

# 牙槽骨缺损修复的组织工程新进展\*

范子露<sup>1,2</sup> 罗栩伟<sup>2</sup> 综述 谢永林<sup>1</sup> 审校

(川北医学院第二临床医学院·首都医科大学附属北京安贞医院南充医院

1. 口腔科; 2. 组织工程与干细胞研究所, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 牙槽骨缺损常由于外伤、牙齿拔除或骨质疾病引起, 对于患者咀嚼功能和面部外观都可能带来严重的影响。随着人口老龄化趋势的增加, 对于牙槽骨缺损修复的需求日益凸显。传统的修复方法往往面临着术后愈合周期长、效果难以预测等问题。因此, 研究者们迫切寻求更创新、高效的修复手段, 以提高患者的生活质量。近年来, 组织工程和材料科学的迅速发展为牙槽骨缺损修复提供了全新的研究方向。本综述深入剖析了当前牙槽骨缺损修复领域的前沿研究, 聚焦于生物材料的前沿应用, 例如人工骨料和生物活性物质, 这些创新材料为骨组织再生提供了强有力的支持。同时, 干细胞技术的巧妙引入为治疗个性化提供了新思路, 通过促进骨组织再生迅速推动修复过程。在技术的最前沿, 3D 打印技术展示了根据个体需求定制复杂结构的潜能。生长因子的精准运用成为调控骨细胞分化和增殖的关键策略。这些发现不仅反映了当前科技和医学的创新潮流, 更为未来治疗牙槽骨缺损提供了引人注目的展望, 为读者提供了对这一领域深刻理解的机会。

**【关键词】** 牙槽骨缺损; 组织工程; 3D 打印; 干细胞技术; 个性化治疗

**【中图分类号】** R782 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 03. 028

## Recent advances in tissue engineering for alveolar bone defect repair

FAN Zilu<sup>1,2</sup>, LUO Xuwei<sup>2</sup> reviewing XIE Yonglin<sup>1</sup> checking

(1. Department of Stomatology, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Institute of Tissue Engineering and Stem Cell, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University, The Second Clinical Medical College of Capital Medical University, North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】** Alveolar bone defects often result from trauma, tooth extraction, or bone disorders, potentially causing significant impacts on patients' masticatory function and facial appearance. With the increasing trend of population aging, the demand for repairing alveolar bone defects is becoming more pronounced. Traditional repair methods often face challenges such as extended postoperative healing periods and unpredictable outcomes. Consequently, researchers urgently seek more innovative and efficient repair methods to enhance patients' quality of life. In recent years, the rapid development of tissue engineering and materials science has provided a new research direction for the repair of alveolar bone defects. This review thoroughly analyzes the current forefront research in the field of alveolar bone defect repair, focusing on the cutting-edge application of biomaterials, such as artificial bone grafts and bioactive substances. These innovative materials offer robust support for bone tissue regeneration. Simultaneously, the clever introduction of stem cell technology provides new avenues for personalized treatments, rapidly advancing the repair process by promoting bone tissue regeneration. At the forefront of technology, 3D printing demonstrates the potential to customize complex structures based on individual needs. The precise application of growth factors emerges as a crucial strategy in regulating bone cell differentiation and proliferation. These findings not only reflect the current innovative trends in technology and medicine but also present promising prospects for the future treatment of alveolar bone defects, providing readers with an opportunity for a profound understanding of this field.

**【Key words】** Alveolar bone defect; Tissue engineering; 3D printing; Stem cell technology; Personalized treatment

基金项目: 四川省自然科学基金项目面上项目(2022NSFSC0609); 南充市市校科技战略合作项目(22SXQT0390, 22SXQT0386)

通信作者: 谢永林, 主任医师, E-mail: 892847668@qq.com

引用本文: 范子露, 罗栩伟, 谢永林. 牙槽骨缺损修复的组织工程新进展[J]. 西部医学, 2025, 37(3): 463-468. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511.

牙槽骨缺损的修复是口腔医学领域的一个重要议题,其目标是通过重建缺损区域的骨组织来恢复患者的口腔功能和美学<sup>[1]</sup>。随着医学技术的不断进步和组织工程学的不断发展<sup>[2]</sup>,牙槽骨缺损的治疗方法也得到了显著改进。组织工程的现代概念是由 Langer 和 Vacanti 于 1993 年提出的,此后,一系列具有可调的生物化学和生物物理特性的合成生物材料<sup>[3]</sup>被制备出来。目前临床上常用的组织修复途径一般有 3 种:即自体组织移植、异体组织移植和人工合成的骨替代材料。本研究目的是全面探讨组织工程在牙槽骨缺损修复中的应用(包括传统的骨移植、骨替代材料以及生物活性物质的应用,图 1)和组织工程在牙槽骨缺损修复中的最新研究进展(包括干细胞技术,3D 打印技术以及基因技术),通过对现有研究的全面回顾,旨在为未来的研究方向提供启示,推动牙槽骨缺损修复领域的不断创新,以更好地服务患者的口腔健康需求。

## 1 组织工程在牙槽骨缺损修复中的应用

1.1 骨移植 骨移植是一种常见的牙槽骨缺损修复方法,包括自体骨移植和异体骨移植。自体骨移植是骨修复材料的金标准<sup>[2]</sup>,是一种利用患者自身骨组织来修复牙槽骨缺损的方法。这种方法的优点包括:①生物相容性高。②自体骨块通常质量较高。③远期效果好。然而,自体骨块植入也有一些限制和缺点:①需要进行额外的手术,增加手术的复杂性和风险。②供体部位可能会出现不适感、疼痛或感染<sup>[4]</sup>,需要额外的关注和护理。③牙槽骨缺损形态多不规则,需要二次打磨,容易造成二次损伤。④供体骨块数量有限,因此自体骨块植入可能不适用于大面积缺损。异体骨移植则不受供体来源的限制,可以修复范围较大的牙槽骨缺损,它涉及使用来自其他个体的骨组织进行移植,以修复患者缺损的牙槽骨<sup>[5]</sup>。这种方法的优势之一是可以提供额外的骨量,而无需取自患者自身<sup>[6]</sup>。然而,与自体骨移植相比,异体骨移植存在一些潜在的免疫排斥风险<sup>[7]</sup>且患者接受度低。现代技术已经致力于减少这些风险,研究和临床实践<sup>[8]</sup>对于异体骨移植的长期效果和可行性进行了广泛的探讨,以确保其在牙科修复中的安全性和有效性。

### 1.2 骨替代材料

人工合成的骨替代材料在牙槽骨缺损修复中有多种应用,理想的骨修复材料应具有以下特点:①成骨诱导和成骨传导特性。②刺激新血管生成。③无抗原性、致畸性或致癌性反应。④按数量供应。⑤良好的支持和稳定性。⑥最低的并发症。⑦亲水性。⑧操作方便。⑨低成本性<sup>[7]</sup>。以下是一些常用骨替代材料的介绍。

1.2.1 生物活性陶瓷 生物陶瓷是一类在骨组织工程中具有重要作用的无机生物材料<sup>[9]</sup>。越来越多的研究致力于这些材料通过释放生物活性离子<sup>[10]</sup>来激发所需的生物效应(如成骨或成血管)的能力。如羟基磷灰石(Hydroxyapatite, HAP)具有生物相容性高,化学结构类似于天然骨,可以促进骨结合的特点<sup>[11]</sup>。因此常用于涂覆种植体表面,促进骨细胞附着和骨再生;也可用于填充小型牙槽骨缺损。但 HAP 降解速度过慢,相对较脆,不适用于大型的缺损。磷酸钙是用于骨组织工程的最常见的生物活性陶瓷,作为填充物支持骨细胞生长,可逐渐被吸收转化为骨组织,促进新骨形成。目前在临床上被用作可

注射骨水泥或种植体表面涂层<sup>[12]</sup>。以磷酸钙为特征的骨再生生物材料已被广泛开发,如 HAP 和  $\beta$ -磷酸三钙陶瓷。有研究描述了在大型动物模型中填充生物陶瓷并植入肋骨的生物反应器腔室,由这两种磷酸钙组成的生物陶瓷颗粒产生的矿化组织与大型动物模型中自体骨移植产生的矿化组织相当,生成的骨被用于重建颌面缺损<sup>[13]</sup>,生物活性陶瓷对于牙槽骨的缺损修复具有重要意义。

1.2.2 生物降解聚合物 生物降解聚合物在口腔中也得到了广泛使用,此类物质生物相容性高;逐渐降解;促进骨再生<sup>[3]</sup>。但是生物降解聚合物的机械性能相对较弱,适用于小型至中型的牙槽骨缺损修复。如聚乳酸(Polylactic acid, PLA)、聚乳酸-共聚左旋乳酸(Polylactic acid-copolymer L-lactic acid, PLLA)经过水解降解形成可溶性乳酸<sup>[14]</sup>,在体内自然存在。由于 PLA 易于形成纳米级的特征使得这种易降解的聚合物可以与其他耐降解的聚合物复合<sup>[15-16]</sup>,从而作为填充材料用于小型至中型的牙槽骨缺损。它们能够提供支持并为骨细胞提供生长平台,随着时间的推移逐渐降解,留下新生的骨组织<sup>[17]</sup>。生物降解聚合物如聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)<sup>[18]</sup>和 GelMA 水凝胶<sup>[19]</sup>可以与其他生物活性物质(如生长因子或药物)结合,制成植入体,用于促进骨组织再生,也可作为植入物用于支持种植体或修复牙周病引起的骨丧失。这些应用突显了生物降解聚合物在牙槽骨缺损修复中的多功能性,能够提供暂时性的支持结构,促进骨组织再生,并最终被身体吸收。

1.2.3 生物活性玻璃 在医学领域,生物活性玻璃被广泛用于骨修复和骨再生<sup>[20]</sup>,如牙科领域中的牙槽骨缺损修复、种植体支持等。其生物活性的特性使得它成为一种有前景的材料,有望在促进组织愈合和骨生成方面发挥积极作用<sup>[21]</sup>。生物活性玻璃是一种具有特殊化学成分的玻璃,其主要成分通常包括硅氧化物(Silicon dioxide, SiO<sub>2</sub>)、钙氧化物(Calcium oxide, CaO)、磷氧化物(Phosphorus pentoxide, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)、以及碱金属氧化物(Sodium oxide, Na<sub>2</sub>O)等,具有良好的生物相容性<sup>[22]</sup>,其化学成分能够与周围骨组织发生反应,促进骨生成和骨再生。但是生物活性玻璃在机械性能上相对较脆,不适用于需要高度稳定性的情况,多作为颗粒或块状材料用于填充小型至中型的牙槽骨缺损。研究表明,生物活性玻璃可以联合人骨形态发生蛋白-9 用于拔牙后位点保存,为临床解决牙槽骨萎缩导致的骨量不足问题提供了一种切实可行的方案<sup>[23]</sup>。在植入牙槽骨缺损修复中,生物活性玻璃可以用于支持种植体的稳定性,促进骨细胞的附着和生长<sup>[24]</sup>,从而提高植入物的成功率。

### 1.3 生物活性物质

生物活性物质是指在生物体内能够引发特定生物学效应的化合物或分子<sup>[25]</sup>,其在牙槽骨缺损修复中具有以下特点:促进骨组织再生;提高植入物的成功率;调控炎症反应;个体化治疗。但是生物活性物质的作用机制和生物学效应通常较为复杂,需要深入研究和理解。此外,制备和应用生物活性物质会涉及较高的成本,这是其应用面临的挑战之一。以下是一些常见的生物活性物质及其在修复中的作用。

1.3.1 生长因子 包括血小板源生长因子(Platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- $\beta$ (Transforming Growth

Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)等,它们能够刺激细胞增殖、分化,并促进新的骨组织形成。PDGF 是一种由血小板释放的生长因子,对骨组织再生具有关键作用,它能够刺激血管生成和促使成骨细胞的增殖,从而加速愈合过程<sup>[26]</sup>。在牙槽骨缺损修复中,PDGF 的应用可以提高种植体周围骨组织的生长速率,增强骨结合性。TGF- $\beta$  是一类调控细胞增殖和基质合成的生长因子,其中 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2 常被应用于骨缺损修复。它们能够促进胶原合成和骨细胞增殖,有助于维持和增加骨质量<sup>[27]</sup>。FGF 家族包含 22 种生长因子,其中 FGF-2 在牙槽骨缺损修复中具有重要作用,能够促进细胞增殖和血管生成,有助于形成富血供的新骨组织<sup>[28]</sup>。这些生长因子的应用通常通过植入<sup>[29]</sup>或涂覆在植入体表面<sup>[30]</sup>,或直接注射到缺损区域<sup>[31]</sup>,以刺激和引导局部细胞参与骨组织再生的过程。

1.3.2 基质蛋白 基质蛋白是一类在生物体内组织的细胞外基质中起着结构和支持作用的大分子蛋白,为组织的形成和功能提供了必要的支持<sup>[32]</sup>。基质蛋白包括胶原蛋白、骨基质蛋白(Bone matrix proteins, BMP)、透明质酸等,以下是一些基质蛋白在口腔领域的应用。胶原蛋白是一种主要存在于结缔组织中的蛋白质,具有良好的生物相容性,在牙槽骨修复中,胶原蛋白经常用于制备支架<sup>[33-34]</sup>或作为载体<sup>[35]</sup>,以促进细胞黏附和骨细胞的增殖<sup>[36]</sup>。BMPs 是一类调节骨组织形成的蛋白质,它们能够诱导干细胞向骨细胞方向分化,促进新骨的生成<sup>[37]</sup>。在口腔修复中,特别是在植骨手术中, BMPs 的应用有助于增加植入物周围的骨密度,提高修复的成功率<sup>[38]</sup>。透明质酸是一种天然存在于软组织中的多糖,具有保湿和刺激细胞增殖的性质<sup>[39]</sup>。在牙科领域,透明质酸被用于制备基质支架,以促进软组织和骨组织的修复。有研究在紫外光下使用甲基丙烯酸缩水甘油酯改性的胶原蛋白和甲基丙烯酸酐改性的透明质酸制备了载有间充质干细胞的水凝胶。其理化性质的表征表明,该水凝胶在增强细胞粘附和增殖方面具有巨大潜力<sup>[40]</sup>。这些基质蛋白的应用可以通过多种方式,如载体、植入物表面涂层或直接注射到缺损区域,以满足不同的临床需求和治疗目标。

方法	适应症	优点	缺点
自体骨移植	较小范围骨缺损	金标准; 生物相容性好; 长期稳定性	需要额外手术; 创伤大; 有限的可用供体
异体骨移植	大面积骨缺损	有效骨替代; 长期稳定性	需要额外手术; 创伤大; 可能存在免疫排斥反应
骨替代材料	不同类型的牙槽骨缺损	生物相容性好; 减少外科创伤; 促进骨生长	长期效果可能不如骨移植
生物活性物质	较小范围骨缺损	促进骨生长; 减少外科创伤; 生物相容性好; 调控炎症反应	复杂性; 不稳定性; 标准化难度; 成本较高

图 1 牙槽骨缺损修复常用方法的适应症及优缺点

Figure 1 Indications, advantages and disadvantages of common methods for alveolar bone defect repair

## 2 组织工程在牙槽骨缺损修复中的最新研究进展

2.1 干细胞技术 近年来,干细胞因其良好的增殖能力和多能性,越来越多地被用于通过干细胞移植和分化来加速伤口愈合,恢复受损组织和器官的功能<sup>[41-42]</sup>。干细胞治疗在牙槽骨缺损修复中显示出潜在的重要作用,其应用旨在通过引导干细胞分化为骨细胞,促进骨组织的再生和修复<sup>[43]</sup>。在牙槽骨缺损修复中,骨髓干细胞和脂肪干细胞等种类的干细胞常被选择<sup>[44-45]</sup>。干细胞可以通过直接注射到缺损区域、结合在植入物

表面、或与载体材料一同使用等方式进行移植<sup>[46]</sup>。这种移植的方式有助于将干细胞定向引导到缺损区域,并提供适当的支持和环境,以促使它们分化为成熟的骨细胞从而促进骨组织的再生。Wu 等<sup>[47]</sup>构建了具有高细胞负载能力和生物相容性的均匀尺寸的多孔微球。注射微球载体可迅速吸附间充质干细胞,在体外显示出明显的成骨潜力,在体内显示出骨重塑的潜力<sup>[47]</sup>。此外,干细胞还具有分泌生长因子<sup>[48-49]</sup>和细胞因子的能力,有助于调节周围组织的免疫反应、刺激血管生成,并提供支持骨组织的基质合成<sup>[50]</sup>。有研究开发出一种可降解的石墨烯基材料,它模仿骨骼的化学和机械成分,促进干细胞的分化,并促进动物模型中新骨的形成<sup>[51]</sup>。干细胞治疗<sup>[52-53]</sup>代表着一种有望改变牙槽骨缺损修复范式的新兴方法,但在应用中仍需面临一些挑战,如确保安全性<sup>[54-55]</sup>、治疗效果的一致性以及伦理问题。

2.2 3D 打印技术 为了克服常规移植材料的缺点,3D 支架等骨移植替代物最近在牙科领域得到了广泛研究和应用<sup>[56-57]</sup>。3D 打印可以使用多种材料,包括生物可降解聚合物、金属合金、生物陶瓷等。有研究利用负载 BMP-2 基因和 rBMSCs 的 3D 打印生物玻璃支架修复恒河猴牙槽骨缺损,结果表明,负载在 3D-BG 支架上的 BMP/CS 纳米颗粒可以促进体内骨再生能力,而 rBMSCs 的预加载可以进一步促进这种能力<sup>[58]</sup>。3D 打印允许根据患者的具体解剖结构和缺损特点进行定制化设计<sup>[59-61]</sup>,这种个性化的方法可以提高植入物与患者骨组织的契合度,从而改善修复效果<sup>[62]</sup>。一些先进的 3D 打印技术可用于制造生物墨水,其中包含细胞和支持材料,这种方法允许直接在植入物内部生成细胞,促进更快的组织再生过程。有研究开发了一种个性化的 GelMA/ $\beta$ -TCP/海藻酸钠( $Sr^{2+}$ )/MXene ( $Ti_3C_2$ )(GTAM)复合水凝胶支架,通过 3D 打印具有光热抗菌和成骨能力,此外,将大鼠骨髓间充质干细胞混合到 GTAM 生物墨水中进行 3D 生物打印,充满细胞的 3D 打印 GTAM 支架显示良好生物相容性和优异骨形成能力,在体内 GTAM 支架可以加速感染的愈合和骨再生,并在抗菌和成骨作用中发挥协同作用<sup>[56]</sup>。尽管 3D 打印技术在牙槽骨缺损修复领域具有巨大潜力,但仍然需要解决一些挑战,如材料的生物相容性、打印精度和临床实施的标准化等问题。随着技术的不断发展和完善,3D 打印有望成为个性化、高效的牙槽骨缺损修复手段。

2.3 基因治疗技术 基因治疗是一种治疗方法,旨在通过修复、替换或调整患者体内缺陷的基因来治疗疾病<sup>[63]</sup>。在牙槽骨缺损修复中,基因治疗的研究主要集中在促进骨细胞增殖、分化和骨组织再生方面<sup>[64]</sup>。基因治疗包括以下几个重要步骤:①基因选择:一些研究关注与骨发育和修复相关的基因,如 BMPs<sup>[65-66]</sup>, PDGF<sup>[67]</sup>, FGF<sup>[28]</sup>, TGF- $\beta$ <sup>[68]</sup> 等。②基因传递载体:为了将选择的基因引入患者体内,研究者使用基因传递载体,如病毒载体<sup>[69-70]</sup>或纳米颗粒人工支架如  $\beta$ -TCP<sup>[71]</sup> 和 HAP 基支架<sup>[72]</sup>已被广泛用于基因递送研究。③免疫调节:在基因治疗中,免疫系统的反应是一个需要考虑的因素<sup>[73-75]</sup>。④植入方式:引入基因的方式通常通过注射、植入或其他介入手段进行,这确保了基因可以准确地传递到需要修复的区域,如牙槽骨缺损处。⑤治疗监测:基因治疗后,对治疗效果的监测是

至关重要的。尽管基因治疗在牙槽骨缺损修复中仍处于早期阶段,但它代表了一个具有潜力的研究方向。随着技术的不断进步和对治疗机制的深入理解,基因治疗有望成为一种创新的、个性化的治疗手段。然而,这一领域还需要面对许多挑战,包括治疗安全性、有效性和伦理问题。

### 3 小结与展望

尽管用于牙槽骨缺损修复的材料多种多样,但是在口腔这样一个极其复杂的微环境中,面对缺损形态不规则的牙槽骨,如何将各种材料进行有效结合,开发出功能完善的兼具抗菌成骨且具备良好的远期修复效果的复合材料,以一种使用简便,价格低廉方式应用于临床,仍然是目前研究的难点所在。随着口腔医学与组织工程学领域一直在不断发展和创新,未来在牙槽骨缺损修复领域的发展充满了激动人心的前景,将涌现出许多引领性的治疗方法和技术创新,以提高治疗效果、减少并发症并增进患者生活质量。本文提出以下几点未来的研究方向:①生物材料的进一步创新。②生长因子的深入研究。③干细胞治疗的精准化。④3D 打印技术的优化。⑤基因治疗的进一步研究。⑥临床实践的优化与标准化。这些问题和研究方向将引领牙槽骨缺损修复领域迎接更为挑战性的未来,促使科研者和医生共同努力,不断改善治疗方法,提高患者的生活质量。在未来有理由期待这些创新举措的相互协同,将为牙槽骨缺损的治疗方法带来质的飞跃,为患者提供更为安全、高效和个性化的治疗体验。

### 【参考文献】

- [1] TITSINIDES S, AGROGIANNIS G, KARATZAS T. Bone grafting materials in dentoalveolar reconstruction; a comprehensive review[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2019, 55(1): 26-32.
- [2] GAHARWAR A K, SINGH I, KHADEMHOSEINI A. Engineered biomaterials for *in situ* tissue regeneration[J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5: 686-705.
- [3] KOONS G L, DIBA M, MIKOS A G. Materials design for bone-tissue engineering[J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5: 584-603.
- [4] SCHMIDT A H. Autologous bone graft: is it still the gold standard? [J]. *Injury*, 2021, 52(Suppl 2): s18-s22.
- [5] MOUSSA N T, DYM H. Maxillofacial bone grafting materials [J]. *Dent Clin North Am*, 2020, 64(2): 473-490.
- [6] MARTIN W B, SICARD R, NAMIN S M, *et al.* Methods of cryoprotectant preservation; allogeneic cellular bone grafts and potential effects[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5025398.
- [7] SOHN H S, OH J K. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries[J]. *Biomater Res*, 2019, 23: 9.
- [8] MORASCHINI V, DE ALMEIDA D C F, CALASANS-MAIA M D, *et al.* Immunological response of allogeneic bone grafting; a systematic review of prospective studies[J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(5): 395-403.
- [9] SHEKHAWAT D, SINGH A, BANERJEE M K, *et al.* Bioceramic composites for orthopaedic applications; a comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural properties [J]. *Ceram Int*, 2021, 47(3): 3013-3030.
- [10] KHAN A S, SYED M R. A review of bioceramics-based dental restorative materials[J]. *Dent Mater J*, 2019, 38(2): 163-176.
- [11] SONG P, LI M X, ZHANG B Q, *et al.* DLP fabricating of precision GelMA/HAP porous composite scaffold for bone tissue engineering application [J]. *Compos Part B Eng*, 2022, 244: 110163.
- [12] JEONG J, KIM J H, SHIM J H, *et al.* Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration[J]. *Biomater Res*, 2019, 23: 4.
- [13] TATAR A M, KOONS G L, WATSON E, *et al.* Biomaterials-aided mandibular reconstruction using *in vivo* bioreactors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(14): 6954-6963.
- [14] SHUAI C J, YANG W J, FENG P, *et al.* Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(2): 490-502.
- [15] SHUAI C J, ZAN J, QI F W, *et al.* nMgO-incorporated PLLA bone scaffolds: enhanced crystallinity and neutralized acidic products[J]. *Mater Des*, 2019, 174: 107801.
- [16] GANG F L, YE W L, MA C Y, *et al.* 3D printing of PLLA/biomimetic composite bone tissue engineering scaffolds[J]. *Materials*, 2022, 15(12): 4280.
- [17] HWANGBO H, LEE J, KIM G. Mechanically and biologically enhanced 3D-printed HA/PLLA/dECM biocomposites for bone tissue engineering[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 218: 9-21.
- [18] KONG D Y, SHI Y B, GAO Y, *et al.* Preparation of BMP-2 loaded MPEG-PCL microspheres and evaluation of their bone repair properties [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 130: 110516.
- [19] XUE X, HU Y, DENG Y H, *et al.* Recent advances in design of functional biocompatible hydrogels for bone tissue engineering [J]. *Adv Funct Materials*, 2021, 31(19): 2009432.
- [20] SONATKAR J, KANDASUBRAMANIAN B. Bioactive glass with biocompatible polymers for bone applications [J]. *Eur Polym J*, 2021, 160: 110801.
- [21] PAWAR A, SAWANT K. Bioactive glass in dentistry; a systematic review[J]. *Saudi J Oral Sci*, 2020, 7(1): 3.
- [22] LIANG W Q, WU X D, DONG Y Q, *et al.* *In vivo* behavior of bioactive glass-based composites in animal models for bone regeneration[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(6): 1924-1944.
- [23] SHI P K, ZHOU W T, DONG J B, *et al.* Scaffolds of bioactive glass (Bioglass®) combined with recombinant human bone morphogenetic protein-9 (rhBMP-9) for tooth extraction site preservation[J]. *Heliyon*, 2022, 8(1): e08796.
- [24] ZHAO F J, YANG Z, LIU L, *et al.* Design and evaluation of a novel sub-scaffold dental implant system based on the osteoinduction of micro-nano bioactive glass [J]. *Biomater Transl*, 2020, 1(1): 82-88.
- [25] BILAL M, IQBAL H M N. Biologically active macromolecules; extraction strategies, therapeutic potential and biomedical perspective[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 1-18.
- [26] ZHANG N, LO C W, UTSUNOMIYA T, *et al.* PDGF-BB and IL-4 co-overexpression is a potential strategy to enhance mesen-

- chymal stem cell-based bone regeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 40.
- [27] VERMEULEN S, TAHMASEBI BIRGANI Z, HABIBOVIC P. Biomaterial-induced pathway modulation for bone regeneration[J]. *Biomaterials*, 2022, 283: 121431.
- [28] NOVAIS A, CHATZOPOULOU E, CHAUSSAIN C, *et al.* The potential of FGF-2 in craniofacial bone tissue engineering: a review[J]. *Cells*, 2021, 10(4): 932.
- [29] GILLMAN C E, JAYASURIYA A C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 130: 112466.
- [30] WANG L, WEI X B, DUAN C M, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell sheets with high expression of hBD3 and CTGF promote periodontal regeneration [J]. *Biomater Adv*, 2022, 133: 112657.
- [31] WANG J F, ZHU Q L, CAO D D, *et al.* Bone marrow-derived IGF-1 orchestrates maintenance and regeneration of the adult skeleton [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(1): e2203779120.
- [32] LIN X, PATIL S, GAO Y G, *et al.* The bone extracellular matrix in bone formation and regeneration[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 757.
- [33] KAVITHA SRI A, ARTHI C, NEYA N R, *et al.* Nano-hydroxyapatite/collagen composite as scaffold material for bone regeneration[J]. *Biomed Mater*, 2023, 18(3). DOI: 10.1088/1748-605X/ACC99E.
- [34] WANG S J, JIANG D, ZHANG Z Z, *et al.* Biomimetic nanosilica-collagen scaffolds for *in situ* bone regeneration: toward a cell-free, one-step surgery [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(49): e1904341.
- [35] KOZAN N G, CASWELL S, PATEL M, *et al.* Aligned collagen sponges with tunable pore size for skeletal muscle tissue regeneration[J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(11): 533.
- [36] YU L, ROWE D W, PERERA I P, *et al.* Intrafibrillar mineralized collagen-hydroxyapatite-based scaffolds for bone regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(16): 18235-18249.
- [37] CHEN X, TAN B Y, BAO Z T, *et al.* Enhanced bone regeneration *via* spatiotemporal and controlled delivery of a genetically engineered BMP-2 in a composite Hydrogel[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121117.
- [38] LIU L, CHEN Y, SONG D Z, *et al.* BMP9 is a potential therapeutic agent for use in oral and maxillofacial bone tissue engineering[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(3): 1269-1285.
- [39] ZHAI P S, PENG X X, LI B Q, *et al.* The application of hyaluronic acid in bone regeneration[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 1224-1239.
- [40] ZHANG T, CHEN H, ZHANG Y, *et al.* Photo-crosslinkable, bone marrow-derived mesenchymal stem cells-encapsulating hydrogel based on collagen for osteogenic differentiation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 174: 528-535.
- [41] IAQUINTA M R, MAZZONI E, BONONII I, *et al.* Adult stem cells for bone regeneration and repair[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 268.
- [42] SUI B D, HU C H, LIU A Q, *et al.* Stem cell-based bone regeneration in diseased microenvironments: challenges and solutions[J]. *Biomaterials*, 2019, 196: 18-30.
- [43] SHANG F Q, YU Y, LIU S Y, *et al.* Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(3): 666-683.
- [44] ALARCÓN-APABLAZA J, PRIETO R, ROJAS M, *et al.* Potential of oral cavity stem cells for bone regeneration: a scoping review[J]. *Cells*, 2023, 12(10): 1392.
- [45] JIN Q Q, YUAN K Y, LIN W Z, *et al.* Comparative characterization of mesenchymal stem cells from human dental pulp and adipose tissue for bone regeneration potential[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1577-1584.
- [46] TAN S H S, WONG J R Y, SIM S J Y, *et al.* Mesenchymal stem cell exosomes in bone regenerative strategies—a systematic review of preclinical studies [J]. *Mater Today Bio*, 2020, 7: 100067.
- [47] WU J Z, LI G, YE T J, *et al.* Stem cell-laden injectable hydrogel microspheres for cancellous bone regeneration[J]. *Chem Eng J*, 2020, 393: 124715.
- [48] ZHENG C X, CHEN J, LIU S Y, *et al.* Stem cell-based bone and dental regeneration: a view of microenvironmental modulation[J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(3): 23.
- [49] YUAN W H, WANG H X, FANG C, *et al.* Microscopic local stiffening in a supramolecular hydrogel network expedites stem cell mechanosensing in 3D and bone regeneration [J]. *Mater Horiz*, 2021, 8(6): 1722-1734.
- [50] ZAKRZEWSKI W, DOBRZYŃSKI M, SZYMONOWICZ M, *et al.* Stem cells: past, present, and future[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 68.
- [51] ARNOLD A M, HOLT B D, DANESHMANDI L, *et al.* Phosphate graphene as an intrinsically osteoinductive scaffold for stem cell-driven bone regeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(11): 4855-4860.
- [52] ALY R M. Current state of stem cell-based therapies: an overview[J]. *Stem Cell Investig*, 2020, 7: 8.
- [53] YLOSTALO J H. 3D stem cell culture[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2178.
- [54] HYUN I. Stem cell ethics and policy: what's old is new again [J]. *Med*, 2022, 3(12): 820-823.
- [55] ILTIS A S, KOSTER G, REEVES E, *et al.* Ethical, legal, regulatory, and policy issues concerning embryoids: a systematic review of the literature [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 209.
- [56] NIE R, SUN Y, LV H X, *et al.* 3D printing of MXene composite hydrogel scaffolds for photothermal antibacterial activity and bone regeneration in infected bone defect models[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(22): 8112-8129.
- [57] BANDYOPADHYAY A, MITRA I, BOSE S. 3D printing for bone regeneration[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2020, 18(5): 505-514.
- [58] WANG L Y, XU W K, CHEN Y, *et al.* Alveolar bone repair

- of *Rhesus* monkeys by using *BMP-2* gene and mesenchymal stem cells loaded three-dimensional printed bioglass scaffold[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18175.
- [59] MONDAL S, PAL U. 3D hydroxyapatite scaffold for bone regeneration and local drug delivery applications[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 53: 101131.
- [60] ZHANG M, LIN R C, WANG X, *et al.* 3D printing of Haversian bone-mimicking scaffolds for multicellular delivery in bone regeneration[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(12): eaaz6725.
- [61] WANG Z, WANG Y C, YAN J Q, *et al.* Pharmaceutical electrospinning and 3D printing scaffold design for bone regeneration [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 174: 504-534.
- [62] ANSARI M A A, GOLEBIEWSKA A A, DASH M, *et al.* Engineering biomaterials to 3D-print scaffolds for bone regeneration: practical and theoretical consideration[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(11): 2789-2816.
- [63] ALLURI R, SONG X, BOUGIOUKLI S, *et al.* Regional gene therapy with 3D printed scaffolds to heal critical sized bone defects in a rat model[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2019, 107(10): 2174-2182.
- [64] PARK S Y, KIM K H, KIM S, *et al.* *BMP-2* gene delivery-based bone regeneration in dentistry[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 393.
- [65] NIU H Y, MA Y F, WU G Y, *et al.* Multicellularity-interweaved bone regeneration of *BMP-2*-loaded scaffold with orchestrated kinetics of resorption and osteogenesis[J]. *Biomaterials*, 2019, 216: 119216.
- [66] BEZ M, PELLED G, GAZIT D. *BMP* gene delivery for skeletal tissue regeneration[J]. *Bone*, 2020, 137: 115449.
- [67] ALKINDI M, RAMALINGAM S, ALGHAMDI O, *et al.* Guided bone regeneration with osteoconductive grafts and PDGF: a tissue engineering option for segmental bone defect reconstruction [J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2021, 19: 2280800020987405.
- [68] ESPOSITO M, FANG C, COOK K C, *et al.* TGF- $\beta$ -induced DACT1 biomolecular condensates repress Wnt signalling to promote bone metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(3): 257-267.
- [69] DE LA VEGA R E, ATASOY-ZEYBEK A, PANOS J A, *et al.* Gene therapy for bone healing: lessons learned and new approaches[J]. *Transl Res*, 2021, 236: 1-16.
- [70] HOSSEINKHANI H, DOMB A J, SHARIFZADEH G, *et al.* Gene therapy for regenerative medicine [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 856.
- [71] HAYASHI K, KISHIDA R, TSUCHIYA A, *et al.* Honeycomb blocks composed of carbonate apatite,  $\beta$ -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite for bone regeneration: effects of composition on biological responses[J]. *Mater Today Bio*, 2019, 4: 100031.
- [72] YANG N, LIU Y. The role of the immune microenvironment in bone regeneration [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (16): 3697-3707.
- [73] SADOWSKA J M, GINEBRA M P. Inflammation and biomaterials: role of the immune response in bone regeneration by inorganic scaffolds[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(41): 9404-9427.
- [74] GRUBER R. Osteoimmunology: inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone[J]. *J Clin Periodontol*, 2019, 46(Suppl 21): 52-69.
- [75] SON J, KIM J, LEE K, *et al.* DNA aptamer immobilized hydroxyapatite for enhancing angiogenesis and bone regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2019, 99: 469-478.

(收稿日期:2023-12-11;修回日期:2024-12-25;编辑:刘灵敏)