

## 补体系统与种植体周围骨改建关系的研究进展

吴东远, 陈思宇, 吴琳, 刘笑涵

(中国医科大学口腔医学院·附属口腔医院修复科, 辽宁省口腔疾病重点实验室, 沈阳 110002)

**摘要** 免疫微环境在种植体周围骨改建过程中发挥重要作用。补体系统是机体免疫系统的重要组成部分, 对骨生成和骨吸收均有重要影响。然而, 种植体植入不同时期以及不同种植体材料会以不同方式激活补体系统。本文总结了补体系统及其激活途径、补体系统对骨改建的影响、种植体植入不同时期以及不同种植体材料对补体系统激活的影响的研究进展, 为通过靶向调控种植体周围补体微环境、促进骨改建提供参考。

**关键词** 补体; 骨生成; 骨吸收; 种植体材料

中图分类号 R783.4 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2025)03-0262-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250318.1427.014>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.03.014

### Research progress of the relationship between the complement system and peri-implant bone remodeling

WU Dongyuan, CHEN Siyu, WU Lin, LIU Xiaohan

(Department of Prosthodontics, School and Hospital of Stomatology, China Medical University, Liaoning Provincial Key Laboratory of Oral Diseases, Shenyang 110002, China)

**Abstract** The immune microenvironment plays a crucial role in bone remodeling around implants. The complement system, a key component of the immune system, significantly influences bone formation and resorption. However, the activation of the complement system varies depending on the stages of implant placement and the types of implant materials. This review discusses the complement system, its activation pathways, its effects on bone remodeling, and the impact of various stages of implant placement and different materials on complement system activation. These insights would help develop strategies for promoting bone remodeling around implants through targeted regulation of the complement microenvironment in the vicinity of the implanted material.

**Keywords** complement; bone formation; bone resorption; implant material

种植义齿修复具有不磨切邻牙、咀嚼效率高、舒适度高、美观性好、成功率较高等诸多优点, 因此越来越多的临床医生和患者选择种植义齿来修复牙列缺损和牙列缺失, 种植义齿被称为人类的“第三副牙齿”<sup>[1]</sup>。1965年, BRANEMARK等提出骨结合的概念, 使种植义齿的发展进入一个崭新的阶段。种植体周围支持骨组织的维持和长期稳定是种植义齿修复远期成功的关键评价指标<sup>[2]</sup>。

近年来, 越来越多的研究<sup>[3]</sup>表明, 免疫微环境影响种植体周围骨改建。补体系统是先天免疫系统

的重要组成部分。研究<sup>[4-6]</sup>表明, 在不同微环境中补体对骨改建有不同的影响, 补体不但调节骨骼生长发育、促进骨生成, 还可以介导炎症反应、促进骨吸收。种植体植入后与血液接触时, 可激活补体系统, 对其周围骨改建起到重要作用。

### 1 补体系统及其激活途径

#### 1.1 补体系统

补体系统最早存在于无脊椎动物的骨骼中, 至今存在已超过6~7亿年。补体系统是先天免疫系统的重要组成部分, 由50多种蛋白质组成, 能够调节多种免疫细胞生物学行为, 消除凋亡和坏死的细胞。此外, 补体还能促进免疫复合物的清除, 维持循环中免疫复合物的浓度, 平衡炎症反应<sup>[7-8]</sup>。

由于补体在维持和调节免疫炎症反应中发挥作用, 因此成为一些病理条件或疾病的触发点。补

**基金项目:** 国家自然科学基金(82201104); 辽宁省教育厅科学研究经费项目(LJKZ0780); 辽宁省教育厅基本科研项目(LJKMZ20221136)

**作者简介:** 吴东远(1995-), 男, 硕士研究生。

**通信作者:** 刘笑涵, E-mail: 20162209@cmu.edu.cn

**收稿日期:** 2024-04-15

**网络出版时间:** 2025-03-19 11:28:04

体级联的过度激活或调节不足,可能导致宿主细胞的破坏。因此,许多炎症和自身免疫病被认为是由补体过度激活或调节不足引起的<sup>[7]</sup>。补体的激活直接或间接影响骨形成和骨吸收,提示其与种植体植入后的免疫炎症反应和周围骨结合相关。

## 1.2 补体系统的激活

补体系统激活主要有3条途径:经典途径、凝集素途径和替代途径。这3种激活途径促使C3和C5转换酶的生成,裂解C3为C3a和C3b、C5为C5a和C5b,最后在末端途径形成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)。

1.2.1 经典途径:经典途径由IgM和IgG等免疫球蛋白、某些急性期蛋白(如C反应蛋白)、DNA或凋亡坏死的细胞激活,与识别分子C1q结合形成C1Cs, C1q促使C1r活化并激活C1s,随后裂解并激活C4为C4a和C4b、C2为C2a和C2b,形成C4b2a(C3转化酶)。该酶将C3裂解为C3a和C3b, C3b进一步与C4b2a结合,生成C5转化酶,最终形成MAC<sup>[9-10]</sup>。

研究<sup>[10]</sup>证实,经典途径参与了类风湿性关节炎的发病过程, C1s由经典途径激活,在类风湿性关节炎的退行性软骨基质中活化表达。还有研究<sup>[11]</sup>表明, C1s可以通过激活下游补体级联反应,活化破骨细胞,加速骨吸收,对骨组织造成不可逆性损伤。

1.2.2 凝集素途径:在凝集素途径中,补体的激活由模式识别受体启动。甘露糖结合凝集素(mannan-binding lectin, MBL)、纤维胶凝蛋白或集合素(C型胶原凝集素)作为病原体的识别分子,与丝氨酸蛋白酶(分别为C1r、C1s和MBL相关丝氨酸蛋白酶)形成复合物,激活凝集素途径,导致C4裂解激活成C4a和C4b、C2裂解激活成C2a和C2b,促使C3转化酶(C4b2a)形成。后续激活反应与经典途径类似,最终形成MAC<sup>[12]</sup>。

研究<sup>[13]</sup>证明,血清中MBL水平与关节炎风险呈负相关。MBL限制了关节炎的发病和进展,与野生型小鼠相比, MBL基因缺陷小鼠的炎症反应程度加剧,破骨细胞活化,并伴有软骨和骨的破坏,证实MBL能显著抑制体外破骨细胞形成,降低关节炎水平,抑制骨损伤。

1.2.3 替代途径:替代途径的激活由因子B、因子D、因子P和C3这4种蛋白参与,与经典途径和凝集素途径不同,替代途径可通过C3的自发水解产生C3

(H<sub>2</sub>O),与因子B结合后被因子D激活,生成C3(H<sub>2</sub>O)Bb(C3转化酶),将C3裂解为C3a和C3b。C3转化酶也可以与C3b结合,形成C5转化酶,将C5裂解为C5a和C5b, C5b与C6~C9结合,组装为MAC,并可以形成通道进入细胞膜,导致细胞裂解<sup>[10,14]</sup>。

研究<sup>[15]</sup>表明,小鼠关节炎可以通过补体替代途径诱发,应用补体替代途径抑制剂能够逆转关节炎的炎症反应和骨破坏。还有研究<sup>[16]</sup>证明,补体替代途径不仅是诱导关节炎必需的途径,还是关节炎进展期加速骨破坏和骨吸收的重要途径。

## 2 补体系统对骨改建的影响

骨改建由成骨细胞和破骨细胞间的相互作用调控<sup>[17]</sup>。骨改建是老旧或损坏的骨组织被破骨细胞移除,并由成骨细胞形成新骨代替的过程。骨改建包含了4个阶段:活化阶段,破骨细胞被招募;骨吸收阶段,破骨细胞吸收骨;逆转阶段,破骨细胞发生凋亡,成骨细胞被招募;成骨阶段,成骨细胞形成新的骨基质,随后矿化。这4个阶段不但受各种细胞因子的调控,而且成骨细胞和破骨细胞间通过细胞直接接触或分泌蛋白相互通信,还可以起到调节细胞间行为的作用<sup>[18]</sup>。骨改建对种植体植入后初期稳定起重要作用,影响骨改建的骨代谢类相关疾病严重影响种植体周围骨组织的愈合以及种植体的骨结合<sup>[19-20]</sup>。

自20世纪70年代以来,免疫系统和骨骼系统间的关系越来越受到关注。有证据表明,免疫系统和骨骼系统共享许多调节因子,包括细胞因子、趋化因子、受体、信号分子和转录因子等,两者联系紧密。因此,在2000年,有研究<sup>[21]</sup>提出“骨免疫学”这一术语。补体是免疫系统的重要组成部分,大量研究<sup>[22-23]</sup>结果表明,补体系统不但在骨的生理条件(如骨的生长、发育和骨骼内环境的稳态)下起到至关重要的作用,而且对骨相关疾病(如骨质疏松、骨关节炎、牙周病)导致的骨吸收以及骨折后的骨愈合和骨再生也起到重要的调节作用。因此,补体对骨改建中的骨生成和骨吸收两个方面均有重要的影响。

### 2.1 补体系统对骨生成的影响

补体蛋白可以对骨生长、发育以及软骨骨化产生影响。研究<sup>[24]</sup>证明, C3、C5、C9和因子B在生长板

中具有特定的时间和空间表达模式,提示这些补体成分在骨生长、发育中具有特定的功能。补体还可能参与软骨-骨转化这一过程。软骨骨化过程中,肥大软骨细胞可表达C1s,由于C1s具有丝氨酸蛋白酶活性,可以裂解I型和II型胶原蛋白,因此参与细胞解体和基质降解,并且软骨细胞本身能够生成补体成分,也可以起到局部补体激活的调节作用<sup>[25]</sup>。

补体因子H作为补体替代途径的关键调节因子,可以影响骨生成,并参与骨和成骨细胞的生理结构。因子H通过对C3b的亲合性,可以抑制C3转换酶的形成并加速其分解,对替代途径中的C3和C5转换酶起到调节作用。研究<sup>[26]</sup>表明,因子H对骨组织生理健康起重要作用,因子H缺乏可导致骨组织结构改变,骨脆性增加,骨小梁数量减少、骨小梁间隙增加,并导致成骨细胞肌动蛋白纤维结构发生改变。

补体C3a和C5a促进了骨髓间充质干细胞的成骨向分化。研究<sup>[27]</sup>表明,在人骨髓间充质干细胞向成熟成骨细胞分化的过程中,C3a和C5a受体表达上调,补体C3a和C5a可能通过调节骨髓间充质干细胞分化过程中的自分泌信号通路促进其向成骨细胞的分化。还有研究<sup>[28]</sup>表明,在破骨细胞破骨活跃期间也可以分泌补体活化产物(如C3a),促进成骨细胞的分化。

补体C3a和C5a在修复骨损伤时也发挥重要作用。研究<sup>[29]</sup>发现,间充质干细胞表达C3a和C5a的受体,因为C3a和C5a可引起间充质干细胞的趋化反应,有助于将间充质干细胞动员和募集到损伤部位,从而促进伤口愈合和骨再生。在C3和C5基因缺陷小鼠中制备骨折模型,与野生型小鼠相比,在早期愈合阶段骨折区域骨形成显著减少,软骨内成骨延迟,其中C5基因缺陷的小鼠表现更显著<sup>[30]</sup>。

## 2.2 补体系统对骨吸收的影响

补体C3a和C5a不但调节破骨细胞分化,还能通过协调成骨细胞与破骨细胞间的关系介导骨吸收。研究<sup>[31]</sup>发现,在RANKL与巨噬细胞集落刺激因子缺失的情况下,C3a和C5a仍能显著诱导破骨细胞的分化,这表明补体可以直接参与破骨细胞的形成和分化。还有研究<sup>[32]</sup>发现,C3a和C5a在与白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 共同作用下,显著诱导成骨细胞释放IL-6和IL-8,并上调RANKL/OPG的表达。这提示补体可能增强细胞的炎症反应,调节炎症微环境中

成骨细胞与破骨细胞的相互作用,诱导骨吸收。

补体因子H可以通过影响破骨细胞的生理结构影响骨吸收。因子H缺失可以导致破骨细胞中肌动蛋白环结构破坏和组织蛋白酶K过表达。研究<sup>[26]</sup>发现,与对照组相比,从补体因子H敲除的小鼠中分离出来的破骨细胞增殖更快,骨吸收速率加快,不但造成骨组织吸收加剧,还会导致骨组织结构发生改变。

补体级联的过度激活或调节不足,均会对骨产生不利的影响。如在系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎中,补体成分C1q缺乏可引发系统性红斑狼疮,增加骨丧失和骨折风险<sup>[33]</sup>;在类风湿性关节炎中,C3和C5过度激活可形成MAC,诱导软骨细胞裂解,导致关节损害<sup>[34]</sup>。由于补体的促炎作用,在多发创伤患者中,补体的过度激活可能导致骨折延迟愈合<sup>[35]</sup>。

## 3 种植体对补体系统激活的影响

种植体-骨界面是种植体周围免疫炎症反应的“中心”。研究<sup>[36]</sup>表明,种植体植入可以激活补体系统,影响种植体周围组织的愈合。因此,了解种植体植入不同时期以及不同种植体材料如何介导补体系统激活,对研究种植体周围组织愈合和种植体骨结合具有重要意义。

### 3.1 种植体植入的不同时期对补体系统激活的影响

在种植体植入的早期阶段,血液中的蛋白成分与种植体材料相互作用,蛋白质吸附到种植体材料表面并形成临时基质,为创口愈合和免疫反应提供结构基础和细胞成分。在植入的早期阶段,种植体表面可能通过临时基质被免疫系统识别<sup>[37-38]</sup>。血液中的多种补体蛋白,尤其是补体C3和IgG,能够快速结合到材料表面,通过替代途径或经典途径激活补体系统<sup>[39]</sup>。一旦补体系统被激活,活化的补体裂解产物C3b结合到临时基质蛋白膜表面,并激活补体扩增环,促进C3a和C5a的释放以及C5b-9的生成<sup>[40]</sup>。研究<sup>[41]</sup>表明,氧化硅、钛表面接触肝素化血浆,补体可向硅和钛表面沉积,随着时间的推移,补体及其裂解产物在材料表面的吸附量增加。

补体不仅在种植体植入早期阶段影响骨改建,而且在植入后整个愈合阶段都对骨改建发挥重要作用。研究<sup>[42]</sup>发现,在种植体植入28 d后,C5aR1显

著上调,由于其可以促进间充质干细胞的成骨向分化,提示其可能起到促进骨组织愈合的作用;同时,补体C3的表达被明显抑制,提示此时愈合阶段已经从创伤性损伤的炎症反应阶段(与C3有关)转变为种植体周围具有修复性的愈合阶段。由此可见,补体系统在种植体植入后骨改建的各个阶段均发挥重要作用。

### 3.2 不同种植体材料对补体系统激活的影响

临床常用的种植体材料以金属钛及钛合金、陶瓷、高分子聚合物为主,这些材料本身也可能以不同方式激活补体系统。

金属钛及钛合金作为种植体材料,应用最为广泛。金属钛及其氧化物TiO<sub>2</sub>可以通过补体系统激活的经典途径诱导C3裂解,并通过替代途径放大这种效应<sup>[43]</sup>。研究<sup>[44]</sup>表明,钛种植体植入后在体内和体外均能促进C3和C3a的表达,并能通过促进C3裂解产物C3a表达量的升高,促进炎性细胞因子释放以及破骨细胞的分化和形成。

陶瓷类材料和生物高分子类材料种植体因其具有良好的生物相容性,有望作为非金属种植体材料替代钛合金材料。研究<sup>[45]</sup>发现,陶瓷类材料和生物高分子类材料可以激活补体,但激活途径较为复杂,以替代途径为主。陶瓷类生物材料激活补体后,促进补体C3裂解产物C3a的生成,介导吞噬细胞的趋化,从而影响骨改建。生物高分子材料一般具有高补体激活的特点。研究<sup>[46]</sup>表明,可以通过在生物高分子材料表面应用不同涂层和表面改性等方法,抑制补体激活,从而降低免疫炎症反应的程度。

不同的生物材料具有不同的补体激活特性。同种材料表面经不同处理(如改变光滑和粗糙程度、亲水和疏水性),也可影响补体激活。研究<sup>[47]</sup>表明,与喷砂处理的钛表面相比,补体C3主要向光滑的钛表面沉积。紫外线尤其是C波段紫外线处理后的钛表面,可以发生表面亲水相结构的改变,即低表面自由能,能够增强蛋白和补体因子的吸附<sup>[48]</sup>。也有研究<sup>[49]</sup>证实,氢氟酸改性后的钛种植体,通过改变补体级联途径和血管生成相关的生物标志物水平,影响骨改建。

## 4 总结与展望

随着研究的深入,人们对补体系统有了进一步

的认识,补体从被发现时血液中的单纯抗菌成分转变为如今免疫和组织稳态的全局调节器<sup>[50]</sup>。补体系统对生理条件下骨组织的健康与病理条件下骨疾病的发生和发展均有重要意义。种植体植入后,补体系统被激活。补体系统不但可以调控种植体周围骨生成和骨吸收,也可以趋化炎性细胞因子,促进种植体周围坏死组织的清除,募集间充质干细胞,促使其成骨向分化,并加速种植体骨结合。然而,当补体系统过度激活时,在发挥强效的促炎作用和破骨细胞活化作用同时影响种植体的骨结合。因此,如何通过调控补体微环境,促进种植体周围骨结合以及骨稳态,仍是未来的研究热点。

### 参考文献:

- [1] 林野. 当代口腔种植学的进展及其临床意义[J]. 口腔颌面外科杂志, 2006, 16(4): 285-290. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4979.2006.04.001.
- [2] WANG Z, WANG J, WU R, et al. Construction of functional surfaces for dental implants to enhance osseointegration [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1320307. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1320307.
- [3] LEE JWY, BANCE ML. Physiology of osseointegration [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2019, 52(2): 231-242. DOI: 10.1016/j.otc.2018.11.004.
- [4] LUBBERS R, VAN ESSEN MF, VAN KOOTEN C, et al. Production of complement components by cells of the immune system [J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(2): 183-194. DOI: 10.1111/cei.12952.
- [5] HAJISHENGALLIS G, REIS ES, MASTELLOS DC, et al. Novel mechanisms and functions of complement [J]. Nat Immunol, 2017, 18(12): 1288-1298. DOI: 10.1038/ni.3858.
- [6] SCHOENGRAF P, LAMBRIS JD, RECKNAGEL S, et al. Does complement play a role in bone development and regeneration? [J]. Immunobiology, 2013, 218(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.020.
- [7] GARRED P, TENNER AJ, MOLLNES TE. Therapeutic targeting of the complement system: from rare diseases to pandemics [J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(2): 792-827. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000072.
- [8] COSS SL, ZHOU D, CHUA GT, et al. The complement system and human autoimmune diseases [J]. J Autoimmun, 2023, 137: 102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979.
- [9] WALLIS R, MITCHELL DA, SCHMID R, et al. Paths reunited: initiation of the classical and lectin pathways of complement activation [J]. Immunobiology, 2010, 215(1): 1-11. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.08.006.
- [10] HOLERS VM, BANDA NK. Complement in the initiation and evolution of rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1057. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01057.
- [11] NAKAGAWA K, SAKIYAMA H, TSUCHIDA T, et al. Complement C1s activation in degenerating articular cartilage of rheumatoid arthritis patients: immunohistochemical studies with an active form specific antibody [J]. Ann Rheum Dis, 1999, 58(3): 175-181. DOI: 10.1136/ard.58.3.175.
- [12] DIJKSTRA DJ, JOELOEMSINGH JV, BAJEMA IM, et al. Complement activation and regulation in rheumatic disease [J]. Semin

- Immunol, 2019, 45: 101339. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101339.
- [13] DONG L, WU J, CHEN K, et al. Mannan-binding lectin attenuates inflammatory arthritis through the suppression of osteoclastogenesis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1239. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01239.
- [14] GIANG J, SEELEN MAJ, VAN DOORN MBA, et al. Complement activation in inflammatory skin diseases [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 639. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00639.
- [15] BANDA NK, THURMAN JM, KRAUS D, et al. Alternative complement pathway activation is essential for inflammation and joint destruction in the passive transfer model of collagen-induced arthritis [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (3): 1904-1912. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1904.
- [16] KATSCHKE KJ, HELMY KY, STEFFEK M, et al. A novel inhibitor of the alternative pathway of complement reverses inflammation and bone destruction in experimental arthritis [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (6): 1319-1325. DOI: 10.1084/jem.20070432.
- [17] TOBEIHA M, MOGHADASIAN MH, AMIN N, et al. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6910312. DOI: 10.1155/2020/6910312.
- [18] KIM JM, LIN C, STAVRE Z, et al. Osteoblast-osteoclast communication and bone homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9 (9): 2073. DOI: 10.3390/cells9092073.
- [19] INSUA A, MONJE A, WANG HL, et al. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2017, 105 (7): 2075-2089. DOI: 10.1002/jbm.a.36060.
- [20] 王少磊, 张倩, 宋续军, 等. CXCR2参与调控小鼠种植体周围炎发病机制的研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2022, 51 (5): 409-414. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.05.005.
- [21] TSUKASAKI M, TAKAYANAGI H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 (10): 626-642. DOI: 10.1038/s41577-019-0178-8.
- [22] MÖDINGER Y, LÖFFLER B, HUBER-LANG M, et al. Complement involvement in bone homeostasis and bone disorders [J]. *Semin Immunol*, 2018, 37: 53-65. DOI: 10.1016/j.smim.2018.01.001.
- [23] GUDER C, GRAVIUS S, BURGER C, et al. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 58. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00058.
- [24] ANDRADES JA, NIMNI ME, BECERRA J, et al. Complement proteins are present in developing endochondral bone and may mediate cartilage cell death and vascularization [J]. *Exp Cell Res*, 1996, 227 (2): 208-213. DOI: 10.1006/excr.1996.0269.
- [25] SAKIYAMA H, NAKAGAWA K, KURIIWA K, et al. Complement C1s, a classical enzyme with novel functions at the endochondral ossification center: immunohistochemical staining of activated C1s with a neoantigen-specific antibody [J]. *Cell Tissue Res*, 1997, 288 (3): 557-565. DOI: 10.1007/s004410050841.
- [26] ALEXANDER JJ, SANKARAN JS, SELDEEN KL, et al. Absence of complement factor H alters bone architecture and dynamics [J]. *Immunobiology*, 2018, 223 (12): 761-771. DOI: 10.1016/j.imbio.2018.07.023.
- [27] SCHRAUFSTATTER IU, KHALDOYANIDI SK, DISCIPIO RG. Complement activation in the context of stem cells and tissue repair [J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7 (8): 1090-1108. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i8.1090.
- [28] MATSUOKA K, PARK KA, ITO M, et al. Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29 (7): 1522-1530. DOI: 10.1002/jbmr.2187.
- [29] SCHRAUFSTATTER IU, DISCIPIO RG, ZHAO M, et al. C3a and C5a are chemotactic factors for human mesenchymal stem cells, which cause prolonged ERK1/2 phosphorylation [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (6): 3827-3836. DOI: 10.4049/jimmunol.0803055.
- [30] KUHN MB, VANDENBERG HS, REYNOLDS AJ, et al. C3a-C3aR signaling is a novel modulator of skeletal homeostasis [J]. *Bone Rep*, 2023, 18: 101662. DOI: 10.1016/j.bonr.2023.101662.
- [31] IGNATIUS A, SCHOENGRAF P, KREJA L, et al. Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1 $\beta$  [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112 (9): 2594-2605. DOI: 10.1002/jcb.23186.
- [32] TU Z, BU H, DENNIS JE, et al. Efficient osteoclast differentiation requires local complement activation [J]. *Blood*, 2010, 116 (22): 4456-4463. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263590.
- [33] SONTHEIMER RD, RACILA E, RACILA DM. C1q: its functions within the innate and adaptive immune responses and its role in lupus autoimmunity [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 125 (1): 14-23. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23673.x.
- [34] WOODSELL-MAY JE, SOMMERFELD SD. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38 (2): 253-257. DOI: 10.1002/jor.24457.
- [35] IGNATIUS A, EHRNTHALLER C, BRENNER RE, et al. The anaphylatoxin receptor C5aR is present during fracture healing in rats and mediates osteoblast migration in vitro [J]. *J Trauma*, 2011, 71 (4): 952-960. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181f8aa2d.
- [36] MÖDINGER Y, TEIXEIRA GQ, NEIDLINGER-WILKE C, et al. Role of the complement system in the response to orthopedic biomaterials [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11): 3367. DOI: 10.3390/ijms19113367.
- [37] GORBET MB, SEFTON MV. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (26): 5681-5703. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.023.
- [38] LI J, ZHAO J, XU Y, et al. Titanium surface interacting with blood clot enhanced migration and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1136406. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1136406.
- [39] WEBER M, STEINLE H, GOLOMBEK S, et al. Blood-contacting biomaterials: in vitro evaluation of the hemocompatibility [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018, 6: 99. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00099.
- [40] EKDAHL KN, HUANG S, NILSSON B, et al. Complement inhibition in biomaterial- and biosurface-induced thromboinflammation [J]. *Semin Immunol*, 2016, 28 (3): 268-277. DOI: 10.1016/j.smim.2016.04.006.
- [41] ARVIDSSON S, ASKENDAL A, TENGVALL P. Blood plasma contact activation on silicon, titanium and aluminium [J]. *Biomaterials*, 2007, 28 (7): 1346-1354. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.005.
- [42] TRINDADE R, ALBREKTSSON T, GALLI S, et al. Osseointegration and foreign body reaction: titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2018, 20 (1): 82-91. DOI: 10.1111/cid.12578.
- [43] HULANDER M, HONG J, ANDERSSON M, et al. Blood interactions with noble metals: coagulation and immune complement activation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2009, 1 (5): 1053-1062. DOI: 10.1021/am900028e.

- [44] LIU X, LI S, MENG Y, et al. Osteoclast differentiation and formation induced by titanium implantation through complement C3a [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 122: 111932. DOI: 10.1016/j.msec.2021.111932.
- [45] REMES A, WILLIAMS DF. Relationship between chemotaxis and complement activation by ceramic biomaterials [J]. *Biomaterials*, 1991, 12 (7) : 661-667. DOI: 10.1016/0142-9612 (91) 90114-p.
- [46] PANNUZZO M, ESPOSITO S, WU LP, et al. Overcoming nanoparticle-mediated complement activation by surface PEG pairing [J]. *Nano Lett*, 2020, 20 (6) : 4312-4321. DOI: 10.1021/acs.nanolett.0c01011.
- [47] ROMERO-GAVILÁN F, GOMES NC, RÓDENAS J, et al. Proteome analysis of human serum proteins adsorbed onto different titanium surfaces used in dental implants [J]. *Biofouling*, 2017, 33 (1) : 98-111. DOI: 10.1080/08927014.2016.1259414.
- [48] ARROYO-LAMAS N, ARTEAGOITIA I, UGALDE U. Surface activation of titanium dental implants by using UVC-LED irradiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (5) : 2597. DOI: 10.3390/ijms22052597.
- [49] PHAM MH, HAUGEN HJ, RESELAND JE. Fluoride modification of titanium surfaces enhance complement activation [J]. *Materials*, 2020, 13 (3) : 684. DOI: 10.3390/ma13030684.
- [50] MASTELLOS DC, HAJISHENGALLIS G, LAMBRIS JD. A guide to complement biology, pathology and therapeutic opportunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24 (2) : 118-141. DOI: 10.1038/s41577-023-00926-1.

(编辑 陈 姜)

(上接第261页)

其线粒体功能损伤和凋亡,最终发挥明显的内皮细胞保护作用。本研究为高血压的临床治疗提供了新的靶点和思路,有利于研发更有效的新型治疗技术和改进现有的治疗技术。

#### 参考文献:

- [1] 柴松波,杜亚康,张淑娟,等. 平肝祛湿同治法对中青年高血压患者中医证候、不良事件及预后相关指标的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2024, 53 (1) : 8-14. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.01.002.
- [2] DEUSSEN A, KOPALIANI I. Targeting inflammation in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2023, 32 (2) : 111-117. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000862.
- [3] AMPONSAH-OFFEH M, DIABA-NUHOHO P, SPEIER S, et al. Oxidative stress, antioxidants and hypertension [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (2) : 281. DOI: 10.3390/antiox12020281.
- [4] LIU C, LI N, LI F, et al. CircHIPK2 facilitates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37 (11) : 1021-1027. DOI: 10.1038/s41371-023-00834-w.
- [5] ZHOU J, LI L, HU H, et al. Circ-HIPK2 accelerates cell apoptosis and autophagy in myocardial oxidative injury by sponging miR-485-5p and targeting ATG101 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76 (4) : 427-436. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000879.
- [6] LI X, LI G, JIN Y, et al. Long non-coding RNA maternally expressed 3 (MEG3) regulates isoflurane-induced cognitive dysfunction by targeting miR-7-5p [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2022, 32 (6) : 453-462. DOI: 10.1080/15376516.2022.2042881.
- [7] MA C, GU R, WANG X, et al. circRNA CDR1as promotes pulmonary artery smooth muscle cell calcification by upregulating CAMK2D and CNN3 via sponging miR-7-5p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 530-541. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.09.018.
- [8] XI P, ZHANG CL, WU SY, et al. CircRNA circ-IQGAP1 knockdown alleviates interleukin- $\beta$ -induced osteoarthritis progression via targeting miR-671-5p/TCF4 [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13 (3) : 1036-1046. DOI: 10.1111/os.12923.
- [9] HUANG CX, JIANG ZX, DU DY, et al. Hsa\_circ\_0016070/micro-340-5p axis accelerates pulmonary arterial hypertension progression by upregulating TWIST1 transcription via TCF4/ $\beta$ -catenin complex [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (14) : e024147. DOI: 10.1161/JAHA.121.024147.
- [10] LI G, GAO L, ZHAO J, et al. LncRNA ANRIL/miR-7-5p/TCF4 axis contributes to the progression of T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 335. DOI: 10.1186/s12935-020-01376-8.
- [11] 叶远征,付晓晓,马晓芸,等. 过表达miR-144-3p减轻Ang II诱导的HUVEC损伤 [J]. *基础医学与临床*, 2023, 43 (3) : 444-449. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.03.444.
- [12] HUANG R, CAI L, MA X, et al. Autophagy-mediated circHIPK2 promotes lipopolysaccharide-induced astrocytic inflammation via SIGMAR1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109907. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109907.
- [13] ZHANG Y, HUANG R, CHENG M, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2 [J]. *Microbiome*, 2019, 7 (1) : 116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3.
- [14] YUAN J, KONG Y. MiR-7-5p attenuates vascular smooth muscle cell migration and intimal hyperplasia after vascular injury by NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2022, 33: 101394. DOI: 10.1016/j.bbrep.2022.101394.
- [15] SONG J, CHEN Y, CHEN Y, et al. DKK3 promotes oxidative stress injury and fibrosis in HK-2 cells by activating NOX4 via  $\beta$ -catenin/TCF4 signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479 (5) : 1231-1241. DOI: 10.1007/s11010-023-04789-x.

(编辑 陈 姜)