

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.09.010

· 综述 ·

可注射水凝胶支架在牙髓再生中的研究进展

房娜¹, 李祥伟^{1,2}

1. 吉林大学口腔医学院牙体牙髓科, 吉林 长春(130021); 2. 中山大学附属第五医院口腔科, 广东 珠海(519000)

【摘要】 组织工程为牙髓再生提供了新的可能, 支架作为组织工程三要素之一, 受到了越来越多的关注。由于根管系统受长而狭窄的管腔独特解剖结构的限制, 预成型支架虽应用方便但无法完全布满整个根管空间, 因此, 可注射性支架可能是牙髓组织工程的较理想选择。水凝胶是一种亲水聚合物网络, 具有类似软组织的物理特性, 并提供多孔的亲水性微环境, 后者方便扩散氧气和营养物质。近年来, 研究者们用不同力学性能和(或)载生物活性成分的可注射性水凝胶作为支架来促进血运重建和牙髓再生, 研究结果表明天然高分子水凝胶、合成高分子水凝胶、结合天然和合成高分子的复合型水凝胶均具有优异的生物相容性; 水凝胶的类型和力学性能、生物活性成分的添加可影响干细胞行为; 明胶基水凝胶及纤维蛋白基水凝胶等还可实现快速血管化, 这为牙髓样组织形成创造了条件。其中, 光交联甲基丙烯酸酯化明胶/透明质酸水凝胶、与具有抗菌及温敏性能的壳聚糖相结合的双/多组分水凝胶及新型自组装肽由于优异的性能成为近年来的研究热点。为了开发适宜水凝胶支架并促进其在牙髓再生方面的应用, 本文对用于牙髓再生的可注射水凝胶的种类、制备和应用等方面的研究进展进行综述。

【关键词】 水凝胶; 可注射性; 支架; 甲基丙烯酸酯化明胶; 透明质酸; 壳聚糖; 牙髓再生

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)09-0675-05

【引用著录格式】 房娜, 李祥伟. 可注射水凝胶支架在牙髓再生中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(9): 675-679. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.09.010.



微信公众号

Research progress on injectable hydrogel scaffolds in dental pulp regeneration FANG Na¹, LI Xiangwei^{1,2}

1. Department of Conservative Dentistry and Endodontics, School and Hospital of Stomatology, Jilin University, Jilin 130021, China; 2. Department of Stomatology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhuhai 519000, China

Corresponding author: LI Xiangwei, Email: lixiangwei@126.com, Tel: 86-431-88796017

【Abstract】 Tissue engineering provides a new possibility for pulp regeneration. As one of the three elements of tissue engineering, scaffolds have attracted increasing attention. Because the root canal system is limited by the unique anatomical structure of the long and narrow lumen, the preformed scaffold cannot be completely covered with the whole root canal space, although it is convenient to apply, so the injectable scaffold may be an ideal choice for pulp tissue engineering. Hydrogels are hydrophilic polymer networks with physical properties similar to soft tissues. They can provide a porous hydrophilic microenvironment, which facilitates the diffusion of oxygen and nutrients. In recent years, researchers have used injectable hydrogels with different mechanical properties and/or loaded biologically active ingredients as scaffolds to promote revascularization and the regeneration of pulp. The results show that natural polymer hydrogels, synthetic polymer hydrogels, and composite hydrogels combining natural and synthetic polymers all have excellent biocompatibility. The types and mechanical properties of hydrogels and the addition of bioactive ingredients can influence the behavior of stem cells, and gelatin-based hydrogels and fibrin-based hydrogels can also achieve rapid vascularization, which creates the conditions for the formation of pulp-like tissues. Among them, photocrosslinked methacrylated gelatin/hyaluronic acid hydrogels, two/multicomponent hydrogels combined with chitosan with antibacterial and temperature-

【收稿日期】 2021-07-07; **【修回日期】** 2022-05-15

【基金项目】 吉林省科技厅重点研发项目(20200404132YY); 吉林省教育厅研究项目(JJKH20180229KJ)

【作者简介】 房娜, 医师, 硕士, Email: fangna19@mails.jlu.edu.cn

【通信作者】 李祥伟, 主任医师, 博士, lixiangwei@126.com, Tel: 86-431-88796017

sensitive properties and new self-assembled peptides have become major research topics in recent years due to their excellent properties. To develop suitable hydrogel scaffolds and promote their application in pulp regeneration, this article reviews the research progress in the types, preparation, and application of injectable hydrogels used for dental pulp regeneration.

【Key words】 hydrogel; injectable; scaffold; methacrylated gelatin; hyaluronic acid; chitosan; pulp regeneration

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(9): 675-679.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Key R&D Project of Jilin Province Science and Technology Department (No.20200404132YY); Research Project of Jilin Provincial Department of Education (No. JJKH20180229KJ).

利用组织工程技术实现牙髓再生是牙髓治疗的趋势,支架作为组织工程三要素之一,受到了越来越多的关注^[1]。可注射水凝胶通过注射器输送,可方便填充狭窄且形状不规则的空间。细胞及生物活性分子在注射前可与水凝胶材料预混合,克服了细胞移植、黏附和生物活性分子传递等困难。另外,水凝胶的高含水率接近细胞外基质的渗透性,使其便于在靶部位内运输氧气、营养物质^[2]。因此,可注射水凝胶支架是牙髓组织工程的较理想选择。笔者对用于牙髓再生的可注射水凝胶的种类、制备和应用等方面的研究进展进行综述。

1 可注射水凝胶的制备方法

1.1 基于物理交联的可注射水凝胶

基于物理交联的可注射水凝胶是聚合物在环境条件(如温度、离子浓度、pH值等)发生变化时自组装形成的^[3]。凝胶网络由离子、氢键和疏水/范德华力作用形成。物理交联水凝胶因不添加交联剂而避免了未反应的单体、引发剂或放热反应导致注射部位意外损伤等情况的发生。

1.2 基于化学交联的可注射水凝胶

利用化学交联方法合成的可注射水凝胶是通过聚合物链之间形成共价键实现的,形成的大多是具有不可逆键的水凝胶,因此,具有更强的机械强度和稳定性^[4]。常见的化学交联反应主要有:迈克尔加成反应、席夫碱反应、点击化学及光热引发的交联反应等^[2,5]。

2 可注射水凝胶在牙髓再生中的应用

根据形成水凝胶的聚合物链的来源,用于牙髓再生的可注射水凝胶可分为天然高分子水凝胶、合成高分子水凝胶、结合天然和合成高分子的

复合型水凝胶。天然高分子水凝胶来自非人造材料,因此,它们具有固有的生物相容性、生物活性、可降解性。合成高分子水凝胶具有优越的可调节性、可重复力学性能和化学稳定性。但由于聚合物链是人工合成的,通常没有与生物识别相关的官能团,因此需要结合特定的信号分子来促进细胞-材料的相互作用。复合水凝胶是将天然和合成聚合物化学偶联或聚合获得的,天然衍生聚合物提供生物功能,合成聚合物提供可调的物理性能。

2.1 天然高分子水凝胶

2.1.1 胶原基水凝胶 I型胶原被认为是组织工程中的黄金材料,占结缔组织中蛋白质的90%^[6]。Rosa等^[7]将脱落乳牙干细胞与重组人I型胶原混合,注入全长根管内后植入小鼠皮下,35 d后,在整个根管中观察到包含血管结构的牙髓样组织。

不同力学性能的水凝胶模拟的细胞外基质硬度不同,该因素会影响细胞增殖和凋亡、干细胞分化等过程^[8]。另外,载有生物活性成分的支架更有利于细胞因子释放调控细胞增殖和分化过程。基于此,研究者将牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)分别封装在低硬度(235 Pa)和高硬度(800 Pa) I型寡聚胶原中,并在两种硬度胶原中分别加入血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)。DPSCs在两种不同硬度的寡聚胶原中可长期存活,并可分别诱导 DPSCs 向内皮和牙源性分化,这些效应可以通过添加特定的生长因子(VEGF、BMP-2)而进一步增强^[9]。Kwon等^[10]用肉桂醛(cinnamaldehyde, CA)作交联剂制备的胶原基水凝胶可显著缩短凝胶时间,增加水凝胶的抗压强度和表面粗糙度;在CA存在的情况下,在胶原支架中培养的人牙髓干细胞(human dental pulp stem cells, hDPSC)的黏附、增殖和牙源性分化

得到了促进。

2.1.2 明胶基水凝胶 明胶源自动物胶原蛋白,保留了RGD细胞结合序列和基质金属蛋白酶结合域,可促进细胞黏附并允许其生物降解^[11]。偶联BMP-2模拟肽的光交联甲基丙烯酸酯化明胶(methacrylated gelatin, GelMA)装载hDPSC用于3D打印,hDPSC除了在体外表达牙本质涎蛋白(dentin sialophosphoprotein, DSPP)和骨钙素(osteocalcin, OCN)外,其增殖、矿化和成骨分化能力也有所增加^[5]。牙髓被高度矿化的牙本质包绕,狭窄的根管和微小的根尖孔限制了血液供应,诱导血管形成以保证细胞存活是牙髓再生的关键。将装载hDPSC/人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)的GelMA注入根管片段内进行动物实验,可形成高度细胞化和血管化的牙髓样组织。另外,GelMA水凝胶还促进了细胞在牙本质表面的黏附、细胞在牙本质小管内的伸展、修复性牙本质基质的形成^[12]。用装载成牙本质细胞样细胞OD21的GelMA制备预血管化水凝胶微通道,接种在微通道中的集落形成样内皮前体细胞后形成内皮单层并促进血管生成^[13]。

2.1.3 纤维蛋白基水凝胶 纤维蛋白是一种天然的不溶性蛋白质,在血凝块形成过程中,纤维蛋白原在凝血酶控制下聚合形成纤维蛋白,纤维蛋白可作为临时的细胞外基质促进细胞迁移并诱导细胞外基质蛋白沉积^[14]。研究者将细胞外囊泡复合到纤维蛋白凝胶中,细胞外囊泡-纤维蛋白凝胶通过增加VEGF的释放,在7 d内形成了血管样结构,并促进了胶原蛋白的沉积^[15]。基于水凝胶的牙髓再生手术被认为是重建牙髓组织的有效策略。然而,再生过程的成功受到残留细菌的限制。研究者将载克林霉素的聚乳酸纳米颗粒(antibiotic clindamycin-loaded poly(D, L) lactic acid-nanoparticles, CLIN-PLA-NPs)与纤维蛋白结合形成载CLIN-PLA-NPs纤维蛋白水凝胶。CLIN-PLA-NPs的添加赋予了纤维蛋白水凝胶抗菌和抗细菌生物膜特性,但不影响细胞活力和功能^[16]。除了添加抗菌活性成分外,与具有抗菌性能的天然水凝胶结合也可达到抗菌目的。壳聚糖水凝胶对多种革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌具有抗菌活性,研究者开发了一种富含壳聚糖的纤维蛋白水凝胶,它在体外支持牙髓样组织的形成,同时能有效地抑制细菌生长^[17]。

2.1.4 透明质酸基水凝胶 透明质酸是一类天然

的线性多糖,是牙髓基质的组成成分,透明质酸与DPSCs表面受体CD44特异性结合,影响细胞-细胞、细胞-基质相互作用和细胞内信号传导^[18]。将1,4-丁二醇二缩水甘油醚(1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE)交联的透明质酸凝胶用匀浆器粉碎,可制备可注射透明质酸水凝胶(hyaluronic acid gels, HAG)。将包封细胞和生长因子的HAG水凝胶分别注射到皮下、根管片段、髓腔中,结果在三种环境中都发现管状牙本质和牙髓样组织结构,均通过检测DSPP、DMP-1、细胞外基质磷蛋白和骨唾液蛋白的表达得到进一步证实^[19]。为解决牙髓再生的血管化问题,研究者构建了透明质酸/纤维素纳米晶体/血小板裂解物(hyaluronic acid/cellulose nanocrystals/plateletlysate, HA/CNCs/PL)水凝胶。CNCs的加入增强了水凝胶的力学性能和酶降解的平顺性,使趋化因子和血管形成因子得以缓释,进而实现根管内hDPSC的募集并促进血管形成^[2]。

最近,透明质酸水凝胶被应用于牙髓坏死年轻恒牙的治疗。研究者先诱导根尖出血以提供干细胞,然后将透明质酸水凝胶注入根管作为支架,随后放置MTA以保证冠方严密封闭,最后用复合树脂修复。一年后,放射线检查示根尖无异常,牙根继续发育^[20]。

2.1.5 壳聚糖基水凝胶 壳聚糖具有优异的生物相容性、生物降解性和抗菌作用,并能促进细胞黏附、增殖和分化。壳聚糖基材料可通过紫外线照射、pH和温度改变形成物理或化学交联水凝胶^[21]。研究者将温敏性壳聚糖/ β -甘油磷酸钠水凝胶携带VEGF,用于直接盖髓和牙髓切断术,可实现VEGF的持续释放,并促进DPSCs的黏附和增殖^[3]。将掺银的生物活性玻璃与壳聚糖水凝胶结合,形成了银-生物活性玻璃/壳聚糖水凝胶。与MTA相比,银-生物活性玻璃/壳聚糖水凝胶能诱导更强的修复性牙本质形成,减轻炎症反应,进而促进生活牙髓组织的保存^[22]。研究者将温敏性壳聚糖水凝胶与血凝块和光生物调节疗法(photobiomodulation therapy, PBMT)结合并进行体内外研究,可注射支架在体外应用PBMT时,根尖牙乳头干细胞(apical papilla stem cells, SCAPs)的活力、增殖和迁移能力增强,体内实验结果显示壳聚糖+血凝块水凝胶/PBMT组中观察到发育良好的髓样组织^[23]。

2.2 合成高分子水凝胶

2.2.1 聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PD-

MS)基水凝胶 PDMS是一种惰性聚合物,无毒并且刚度可调的特性使其成为应用最广泛的硅基有机聚合物。为了研究水凝胶的物理特性对干细胞行为的影响,学者将不同刚度的PDMS用多巴胺溶液处理,在体外与DPSCs共培养,在软基质上,DPSCs形态发生了改变,增殖能力降低;另外,成骨和成牙基因的表达水平与基质刚度呈正相关,进一步研究发现刚度是通过WNT信号通路调节DPSCs增殖和成骨/成牙分化的^[8]。

2.2.2 聚乙二醇基水凝胶 聚乙二醇由于其独特的亲水性、无毒、低蛋白粘附和非免疫原性等特性,被广泛用于组织工程。研究者合成了一种可光交联的聚乙二醇-马来酸酯(polyethylene glycol-maleate-citrate, PEGMC)水凝胶。该水凝胶的光固化时间与复合树脂相当,具有与粘接系统类似的细胞毒性,并实现了钙离子从水凝胶中的缓释效果^[24]。另外,聚乙二醇和聚乳酸-聚乙醇酸(poly-lactic acid-polyglycolic acid, PLGA)共聚物基水凝胶已成功用于牙根发育和牙本质再生^[25]。

2.2.3 自组装肽水凝胶 自组装肽水凝胶由多结构域的肽形成,该肽具有重复的疏水和亲水残基,当肽分子溶液与含有多价金属离子的细胞培养基或其他生理液体混合时,可以触发自组装反应而形成三维纳米网络^[26]。Puramatrix™是一种商业RADA16-I自组装肽,DPSCs能够在三维Puramatrix™支架中存活和增殖,并高表达DMP-1和DSPP。将HUVECs和DPSCs在Puramatrix™中培养,肽纳米纤维微环境可支持细胞存活、细胞迁移和毛细血管网络形成;DPSCs通过促进HUVECs的迁移和增加VEGF的表达,增加了早期血管网络的形成^[27]。另有研究者用Dentonin来修改自组装肽水凝胶系统的序列,设计了一种新的混合肽—SLD,SLD自组装肽具有良好的生物相容性,能促进DPSCs的增殖和磷酸钙的沉积^[26]。

2.3 结合天然和合成高分子的复合型水凝胶

2.3.1 合成肽修饰的多糖基水凝胶 RGD海藻酸盐是将RGD细胞结合序列接枝到海藻酸盐分子链上获得的。研究者将RGD-海藻酸钠与锂皂石结合形成RGD-海藻酸钠/锂皂石水凝胶微球,利用微球封装hDPSC和VEGF,该体系在保持VEGF生物学活性的同时,可持续释放VEGF达28d;微球中出现了丰富的细胞外基质,并显著上调牙源性相关基因的表达,体内实验证明该水凝胶可促进牙髓样组织的再生和新微血管的形成^[28]。

2.3.2 聚乙二醇改性的天然高分子水凝胶 聚乙二醇因具有较低的毒性和免疫原性已被用作生物材料的亲水共价修饰物。有学者通过光交联的方法制备力学性能可调的聚乙二醇化纤维蛋白原可注射水凝胶,进一步研究发现,包封在该水凝胶内的DPSCs的形态、基因表达和矿化受水凝胶交联度和基质刚度影响^[29]。聚乙二醇改性的透明质酸-明胶水凝胶也用作可注射支架用于牙髓再生的体外研究,其力学性能可调,并支持细胞生长和增殖^[30]。

3 小结

可注射水凝胶支架与传统支架相比有其独特的优势,不同类型及不同机械强度的可注射水凝胶支架对细胞生物学行为具有不同的影响。与单一组分水凝胶相比,添加生物活性成分或多种组分相结合可以弥补单一组分水凝胶的不足,为牙髓组织再生提供接近生理条件下的微环境。虽然体外实验证明可注射水凝胶支架可以促进细胞的黏附、增殖、分化,动物实验可在根管片段或全长根管见牙髓样组织再生,但目前可注射水凝胶很少应用到临床,还需要进一步的研究来开发一种可广泛应用于临床治疗的可注射水凝胶系统。

【Author contributions】 Fang N wrote the article, Li XW reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 谭国忠, 江千舟. 3D打印技术在牙髓再生领域的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(4): 279-283. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.010.
Tan GZ, Jiang QZ. Applications and prospects of 3D printing technology in pulp regeneration[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(4): 279-283. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.010.
- [2] Silva CR, Babo PS, Gulino M, et al. Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration[J]. Acta Biomater, 2018, 77: 155-171. doi: 10.1016/j.actbio.2018.07.035.
- [3] Wu S, Zhou Y, Yu Y, et al. Evaluation of chitosan hydrogel for sustained delivery of VEGF for odontogenic differentiation of dental pulp stem cells[J]. Stem Cells Int, 2019: 1515040. doi: 10.1155/2019/1515040.
- [4] Spicer CD. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: the importance of polymer choice[J]. Polym Chem, 2020, 11(2): 184-219. doi: 10.1039/c9py01021a.
- [5] Park JH, Gillispie GJ, Copus JS, et al. The effect of BMP-mimetic peptide tethering bioinks on the differentiation of dental pulp stem cells (DPSCs) in 3D bioprinted dental constructs[J]. Biofabrication, 2020, 12(3): 035029. doi: 10.1088/1758-5090/ab9492.

- [6] Hu T, Lo A. Collagen-alginate composite hydrogel: application in tissue engineering and biomedical sciences[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(11): 1852. doi: 10.3390/polym13111852.
- [7] Rosa V, Zhang Z, Grande RH, et al. Dental pulp tissue engineering in full-length human root canals[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(11): 970-975. doi: 10.1177/0022034513505772.
- [8] Liu N, Zhou M, Zhang Q, et al. Stiffness regulates the proliferation and osteogenic/odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells *via* the WNT signalling pathway[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(2): e12435. doi: 10.1111/cpr.12435.
- [9] Pankajakshan D, Voytik-Harbin SL, Nör JE, et al. Injectable highly tunable oligomeric collagen matrices for dental tissue regeneration[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(2): 859-868. doi: 10.1021/acsbm.9b00944.
- [10] Kwon YS, Lee SH, Yc H, et al. Behaviour of human dental pulp cells cultured in a collagen hydrogel scaffold cross-linked with cinnamaldehyde[J]. *Int Endod J*, 2017, 50(1): 58-66. doi: 10.1111/iej.12592.
- [11] Abbass M, El-Rashidy AA, Sadek KM, et al. Hydrogels and dentin-pulp complex regeneration: from the benchtop to clinical translation [J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12: 2935. doi: 10.3390/polym12122935.
- [12] Khayat A, Monteiro N, Smith EE, et al. GelMA-encapsulated hDP-SCs and HUVECs for dental pulp regeneration[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(2): 192-199. doi: 10.1177/0022034516682005.
- [13] Athirasala A, Lins F, Tahayeri A, et al. A novel strategy to engineer pre-vascularized full-length dental pulp-like tissue constructs [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3323. doi: 10.1038/s41598-017-02532-3.
- [14] Stapelfeldt K, Stamborowski S, Mednikova P, et al. Fabrication of 3D-nanofibrous fibrinogen scaffolds using salt-induced self assembly[J]. *Biofabrication*, 2019, 11(2): 025010. doi: 10.1088/1758-5090/ab0681.
- [15] Zhang S, Thiebes AL, Kreimendahl F, et al. Extracellular vesicles-loaded fibrin gel supports rapid neovascularization for dental pulp regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4226. doi: 10.3390/ijms21124226.
- [16] Bekhouche M, Bolon M, Charriaud F, et al. Development of an antibacterial nanocomposite hydrogel for human dental pulp engineering[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(36): 8422-8432. doi: 10.1039/d0tb00989j.
- [17] Ducret M, Montembault A, Josse J, et al. Design and characterization of a chitosan-enriched fibrin hydrogel for human dental pulp regeneration[J]. *Dent Mater*, 2019, 35(4): 523-533. doi: 10.1016/j.dental.2019.01.018.
- [18] Kwon MY, Wang C, Galarraga JH, et al. Influence of hyaluronic acid modification on CD44 binding towards the design of hydrogel biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2019, 222: 119451. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119451.
- [19] Tan LH, Wang J, Yin S, et al. Regeneration of dentin-pulp-like tissue using an injectable tissue engineering technique[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(3): 59723-59737. doi: 10.1039/c5ra06481c.
- [20] Singh H, Rathee K, Kaur A, et al. Pulp regeneration in an immature maxillary central incisor using hyaluronic acid hydrogel[J]. *Contemp Clin Dent*, 2021, 12(1): 94-98. doi: 10.4103/ccd.ccd_149_20.
- [21] Saravanan S, Vimalraj S, Thanikaivelan P, et al. A review on injectable chitosan/beta glycerophosphate hydrogels for bone tissue regeneration[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 38-54. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.014.
- [22] Zhu N, Chatzistavrou X, Papagerakis P, et al. Silver-doped bioactive glass/chitosan hydrogel with potential application in dental pulp repair[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(9): 4624-4633. doi: 10.1021/acsbomaterials.9b00811.
- [23] Moreira MS, Sarra G, Carvalho GL, et al. Physical and biological properties of a chitosan hydrogel scaffold associated to photobiomodulation therapy for dental pulp regeneration: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Biomed Res Int*, 2021: 6684667. doi: 10.1155/2021/6684667.
- [24] Komabayashi T, Wadajkar A, Santimano S, et al. Preliminary study of light-cured hydrogel for endodontic drug delivery vehicle [J]. *J Investig Clin Dent*, 2016, 7(1): 87-92. doi: 10.1111/jicd.12118.
- [25] Shiehzhadeh V, Aghmasheh F, Shiehzhadeh F, et al. Healing of large periapical lesions following delivery of dental stem cells with an injectable scaffold: new method and three case reports[J]. *Indian J Dent Res*, 2014, 25(2): 248-253. doi: 10.4103/0970-9290.135937.
- [26] Nguyen PK, Gao W, Patel SD, et al. Self-assembly of a dentinogenic peptide hydrogel[J]. *ACS Omega*, 2018, 3(6): 5980-5987. doi: 10.1021/acsomega.8b00347.
- [27] Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, et al. The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration *in vivo*[J]. *Tissue Eng Part A*, 2015, 21(3/4): 550-563. doi: 10.1089/ten.TEA.2014.0154.
- [28] Zhang R, Xie L, Wu H, et al. Alginate/laponite hydrogel microspheres co-encapsulating dental pulp stem cells and VEGF for endodontic regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 305-316. doi: 10.1016/j.actbio.2020.07.012.
- [29] Lu Q, Pandya M, Rufaihah AJ, et al. Modulation of dental pulp stem cell odontogenesis in a tunable PEG-Fibrinogen hydrogel system[J]. *Stem Cells Int*, 2015: 525367. doi: 10.1155/2015/525367.
- [30] Jones TD, Kefi A, Sun S, et al. An optimized injectable hydrogel scaffold supports human dental pulp stem cell viability and spreading[J]. *Adv Med*, 2016: 7363579. doi: 10.1155/2016/7363579.

(编辑 张琳)



官网