管的种植体表面一方面增加了种植体与周围骨组织的接触面积,使得骨-种植体界面细胞和生长因子更为充分的发挥作用提供了有利条件^[16];另一方面,纳米管表面结构提高了材料的表面能,进而提高了材料表面的亲水性。Brammer 等人的研究结果发现管径 30 nm 左右的纳米管结构接触角为 11°,100 nm 纳米管结构接触角可达 4°^[17]。本研究中制备的纳米管管径在 30-80 nm,根据上述研究结果,本实验所制备的氧化钛纳米管表面良好的亲水性,可以使材料表面的蛋白粘附量增加,进而有利于其后期生物学活性作用的发挥^[18,19]。此外,与光滑表面与酸蚀后的微米级表面相比,纳米管表面具有更好的生物活性,体外实验发现与光滑钛片相比,氧化钛纳米管结构在骨髓间充质干细胞的粘附、增殖、碱性磷酸酶活性以及骨基质的沉积等方面都具有明显的正调节作用^[20,21]。体外动物学实验结果也发现种植体植入后 3 个月,种植体骨界面接触率显著提高^[22]。

综上所述,本研究借助显微 CT 扫描、组织学分析、生物力学检测几个方面系统性的评价了氧化钛纳米管表面对犬即刻种植骨结合的影响,发现阳极氧化处理后的氧化钛纳米管表面可以显著提高即刻种植骨结合效果。而有关纳米管表面与周围骨组织反应的具体机制以及后期加载条件下的骨改建情况,我们将在下一步的试验中进行探讨。

参考文献(References)

- Passia N, Kern M. The single midline implant in the edentulous mandible: a systematic review [J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(7): 1719-1724
- Almas K. Book review: Implant restorations: a step-by-step guide, 3rd edition[M]. Br Dent J, 2014, 217(9): 492
- 马毅慧,石咏梅,郭家平,等.即刻种植与延期种植的回顾性临床研究[J].临床口腔医学杂志,2012,28(10): 628-629
Ma Yi-hui, Shi Yong-mei, Guo Jia-ping, et al. Immediate and delay dental implant; A retrospective randomized study [J]. Journal of Clinical Stomatology, 2012, 28(10): 628-629
- 陈淑萍,周延民,李恩洪,等.美学区即刻种植牙槽嵴及唇侧骨壁宽度变化的 CBCT 研究[J].现代口腔医学杂志,2014,28(6): 345-347
Chen Shu-ping, Zhou Yan-min, Li En-hong, et al. The study of the changes of anterior teeth alveolar bone width and labial wall after immediate implant using CBCT [J]. Journal of Modern Stomatology, 2014, 28(6): 345-347
- 王之发,王艳,郭继,等.钛及钛合金种植体表面处理的研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(31): 6186-6189
Wang Zhi-fa, Wang Yan, Guo Ji, et al. Research Progress of Titanium and Its Alloy Implant Surface Treatment [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(31): 6186-6189
- 张里程,唐佩福.骨科钛内植物表面 TiO₂ 纳米管涂层生物性能及应用研究进展[J].解放军医学院学报,2013,34(3): 296-298
Zhang Li-cheng, Tang Pei-fu. Advances in surface coating biological properties of TiO₂ nanotube and its application in orthopedic implants [J]. Acad J Chinese PLA Med Sch, 2013, 34(3): 296-298
- Glauser R, Zembic A, Ruhstaller P, et al. Five-year results of implants with an oxidized surface placed predominantly in soft quality bone and subjected to immediate occlusal loading [J]. J Prosthet Dent, 2007, 97(6): S59-S68
- 王鲲鹏,张剑明.即刻种植的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2012,39(1): 136-139
Wang Kun-peng, Zhang Jian-ming. Research progress on immediate implantation [J]. International Journal of Stomatology, 2012, 39(1): 136-139
- 元小平,李立峰.即刻种植牙龈组织特点及其伤口生长愈合方式研究[J].中国医药导报,2014,11(1): 44-46
Yuan Xiao-ping, Li Li-feng. Study of the characteristics of immediate planting gum tissues and ways of wound healing [J]. Chinese Medicine Guides, 2014, 11(1): 44-46
- 李婧,宿玉成.即刻种植的牙槽嵴早期改建[J].中国实用口腔科杂志,2012,5(4): 235-239
Li Jing, Su Yu-cheng. Early alterations of alveolar ridge following immediate implant placement [J]. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2012, 5(4): 235-239
- Dohan ED, Coelho PG, Kang BS, et al. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography [J]. Trends Biotechnol, 2010, 28(4): 198-206
- Terheyden H, Lang NP, Bierbaum S, et al. Osseointegration--communication of cells [J]. Clin Oral Implants Res, 2012, 23(10): 1127-1135
- 卢丙仑,刘宝林,洪咏龙,等.牙种植体即刻种植骨愈合过程的组织学观察[J].实用口腔医学杂志,1998,14(4): 37-38
Lu Bing-lun, Liu Bao-lin, Hong Yong-long, et al. Histomorphologic observation of bone healing response around immediate dental-implant in dogs [J]. Journal of Practical Stomatology, 1998, 14(4): 37-38
- 张巧红,严涛,杨莲荣,等.种植体骨结合与拔牙创愈合时间的相关性实验研究[J].中国口腔种植学杂志,2011,16(2): 94-97
Zhang Qiao-hong, Yan Tao, Yang Lian-rong, et al. The relativity of dental implants in different times on osseointegration in dogs [J]. Chinese Journal of Oral Implantology, 2011, 16(2): 94-97
- 黄种波,孙玉洁,汤晓飞,等.小型猪拔牙创愈合的组织学研究[J].北京口腔医学,2012,20(1): 15-17
Huang Zhong-bo, Sun Yu-jie, Tang Xiao-fei, et al. The morphological changes and the distribution of osteoclast and osteoblast of miniature pig's tooth extractions [J]. Beijing Journal of Stomatology, 2012, 20(1): 15-17
- Mendonca G, Mendonca DB, Aragao FJ, et al. Advancing dental implant surface technology--from micron- to nanotopography [J]. Biomaterials, 2008, 29(28): 3822-3835
- Brammer KS, Oh S, Cobb CJ, et al. Improved bone-forming functionality on diameter-controlled TiO₂ nanotube surface[J]. Acta Biomater, 2009, 5(8): 3215-3223
- 张杭州,王琳,田昂,等.二氧化钛纳米管的理论研究进展及临床实践(英文)[J].中国组织工程研究,2013,17(47): 8255-8262

- Wang Zheng, Chen Bang-yu, Wu Chan-juan, et al. Observation of curative effect of repaglinide and metformin combination therapy on 90 cases of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Modern Chinese Doctor, 2011, 49(14): 48-49
- [10] 叶强, 赵亚丽, 黎月秋, 等. 二甲双胍对 T2DM 患者同型半胱氨酸及大血管的影响[J]. 中国现代医生, 2014, 52(21): 27-29
- Ye Qiang, Zhao Ya-li, Li Yue-qiu, et al. The influence of metformin on homocysteine and great vessels in patients with T2DM [J]. Modern Chinese Doctor, 2014, 52(21): 27-29
- [11] 张季, 丁旭, 孔繁军, 等. 2 型糖尿病患者脂质代谢的临床研究[J]. 中国厂矿医学, 2001, 14(04): 37-38
- Zhang Ji, Ding Xu, Kong Fan-jun, et al. Clinical study on lipid metabolism in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Medicine of Factory and Mine, 2001, 14 (04): 37-38
- [12] 唐军苗. 对糖尿病血脂异常的认识[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13 (289): 222
- Tang Jun-miao. Understanding of diabetic dyslipidemia [J]. Chinese Community Doctors, 2011, 13(289): 222
- [13] 陈倩. 糖尿病患者血脂检验的临床价值分析 [J]. 医学美学与美容, 2014, 4(04): 203
- Chen Qian. The clinical value of diabetic patients with blood lipid test analysis[J]. Medical Aesthetics and Beauty, 2014, 4(04): 203
- [14] 肖美芳, 朱海萍, 时艳霞. 吸烟与 2 型糖尿病发生风险关系前瞻性研究的 meta 分析[J]. 中华护理杂志, 2013, 48(06): 539-542
- Xiao Mei-fang, Zhu Hai-ping, Shi Yang-xia. Cigarette smoking and risk for type 2 diabetes: a meta -analysis [J]. Chinese Journal of Nursing, 2013, 48(06): 539-542
- [15] Oka R, Aizawa T, Yagi K, et al. Elevated liver enzymes are related to progression to impaired glucose tolerance in Japanese men [J]. Diabetic Medicine, 2014, 31(5): 552-558
- [16] Auguet T, Terra X, Quintero Y, et al. Liver Lipocalin 2 Expression in Severely Obese Women With Non Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2013, 121(2): 119-124
- [17] Choi S, Lee Y, Kweon S, et al. Association between Total Bilirubin and Hemoglobin A1c in Korean Type 2 Diabetic Patients [J]. Journal of Korean Medical Science, 2012, 27(10): 1196-1201
- [18] Jo J, Yun JE, Lee H, et al. Total, direct, and indirect serum bilirubin concentrations and metabolic syndrome among the Korean population [J]. Endocrine, 2011, 39(2): 182-189
- [19] Han SS, Na KY, Chae D, et al. High Serum Bilirubin Is Associated with the Reduced Risk of Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy[J]. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2010, 221 (2): 133-140
- [20] Vitek L. The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases.[J]. Frontiers in pharmacology, 2012, 55 (3): 1-7
- [21] 丁和远, 徐东丽, 王芳, 等. 2 型糖尿病患者血清胆红素与尿白蛋白的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2013, 30 (05): 323-325
- Ding He-yuan, Xu Dong-li, Wang Fang, et al. Correlations between serum bilirubin levels and urinary albumin among type 2 diabetic patients [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2013, 30 (05): 323-325
- [22] Pedersen SD. Metabolic complications of obesity[J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 27 (2): 179-193
- [23] Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013, 6(02): 327-338
- [24] 王英杰. 2 型糖尿病患者血脂检验的临床意义[J]. 中国临床合理用药, 2014, 7(4B): 105
- Wang Ying-jie. Clinical significance of serum lipids in type 2 diabetes patients [J]. China J of Clinical Rational Drug Use, 2014, 7 (4B): 105

(上接第 3267 页)

- Zhang Hang-zhou, Wang Lin, Tian Ang, et al. Research progress and clinical practice of TiO₂ nanotubes [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17(47): 8255-8262
- [19] 于晓琳, 邓飞龙. 阳极氧化法制备的二氧化钛纳米管在钛表面改性中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2012, 39(1): 80-82
- Yu Xiao-lin, Deng Fei-long. Research progress on modifying Ti surfaces with TiO₂ nanotubes by anodic oxidation [J]. International Journal of Stomatology, 2012, 39(1): 80-82
- [20] 顾迎新, 赖红昌, 张志勇. 钛基种植体表面纳米管改性的研究进展[J]. 口腔材料器械杂志, 2012, 21(3): 145-148
- Gu Ying-xin, Lai Hong-chang, Zhang Zhi-yong. Research progress on nanotubular surface modification of titanium implants [J]. Chinese Journal of Dental Materials and Devices, 2012, 21(3): 145-148
- [21] Li Y, Xiong W, Zhang C, et al. Enhanced osseointegration and antibacterial action of zinc-loaded titania-nanotube-coated titanium substrates: in vitro and in vivo studies [J]. J Biomed Mater Res A, 2014, 102(11): 3939-3950
- [22] von Wilmsky C, Bauer S, Lutz R, et al. In vivo evaluation of anodic TiO₂ nanotubes: an experimental study in the pig[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009, 89(1): 165-171