

本文引用格式:张雪, 粮雨繁, 赵航, 等. 结合外源性刺激调节免疫促进骨再生的研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2025, 38(2): 278-285.

Citation format: ZHANG Xue, LANG Yufan, ZHAO Hang, et al. Research progress on the modulation of immunity by combining exogenous stimulation to promote bone regeneration[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2025, 38(2): 278-285.

文章编号 1672-6634(2025)02-0278-08

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024100001

结合外源性刺激调节免疫促进骨再生的研究进展

张雪¹, 粮雨繁¹, 赵航¹, 刘思宇¹, 段毅¹, 罗卫华^{1,2,3}

(1. 中南林业科技大学 材料科学与工程学院, 湖南 长沙 410004; 2. 中南林业科技大学 材料表面科学与
技术湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410004; 3. 中南林业科技大学 湖南省
木本生物质转化工程技术研究中心, 湖南 长沙 410004)

摘要 骨组织工程支架植入人体时, 往往引发一系列不同程度的炎症影响骨修复治疗效果。目前, 临床上通常考虑在支架上负载各种生物活性因子(包括各种小分子药物、细胞因子等)来改善这个问题, 但是这一方法除了存在不可控性外, 还会因为剂量问题在人体中引发耐药性、毒性等副作用的发生, 增加治疗成本, 降低骨再生效果。本文综述了近年来结合近红外光、电、磁、超声等外源性刺激时空调控免疫微环境促进骨再生的研究现状, 分析了其目前存在的问题与不足, 并对未来的研究和临床应用提出了展望。

关键词 外源性刺激; 时空调控; 免疫微环境; 骨再生

中图分类号 R392

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress on the Modulation of Immunity by Combining Exogenous Stimulation to Promote Bone Regeneration

ZHANG Xue¹, LANG Yufan¹, ZHAO Hang¹, LIU Siyu¹,
DUAN Yi¹, LUO Weihua^{1, 2, 3}

(1. College of Material Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China;
2. Hunan Provincial Key Laboratory of Materials Surface & Interface Science and Technology, Central South University
of Forestry and Technology, Changsha 410004, China; 3. Hunan Provincial Engineering Research Center of Woody
Biomass Conversion, Central South University of Forestry & Technology, Changsha 410004, China)

Abstract Bone tissue engineering scaffolds, when implanted in the body, often trigger a series of different degrees of inflammation affecting the outcome of bone repair treatment. At present, clinics usually consider loading various bioactive factors (including various small molecule drugs, cytokines, etc.) on the scaffolds to improve this problem, but this method, in addition to the uncontrollability, will also trigger the occurrence of resistance, toxicity and other side effects in the human body due to dosage problems, increasing the cost of treatment and decreasing the effectiveness of bone regeneration therapy. In this paper,

收稿日期: 2024-10-11

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2023JJ31009)资助

通信作者: 罗卫华, 男, 汉族, 博士, 教授, 研究方向: 纳米功能材料, E-mail: lwh6803@163.com。

we review the current research status of combining near-infrared light, electricity, magnetism, ultrasound and other exogenous stimulation of spatiotemporal modulation of the immune microenvironment to promote bone regeneration in recent years, analyze its current problems and shortcomings, and put forward a prospect for the future research and clinical application.

Keywords exogenous stimulation; spatiotemporal regulation; immune microenvironment; bone regeneration

0 引言

由于先天性缺陷、外伤、肿瘤、病毒感染等会对人体骨组织造成伤害,临床上,采用自体或异体组织、器官的移植仍是最有效、最主要的修复手段,但是其数量有限且有达到临界性缺损尺寸的可能^[1-2]。我国受传统文化以及克隆技术引发的政治和伦理道德问题的影响,器官和组织的来源更为有限。因此,发展生物医学材料仍是解决人体组织修复材料的必要途径。目前的骨修复材料主要包括一些生物陶瓷、金属、天然或者合成的聚合物,其中,可降解的天然、合成的聚合物有着好的发展前景,因为其具有避免二次手术取出以及组织生长与降解速率可调节的优点^[3]。

当骨再生材料植入体内时往往会引发不同程度的异物反应,巨噬细胞在其中发挥重要的作用,通过改变材料本身的性质和负载药物、细胞因子等具有一定的疗效,但具有不可控性。结合外源性刺激可以形成智能“开关”时空调控免疫微环境,增加药物的利用率,减少耐药性、毒性等副作用的发生^[4-6]。近年来,随着生物医学以及科技的进步,开发了多种结合外源性刺激,例如近红外光、电、磁、超声波等的策略(图1),可以调控骨免疫微环境,对促进骨再生具有重要的应用前景。

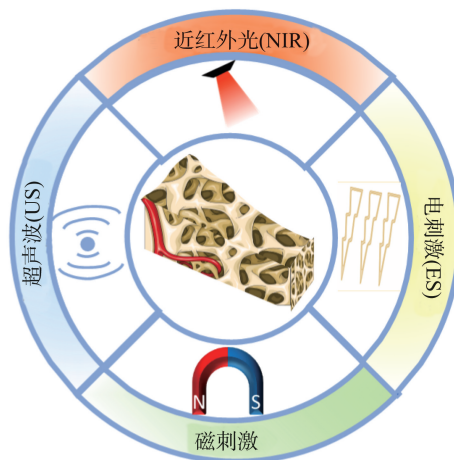


图1 目前结合外源性刺激调节免疫促进骨再生的策略

Fig. 1 Current modalities for modulating immunity for bone regeneration in combination with exogenous stimulation

1 巨噬细胞极化

巨噬细胞是免疫系统中的一个重要组成部分,存在于骨修复的所有阶段^[6-7],可根据局部刺激依次改变表型:(1)经典激活的促炎型 M1 巨噬细胞,可分泌大量促炎介质,包括肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等,同时产生大量的活性氧(ROS),清除受损部位的组织碎片、杀灭病原微生物并引起 Th1 炎症反应;(2)替代激活的抑炎型 M2 巨噬细胞,可分泌较多抑炎因子包括白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)等,同时也产生鸟氨酸和多胺替换 ROS,高表达精氨酸酶-1(Arg-1),主导抑炎、免疫调节、组织重塑等过程。外界刺激可触发 M1 型巨噬细胞向 M2 型转变,通过表面标志物和细胞因子的变化来区分^[8-9]。

2 巨噬细胞极化以调节免疫微环境对骨再生的影响

随着骨免疫学的发展,免疫反应对骨再生的重要影响逐渐被阐释。骨组织作为一种高度分层的复合生物组织,损伤后具有独特的自我修复能力^[7]。其中,骨损伤修复启动以炎症反应为特征,由多种免疫细胞共同参与,而巨噬细胞在这过程中有着至关重要的影响力^[10]。

当材料植入时,巨噬细胞可以吞噬掉受损部位的坏死碎片、清除病原微生物,还可以在促炎递质的作用下极化为 M1 型巨噬细胞,分泌细胞因子,激活破骨细胞,增加骨吸收,包裹住植入体;若及时转化为 M2 型巨噬细胞,其可以分泌抗炎因子使炎症消退、阻止纤维囊的生成,使干细胞向黏附、增殖、成骨分化的方向进

行,进入骨组织重建过程。值得注意的是,M1 巨噬细胞过多,会使得炎症持续导致组织坏死,M2 巨噬细胞过多,会导致生物材料被纤维囊包裹,最后植入失败^[11-12]。所以,通过控制巨噬细胞的极化表型和动态平衡来调节骨免疫促进骨修复向有利于成骨而不是破骨生成的方向转变,是早期减轻异物反应、增加骨修复能力的重要手段。

3 结合外源性刺激调节巨噬细胞极化以促进骨再生

在骨植入物的临床应用中,术后感染是导致骨修复失败的关键原因,调控骨免疫微环境已被认为在骨科生物材料的骨整合中发挥重要作用。一系列的调节免疫微环境的方法被开发来提高骨组织的修复能力,主要包括一些物化以及生物学修饰手段。巨噬细胞极化对于生物材料本身的性质比较敏感,改变材料本身的性质^[4];例如表面形貌^[13]、刚度^[14]、孔径^[15];或者直接负载 IL-4、地塞米松、白芦藜醇、锆等细胞因子、小分子药物和生物活性离子,可以改变巨噬细胞的表型和比例平衡^[4-5,16-17]。然而,在体内以控制释放的方式调节巨噬细胞表型仍然是一个挑战。这里提供了一系列远程时空可控的策略来参与调节骨免疫微环境以提升骨再生的疗效(表 1)。

表 1 已报道的结合外源性刺激调节免疫促进骨再生的策略及其各自特点

Tab. 1 Reported strategies for modulating immunity for bone regeneration in combination with exogenous stimuli and their respective characteristics

策略	机理	特点	参考文献
近红外光(NIR)	杀菌、时空调控药物释放	组织穿透深、适应性强、选择性高、耐药风险低和副作用小,但设备昂贵以及需要精确安全范围	[18,19]
电刺激(ES)	影响离子转运、机械性能来改变细胞功能以改变电生理微环境	设备笨重,强度过高会引发疼痛等副作用,患者依从性差,需要探索更多的新材料、设备以及根据环境确定使用强度	[22,23]
磁刺激	主要是 Fe ₃ O ₄ ,响应磁场产生机械力,影响细胞行为	可增强巨噬细胞粘附并促进愈合 M2 型极化表型,但目前研究较少,所以除了要探索更多安全的磁性材料,还要对磁刺激调节免疫促进骨再生的性能以及机理进行评估和研究	[26]
超声波(US)	引入机械能;触发压电效应,促进药物的释放以及体内转化为生化信号	非侵入性、穿透性和功率可调,目前主要关注低强度脉冲超声(LIPUS),要确保安全性,尤其是在颅骨等修复中	[27,30,38]

3.1 结合近红外光

近红外光(NIR)具有组织穿透深、适应性强、选择性高、耐药风险低和副作用小等特点。常用的光热剂包括金属纳米颗粒(如金纳米颗粒、铜纳米颗粒等)、有机分子(如卟啉、吡啶菁绿等)、碳基材料(如氧化石墨烯、碳纳米管等)和金属硫化物(如硫化铜、二硫化钼等)^[17]。作为一种新兴的治疗模式,近红外光辅助热疗在肿瘤消融和抗菌治疗方面取得了惊人的进展。除此之外,其也已被证明可通过杀死细菌、促进药物释放和生物材料降解,调节巨噬细胞极化,上调碱性磷酸酶(ALP)和热休克蛋白(HSPs)的表达,在骨愈合中发挥作用并加速再生^[18-20]。

Ti₃C₂ MXene 是最近发现的一类易分散的二维纳米材料,具有良好的生物相容性、高比表面积和光热转换能力,在生物医学领域得到了广泛的研究。Wu 等^[20]针对近红外光(NIR)基于海藻酸盐甲基丙烯酸酯、海藻酸盐接枝多巴胺和聚多巴胺(PDA)功能化 Ti₃C₂ MXene(MXene@PDA)纳米片合理设计了介导骨再生协同免疫调节和细菌消除的可注射和光固化水凝胶(AMAD/MP)。为了评估 AMAD/1%MP 光热水凝胶平台对巨噬细胞极化的影响,将脂多糖(LPS)预处理的巨噬细胞 RAW 264.7 接种在不同的水凝胶样品上,然后在 42±0.5 °C 下定期接受 NIR 触发的温和光热治疗(PTT),通过体外细胞实验研究巨噬细胞 RAW 264.7 的细胞行为,还通过免疫荧光染色研究巨噬细胞状态从 M1 到 M2 的转变,结果显示 LPS 处理的巨噬细胞在对照组中显示出最强的 iNOS(M1 标记)染色的红色荧光,在 AMAD/1%MP + NIR 组中观察到 CD206(M2 标记)信号的表达最显著,这说明了 MXene@PDA 功能化和近红外触发的轻度 PTT 诱导巨噬细胞极化到 M2 表型的协同作用加速了骨再生。

种植体相关感染 (IAIs) 会显著损害钛 (Ti) 种植体和骨组织之间的整合,在此,Xu 等^[21]采用界面功能化策略在 Ti 基底上引入 Fe^{III} TA 纳米粒子(NPs)和乙酰白芨多糖(acBSP)以获得 Ti-TF-acBSP。在近红外(NIR)照射下, Fe^{III} TA NPs 引起的高温效应直接杀死细菌。同时,acBSP 诱导巨噬细胞极化为促炎 M1 表型,增强巨噬细胞的吞噬能力,激活宿主先天免疫。此外,asBSP 还引导巨噬细胞分泌促成骨细胞因子,促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨分化。最后,体内动物实验结果证实,Ti-TF-acBSP 植入物在近红外辐射下有效消除了细菌感染,增强了促炎细胞因子的表达,并诱导成骨相关因子的产生。总之,功能化钛植入物不仅具有直接杀菌作用,而且还具有调节巨噬细胞极化促进骨生成的作用。

以上说明,结合近红外光产生轻微的热刺激可以时空控制药物的释放,以及杀死细菌,利于巨噬细胞向 M2 转型。但值得注意的是,现实中设备的安全范围需要根据使用环境进行精确探索,防止对健康组织造成额外的损伤。另外,目前小型医院较少有适配的 NIR 设备,其临床应用受到了限制,未来需要进一步精确安全范围以及降低设备成本。

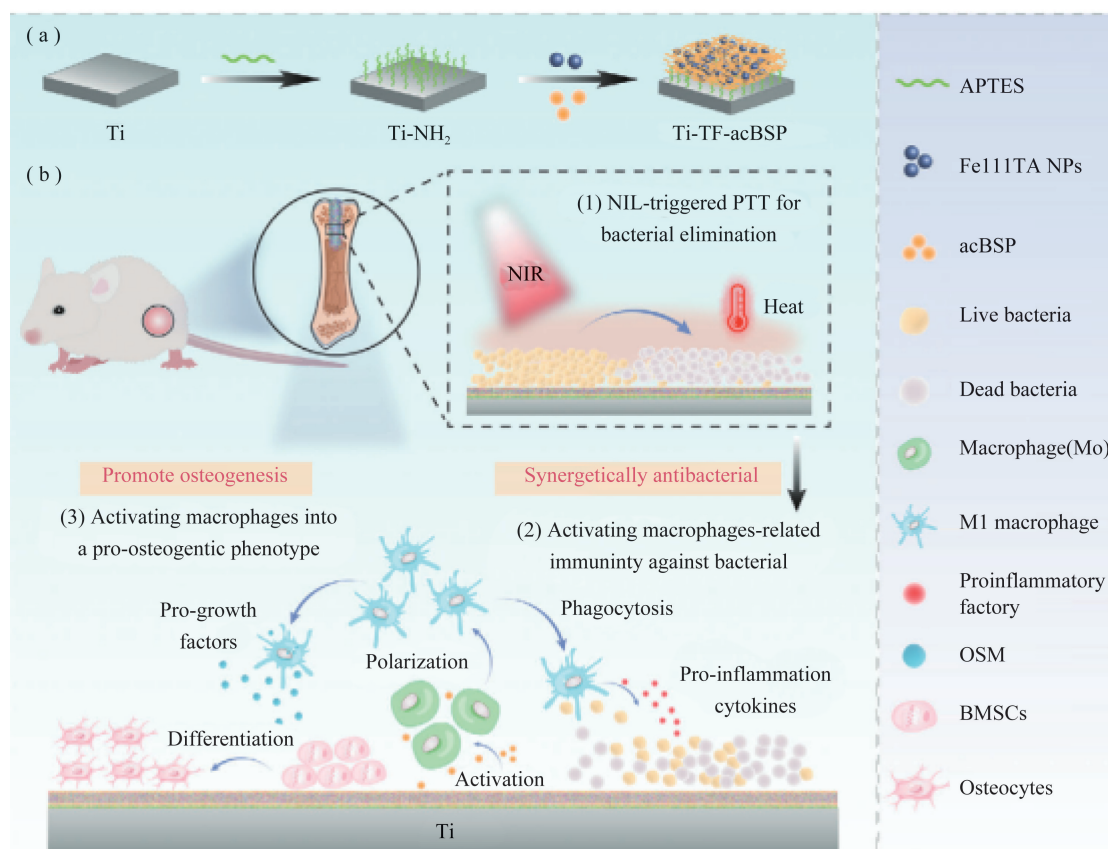


图2 (a) Ti-TF-acBSP 基底制备过程示意图;(b) NIR 诱导的 PTT 和激活巨噬细胞治疗细菌感染,以及免疫调节促进骨整合的示意图^[21]

Fig. 2 (a) Schematic diagram of the preparation process of Ti-TF-acBSP substrate. ; (b) Schematic diagram of NIR-induced PTT and activating macrophages for treating bacterial infection, and immune regulation for promoting osseointegration^[21]

3.2 结合电刺激

电刺激(electrical stimulation, ES)可以通过影响离子转运、自由基变化、机械性能来改变细胞功能以改变电生理微环境,增强干细胞募集和原位组织修复^[22-24],已被广泛应用于骨折修复、神经再生、心肌梗死等临床应用。Mao 等^[24]采用两步烧结法制备了压电 $\text{BaTiO}_3/\beta\text{-TCP}$ (BTCP)陶瓷,并通过极化建立了不同的表面电荷。结果表明,具有正表面电荷(BTCP+)的极化 BTCP 陶瓷显著抑制巨噬细胞的 M1 极化,影响巨噬细胞中 M1 标志物的表达和促炎细胞因子的分泌,增强 BMSCs 的成骨分化。该结果表明正表面电荷可以调节骨免疫调节特性,并将免疫微环境转变为有利于成骨的微环境(图 3),提供了一种通过电信号制备压电生物材料来协同调节细胞免疫和成骨功能并增强骨再生的代替方法。Tang 等^[25]受天然骨组织内源性电场

的启发,通过静电纺丝制备了模拟细胞外基质(ECM)结构具有良好电活性的纤维状苯胺三聚体(AT)基聚氨酯(FPAT)膜,以恢复电生理微环境并调节位点特异性细胞的行为,以促进成骨。通过 RT-qPCR 检测 LPS 刺激 24 h 后巨噬细胞极化相关基因的表达,AT 基膜中 M1 相关基因(iNOS、IL-1 β 、TNF- α)显著下调, M2 相关基因(CD206 和 Arg-1)显著上调。这些结果表明,电活性 FPAT 膜可以有效地调节巨噬细胞从 M1 型向 M2 型的转化。

已知表面电荷对巨噬细胞和 BMSCs 的具有调控作用,但现实治疗过程中,成骨环境多变,例如糖尿病中成骨作用下的免疫反应^[26],另外,给电设备通常较为笨重,且强度过高还会因为痛感,致使患者依从性较差。因此,对于电刺激调节免疫促进骨再生,除了关注更多的新材料、设备革新(例如:纳米发电机、便携式给电装置)以及使用强度,还要对所使用的各种成骨环境进一步的探索。

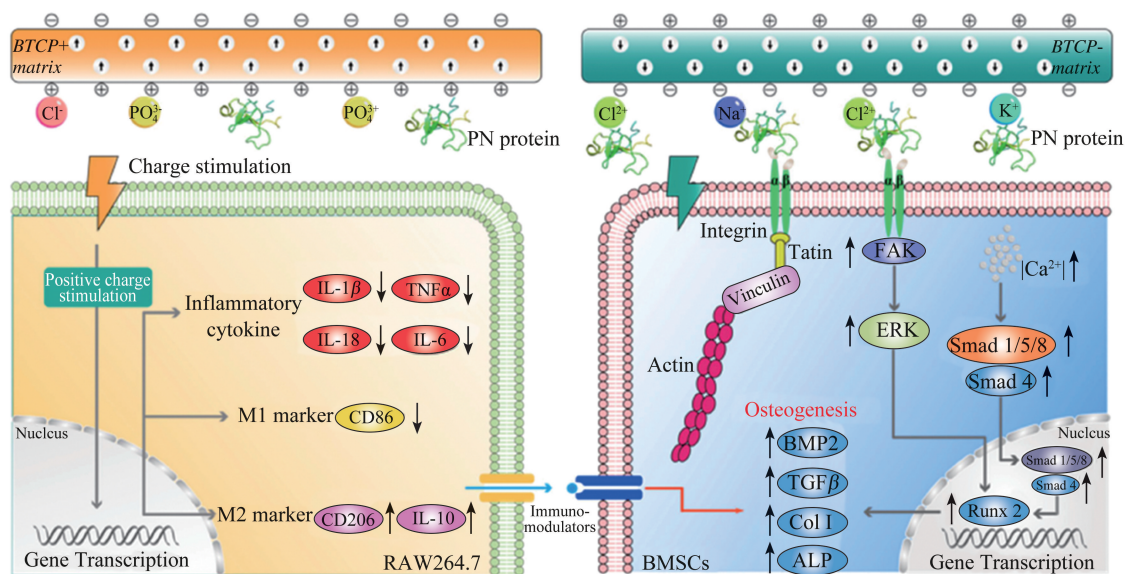


图 3 表面电荷对 BTCP 压电生物陶瓷介导的 RAW264.7 和 BMSCs 调节巨噬细胞极化的示意图^[24]

Fig. 3 Schematic representation of surface charge on BTCP piezoelectric bioceramics-mediated regulation of macrophage polarization by RAW264.7 and BMSCs^[24]

3.3 结合磁刺激

巨噬细胞可以根据其所处环境的不同而发生极化,以分泌各种细胞因子,包括白细胞介素、趋化因子、生长因子以及其他小分子。越来越多的研究表明,磁响应性生物材料能够对外部施加的磁场产生响应,并提供刺激以促进组织再生^[27,28]。目前应用得最为广泛的磁性纳米颗粒主要是 Fe₃O₄,它具有优异的超顺磁性和良好的生物相容性^[29,30]。Shao 等^[31]设计了一种新型的磁响应矿化胶原涂层,如图 4 所示,通过静电力将带正电荷的氧化铁纳米颗粒(IOPs)和带负电荷的磁响应矿化胶原(MC)纤维复合,然后电化学沉积在 Ti 基底上。在静磁场作用下,IOPs 发生定向移动,带动胶原纤维发生形变,从而将磁力转化为磁-机械刺激。磁力刺激通过激活整合素相关的级联通路,抑制 MAPK 通路中 JNK 的磷酸化,从而激活 M2 型巨噬细胞极化,表现出免疫调节能力。另外,实验结果还证实,磁机械刺激可以有效调节巨噬细胞极化减弱炎症反应。该项工作提供了一种远程时空可控的策略来调节骨免疫微环境以促进骨再生。

巨噬细胞对外环境的变化较为敏感,通过施加磁场可以影响巨噬细胞极化转型。但目前将其作为外源性刺激进行磁热治疗促进骨再生的研究很多^[32,33],但对结合磁刺激调节免疫促进骨再生的研究较少。未来除了要探索更多安全的磁性材料,还要对结合磁刺激促进骨再生的材料的调节免疫性能和机理进行评估以及研究。

3.4 结合超声波

植入物感染通常发生在组织深部,超声(Ultrasound, US)具有优异的组织穿透能力,已广泛应用于临床,如 B 超,具有丰富、安全、便携、价格低廉等优点^[34,35]。作为一种携带能量的机械波和非侵入性治疗方

式,可以触发压电效应、促进药物的释放,从而使材料得到有效应用,另外,还可以刺激声敏剂产生活性氧(ROS),为治疗种植体相关的感染提供了一种有前途的方法^[34,36]。

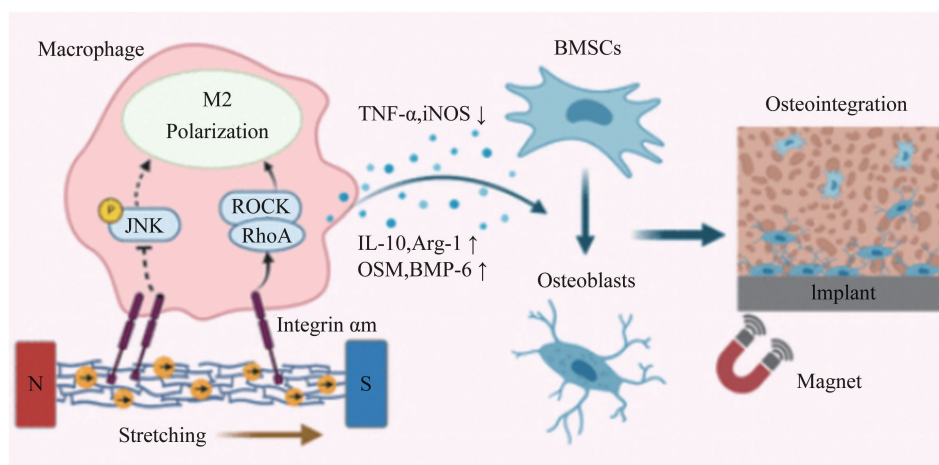


图4 磁响应矿化胶原涂层调节巨噬细胞极化影响骨整合的示意图^[31]

Fig. 4 Schematic diagram of magnetic response to mineralized collagen coating modulating macrophage polarization affecting osseointegration ^[31]

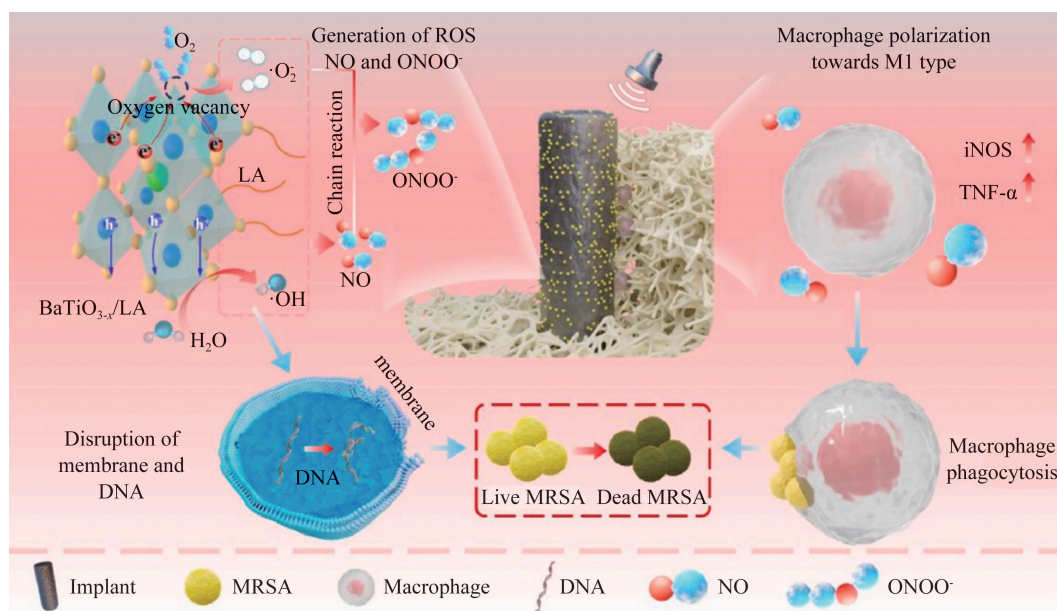


图5 $\text{BaTiO}_{3-x}/\text{LA}$ 的抗菌和免疫调节机理^[34]

Fig. 5 Antimicrobial and immunomodulatory mechanism of $\text{BaTiO}_{3-x}/\text{LA}$ ^[34]

声动力疗法和免疫调节的综合作用可为种植体相关感染提供了一种有效且安全的治疗方法。钛酸钡(BaTiO_3)是一种压电材料,具有优异的压电效应。Sun等^[34]在钛植入物上设计并制备了由缺氧 BaTiO_{3-x} 纳米棒阵列和精氨酸($\text{BaTiO}_{3-x}/\text{LA}$)组成的US响应混合涂层,用于声催化配合免疫疗法治疗耐甲氧西林(MRSA)感染(图5)。在不引入额外声敏剂的情况下, $\text{BaTiO}_{3-x}/\text{LA}$ 在超声处理15分钟后对MRSA表现出优异的抗菌活性。此外, $\text{BaTiO}_{3-x}/\text{LA}$ 促进植入后巨噬细胞M2极化并改善成骨分化。功能性肽已被发现可以创造促进成骨的免疫微环境,但它受到利用率低和降解快的限制,为了解决这一问题,Zhang^[37]设计了具有M2调节和自组装的超声响应纳米纤维水凝胶体系,这些纳米纤维可以在超声刺激下以时间依赖性方式从水凝胶中释放出来,激活线粒体糖酵解代谢和三羧酸循环,抑制活性氧的产生并增强M2巨噬细胞极化。该水凝胶通过触发M2巨噬细胞分泌BMP-2和IGF-I,加速骨髓间充质干细胞(BMSCs)向成骨细胞的分化,展现出先进的骨再生治疗潜力。因此,模块化设计的仿生超短肽纳米纤维水凝胶为重建骨修复的

成骨免疫微环境提供了一种新策略。

研究人员已经证实天然骨和骨膜中存在电势,骨重建需要电信号,而现实中电刺激往往涉及电极的皮下植入,增加感染风险^[38]。超声(US)是一种非侵入性的物理疗法且使用方便,近来取得了一定的成果。另外,近来已有研究证明US可以通过引入机械能和触发压电效应等将药物释放以及转化为生化信号调节合适的免疫微环境促进骨再生。但是目前研究中使用的超声的功率要大于临床^[39],主要研究的是低强度脉冲超声(LIPUS),确保了一定的安全性,尤其是在颅骨等修复治疗中。

4 总结与展望

生物材料植入体内会因异物反应而引发炎症,传统上人们选择一些惰性材料来避免这一情况的发生,但是这些材料通常又不能保证材料降解与组织再生的速率相匹配。随着更多的生物材料以及骨免疫学的出现,发现通过改变生物材料本身的性质、负载生物活性因子等策略可以改善类似情况,但存在不可控性,开发结合外源性刺激如近红外光、电、磁、超声等的方法,可以更精确的调控免疫微环境、增加骨修复的能力的同时减少对患者治疗的伤害。所以,开发更多外源性刺激手段以及适当结合多种手段以最大程度增加骨组织修复、减小患者痛苦很有必要。

虽然结合外源性刺激时空调控免疫微环境促进骨再生取得了一定的成果,但仍存在许多挑战。例如,设备使用时,强度高会对病灶处的正常组织造成损伤,因此有必要探索设备使用强度的安全范围。另外,值得注意的是,固有免疫和适应性免疫是一个相辅相成的关系,固有免疫会受到适应性免疫细胞如T细胞等的影响,现阶段学者们都将焦点聚集在如何调节巨噬细胞极化表型的变化和动态平衡上,对于适应性免疫研究甚少。为了精准地调控免疫微环境以促进骨再生,对于生物材料-巨噬细胞极化-骨免疫再生之间以及适应性免疫与固有免疫之间协同机制都值得更深层次的探索。总之,骨再生过程是复杂的,未来需要进一步研究和利用生物材料与新科技的相关特性,充分发挥巨噬细胞介导的成骨作用,从而促进有效免疫治疗策略的开发。

参 考 文 献

- [1] LIU H, XING F, YU P, et al. Biomimetic fabrication bioprinting strategies based on decellularized extracellular matrix for musculoskeletal tissue regeneration: current status and future perspectives[J]. *Materials & Design*, 2024, 243: 113072.
- [2] KIM J, PARK S, PARK JY, et al. Dual-phase blocks for regeneration of critical-sized bone defects[J]. *Nano Today*, 2024, 54: 102120.
- [3] CUI Y, LI H, LI Y, et al. Novel insights into nanomaterials for immunomodulatory bone regeneration[J]. *Nanoscale Advances*, 2022, 4(2): 334-352.
- [4] 赵月鑫, 陈滨. 巨噬细胞极化在骨组织工程免疫研究中的进展[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(13): 2120.
- [5] LI J, LI L, WU T, et al. An injectable Thermosensitive hydrogel containing resveratrol and dexamethasone-loaded carbonated hydroxyapatite microspheres for the regeneration of osteoporotic bone defects[J]. *Small Methods*, 2024, 8(1): 2300843.
- [6] BI Z, CAI Y, SHI X, et al. Macrophage-mediated immunomodulation in biomaterial-assisted bone repair: molecular insights and therapeutic prospects[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2024, 488: 150631.
- [7] SCHLUNDT C, FISCHER H, BUCHER CH, et al. The multifaceted roles of macrophages in bone regeneration: story of polarization, activation and time[J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 133: 46-57.
- [8] 尹先珍. 免疫调节钛基植体对血管生成与骨再生的影响及其分子机制[D]. 成都: 西南交通大学, 2021.
- [9] CHEN S, ZENG J, LI R, et al. Traditional Chinese medicine in regulating macrophage polarization in immune response of inflammatory diseases[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 325: 117838.
- [10] CHEN H, XU C, HUANG Q, et al. Investigation of the impact of planar microelectrodes on macrophage-mediated mesenchymal stem cell osteogenesis[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024, 12: 1401917.
- [11] CHEN L, YAO Z, ZHANG S, et al. Biomaterial-induced macrophage polarization for bone regeneration[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34(6): 107925.
- [12] YANG S, WANG N, MA Y, et al. Immunomodulatory effects and mechanisms of distraction osteogenesis[J]. *International Journal of Oral Science*, 2022, 14(1): 4.
- [13] ZHU Y, LIANG H, LIU X, et al. Regulation of macrophage polarization through surface topography design to facilitate implant-to-bone osteointegration[J]. *Science Advances*, 2021, 7(14): eabf6654.
- [14] MEI F, GUO Y, WANG Y, et al. Matrix stiffness regulates macrophage polarisation via the Piezo1-YAP signalling axis[J]. *Cell Prolif*

eration,2024,57(8): e13640.

- [15] WANG X, FU X, LUO D, et al. 3D printed high-precision porous scaffolds prepared by fused deposition modeling induce macrophage polarization to promote bone regeneration[J]. *Biomedical Materials*,2024,19:035006.
- [16] ZHOU X, QIAN Y, CHEN L, et al. Flowerbed-inspired biomimetic scaffold with rapid internal tissue infiltration and vascularization capacity for bone repair[J]. *ACS Nano*,2023,17(5):5140-5156.
- [17] LI X,DAI B,GUO J, et al. Biosynthesized bandages carrying magnesium oxide nanoparticles induce cortical bone formation by modulating endogenous periosteal cells[J]. *ACS Nano*,2022,16(11):18071-18089.
- [18] YU Y L, WU J J, LIN C C, et al. Elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms on titanium implants via photothermally-triggered nitric oxide and immunotherapy for enhanced osseointegration[J]. *Military Medical Research*,2023,10(1):21
- [19] XUE P, CHANG Z, CHEN H, et al. Macrophage membrane (MMs) camouflaged near-infrared (NIR) responsive bone defect area targeting nanocarrier delivery system (BTNDS) for rapid repair: promoting osteogenesis via phototherapy and modulating immunity[J]. *Journal of Nanobiotechnology*,2024,22(1):87.
- [20] WU M,LIU H,ZHU Y, et al. Mild Photothermal stimulation based on injectable and photocurable hydrogels orchestrates immunomodulation and osteogenesis for highperformance bone regeneration[J]. *Small*,2023,9(28):2300111.
- [21] XU K, LI K, HE Y, et al. Functional titanium substrates synergetic photothermal therapy for enhanced antibacterial and osteogenic performance via immunity regulation[J]. *Advanced Healthcare Materials*,2023,12(19):2300494.
- [22] YAN Y, ZHANG Y, LI K, et al. Synergistic effects of graphene microgrooves and electrical stimulation on M2 macrophage polarization[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*,2024,711:149911.
- [23] WU H, DONG H, TANG Z, et al. Electrical stimulation of piezoelectric BaTiO₃ coated Ti6Al4V scaffolds promotes anti-inflammatory polarization of macrophages and bone repair via MAPK/JNK inhibition and OXPHOS activation[J]. *Biomaterials*,2023, 293:121990.
- [24] MAO L, BAI L, WANG X, et al. Enhanced cell osteogenesis and osteoimmunology regulated by piezoelectric biomaterials with controllable surface potential and charges[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022,14(39): 44111-44124.
- [25] TANG J, ZHANG Y, FANG W, et al. Electrophysiological microenvironment and site-specific cell behaviors regulated by fibrous aniline trimer-based polyurethanes in bone progressive regeneration[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023,460:141630.
- [26] DAI X, HENG BC, BAI Yet al. Restoration of electrical microenvironment enhances bone regeneration under diabetic conditions by modulating macrophage polarization[J]. *Bioactive materials*,2021,6(7):2029-2038.
- [27] HAO S, MENG J, ZHANG Y, et al. Macrophage phenotypic mechanomodulation of enhancing bone regeneration by superparamagnetic scaffold upon magnetization[J]. *Biomaterials*,2017,140: 16-25.
- [28] WANG Q, TANG Y, KE Q, et al. Magnetic lanthanum-doped hydroxyapatite/chitosan scaffolds with endogenous stem cell-recruiting and immunomodulatory properties for bone regeneration[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020,8:5280-5292.
- [29] LI Y, YE D, LI M, et al. Adaptive materials based on iron oxide nanoparticles for bone regeneration[J]. *ChemPhysChem*,2018 ,19(16):1965-1979.
- [30] SHUAI C , CHENG Y , YANG W , et al. Magnetically actuated bone scaffold; microstructure, cell response and osteogenesis[J]. *Composites Part B Engineering*, 2020, 192(44):107986.
- [31] SHAO J, LI J, WENG L, et al. Remote activation of M2 macrophage polarization via magneto-mechanical stimulation to promote osseointegration[J]. *ACS Biomaterials Science And Engineering*, 2023, 9(5):2483-2494.
- [32] ZHAO Y, HU L, DAI H, et al. Smart trap-capture-kill antibacterial system for infected microenvironment improvement and vascularized bone regeneration via magnetic thermotherapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2023,33(23):2214734.
- [33] TAVARES FJ, SOARES PI, SILVA JC, et al. Preparation and in vitro characterization of magnetic CS/PVA/HA/pSPIONs scaffolds for magnetic hyperthermia and bone regeneration[J]. *International Journal of Molecular Sciences*,2023,24(2):1128.
- [34] SUN M, WANG J, HUANG X, et al. Ultrasound-driven radical chain reaction and immunoregulation of piezoelectric-based hybrid coating for treating implant infection[J]. *Biomaterials*,2024,307: 122532.
- [35] LIU Z, LI J, BIAN Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound reduces lymphedema by regulating macrophage polarization and enhancing microcirculation[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*,2023,11:1173169.
- [36] SONG Q, WANG D, LI H, et al. Dual-response of multi-functional microsphere system to ultrasound and microenvironment for enhanced bone defect treatment[J]. *Bioactive Materials*,2024,32: 304-318.
- [37] ZHANG F, L M, WANG S, et al. Ultrasound-triggered biomimetic ultrashort peptide nanofiber hydrogels promote bone regeneration by modulating macrophage and the osteogenic immune microenvironment[J]. *Bioactive Materials*,2024,31: 231-246.
- [38] JIANG T, YU F, ZHOU Y, et al. Synergistic effect of ultrasound and reinforced electrical environment by bioinspired periosteum for enhanced osteogenesis via immunomodulation of macrophage polarization through Piezo1[J]. *Materials Today Bio*,2024,27:101147.
- [39] LUO T, TAN B, LIAO J, et al. A review on external physical stimuli with biomaterials for bone repair[J]. *Chemical Engineering Journal*,2024,496:153749.