

组织工程支架材料修复口腔颌面部软组织缺损

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2380>

陈佳娜^{1,2}, 邱燕玲^{1,3}, 聂敏海^{1,2}, 刘旭倩^{1,2}

2095-4344.2380

投稿日期: 2020-03-28

送审日期: 2020-04-03

采用日期: 2020-05-09

在线日期: 2020-08-20

中图分类号:

R459.9; R318.08; R782.4

文章编号:

2095-4344(2021)04-00644-07

文献标识码: A

文章快速阅读:

理想支架材料应具备的条件:

- (1) 组织相容性好, 不引起机体免疫反应;
- (2) 具有一定的生物活性, 有利于细胞的黏附增殖;
- (3) 生物力学性能优良, 具有一定的生物可降解性;
- (4) 较高的孔隙率。



天然生物支架材料的特点:

- (1) 天然生物支架材料可以释放细胞活性因子, 促进细胞的黏附增殖与分化;
- (2) 为细胞生长提供三维空间结构;
- (3) 天然生物支架材料的来源主要取自猪小肠黏膜下层、脱细胞真皮基质、脱细胞血管基质。



口腔颌面部软组织缺损修复中支架材料的应用:

- (1) 纳米材料是具有较高生物活性的支架材料, 但由于技术不够成熟, 目前应用甚少;
- (2) 天然生物支架材料是目前软组织修复中应用最多的支架材料;
- (3) 天然生物支架材料与合成高分子材料结合, 是口腔颌面部软组织缺损修复的理想支架材料。

主题释义:

生物支架: 对人或动物的真皮组织、小肠黏膜下层或血管组织用物理、化学或酶的方法脱细胞处理得到细胞外基质, 形成具有多孔的三维结构的支架, 为宿主细胞的黏附增殖提供良好的生物微环境。脱细胞处理得到的细胞外基质以 I 型胶原纤维为主, 对宿主组织细胞亲和力和生物力学性能优越, 并可诱导组织再生, 用于口腔颌面部软组织的缺损修复, 可以有效恢复缺损组织的外形及功能。

组织工程: 应用工程学和生命科学的原理及方法对人体组织或器官的功能进行恢复或重建, 其中支架材料的选择和制备, 是有效修复组织或器官功能的关键。

摘要

背景: 近年来越来越多的支架材料被应用于软组织缺损修复, 而软组织缺损的临床修复效果与材料来源和性能紧密相关。

目的: 综述口腔颌面部软组织缺损修复领域中不同生物支架的制备和应用研究进展。

方法: 检索 PubMed、Medline 数据库 1966 至 2019 年收录的文献, 英文关键词为 “Materials; Scaffold; Biological scaffold; Soft tissue; Coloboma; Tissue engineering; review”; 检索中国期刊全文数据库、中国科学引文数据库 2003 至 2019 年收录的文献, 中文关键词为 “材料; 支架; 生物支架; 软组织; 缺损; 组织工程; 综述”。

结果与结论: 天然生物支架材料直接来源于生物体, 生物相容性好, 可释放细胞活性因子, 促进细胞黏附增殖和分化, 与性能可控的合成高分子材料结合后具有优越的生物学性能, 是口腔颌面部软组织缺损修复的理想支架材料。纳米材料相对于其他支架材料具有更高的生物活性, 更能促进种子细胞的黏附和增殖, 为细胞的生长提供理想的三维空间, 但其应用目前主要体现在骨组织修复方面, 在软组织修复应用中甚少。目前在口腔颌面部软组织修复中以天然生物支架材料研究较多, 主要包括小肠黏膜下层、脱细胞真皮基质和脱细胞血管支架, 而天然生物支架材料与合成高分子材料的结合, 将是口腔颌面部软组织缺损修复材料中的一大研究趋势。

关键词: 材料; 支架; 生物支架; 软组织; 缺损; 组织工程; 高分子材料; 综述

Tissue engineering scaffolds in repairing oral and maxillofacial soft tissue defects

Chen Jiana^{1,2}, Qiu Yanling^{1,3}, Nie Minhai^{1,2}, Liu Xuqian^{1,2}

¹Department of Periodontics & Oral Mucosal Diseases, Affiliated Stomatology Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; ²Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration Laboratory, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; ³Department of Stomatology, People's Hospital of Yanjiang District, Ziyang 641300, Sichuan Province, China

Chen Jiana, Master candidate, Department of Periodontics & Oral Mucosal Diseases, Affiliated Stomatology Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration Laboratory, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Corresponding author: Liu Xuqian, Associate professor, Department of Periodontics & Oral Mucosal Diseases, Affiliated Stomatology Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration Laboratory, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

¹西南医科大学附属口腔医院牙周黏膜病科, 四川省泸州市 646000; ²西南医科大学口腔颌面修复重建和再生实验室, 四川省泸州市 646000; ³资阳市雁江区人民医院口腔科, 四川省资阳市 641300

第一作者: 陈佳娜, 女, 1995 年生, 甘肃省平凉市人, 汉族, 西南医科大学在读硕士, 主要从事牙周黏膜病研究。

通讯作者: 刘旭倩, 副教授, 西南医科大学附属医院牙周黏膜病科, 四川省泸州市 646000

<https://orcid.org/0000-0002-3947-7557> (陈佳娜)

基金资助: 四川省科学技术厅科技计划项目 (2020YJ0387), 项目负责人: 刘旭倩; 四川省泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作重点项目 (2019LZXNYDZ10), 项目负责人: 刘旭倩

引用本文: 陈佳娜, 邱燕玲, 聂敏海, 刘旭倩. 组织工程支架材料修复口腔颌面部软组织缺损 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(4):644-650.



Abstract

BACKGROUND: In recent years, more and more scaffold materials have been used to repair soft tissue defects, and the clinical repair effect of soft tissue defects is strongly associated with the source and performance of materials.

OBJECTIVE: To summarize the research progress of preparation and application of different biological scaffolds in the field of oral and maxillofacial soft tissue defect repair.

METHODS: PubMed and Medline were searched for articles published from 1966 to 2019 with the English key words of "materials, scaffold, biological scaffold, soft tissue, coloboma, tissue engineering, review". Chinese journal full-text database and Chinese science citation database were retrieved for articles published from 2003 to 2019 with key words of "material, scaffold, biological scaffold, soft tissue, defect, tissue engineering, review".

RESULTS AND CONCLUSION: Natural bio-scaffold materials are directly derived from organisms with pretty biocompatibility. Natural bio-scaffold materials can release cytoactive factors, promote cell adhesion, proliferation and differentiation, and can be combined with synthetic polymer materials with controllable properties to form composite scaffolds, which is an ideal scaffold material for repairing soft tissue defects of oral and maxillofacial regions. Nanomaterials have higher biological activity than other scaffold materials and can promote the adhesion and proliferation of seed cells, providing ideal three-dimensional space for cell growth, but their applications are currently mainly reflected in bone tissue repair, and the applications in soft tissue repair are very few. At present, there are many researches on natural biological scaffold materials in oral and maxillofacial soft tissue repair, mainly including small intestinal submucosa, acellular dermal matrix and acellular vascular scaffolds. The combination of natural biological scaffold materials and synthetic polymer materials will be a major research trend in materials for repairing oral and maxillofacial soft tissue defects.

Key words: material; scaffold; biological scaffold; soft tissue; defect; tissue engineering; polymers; review

Funding: the Science and Technology Plan Project of Department of Science and Technology of Sichuan Province, No. 2020YJ0387 (to LXQ); the Key Scientific and Technological Strategic Cooperation Project between Luzhou Municipal People's Government and Southwest Medical University, No. 2019LZXNYDZ10 (to LXQ)

How to cite this article: CHEN JN, QIU YL, NIE MH, LIU XQ. Tissue engineering scaffolds in repairing oral and maxillofacial soft tissue defects. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2021;25(4):644-650.

0 引言 Introduction

支架材料的发展经历了从不可降解材料到天然生物材料,再到可降解高分子合成材料、天然生物材料与高分子材料复合物及逐渐研究开发的纳米材料。不可降解材料主要包括涤纶、聚四氟乙烯,主要用于大口径血管移植,由于其生物相容性较差,用于血管移植易产生免疫排斥反应且应用范围局限,术后反应大,容易形成血栓,目前已逐渐淘汰。天然生物材料主要包括小肠黏膜下层、脱细胞血管基质、纤维蛋白、丝素蛋白、壳聚糖、脱细胞真皮基质等,有着良好的生物相容性,可提供细胞所需的信号,促进细胞附着,有助于细胞的黏附和生长,是目前应用最为广泛的组织工程血管支架材料。可降解高分子合成材料包括聚羟基乙酸、聚乳酸及两者的共聚物。由于高分子材料易获得,具有较好的组织相容性,机械性能、降解率、微结构可控,可进行批量生产,弥补了天然生物支架材料的不足,因而是目前支架材料研究的一大热点。随着组织工程支架材料研究的不断进展及临床需求的增加,天然生物材料与高分子复合物及纳米材料也在逐渐被开发利用。支架材料在组织工程中的应用已在多个邻域有所研究,复合型支架材料在组织缺损修复或组织替代中的应用是当前组织工程支架材料研究中一热点研究方向。

软组织缺损修复材料在临床应用中已得到广泛发展,尤其是在皮肤组织损伤修复使用中材料的选择和技术应用已十分成熟。口腔颌面部软组织的缺损不仅给患者造成了功能性的问题,也严重影响着患者的形象和心理,也给患者的生活带来诸多的困扰。近年来人们对美容修复方面的要求越来越高,如何在恢复缺损组织正常功能的情况下尽可能修复缺损组织的外形,对缺损组织进行功能重建并达到良好的美容修复效果,成为软组织修复的重点。然而,软组织缺损的临床修复效果与材料的来源和性能紧密相关,尤其是口腔颌面部软组织的缺损修复始终不能达到理想的效果,这就要求一种来源更广泛、性能更优越、生物相容性更好的材料对口腔颌面部组织缺损进行功能重建和美学重建。文章就目前常

应用于口腔颌面部软组织的组织工程支架材料做一综述,由于不可降解材料已逐渐被淘汰,将不再赘述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 应用计算机检索 PubMed、Medline 数据库 1966 至 2019 年收录的文献 36 篇,英文关键词为 "Materials; Scaffold; Biological scaffold; Soft tissue; Coloboma; Tissue engineering; review"; 检索中国期刊全文数据库、中国科学引文数据库 2003 至 2019 年收录的文献,中文关键词为 "材料; 支架; 生物支架; 软组织; 缺损; 组织工程; 综述"。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ① 涉及口腔颌面部软组织缺损修复的研究; ② 涉及天然生物支架制备及在软组织修复中应用的研究; ③ 涉及合成高分子材料在组织工程中应用现状及发展前景的研究; ④ 涉及纳米材料特点及其在组织工程中的应用研究。

排除标准: ① 相似文献及陈旧文献; ② 与此次研究不相关的文献。

1.3 数据提取 共检索到文献 192 篇,其中中文文献 107 篇,英文文献 85 篇,排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献 129 篇,纳入 63 篇符合标准的文献进行综述。文献检索流程见图 1。

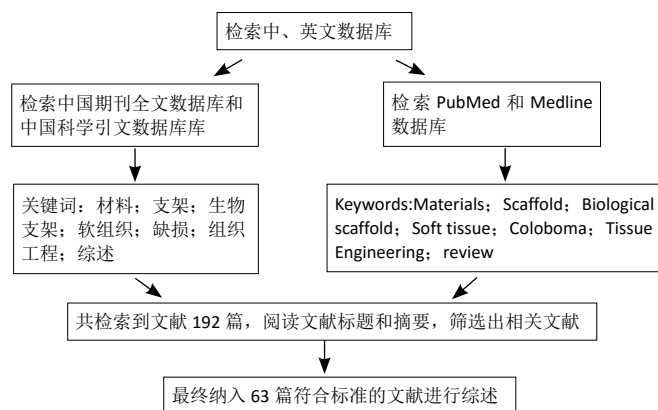


图 1 | 文献检索流程图

1.4 质量评价 符合纳入标准的 63 篇文献中, 文献 [1-19] 探讨了天然生物支架材料的性能和特点, 以及来源于小肠黏膜下层天然生物支架材料的制备方法和优势, 小肠黏膜下层脱细胞支架在组织工程中的应用及研究现状; 文献 [20-37] 探讨了脱细胞真皮基质的制备方法和生物性能及其在软组织修复中的发展应用; 文献 [38-45] 探讨了脱细胞血管基质的制备及其在动物实验、血管组织工程、口腔颌面部软组织缺损修复中的应用; 文献 [46-54] 探讨了合成高分子材料及其复合物在组织工程领域及口腔颌面部缺损修复中的应用; 文献 [55-58] 探讨了复合型支架材料具有的优势及发展前景; 文献 [56-62] 探讨了纳米材料的特点及其目前在组织工程领域的发展趋势; 文献 [63] 对支架材料的特点作一总结性叙述。

2 结果 Results

2.1 天然生物支架材料 天然生物支架材料直接来源于生物体, 其生物相容性良好, 无明显毒性, 降解产物为多糖或氨基酸^[1], 因而易被机体吸收, 不易引起炎症反应和抗原反应; 同时, 天然生物材料可释放细胞活性因子, 促进细胞黏附增殖和分化。目前在口腔颌面部软组织修复中研究较多的材料主要包括小肠黏膜下层、脱细胞真皮基质、脱细胞血管支架。

2.1.1 小肠黏膜下层的制备及在软组织修复中的应用 小肠黏膜下层来源广泛、制作方便、价格低廉、机械特性及组织相容性良好、免疫原性较低, 因而在生物修复工程中应用广泛。研究表明小肠黏膜下层作为支架含有正常组织再生所必需的关键成分和生长因子, 如胶原、蛋白多糖、糖蛋白、血管内皮生长因子^[2]、转化生长因子 β 、碱性成纤维细胞生长因子等, 能够为种子细胞提供足够的三维空间, 维持细胞存活并促进增殖^[3], 回植动物体内可促进伤口愈合^[3-5]。猪小肠黏膜下层来源广泛、容易获取, 也有用到牛小肠黏膜下层或者兔小肠黏膜下层^[6-7]。小肠黏膜下层主要成分为 I 型胶原和 III 型胶原, 同时含有少量细胞外基质, 可以为细胞的生长增殖提供与机体相似的微环境。1966 年 MATSUMOTO 等^[8]首次报道了应用小肠黏膜下层替代血管进行修复治疗, 随后该材料逐渐被应用到不同类型的组织缺损修复当中, 主要包括皮肤、心血管、泌尿道、腹壁、骨关节、疝、胃肠类管状组织、硬脑膜、卵巢缺损^[9-10]、声带瘢痕等^[11]。

小肠黏膜下层的前期处理包括材料切取、冷冻干燥及灭菌, 可有效去除残留的细胞成分, 降低组织免疫原性。随着制备技术的不断完善, 小肠黏膜下层的制备越趋成熟, 目前主要用到 3 种方式对小肠黏膜下层进行处理: 机械法、机械-化学法、机械-酶消化法^[12]。机械处理可有效去除小肠黏膜层和浆膜层^[5], 化学法、酶消化法则可去除小肠黏膜的细胞成分, 去除小肠黏膜下层中所含的异种抗原物质, 降低其抗原反应, 同时可完整保留小肠黏膜下层中的胶原纤维及生长因子等活性物质^[13], 既达到去除天然生物组织的免疫原性又可保留其优良生物学力学性能的效果, 使其成为天然的细胞外基质。PARMAKSIZ 等^[6]用机械-化学方法处理牛小肠黏膜下层获得了生物相容性较好的天然支架材料。黄伟锋等^[12]则

通过 3 种不同的方式对比处理同一批收集的猪小肠黏膜下层, 发现机械-化学法和机械-酶消化法处理的小肠黏膜下层组织比单纯机械法处理具有更良好的生物相容性和免疫原性。由于自主制作支架性能的不可控性及小肠黏膜下层来源支架材料的临床应用推广, 商业化小肠黏膜下层逐渐面世, 保证了支架性能的稳定性^[14]。将机械法与化学法、酶消化法结合可以使小肠黏膜下层支架的免疫原性降到最低, 同时又可保留其良好的生物学性能和足够的机械性能。

小肠黏膜下层是一种来源于动物的天然生物材料, 可为软组织修复提供广泛的材料来源, 在组织工程支架的应用中得到了广泛发展。目前小肠黏膜下层已被较多用于血管、神经、膀胱及腹壁等组织缺损的修复, 并显示出良好的组织相容性^[15], 但在口腔颌面部软组织修复中的应用多停留于动物实验阶段, 需要不断加以论证。XU 等^[16]通过原代培养牙源性骨髓间充质干细胞并植入小肠黏膜下层来源的支架材料形成牙源性骨髓间充质干细胞-小肠黏膜下层复合物, 将其回植入舌缺损大鼠, 结果表明该复合物可以促进软组织愈合并再生肌肉层。ROHLEDER 等^[17]对比羊膜、小肠黏膜下层修复猪仔医源性口鼻瘘的效果, 结果表明小肠黏膜下层可成功修复猪仔医源性口鼻瘘, 同时炎症反应需加以控制。WU 等^[18]以牙龈成纤维细胞为种子细胞, Bio-Gide 胶原膜、小肠黏膜下层为支架, 构建夹心修复体, 成功修复了 Beagle 犬牙周软硬组织缺损。LI 等^[19]将骨髓基质细胞培养于小肠黏膜下层成功引导了骨组织再生, 说明小肠黏膜下层除具有以上软组织修复功能外尚可兼具骨组织修复功能, 能够促进骨形成。脱细胞处理的小肠黏膜下层支架材料不引发免疫排斥反应, 同时兼备优良的生物力学性能和组织相容性, 作为一种理想的支架材料已被广泛用于组织工程支架材料的研究。由于小肠黏膜下层来源于天然生物, 作为软组织缺损的修复材料还可以作为种子细胞的载体, 对缺损组织进行修复或重建。目前小肠黏膜下层在软组织缺损修复中虽已有诸多研究, 但其在口腔颌面部软组织的应用研究中比较有限, 且皆为动物实验, 作为一种软组织缺损修复的支架材料, 小肠黏膜下层是一种十分有潜力的天然生物材料, 有望在口腔颌面部软组织修复的应用中进一步发展。

2.1.2 脱细胞真皮基质的制备及在软组织修复中的应用 脱细胞真皮基质是 1995 年 WAINWRIGHT^[20]提出的一种软组织替代物, 大体包括异种脱细胞真皮基质和异体脱细胞真皮基质。脱细胞真皮基质的主要成分包括胶原、弹性蛋白、糖胺多糖、蛋白多糖等不溶性基质成分^[21-22]。异体脱细胞真皮基质的免疫原性较低, 抗压性好, 不易形成瘢痕收缩, 但来源受限^[23]。异种脱细胞真皮基质来源广泛, 主要取材于猪, 由于价格低廉、制作简便, 异种猪脱细胞真皮基质成为人类真皮缺损修复的理想替代物^[24]。现阶段临床多用异种脱细胞真皮基质作为修复材料对缺损组织进行覆盖修复, 异种脱细胞真皮基质与其他生物材料联合使用在软组织的修复中得到大量应用, 其中以软组织烫伤、烧伤及整形外科应用最多, 在口腔颌面部软组织及唇舌黏膜组织创伤修复中具有覆盖创面、促进创伤组织再生修复功能。

传统方法制备的脱细胞真皮基质支架孔隙率低、渗透性较差,细胞不易黏附,因而不利于创面修复中血管化的快速形成。为解决这些问题,在实践过程中各种改善脱细胞真皮基质性能的方法也逐渐推陈出新,以期制备出孔隙率更高、渗透性更好、组织相容性更好的脱细胞真皮基质支架。TAN等^[25]通过0.05%胰蛋白酶去除表皮和真皮内细胞,并反复冻融以达到更好的去细胞效果,结果明显降低了脱细胞真皮基质的免疫原性。XU等^[26]通过反复冻融联合超声法制备脱细胞真皮基质支架,结果表明此法制得的脱细胞真皮基质支架不会引起抗原抗体反应。为达到更好的孔隙率,常使用打孔技术提高空隙直径。LIANG等^[27]在胰蛋白酶处理的基础上,使用激光打孔技术制备出激光微孔脱细胞真皮基质支架并移植入裸鼠创面进行修复观察,结果表明当孔间距为1.0 mm时修复效果最佳。随着制备技术的改进,脱细胞真皮基质支架逐渐克服了多方面的缺点,开始越来越多地应用到临床。

脱细胞真皮基质最早用于皮肤烧伤及软组织缺损的整形修复,近年来随着研究的深入在口腔颌面部软组织修复中的应用逐渐增多。ZHANG等^[28]报道了通过自体黏膜瓣和脱细胞真皮基质对照研究修复硬腭瘘,结果表明使用脱细胞真皮基质修复硬腭瘘可有效降低硬腭瘘复发率。JIANG等^[29]对8例晚期口腔黏膜下纤维性病变患者使用脱细胞真皮基质移植并进行跟踪报道,结果表明脱细胞真皮基质可以早期覆盖和保护创面,缩短晚期口腔黏膜下纤维性病变患者术后口腔黏膜缺损创面愈合时间,减少口腔黏膜纤维化复发,改善开口受限。脱细胞真皮基质取材简便易得,尤其是异种脱细胞真皮基质作为天然生物膜来源广泛、性能优越,已经取代了传统的自体皮瓣移植,避免了二次创伤,同时可覆盖创面,促进组织再生。异种脱细胞真皮基质常与其他生物材料联合使用修复软组织缺损,以达到更好的修复效果。OZENCI等^[30]通过冠状皮瓣联合猪脱细胞真皮基质有效治疗了牙龈退行性缺损。SHIRAKATA等^[31]也得出类似结论,通过猪脱细胞真皮基质与牙釉质基质衍生物及冠状皮瓣联合治疗牙龈退行性缺损,对比单纯治疗或两两联合治疗,冠状皮瓣/牙釉质基质衍生物/猪脱细胞真皮基质治疗可更好地促进牙龈退变缺损的牙周再生。WANG等^[32]的综述报道显示,腮腺肿瘤术后移植脱细胞真皮基质可有效预防Frey氏综合征。ALDEKHAYEL等^[33]对脱细胞真皮基质在初级腭成形术或腭瘘修复中的临床应用做了统计分析,结果显示脱细胞真皮基质在减少腭部手术瘘管形成/持续存在方面可能有潜在优势。然而目前尚无足够的证据支持脱细胞真皮基质在腭瘘修复中的使用。也有研究探讨了羟基磷灰石结合猪脱细胞真皮基质对牙周组织再生的效果,结果发现羟基磷灰石结合猪脱细胞真皮基质可稳定而持续地缓慢降解,降解过程中无组织坏死、纤维化及其他异常表现,并且显示出较好的生物相容性;牙周膜成纤维细胞可排列有序地附着并长入羟基磷灰石结合猪脱细胞真皮基质的支架材料,该支架材料中的羟基磷灰石以及胶原成分能够促进成纤维细胞的分化,脱细胞真皮基质具有替代生物降解性屏障膜用于再生性手术的作用^[34]。可见脱

细胞真皮基质具有膜屏障的作用,在牙周引导组织再生术中可能具有一定的潜在价值^[35]。邵小钧等^[36]及张圆等^[37]分别收集临床口腔颌面部软组织缺损患者,以异种脱细胞真皮基质膜进行修复,并随访观察膜的愈合情况,结果显示异种脱细胞真皮基质修复膜不产生免疫排斥反应,可促进创面愈合,在软组织修复过程中具有生物支架作用。脱细胞真皮基质在口腔颌面部各领域的应用近年来逐渐增加,使用脱细胞真皮基质膜修复缺损组织不仅可以保护创面并可引导组织再生,使缺损组织达到较为满意的修复效果,其生物支架的作用,既可恢复缺损组织的功能形态又具有良好的美学修复效果。脱细胞真皮基质修复膜不仅可诱导软组织的再生,还可在骨组织缺损的修复中作为屏障膜诱导骨组织再生,是一种理想的可用于口腔颌面部软组织缺损修复材料。

2.1.3 脱细胞血管基质的制备及在软组织修复中的应用

脱细胞血管基质支架通常取材于动物血管,也有取自人脐动脉等。其中动物来源的支架材料取材方便,来源不受限制,是组织工程中最常见的支架材料,这些材料可取自颈动脉、肠系膜静脉、小肠黏膜下层和输尿管。天然血管组织通过脱细胞处理后,其原有的物理结构和性能得以保留,且组织中富含生长因子和细胞黏附信号,适用于种植内皮细胞,生物相容性良好,符合体内生物学血管要求。

支架脱细胞方法通常联合物理处理法、化学处理法和酶处理法。物理处理法不能有效去除支架中的细胞成分,而以胰蛋白酶为基础对支架进行脱细胞处理容易破坏细胞外基质,降低支架的生物力学性能,因此目前多以物理-化学联合的方法对支架脱细胞处理,在不破坏细胞外基质和机械性能的同时以达到完全去细胞的效果。常用的化学试剂可分为离子型去垢剂和非离子型去垢剂,以传统的非离子型去垢剂TritonX-100最常用。LIU等^[38]通过苯扎溴安联合胰蛋白酶、TritonX-100处理新鲜兔腹主动脉,得到与种子细胞相容性良好的脱细胞血管支架。但支架残留的TritonX-100试剂具有一定的细胞毒性,且其去细胞效果不完全,因此不单独使用,常与其他试剂联合使用以完全去除支架中的细胞成分。近年来逐渐出现了一些新的脱细胞方法,用其他化学试剂替代传统的TritonX-100试剂进行脱细胞处理。梁远峰等^[39]采用3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲基铵基]-1-丙磺酸盐和十二烷基硫酸钠对人新鲜脐动脉进行脱细胞处理,通过免疫组织化学染色、扫描电镜分析及爆破压力实验发现这两种试剂联合能够彻底去除脐动脉血管壁的细胞成分,可较为完整地保留血管的组织结构,在脱细胞处理后获得的支架仍保持优良的生物力学性能。PU等^[40]也通过不同脱细胞方法结合并进行对照研究,结果表明只有0.5%十二烷基硫酸钠+0.5%脱氧胆酸钠或者1%十二烷基硫酸钠+1%脱氧胆酸钠两种方法能完全去除细胞内的内容物,且保持固有支架完整的细胞外基质结构和优良的机械性能。脱细胞试剂和方法在日益更新,但TritonX-100试剂仍然是目前常用的一种,多与其他试剂如丹参酚酸B等联合使用以达到较为理想的去细胞效果^[41]。理想的支架脱细胞处理方法及试剂应当对天然生物组织无毒性,可完全去除细

胞及其核成分,不在生物体内产生抗原反应,且能够完整保留细胞外基质成分,不使组织中的弹性纤维和胶原纤维受损,保持天然支架材料其原有的三维结构和优良的生物力学性能,为细胞的附着、迁移、分化提供适宜的微环境。

尽管脱细胞血管支架从体外实验和短期体内实验各方面性能的评估结果来看均较理想,但其运用前景尚缺乏长期的大动物实验数据支持,有待进一步研究^[42]。目前虽尚未有成熟的脱细胞血管支架修复口腔颌面部软组织案例,但脱细胞血管支架的动物实验时有报道。有研究采用血管内皮生长因子修饰膀胱脱细胞胶原基质作为支架修复家兔尿道缺损,结果表明血管内皮生长因子修饰的膀胱脱细胞胶原基质可促进局部新生血管生成,改善尿道再生所需环境,促进尿道再生的作用^[43]。LIU等^[38]通过体外种子细胞植入脱细胞血管支架培养及将支架植入裸鼠背部表皮,动态验证了脱细胞血管支架作为软组织支架的可行性,种子细胞(血管平滑肌细胞和血管内皮细胞)可在其表面均匀生长,以及支架与种子细胞结合物能够在裸鼠缺损表皮完整生长,形成血管替代物。汪川等^[44]通过脱细胞处理人脐动脉并依次种植兔皮肤成纤维细胞、下肢动脉平滑肌细胞、骨髓内皮祖细胞,植入到兔颈动脉,结果显示植入兔颈动脉的脱细胞人脐动脉支架能够在动物体内保持长期通畅。KAJBAFZADEH等^[45]通过对人乳腺内动脉进行脱细胞处理,并移植到8只新西兰兔股浅动脉进行端端吻合,于3,12,36个月分别进行取材观察,结果证明人脱细胞乳腺内动脉可作为一种高效、高通畅的小口径血管替代物。以脱细胞血管作为支架目前更多应用于心血管组织工程,也有不少研究将种子细胞和血管内皮生长因子与脱细胞血管支架结合以达到更为理想的移植效果。尽管脱细胞血管支架应用于软组织已有大量的实验研究和有效的结果支持,但在口腔颌面部的应用还不够成熟,目前也无大动物实验结果的支持,其在口腔颌面部的应用有待进一步研究。

2.2 合成高分子材料 用于组织工程支架的高分子支架材料包括天然可降解高分子材料和合成可降解高分子支架材料。合成高分子材料性能可控,与生物体相容性较好,无免疫排斥反应,因而是临床支架材料发展的一大方向。目前应用较多的合成高分子材料主要有可吸收生物膜、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物,这些高分子合成材料具有较强的体内降解性,主要用于骨组织工程,用以修复骨缺损或用作骨组织替代品,较少用于口腔颌面部软组织缺损修复。聚乳酸和聚羟基乙酸的研究和应用广泛并已商业化。聚乳酸又名聚丙交酯,是一种在生物体内可完全降解为二氧化碳和水的高分子材料,因其具有低密度、易加工、良好的机械性能及生物相容性、独特的抗菌作用及电活性特性,与人骨相似,再加之来源广泛等优点而备受青睐,被广泛应用于生物组织工程医学领域^[46]。聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物是第一种用作可吸收手术缝合线的高分子聚合物,在可吸收缝合线制备原料中占重要地位^[47]。聚乳酸、聚羟基乙酸及其共聚物具有良好的生物降解性及生物相容性,并可促进新骨形成。在这些高分子合成材料中,目前用于口腔颌面部修复的材料

以Bio-Gide可吸收生物膜居多,且其应用较为成熟,主要用于牙周手术中作为膜屏障诱导牙槽骨再生及颌骨缺损修复。有研究显示Bio-Gide膜由猪胶原高度纯化加工而成,具有良好的细胞阻隔作用,能够稳定血凝块,有利于膜与骨细胞的结合,具有很强的抗感染作用,可有效修复骨缺损,促进伤口愈合^[48]。有研究对Bio-Gide膜的引导骨组织再生功能进行了临床研究和观察,结果发现Bio-Gide膜具有刺激骨组织再生的功能,用以修复骨缺损和引导牙槽骨再生可达到令人满意的效果^[49-51]。有研究将Bio-Gide膜用于腭痿修复,结果发现该材料还可提高腭痿闭合术的成功率^[52]。Bio-Gide膜是口腔颌面部组织修复常用的一种材料,由于该材料可有效促进新骨形成,目前主要用于牙槽骨的再生和颌骨缺损修复,关于其是否可用于软组织缺损修复还有待进一步研究。

合成高分子材料除聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物等,还有一些性能优良的聚合物,或可与种子细胞复合进行组织缺损修复。有研究用碳纤维和聚醚醚酮制得碳纤维增强型聚醚醚酮,并将其植入兔颞下颌关节缺损模型,结果发现缺损的兔关节可完全恢复正常功能,表明该复合型高分子材料具有关节重建功能^[53]。也有研究用肝细胞生长因子转染脂肪干细胞复合水凝胶支架材料对兔颞下颌关节骨关节病受损进行修复,结果发现肝细胞生长因子转染脂肪干细胞复合水凝胶支架材料具有明显的软骨修复作用^[54]。合成高分子材料在骨组织工程中的应用逐渐发展,但用于口腔颌面部软组织修复的研究目前还十分有限,有待进一步的研究发展。

2.3 天然生物支架材料与高分子材料支架复合物 天然高分子材料(如胶原、纤维蛋白、甲壳素、海藻酸等)在组织工程中已有广泛应用,但其力学特性不如合成高分子材料,且合成高分子材料性能可控,因此为了更好地达到缺损组织的修复效果,需要一种既有利于细胞的黏附、增殖、分化,促进组织再生和重建,又可控地改善其力学性能的材料。天然生物支架材料与高分子支架材料复合而成的新型复合型支架材料,可满足组织工程中对缺损组织修复的材料要求,二者复合形成的支架材料已在骨/软骨组织工程、血管组织工程中有大量研究,近年来逐渐用于软组织的缺损修复中。在动物实验及初步的临床手术中,小肠黏膜下层制得的生物支架软组织修复功能尚可,但韧性不足、机械性能欠缺,体积吸收减少容易造成纤维包膜挛缩。DA等^[7]通过化学交联法将传统小肠黏膜下层与水性聚氨酯结合得到二者的复合材料,通过植入动物皮下,2,4,8周取材观察发现该复合材料具有高的生物活性和弹性,无细胞毒性,可提高细胞活力。实验结果表明,二者形成的复合材料弹性及细胞植入率均有所提高,可用于软组织工程应用。高分子材料与天然生物组织小肠黏膜下层复合物改善了单纯小肠黏膜下层性能上的不足,使之更加适用于临床修复。

单纯的脱细胞血管支架也存在生物学性能和力学性能不足,不能为血管细胞提供多层次的微环境,以及在体内容易形成微血栓和种子细胞传递代代有限的问题。为解决这些问题,刘俊^[55]采用含有间质细胞衍生因子和肝素的聚电解质多层膜

修饰脱细胞支架,有效防止了支架内血栓形成,并可加速血液中干细胞在脱细胞血管支架上的黏附和成熟,促进血管内膜修复。LIU等^[38]通过将血管平滑肌细胞、血管内皮细胞样细胞、兔脱细胞血管支架与类人I型胶原结合得到兼具天然生物支架的良好细胞相容性和合成聚合物支架强降解性的复合支架。也有研究将胶原与可降解性能良好的合成高分子材料结合,以提高胶原支架的机械性能。壳聚糖也常与羟基磷灰石复合形成可用于骨组织工程的复合型支架材料。天然生物材料与高分子材料结合成复合型支架,改善了天然生物材料性能上的不足,提高了支架材料的机械性能和强度,有效促进创伤组织的愈合,在组织工程各领域中已有颇多研究。虽然该复合型材料在口腔颌面部的应用还十分有限,但其作为口腔颌面部软组织缺损修复的理想支架材料将会有很好的应用前景。

2.4 纳米技术支架材料 纳米材料是由颗粒直径小于100 nm的晶体构成或由纳米技术加工成表面具备纳米结构的物质。纳米材料具有的表面效应和体积效应,使得其生物活性更高,相对于其他支架材料更能促进种子细胞的黏附和增殖。纳米材料的出现使得临床组织缺损修复和再生逐渐简化,为细胞的生长提供理想的三维空间。

纳米材料的应用目前主要体现在骨组织修复方面。SHEIKH等^[56]制备出具有诱导成骨细胞再生的丝素/羟基磷灰石纳米粒子/聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物纳米支架。YAO等^[57]研制出一种可促进骨髓间充质干细胞成骨分化的新型三维静电聚己内酯/聚乳酸共混纳米纤维支架,且该支架具备较高的孔隙率、机械强度和生物活性。LIU等^[58]采用半水硫酸钙、胶原蛋白、纳米羟基磷灰石研制成一种新型可注射型骨支架,通过复合重组人骨形态发生蛋白发现有持续新骨产生。纳米羟基磷灰石作为骨组织的修复材料,与天然生物材料如胶原、壳聚糖结合可改善自身性能的不足。纳米羟基磷灰石与壳聚糖复合可以克服自身脆性大的问题,而壳聚糖降解又为新生细胞及组织提供生长空间,从而促进新骨合成,并与骨组织间结合更为坚固^[59]。纳米羟基磷灰石还可与聚乳酸复合,增强支架材料的细胞亲和性和生物相容性。

纳米材料在软组织修复中的应用目前处于初级阶段,其在心脏组织的再生与修复、神经组织的修复中均有所研究,但在口腔颌面部软组织的修复尚未见相关报道。任筱芝^[60]通过静电纺丝技术制备DS-PL膜,体外实验表明该膜可刺激人脐静脉内皮细胞的黏附、增殖、迁移和血管生成相关基因的表达。体内研究进一步证实该膜可显著促进糖尿病患者创面的血管新生、再上皮化和胶原沉积,并可抑制炎症反应,加速糖尿病创面愈合。REN等^[61]设计了一种新型的皮肤组织工程支架-聚乳酸电纺膜,并将其负载于中孔二氧化硅纳米颗粒中,结果显示这种新型的复合型支架可显著改善糖尿病创面的血管生成,加速糖尿病创面的愈合。将去细胞猪腹主动脉组织与金纳米管结合,将该复合材料贴片放置在猪胸主动脉纵向动脉切口上,通过6个月的监测发现该纳米复合材料具有良好的生物相容性,并能够与宿主组织整合,形成较少的瘢痕组织^[62]。纳米材料是近几年新出现的一个研究方向,纳米技术的应用已经在

组织工程各领域皆有研究,但纳米材料运用于口腔颌面部软组织修复尚未见具体报道,纳米材料在口腔颌面部软组织修复的应用是一个新大陆的存在,有待相关实验和研究进行探索。

3 展望 Prospects

随着组织工程的发展,支架材料研究已成为组织工程研究的一大热点,作为支架材料应能够为细胞生长提供临时的机械支撑及必要的生长微环境,甚至能够对细胞的特异性分化起到良好的诱导作用^[63]。用以制备支架的材料,良好的生物相容性和稳定性是其关键特性,能够匹配生物体的结构和性能也是很重要的一个特点。天然生物材料制得的支架,不论从结构还是性能都具有不可超越的优越性,但同种来源的材料在临床往往存在来源不足的问题。异种来源的材料不存在来源的局限性且取材相对容易,但易产生排异反应,通过脱细胞处理可去除不同来源支架材料的抗原反应,同时脱细胞处理的天然生物支架可与种子细胞结合可进一步提高生物支架的优良特性,并对创伤缺损组织产生诱导再生或修复的功能。一些可用作支架的合成高分子材料如聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物等,尽管具备作为支架的优良性能,但单纯将这些材料作为支架仍然存在着不足。然而如果将这些高分子材料与天然生物材料相结合便可进一步使支架性能得到改良,两者相结合形成的复合型支架在体内不发生抗原反应,其较强的稳定性和降解性有利于创伤组织的修复,并可诱导组织的新生,但高分子支架材料的应用主要体现在骨组织的再生修复,在口腔颌面部软组织修复的相关研究目前比较有限。

近年来越来越多的支架材料开始应用于软组织缺损修复,虽然目前高分子材料逐渐被研发应用,但其缺乏细胞黏附、增殖和分化所需的各种生物信号分子,细胞相容性较差,合成技术要求高,大规模生产受限;纳米材料在软组织修复中的应用研究有限且合成技术要求高,就目前来看,天然生物支架材料与高分子材料复合物可优势互补,是一种很有潜力的可用于软组织修复的复合型支架材料,更是未来研究的趋势所在,该复合型材料有望在口腔颌面部软组织缺损修复中进一步发展。

作者贡献: 陈佳娜资料收集及文章撰写修改,投稿;邱燕玲资料收集及文章初稿撰写;聂敏海审核及平台支持;刘旭倩项目负责人及综述设计。

经费支持: 该文章接受了“四川省科学技术厅科技计划项目(2020YJ0387)、四川省泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作重点项目(2019LZXNYDZ10)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 郑力恒, 吴昊, 尚玉攀, 等. 组织工程支架材料性质对干细胞分化的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(14): 2274-2279.
- [2] HODDE JP, RECORD RD, LIANG HA, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Porcine-Derived Extracellular Matrix. *Endothelium*. 2001; 8(1): 11-24.
- [3] LAM MT, NAYTA A, MEYER NP, et al. Effective Delivery of Stem Cells Using an Extracellular Matrix Patch Results in Increased Cell Survival and Proliferation and Reduced Scarring in Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part A*. 2013; 19(5-6): 738-747.
- [4] CHANG CW, PETRIE T, CLARK A, et al. Mesenchymal Stem Cell Seeding of Porcine Small Intestinal Submucosal Extracellular Matrix for Cardiovascular Applications. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153412.
- [5] LIN HK, GODIWALLA SY, PALMER B, et al. Understanding roles of porcine small intestinal submucosa in urinary bladder regeneration: identification of variable regenerative characteristics of small intestinal submucosa. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014; 20(1): 73-83.
- [6] PARMAKSIZ M, ELÇİN AE, ELÇİN YM. Decellularization of Bovine Small Intestinal Submucosa. *Methods Mol Biol*. 2018; 1577: 129-138.
- [7] DA LC, GONG M, CHEN AJ, et al. Composite elastomeric polyurethane scaffolds incorporating small intestinal submucosa for soft tissue engineering. *Acta Biomater*. 2017; 59: 45-57.
- [8] MATSUMOTO T, HOLMES RH, BURDICK CO, et al. Replacement of large veins with free inverted segments of small bowel: autografts of submucosal membrane in dogs and clinical use. *Ann Surg*. 1966; 164(5): 845-848.
- [9] 杨凯, 张育敏, 张乃丽, 等. 小肠黏膜下层在组织修复重建中的应用研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(9): 1138-1143.
- [10] 郭旗, 李春宝, 中学振, 等. 小肠黏膜下层修复骨关节损伤的研究进展 [J]. 中国骨伤, 2016, 29(5): 482-486.
- [11] PITMAN MJ, CABIN JA, IACOB CE. Small Intestinal Submucosa Implantation for the Possible Treatment of Vocal Fold Scar, Sulcus, and Superficial Lamina Propria Atrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016; 125(2): 137-144.
- [12] 黄伟锋, 程鹏, 姜平. 三种方法制备的猪小肠黏膜下层支架的生物相容性和免疫原性的对比研究 [J]. 中国生物工程杂志, 2015, 35(6): 54-60.
- [13] 王付燕, 杜立群. 脱细胞猪小肠黏膜下层的组织相容性 [J]. 解剖学杂志, 2018, 41(6): 636-639, 628.
- [14] MOSALA NZ, PONCELET A, DE KL, et al. Small intestinal submucosa extracellular matrix in cardiovascular surgery: a systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016; 22(6): 839-850.
- [15] 李庆林, 刘伟, 李文芳, 等. 小肠黏膜下层无细胞基质作为阴道平滑肌细胞载体的可行性 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(47): 8741-8746.
- [16] XU Q, SHANTI RM, ZHANG Q, et al. A gingiva-derived mesenchymal stem cell-laden porcine small intestinal submucosa extracellular matrix construct promotes myomucosal regeneration of the tongue. *Tissue Eng Part A*. 2017; 23(7-8): 301-312.
- [17] ROHLEDER NH, LOEFFELBEIN DJ, FEISTL W, et al. Repair of oronasal fistulae by interposition of multilayered amniotic membrane allograft. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 132(1): 172-181.
- [18] WU MX, WANG J, ZHANG YN, et al. Mineralization induction of gingival fibroblasts and construction of a sandwich tissue-engineered complex for repairing periodontal defects. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 1112-1123.
- [19] LI H, HAN ZX, XU LQ, et al. Experimental study of tissue-engineered biological small intestinal submucosa membrane employed in dental implant traction. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2009; 44(7): 433-437.
- [20] WAINWRIGHT DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns*. 1995; 21(4): 243-248.
- [21] 辛国华, 曾逸夫, 罗旭, 等. 微孔结构对脱细胞真皮基质胶原网架功能重建的影响 [J]. 广东医学, 2012, 33(3): 310-312.
- [22] 万丽, 罗旭, 辛国华, 等. 骨髓间充质干细胞种植微孔化脱细胞真皮基质复合自体刃厚皮移植修复裸鼠皮肤缺损的实验研究 [J]. 温州医科大学学报, 2013, 43(3): 147-150.
- [23] 姜笃银, 陈璧, 贾亦宇, 等. 异种或同种异体脱细胞真皮基质移植后免疫细胞分型的研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(2): 104-108.
- [24] GE L, ZHENG S, HONG W. Comparison of histological structure and biocompatibility between human acellular dermal matrix (ADM) and porcine ADM. *Burns*. 2009; 35(1): 46-50.
- [25] TAN Q, ZOU ZT, NING GS, et al. Preparation of porcine acellular dermal matrix by low concentration of trypsin digestion and repeated freeze-thaw cycles. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2004; 20(6): 354-356.
- [26] XU YZ, ZHANG GA, CHANG Y, et al. The Preparation of Acellular Dermal Matrices by Freeze-Thawing and Ultrasonication Process and the Evaluation of Its Antigenicity. *Cell Biochem Biophys*. 2015; 73(1): 27-33.
- [27] LIANG LM, CHAI JK, YANG HM, et al. Study on preparation of laser micropore porcine acellular dermal matrix combined with split-thickness autograft and its application in wound transplantation. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2007; 23(2): 122.
- [28] ZHANG B, LI J, SARMA D, et al. The use of heterogeneous acellular dermal matrix in the closure of hard palatal fistula. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(1): 75-78.
- [29] JIANG C, LI C, SHI F, et al. Clinical application of heterogeneous acellular dermal matrix in the surgical treatment of oral submucous fibrosis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2011; 20(3): 273-277.
- [30] OZENCI I, IPCI SD, CAKAR G, et al. Tunnel technique versus coronally advanced flap with acellular dermal matrix graft in the treatment of multiple gingival recessions. *J Clin Periodontol*. 2015; 42(12): 1135-1142.
- [31] SHIRAKATA Y, SCULEAN A, SHINOHARA Y, et al. Healing of localized gingival recessions treated with a coronally advanced flap alone or combined with an enamel matrix derivative and a porcine acellular dermal matrix: a preclinical study. *Clin Oral Investig*. 2016; 20(7): 1791-1800.
- [32] WANG W, FAN J C, SUN C J, et al. Systematic evaluation on the use of acellular dermis matrix graft in prevention frey syndrome after parotid neoplasm surgery. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(5): 1526-1529.
- [33] ALDEKHAYEL SA, SINNO H, GILARDINO MS. Acellular dermal matrix in cleft palate repair: an evidence-based review. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130(1): 177-182.
- [34] GUO J, CHEN H, WANG Y, et al. A novel porcine acellular dermal matrix scaffold used in periodontal regeneration. *Int J Oral Sci*. 2013; 5(1): 37-43.
- [35] 殷艳丽, 王倩婷, 赵蕾. 脱细胞真皮基质用于牙周病学领域研究进展 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(7): 434-439.
- [36] 邵小钧, 庞恋芬, 袁仕廷, 等. 异种脱细胞真皮基质在口腔颌面部创面修复中的应用 [J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(9): 900-903+907.
- [37] 张圃, 王欣, 杨新杰, 等. 异种脱细胞真皮基质修复口腔颌面部肿瘤切除后组织缺损的临床观察 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(4): 570-572.
- [38] LIU XQ, WANG J, DONG FS, et al. Study of composite vascular scaffold combining with differentiated VSMC- and VEC-like cells in vitro and in vivo. *J Biomater Appl*. 2017; 32(2): 219-229.
- [39] 梁远锋, 文章, 刘尚敏, 等. CHAPS 联合十二烷基硫酸钠的除垢剂动脉脱细胞支架材料制备 [J]. 岭南心血管病杂志, 2018, 24(4): 450-455.
- [40] PU L, WU J, PAN XN, et al. Determining the optimal protocol for preparing an acellular scaffold of tissue engineered small-diameter blood vessels. *J Biomed Mater Res*. 2018; 106(2): 619-631.
- [41] 赵亮, 李霞飞, 李成成, 等. 应用 Triton-x100 加丹参酚酸 B 制备脱细胞血管支架及其血液相容性研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(2): 201-207.
- [42] 马巧, 宋文静, 冀慧雁, 等. 血管支架材料的应用及研究现状 [J]. 临床医药实践, 2018, 27(11): 855-860.
- [43] 李桂立, 赵启林. 血管内皮生长因子修饰膀胱脱细胞胶原基质修复尿道缺损 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(22): 3545-3549.
- [44] 汪川, 李京萍, 辛毅, 等. 人脱细胞脐动脉支架与兔骨髓内皮祖细胞构建组织工程血管的实验研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(4): 586-591.
- [45] KAJBAFAZADEH AM, KHORRAMIROUZ R, KAMELI SM, et al. Three-year efficacy and patency follow-up of decellularized human internal mammary artery as a novel vascular graft in animal models. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 157(4): 1494-1502.
- [46] 尹浩月, 邓久鹏, 马丽娟, 等. 冷冻干燥法制备聚乳酸多孔支架 [J]. 生物医学工程研究, 2019, 38(2): 215-218, 246.
- [47] 曲文强, 夏文龙, 孙斌, 等. 生物降解材料聚羟基乙酸及其共聚物研究进展 [J]. 山东化工, 2014, 43(3): 34-36.
- [48] MERLI M, MIGANI M, ESPOSITO M. Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts: resorbable-barriers supported by osteosynthesis plates versus titanium-reinforced barriers. *Int J Maxillofac Implants*. 2007; 22(3): 373-382.
- [49] CAMELO M, NEVINS ML, LYNCH SE, et al. Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2001; 21(2): 109-119.
- [50] 曲丰江, 荆晓玲, 陈海. Bio-gide 膜引导骨再生的优势及并发症状况分析 [J]. 临床医学工程, 2017, 24(3): 305-306.
- [51] 邹子英. Bio-Gide 膜对牙种植中引导骨再生的效果分析 [J]. 中国口腔种植学杂志, 2019, 24(2): 71-73, 85.
- [52] ATHERTON DD, BOORMAN JG. Use of a purified collagen membrane to aid closure of palatal fistulae. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69(7): 1003-1007.
- [53] 韩明林, 李明贺, 及昕, 等. 兔颞下颌关节突缺损模型的建立和 CFR-PEEK 材料人造关节的修复效果评价 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2017, 43(5): 903-909, 1071-1072.
- [54] 张广德, 李荣亮, 岳从雷, 等. 腺病毒介导 HGF 转染脂肪干细胞复合温敏型可注射水凝胶对兔颞下颌关节骨关节病髁突软骨的修复作用 [J]. 口腔医学研究, 2017, 33(9): 924-927.
- [55] 刘俊. 聚电解质多层膜修饰与纳米 APS 膜外覆大鼠去细胞血管支架的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [56] SHEIKH FA, JU HW, MOON BM, et al. Hybrid scaffolds based on PLGA and silk for bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016; 10(3): 209-221.
- [57] YAO QQ, COSME JAQUELINE GL, XU T, et al. Three dimensional electrospun PCL/PLA blend nanofibrous scaffolds with significantly improved stem cells osteogenic differentiation and cranial bone formation. *Biomaterials*. 2017; 115: 115-127.
- [58] LIU J, MAO K, LIU Z, et al. Injectable biocomposites for bone healing in rabbit femoral condyle defects. *PLoS One*. 2013; 8(10): e75668.
- [59] 张丞, 张丽萍, 郭倩楠, 等. 纳米羟基磷灰石及其复合材料的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(68): 129-130.
- [60] 任筱芝. 多功能取向多孔复合电纺纤维的制备及其在软组织修复中的应用 [D]. 上海: 上海师范大学, 2018.
- [61] REN XZ, HAN YM, WANG J, et al. An aligned porous electrospun fibrous membrane with controlled drug delivery- An efficient strategy to accelerate diabetic wound healing with improved angiogenesis. *Acta Biomater*. 2018; 70: 140-153.
- [62] URIE R, GHOSH D, RIDHA I, et al. Inorganic Nanomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018; 20: 353-374.
- [63] 刘阳, 莫春香, 贺楠, 等. 组织工程支架材料研究进展 [J]. 化工新型材料, 2019, 47(12): 37-40.