

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.03.009

· 综述 ·

3D 打印技术在牙周组织再生支架制备中的应用

许雄程, 钟泉, 骆凯

福建医科大学附属口腔医院, 福建福州(350002)

【摘要】 如何获得理想的牙周组织的再生修复依然是当前牙周炎临床治疗的挑战。3D 打印技术是基于计算机辅助设计,经逐层叠加制作特定三维形态的材料,现已应用于牙周组织再生治疗,为实现理想的牙周再生带来希望。本文拟就3D 打印技术在牙周组织再生领域中的应用进行综述。文献复习结果表明,3D 打印技术可预先通过计算机软件设计三维结构,生产出具有特定三维结构的材料;3D 打印技术主要包括选择性激光烧结、选择性激光熔化、挤压成形打印和3D 生物打印;当前通过3D 打印技术制备的支架材料有陶瓷材料、高分子材料和金属;高分子材料因其可调节性大而被广泛研究,而3D 打印的个性化钛网已被应用于临床;利用3D 打印技术制备的多相材料在动物试验上已可实现牙周组织再生,但应用于牙周炎患者疗效欠佳。3D 打印牙周组织再生复合支架有待于进一步的研究。

【关键词】 牙周炎; 3D 打印; 牙周组织再生; 支架材料; 选择性激光烧结; 选择性激光熔化

【中图分类号】 R781.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)03-0189-05

【引用著录格式】 许雄程, 钟泉, 骆凯. 3D 打印技术在牙周组织再生支架制备中的应用[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(3): 189-193.

Application of 3D printing technology in preparation of scaffolds for periodontal tissue regeneration XU

Xiongcheng, ZHONG Quan, LUO Kai. Stomatological Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350002, China

Corresponding author: ZHONG Quan, Email: scott05@126.com, Tel: 0086-591-83736427

【Abstract】 How to obtain ideal regeneration of periodontal tissue remains a challenge in the clinical treatment of periodontitis. Three-dimensional printing technology is based on computer-aided design, which produces materials with specific 3D shapes by layer-by-layer superposition, and has been applied to periodontal tissue regeneration therapy, this method offers hope to achieve ideal periodontal regeneration. This article reviews the application of 3D printing technology in the field of periodontal tissue regeneration. The literature review results show that 3D printing technology can design three-dimensional structures using computer software in advance and produce materials with specific three-dimensional structures. 3D printing technology mainly includes selective laser sintering, selective laser melting, extrusion forming printing and 3D bioprinting. At present, the support materials prepared by 3D printing technology include ceramic materials, polymer materials and metals. Submaterials have been extensively studied given their high adjustability, and 3D-printed personalized titanium mesh has been applied in the clinic. Multiphase materials prepared by 3D-printing technology can regenerate periodontal tissue in animal experiments, but the effect is not good in patients with periodontitis. In addition, 3D printing of composite scaffolds for periodontal tissue regeneration need to be further studied.

【Key words】 Periodontitis; 3D printing; Periodontal tissue regeneration; Scaffolds; Selective laser sintering; Selective laser melting

【收稿日期】 2018-05-03; **【修回日期】** 2019-01-10

【基金项目】 福建省自然科学基金项目(2017J01805, 2017J01522);
福建省科技创新联合基金项目(2016Y9023)

【作者简介】 许雄程, 医师, 硕士, Email: thisisxxc@qq.com

【通信作者】 钟泉, 副主任医师, 博士, Email: scott05@126.com, Tel:
0086-591-83736427

牙周炎是由菌斑微生物所致的慢性炎症性疾病,可造成牙槽骨、牙骨质和牙周膜等牙周支持组织的破坏,最终导致牙松动丧失^[1]。对于严重的牙周炎患者,牙周治疗的最终目的是希望通过再生治疗来获得已破坏的牙周支持组织的功能与外形的恢复。在牙周组织再生治疗方面,学者们已尝

试了一系列的治疗方法,包括使用屏障膜与骨移植材料、基因治疗和生长因子的使用等^[2-3]。然而,上述治疗方法均存在一定的局限性,例如自体骨的骨量有限、基因治疗可能引发宿主免疫反应甚至肿瘤的发生、生长因子存在不稳定性、生物材料使用的失败率高等,目前尚无法获得可预期的理想的牙周组织再生^[4]。牙周组织再生的目标是完整地恢复牙周支持组织的结构与功能^[5]。随着科学技术的发展,借由种子细胞、支架材料和生长因子实现组织再生的组织工程技术的出现为获得理想的牙周组织再生带来了希望^[6]。模拟复杂的牙周组织形态结构设计仿生支架材料是牙周组织工程需要克服的难题之一。近年来,组织工程支架的制备取得了一些突破,其中新一代生物材料和工艺技术的发展不仅使当前材料生产的理念发生了转变,还实现了功能性材料的定制。3D打印技术可根据医学影像信息,通过计算机辅助设计逐层叠加制作出特定三维结构的材料,实现“从设计到生产”转变为“从生产到设计”,可以生产出高度个性化且兼具三维结构、机械性能和生物功能的医用装置或者植入物以实现牙周组织的再生^[7-8]。日益增多的研究显示3D打印技术对再生支架的设计与制作起到重要作用。本文拟就3D打印技术在牙周组织再生支架的设计与制备中的应用进行综述。

1 3D打印技术的定义及种类

3D打印技术可预先通过计算机软件设计三维结构,再将三维结构数据分解为一系列二维信息,进而将这一系列二维轮廓逐层堆积,从而生产出具有特定三维结构的材料^[8-11]。3D打印技术种类繁多,包括选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS)、选择性激光熔化(selective laser melting, SLM)、挤压成形打印(extrusion-based printing)和3D生物打印(3D bioprinting)等^[12-13]。这些技术的共同之处在于皆需借助计算机辅助设计(computer aided design, CAD)等软件进行辅助设计。

1.1 SLS

SLS可根据预先设定的三维结构制备支架材料,制备过程中常以两种不同熔点的粉末作为原料,在激光束扫描过程中,低熔点粉末熔化,而高熔点粉末起结构支撑作用而不熔化^[14]。SLS制备支架材料的速度较快,但因粉末烧结不完全,材料机械性能欠佳^[15]。

1.2 SLM

SLM在1995年首次由德国学者报道,该工艺与SLS类似,可基于计算机辅助设计的三维数据,以粉末为原料制备特定材料,无需使用模具^[14]。SLM不仅拥有SLS所具备的各种优点,如个性化定制、原料形式灵活等,其所制备的材料相比SLS还具有更佳的机械性能。这主要是因为SLM制备材料的过程中,高能激光束作用下局部被急剧加热形成熔池后旋即冷却凝固。SLM送料形式也较为灵活,可高效且便利地添加不同生物活性的元素来赋予材料特定生物学活性^[16]。这一特性也有望应用于制作具有多种生物活性的屏障膜材料,实现严重牙周组织缺损的再生修复。已有研究通过SLM制备个性化钛网促进患者牙槽骨再生,为后期种植修复提供更为理想的条件^[17]。

1.3 挤压成形打印

挤压成形打印技术主要通过将原料经打印头挤压进收集器内,再通过打印头的移动和气化系统挤压熔化的多聚物或者油墨使之成丝状或者柱状沉积。该技术还可调节设备参数改变打印环境,比如温度、送料率和收集速率。文献中报道了多种挤压成形打印机^[18]。这些打印机包含温控材料处理系统、送料系统、可调节光源和压电湿度调节系统^[19]。熔融沉积制造技术(fused deposition modeling, FDM)便是挤压成形打印技术的应用之一^[20-21]。在FDM系统中,缠绕于丝圈中的热塑材料置于已加热的喷嘴中,以半熔状态打印成形。当前挤压成形打印已应用于牙周组织再生的研究中。Requicha等^[22]通过挤压成形打印技术制备由聚己内酯(polycaprolactone, PCL)膜与功能化的纤维网组成的双层支架材料,PCL膜位于材料的外表面起物理屏障作用,纤维网结构为屏障膜下组织再生的支架结构。该材料的体外研究发现其具有促成骨作用,在牙周组织再生研究中展现了巨大潜力。

1.4 3D生物打印

近年来,随着高生物相容性材料的增多,3D生物打印可根据不同组织,将细胞载入基质材料中打印特定三维结构,形成类组织,如皮肤组织、神经组织、心脏组织等^[19, 23-24]。在口腔领域的研究中,Athirasala等^[25-26]学者研制了由可溶性牙本质基质、藻酸盐和水凝胶组成的生物油墨,通过该油墨经3D生物打印技术实现任意形态结构的打印,体外实验也证实了这一材料具有促牙本质发生的作用。徐娟等^[27]以人牙周膜干细胞与聚己内酯为支

架,利用3D生物打印技术成功制备了个性化打印体,该体外实验也预示着3D生物打印技术有望在体内实现牙周组织再生。

2 3D打印技术制备的支架材料

3D打印技术制备支架材料的一大优势在于能够更为便捷且精确地生产特定三维结构的材料。这是组织工程支架材料应用中的突破性进展。目前,已有较多研究通过3D打印技术制备个性化支架材料用于组织再生修复。修复缺失组织的替代材料主要是陶瓷材料和高分子材料^[28-29]。磷酸钙、硫酸钙和生物玻璃这类陶瓷材料因其成分与骨矿化基质接近,可促进细胞增殖与分化,材料降解率也较低,能够较好地诱导组织重建,因而被认为是用于修复硬组织和恢复缺失功能的理想材料^[30]。但这类材料仍有脆性高和延展性差的不足。而聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)、聚羟乙酸(polyglycolic acid, PGA)和聚乳酸-羟乙酸共聚物(poly-lactic-co-glycolic acid, PLGA)等人造高分子材料的性能可调节空间较大,能够根据临床用途对材料进行改性^[31]。

个性化钛网是常见的经3D打印技术制备的屏障膜材料。Ciocca等^[32]基于严重牙槽骨缺损患者的CT三维重建数据,通过计算机辅助设计了类似牙槽骨解剖形态的钛网,并经SLS制备,进而应用于该大面积颌骨缺损患者的引导骨再生术中,实现了水平向与垂直向的牙槽骨再生。这一钛网打印出来后即处于特定三维形态,无需预弯与额外固定。这不仅节省了术中根据缺损预弯钛网的时间,还避免了钛网因预弯后边缘应力集中而刺破牙龈软组织导致钛网暴露的风险。

3 利用3D打印技术制备多相牙周组织再生支架

牙周组织再生的关键是使新生纤维附着于牙根表面与牙槽骨之间,这一过程离不开根面新生牙骨质的形成与牙槽骨的再生,以便于纤维的插入以获得足够的机械性能,最终实现由软硬组织共同组成的牙周组织的再生并恢复其生理功能^[33]。同时,在这一再生过程中,多种细胞因子在时间和空间上互相协同调控,发挥生物学活性,使得牙周组织再生得以有条不紊地进行^[33]。为实现理想的牙周组织再生,学者们对再生支架材料展开了一系列探索。研究发现多相支架材料可调控不同组织的再生过程,这对由不同软硬组织组成

的牙周组织再生至关重要^[34]。当前牙周组织再生相关的多相支架研究主要为两相支架与三相支架。

3.1 两相支架

用于牙周组织再生的多相支架材料主要分为骨组织和牙周韧带纤维附着两部分。Park等^[35]经计算机辅助设计技术研发了PCL-PGA两相支架材料。这一支架材料由牙周韧带区和骨组织区组成,以便于形成牙骨质-牙周韧带-牙槽骨复合体结构。制作这一材料时预先经3D打印技术制作材料模具,通过模具的规格设定支架材料孔径、通道走向和特定组织层面。随后在模具上浇铸熔化的PCL或者PGA共聚物生成两种规格的支架材料。这一支架材料近牙区域为牙周膜区,中间为直径0.8 mm的柱形结构,厚度1.5 mm;与牙周膜区相连的是厚1.75 mm的牙槽骨区,牙槽骨区的内部结构为0.75 mm × 0.5 mm × 0.5 mm的窗形结构。研究人员将转染重组骨形成蛋白-7腺病毒的人牙周膜细胞和人牙龈成纤维细胞接种于这一两相支架后埋植于小鼠皮下,并在术后6周观察到了牙骨质、平行或者斜向的牙周韧带样结构以及牙槽骨的再生。该研究提示3D打印技术制备的两相支架材料在牙周组织再生领域有着广泛前景。

在上述研究的基础上,为进一步模拟牙周膜结构,形成具有特定纤维走向的牙周组织,Park等^[36]调整了支架材料组织界面的通道结构设计。他们在建立了大鼠下颌牙周缺损后,通过Micro-CT数据重建牙周缺损的三维形态,进而设计支架的三维结构。该研究参考了PCL-PGA两相支架的设计,将支架牙周膜区调整为接近牙周韧带纤维走向的柱形结构,支架牙周膜区与牙根的距离调整为0.225 mm或者0.250 mm两种规格。然后将转染重组骨形成蛋白-7腺病毒的人牙周膜细胞接种于支架材料,并移植于大鼠牙周缺损内。实验结果表明改良后的支架可形成特定走向的牙周韧带纤维。该研究表明尽管当前牙周组织再生的研究聚焦于新型材料的研发与应用,但是通过控制支架材料孔的结构同样有望实现牙周支持组织的再生。

3.2 三相支架

学者们在两相支架材料的基础上进一步研发了三相支架材料。Lee等^[37]通过打印包含多种特定孔径的无缝支架材料实现了兔关节中的软骨与骨组织的再生。他们随后在该基础上,利用FDM技术制作了包含牙骨质/牙本质区、牙周韧带

区和牙槽骨区的PCL-羟基磷灰石三相支架,该支架分为A、B、C三相^[38]。A相通道直径为100 μm,复合人重组釉基质蛋白,主要为了实现牙骨质/牙本质界面的再生;B相通道直径为600 μm,复合结缔组织生长因子,主要为了实现牙周韧带的再生;C相通道直径为300 μm,复合骨形成蛋白-2,主要为了实现牙槽骨的再生。这一三相支架材料移植于裸鼠体内后4周后即可观察到牙骨质、牙周膜和牙槽骨的再生。该支架使得不同细胞因子在特定空间上发挥功能,以此推动牙周组织再生进程。然而,研究也发现PCL-羟基磷灰石三相支架过高的硬度限制了材料与不同解剖形态牙周缺损的贴合,影响了牙周再生的效果^[38]。Rasperini等^[39]首次报道了利用3D打印技术制备个性化三相支架材料应用于下颌尖牙颊侧大面积软硬组织缺损后牙根暴露2/3以上的侵袭性牙周炎患者的牙周组织再生治疗。在这一研究中,研究人员根据患者牙周缺损的CT扫描数据,以含羟基磷灰石的PCL颗粒为原料,采用选择性激光烧结技术打印出个性化三相支架材料。这一个性化支架材料应用于患者牙周缺损前预先浸泡于血小板衍生生长因子中,支架材料在放置过程中紧贴暴露的牙根表面,使材料中充满血液,并减张缝合龈瓣。术后12个月,患牙附着水平增加3 mm,牙龈退缩减少了6 mm,期间支架材料完全覆盖于龈瓣之下,牙周骨缺损中无慢性炎症发生。然而,在术后第13个月,患者术区龈瓣裂开,支架材料暴露,牙周组织再生治疗失败。对暴露的支架进行组织形态学观察发现支架材料内以结缔组织愈合为主,仅发生少量骨组织修复。理想的牙周组织再生需要同时实现牙骨质、牙周膜和牙槽骨的再生。相比两相支架,三相支架中为实现牙骨质/牙本质界面再生的支架独特通道设计提高了牙周膜复合体再生的可能。尽管这一个性化支架材料最终未实现理想的牙周组织再生,但该临床研究结果表明采用3D打印技术制作的个性化支架材料具有应用于修复严重牙周组织缺损的潜能。通过构建具有多相结构的牙周组织再生支架材料实现牙周组织再生是目前的研究热点,但这一支架材料的应用仍需考虑牙周支持组织形成过程中时间与空间的关系,以及各组织之间的互相作用。

4 展 望

3D打印技术的发展促进了牙周组织再生支架

材料的研究与应用,使生物材料的规格设置与性能调节更加便捷与精确。同时,该技术在牙周支持组织的结构与功能再生方面也表现出了巨大的潜能。尽管如此,经3D打印技术制备的牙周组织再生支架尚有不足之处,仍有待进一步完善,如:精确调控不同牙周组织再生阶段所需的生长因子的释放,以及在支架材料制备过程中复合多种细胞形成类组织等。因此,仍需加快研发的步伐以获得更为理想的生物材料。

随着纳米技术与纳米材料的发展,调控材料中生物活性分子的释放将成为可能^[40]。通过研发更为智能的材料也有望克服当前生物材料的局限性。未来的智能生物材料应具有对不同的刺激作出响应的能力。不仅应实现在特定时间与空间上对组织再生进行调控,还应在组织再生后持续地发挥调节作用,参与维持局部组织的动态平衡。此外,就牙周组织再生而言,尽管多相支架可调控不同组织再生,但单纯应用支架材料在牙周组织再生中的效果仍不尽如人意,支架材料对牙周组织再生的作用研究仍局限于牙周复合体的再生,其内在血管、神经等相关组织的再生有待于进一步探索。

参考文献

- [1] Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future[J]. *Periodontol* 2000, 2017, 75(1): 7-23.
- [2] 吴玉铭, 骆凯. 牙骨质特异性蛋白研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(4): 263-267.
- [3] Gomez-Florit M, Monjo M, Ramis JM. Quercitrin for periodontal regeneration: effects on human gingival fibroblasts and mesenchymal stem cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16593.
- [4] Meimandi M, Ardakani MR, Nejad AE, et al. The effect of photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a review of literature[J]. *J Lasers Med Sci*, 2017, 8(3): S7-S11.
- [5] Carmagnola D, Tarce M, Dellavia CA, et al. Engineered scaffolds and cell-based therapy for periodontal regeneration[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2017, 15(4): e303-e312.
- [6] Larsson L, Decker AM, Nibali L, et al. Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(3): 255-266.
- [7] 李乐. 增材制造技术在口腔修复学中的应用进展[J]. *继续医学教育*, 2016, 30(2): 117-120.
- [8] Chhaya MP, Poh PS, Balmayor ER, et al. Additive manufacturing in biomedical sciences and the need for definitions and norms[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2015, 12(5): 537-543.
- [9] Carter S, Costa PF, Vaquette CA, et al. Additive biomanufacturing: an advanced approach for periodontal tissue regeneration[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(1): 12-22.

- [10] Henkel J, Hutmacher DW. Design and fabrication of scaffold-based tissue engineering[J]. *Bionomat*, 2013, 14(3/4): 171-193.
- [11] 连芬, 李涤尘, 陈成, 等. 面向组织工程化软组织的制造技术及增材制造[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(8): 1263-1269.
- [12] Mumith A, Thomas M, Shah Z, et al. Additive manufacturing current concepts, future trends[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100(4): 455-460.
- [13] Ballard DH, Trace AP, Ali S, et al. Clinical applications of 3D printing: primer for radiologists[J]. *Acad Radiol*, 2018, 25(1): 52-65.
- [14] Gokuldoss PK, Kolla S, Eckert J. Additive manufacturing processes: selective laser melting, electron beam melting and binder jetting selection guidelines[J]. *Materials (Basel)*, 2017, 10(6): 672.
- [15] 曾玉婷, 洪雅真, 王士斌. 三维打印技术在骨组织工程领域的应用研究进展[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2016, 39(3): 191-195.
- [16] Cardaropoli F, Alfieri V, Caiazzo F, et al. Manufacturing of porous biomaterials for dental implant applications through selective laser melting[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2012 (3): 1222-1229.
- [17] Sumida T, Otawa N, Yu KM, et al. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: clinical application and the comparison with conventional titanium mesh[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(10): 2183-2188.
- [18] Kirchmayer DM, Gorkin IR, Panhuis M. An overview of the suitability of hydrogel-forming polymers for extrusion-based 3D-printing[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(20): 4105-4117.
- [19] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 773-785.
- [20] Hokmabad VR, Davaran S, Ramazani A, et al. Design and fabrication of porous biodegradable scaffolds: a strategy for tissue engineering[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2017, 28(16): 1797-1825.
- [21] Lee H, Yoo JJ, Kang HW, et al. Investigation of thermal degradation with extrusion-based dispensing modules for 3D bioprinting technology[J]. *Biofabrication*, 2016, 8(1): 015011.
- [22] Requicha JF, Viegas CA, Munoz F, et al. A tissue engineering approach for periodontal regeneration based on a biodegradable double-layer scaffold and adipose-derived stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(17/18): 2483-2492.
- [23] He P, Zhao JN, Zhang JM, et al. Bioprinting of skin constructs for wound healing[J]. *Burns Trauma*, 2018, 6(1): 5.
- [24] Hsieh FY, Lin HH, Hsu SH. 3D bioprinting of neural stem cell-laden thermoresponsive biodegradable polyurethane hydrogel and potential in central nervous system repair[J]. *Biomaterials*, 2015, 71: 48-57.
- [25] Athirasala A, Tahayeri A, Thrivikraman G, et al. A dentin-derived hydrogel bioink for 3D bioprinting of cell laden scaffolds for regenerative dentistry[J]. *Biofabrication*, 2018, 10(2): 024101.
- [26] Ma Y, Xie L, Yang B, et al. Three-dimensional printing biotechnology for the regeneration of the tooth and tooth-supporting tissues[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2019, 116(2): 452-468.
- [27] 徐娟, 胡敏. 人牙周膜干细胞与聚己内酯支架的三维生物打印初探[J]. *中华口腔医学杂志*, 2017, 52(4): 238-242.
- [28] Sun HH, Qu TJ, Zhang XH, et al. Designing biomaterials for in situ periodontal tissue regeneration[J]. *Biotechnol Prog*, 2012, 28(1): 3-20.
- [29] Shue L, Yufeng Z, Mony U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers[J]. *Biomater*, 2012, 2(4): 271-277.
- [30] Kaur G, Pandey OP, Singh K, et al. A review of bioactive glasses: their structure, properties, fabrication, and apatite formation[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(1): 254-274.
- [31] Asti A, Gioglio L. Natural and synthetic biodegradable polymers: different scaffolds for cell expansion and tissue formation[J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(3): 187-205.
- [32] Ciocca L, Fantini M, De Crescenzo F, et al. Direct metal laser sintering (DMLS) of a customized titanium mesh for prosthetically guided bone regeneration of atrophic maxillary arches[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2011, 49(11): 1347-1352.
- [33] Bosshardt DD, Stadlinger B, Terheyden H. Cell-to-cell communication - periodontal regeneration[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2015, 26(3): 229-239.
- [34] Ivanovski S, Vaquette C, Gronthos S, et al. Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(12, SI): 1212-1221.
- [35] Park CH, Rios HF, Jin QM, et al. Biomimetic hybrid scaffolds for engineering human tooth - ligament interfaces[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(23): 5945-5952.
- [36] Park CH, Rios HF, Jin QM, et al. Tissue engineering bone-ligament complexes using fiber-guiding scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(1): 137-145.
- [37] Lee CH, Cook JL, Mendelson A, et al. Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9739): 440-448.
- [38] Lee CH, Hajibandeh J, Suzuki T, et al. Three-dimensional printed multiphase scaffolds for regeneration of periodontium complex[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(7/8): 1342-1351.
- [39] Rasperini G, Pilipchuk SP, Flanagan CL, et al. 3D-printed bioresorbable scaffold for periodontal repair[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(9): 153-157.
- [40] Ding CZ, Li ZB. A review of drug release mechanisms from nano-carrier systems[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 1440-1453.

(编辑 张琳,徐琛蓉)