

# 块状异质植骨材料用于牙槽嵴骨增量的研究进展

黄帅 周小妮 刘彦乐 刘艳 马威

军事口腔医学国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 陕西省口腔生物工程  
技术研究中心, 第四军医大学口腔医院种植科, 西安 710032

通信作者: 马威, 电子邮箱: 4138088@qq.com



马威

**【摘要】** 各种原因所致的牙槽嵴骨量不足是口腔种植临床实践中亟需解决的问题之一。与自体骨相比, 块状异质植骨材料因其独特的优势成为研究的热点。本文根据目前已经应用或有望应用于牙槽嵴骨增量领域的块状异质植骨材料的性能特点, 分类讨论了无机陶瓷类材料、天然有机高分子材料及有机合成高分子材料的应用现状和最新研究进展, 并对块状异质植骨材料的研究方向和前景进行了展望。

**【关键词】** 牙槽突; 牙槽骨质丢失; 骨移植; 组织工程; 块状植骨材料; 异质植骨材料

**基金项目:** 陕西省重点研发计划(2020SF-014)

**引用著录格式:** 黄帅, 周小妮, 刘彦乐, 等. 块状异质植骨材料用于牙槽嵴骨增量的研究进展[JOL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2021, 15(2): 65-71.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.02.001

## Research progress of alloplastic block grafts for alveolar ridge bone augmentation

Huang Shuai, Zhou Xiaoni, Liu Yanle, Liu Yan, Ma Wei

State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shaanxi Engineering Research Center for Dental Materials and Advanced Manufacture, Department of Implant Dentistry & School of Stomatology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Ma Wei, Email: 4138088@qq.com

**【Abstract】** Alveolar ridge loss caused by various reasons has always been one of the urgent problems to be solved in clinical practice of implant dentistry. Compared with autogenous bone, alloplastic block grafts have become a research hotspot because of their unique advantages. In this article, according to the performance characteristics of alloplastic block grafts which

have been or are expected to be used in the field of alveolar bone augmentation, the application status and latest research progress of inorganic ceramic materials, natural organic polymer materials and organic synthetic polymer materials are discussed. Finally, the research and development direction of alloplastic block grafts are prospected.

**【Key words】** Alveolar process; Alveolar bone loss; Bone transplantation; Tissue engineering; Bone block graft; Alloplastic graft

**Fund program:** Key Research and Development Program of Shaanxi (2020SF-014)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2021.02.001

炎症、外伤、肿瘤、先天畸形等多种原因造成的牙槽嵴缺损, 以及长期缺牙、增龄性改变、基础性疾病所导致的牙槽嵴萎缩在口腔临床工作中经常能够见到<sup>[1]</sup>。对于需要进行口腔种植修复的患者, 充足的骨量是获得良好功能和美学效果的前提, 因此临床上经常需要利用块状植骨材料, 选择水平或垂直牙槽嵴骨增量手术来恢复牙槽嵴骨量。尤其是近年来“修复引导外科”原则的提出及种植美学理论体系的建立, 更是对患者上前牙区牙槽嵴骨量提出了严格的要求<sup>[2]</sup>, 块状植骨材料的基础研究和临床应用都成为学者们关注的热点, 同时也是当前口腔种植修复治疗中所面临的主要挑战之一。

目前, 应用于牙槽嵴骨量不足的治疗技术包括植骨术、骨劈开术及牵张成骨术等<sup>[3]</sup>。其中, 植骨术是解决骨量不足问题的常用技术, 植骨材料的选择大致分为四类: 自体骨、同种异体骨、异种骨和异质骨。自体来源的块状骨因具备良好的成骨性、骨传导性和骨诱导性等特点, 被认为是植骨材料的“金标准”。但是, 自体骨移植术在临床实践中经常需要开辟第二术区, 若选取口内供区, 可用骨量非常有

限;若选取口外供区,还有造成额外并发症的风险<sup>[4]</sup>。与自体骨性能最为接近的是同种异体骨,但也存在伦理、免疫原性反应等方面的问题;而异种骨同样存在成骨性不足的问题,且有潜在的病毒传播风险。因此,异质植骨材料的研发近年来一直受到密切关注,有着良好的发展前景<sup>[5]</sup>。异质骨是一类人工合成或自然界存在的骨替代材料,理想的异质植骨材料应该是具备以下特性:(1)良好的成骨性、骨诱导性和骨传导性;(2)能够促进新血管生成;(3)无抗原性、致畸性或致癌反应;(4)良好的支撑性和稳定性;(5)较低的并发症发病率;(6)良好的亲水性;(7)易操作性;(8)低成本高效益性<sup>[6]</sup>等。

尽管取得了不少进展,但能够满足以上各方面要求的块状异质植骨材料仍未面世。现有的块状异质植骨材料大多由无机陶瓷类、天然高分子类和人工合成高分子类材料制成。本文按照材料种类对目前有可能用于牙槽嵴骨增量的块状异质植骨材料进行了分类介绍,讨论了其生物学及材料力学性能,并对块状异质植骨材料领域的现状和发展前景进行了总结和展望。

#### 一、无机陶瓷类材料

无机陶瓷类材料是目前最为经典,临床转化应用最多的一类异质植骨材料。其中羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)、 $\beta$ -磷酸三钙( $\beta$ -tricalcium phosphate,  $\beta$ -TCP)、磷酸钙等是最具代表性、应用最为广泛的植骨材料。这类材料的重要属性是耐磨性高、弹性模量高,但其断裂韧性较低。因此,将这类材料制成块状成品后,在应对临床实际问题,特别是应对严重牙槽骨缺损需要进行牙槽嵴水平或垂直骨增量手术时,其实用性受到了一定的限制,往往需要与其他有机聚合物材料复合增韧。

1. 羟基磷灰石:众所周知,天然骨基质主要是由无机成分HA和有机成分I型胶原组成的非均质组织,因此HA类材料自然成为首选的人工植骨材料,在骨科和口腔颌面外科领域已有广泛的应用。在此基础上,近年来对纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite, n-HA)的研究受到关注,n-HA具有与天然骨中磷灰石相似的化学和结晶超微结构,具有良好的生物相容性、高可塑性和优异的力学性能。此外,n-HA具有高比表面积,有利于细胞和生物材料间的相互作用,这使得它在骨组织工程中也得到了广泛的研究和应用<sup>[7]</sup>。Aboushelib等<sup>[8]</sup>结合计算机辅助设计与制作(CAD/CAM)技术制备了一种富含n-HA

颗粒的多孔氧化锆支架,利用比格犬双侧下颌骨缺损模型对多孔支架材料植入后的成骨性能进行了评估,结果表明n-HA增强了氧化锆多孔支架的成骨能力,显示出良好的生物相容性。

然而也有研究表明,在基于n-HA的复合支架材料中,n-HA的含量占比对复合支架材料的成骨能力的影响并不确定。Cunniffe等<sup>[9]</sup>通过在胶原支架中掺入n-HA颗粒,增加了复合材料的杨氏模量,体外实验表明高含量n-HA(5:1)材料比低含量n-HA(1:1)材料的成骨表达及矿化水平增强,细胞的贴壁率也升高。然而在体内试验中,却并未发现两种材料对于骨形成和骨愈合的影响有很大差异。He等<sup>[10]</sup>在研究不同比例的n-HA和聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]微球复合支架对骨缺损修复的影响时,发现了类似的结果:体外试验中骨髓间充质干细胞对于n-HA:PLGA(50:50)组的黏附、增殖和成骨分化能力要优于n-HA:PLGA(20:80)组,而体内试验中后者则表现出更好的成骨效果。之所以得出以上结果,可能是因为在体内应用时,n-HA高含量的收益有一个上限,超过这个上限以后,材料表面粗糙度就可能开始对细胞黏附、增殖和成骨分化能力产生负面影响<sup>[11-12]</sup>。因此,基于n-HA的块状植骨材料在体内应用时,寻找一个适当的n-HA浓度对材料生物相容性、降解性能和骨传导性能有着重要影响,这也需要更多的研究进行佐证。

2.  $\beta$ -磷酸三钙:多孔 $\beta$ -TCP作为一种骨替代材料,具有良好的生物相容性和骨传导性,已经广泛应用于口腔临床中<sup>[13-14]</sup>。由于能够通过体液介导的溶解方式和吞噬细胞或多核巨细胞介导的吞噬方式在体内降解吸收, $\beta$ -TCP因而相对于其他陶瓷材料具有更快的降解速度。Tomasz等<sup>[15]</sup>最近针对Cerasorb公司的基于 $\beta$ -TCP的骨替代材料和Endobone公司的基于HA的骨替代材料进行了一项临床研究。他们对88例患者的口内X线片进行了质构分析,结果表明骨重建12个月后,基于HA的慢吸收材料更好地恢复了牙槽嵴的外形,但基于 $\beta$ -TCP的快吸收材料形成的骨质结构则更加接近天然骨,且愈合过程要快于前者。由此可见, $\beta$ -TCP是一种很有前景的骨替代材料。也正因为其独特的降解性和可吸收性, $\beta$ -TCP作为一种支架材料被广泛应用于骨组织工程<sup>[16-17]</sup>。但是,这种由 $\beta$ -TCP单一成分制备的块状支架材料,脆性较高且降解速率较快,不能很好的满足应用于

牙槽嵴水平或垂直骨增量手术的临床需求。

3. 双相磷酸钙 (biphasic calcium phosphate, BCP): BCP是由降解速率较慢的HA和降解速率较快的 $\beta$ -TCP组成的新型生物材料,通过调整HA和 $\beta$ -TCP的含量比例、颗粒直径大小和微观结构,可以制备复合临床要求的骨替代材料和支架材料。而针对不同临床需求,对两种材料的含量比例的探索,是当前一个重点研究方向。

目前,市场中销售的应用于临床的BCP骨替代材料,大多由HA(占60%)和 $\beta$ -TCP(占40%)混合制成。大量临床研究证明,针对上颌窦提升并同期植骨的手术病例,使用BCP材料与使用脱蛋白牛骨材料相比对种植体存活率及稳定性均无显著性差异,植骨区骨组织形态计量学参数和CT扫描参数在统计学上也没有显著性差异<sup>[18-19]</sup>。另有学者制备了高HA/TCP比的BCP材料,以降低材料降解速率,体内实验结果也表明此种材料具有良好的骨传导性和空间维持能力,这些特性有利于在口腔种植修复中应对牙槽嵴垂直或水平骨量严重缺损时的临床应用<sup>[20]</sup>。近年来,BCP作为支架材料,也大量应用于骨组织工程研究。考虑到高比例的HA可能会阻碍支架材料在体内的高效重建,van Esterik等<sup>[21]</sup>将脂肪干细胞分别接种于不同比例的BCP支架材料中,然后掺入纤维蛋白凝胶共培养11 d,结果发现与基于BCP60/40的复合材料相比,基于BCP20/80的复合材料显示出更高的碱性磷酸酶(ALP)活性以及更高水平的DMP1、CD31、VEGF189基因表达和更高的纤维蛋白降解率。因此作者认为,BCP20/80基复合材料比BCP60/40基复合材料具有更强的成骨和血管分化潜能。

BCP具有非常高的性价比,兼具了HA和 $\beta$ -TCP的优点,且能根据不同临床需求改变材料组成,制备为不同性能特点的植骨材料。因此,BCP材料在临床应用中具有巨大潜力。

4. 磷酸钙水泥 (calcium phosphate cement, CPC): CPC作为植骨材料已被应用于骨科关节置换和椎体成型等相关临床治疗中,它能在体内自行固化,与骨直接粘接,良好的可塑性是它相对于其他无机陶瓷材料最主要的优点。可注射型CPC可以更加贴合骨缺损表面,能够更好地进行外形重塑,满足在颅颌面外科重建塑型中的美学要求。此外,由于其独特的物理性能,在骨组织工程的应用中,CPC材料能够在一定程度上解决如何将干细胞均匀

接种于支架材料内部的难题<sup>[22]</sup>。而一项关于将CPC材料应用于上颌窦开窗并同期实行骨增量手术的临床研究表明<sup>[23]</sup>,传统CPC材料虽然体现出了一定的生物相容性,但骨增量的效果并不明显,不推荐作为上颌窦提升时植入的填充材料。因此,CPC材料在口腔临床方面,特别是牙槽嵴骨增量方面的应用,还需进行进一步研究。

5. 生物活性玻璃 (bioactive glass, BG): BG是一种能与骨组织牢固结合的可降解材料,具有潜在的抗菌性和良好的促血管生成性。它在体内组织液的作用下,可在与骨组织接触界面形成富含钙的磷层和二氧化硅层,进而能够与骨组织之间形成牢固的化学结合。目前,BG材料在口腔临床中多与自体骨混合植入骨缺损部位,并取得了很大的成功<sup>[24-25]</sup>。如何将BG材料结合应用于制备块状骨,是等待研究者们攻克的难题。

## 二、天然高分子材料

天然高分子聚合物如胶原、壳聚糖及海藻酸钠等具有低免疫原性、高生物活性,能与宿主组织间发生较为良好的生物学反应。但单独应用这些天然高分子聚合物所制备成的块状支架,生物降解速率不可控,支架稳定性较差,难以满足临床中对空间维持能力的要求。因此,一方面为了保留这些材料优异的生物学活性,另一方面为了提高支架材料的力学强度,研究者们常常将这类材料与无机陶瓷类材料复合,应用于外科骨增量手术以及骨和牙齿的组织工程再生。

1. 胶原 (collagen, Col): Col是广泛存在于动物体内的重要蛋白质,是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中的主要组成物质,对细胞附着、迁移和分化增殖有着至关重要的作用。由于Col易溶于水,力学强度低,在体内极易被胶原蛋白酶降解,研究者们经常将Col和其他有一定力学强度的材料复合,制备成可降解支架材料应用于骨组织工程<sup>[26-27]</sup>。

Col具有高度的亲水性,能显著改善复合材料的生物相容性,它还具有独特的止血功能,能够促进血小板凝集和血浆其他成分聚集结块,从而促进骨组织再生重建。Akino等<sup>[28]</sup>成功利用未煅烧HA与富含1型和3型胶原的聚DL-乳酸制备了一种多孔复合材料应用于牙槽嵴垂直骨增量,认为Col在骨形成早期不仅作为支架供细胞附着,大量胶原蛋白的降解为骨组织形成提供了空间,促进了骨组织的形成。由于与其他蛋白质相比,Col的免疫原性非

常低,这也是其在临床应用中的优势之一。

2. 壳聚糖(chitosan, CS):CS是由广泛存在于节肢动物、甲壳类动物及真菌细胞壁中的甲壳素脱乙酰化制成的碱性氨基多糖,能够促进多种组织细胞黏附、增殖,其代谢产物无毒无害,是一种较为理想的ECM材料<sup>[29]</sup>。有学者以CS、HA、羟丙甲基纤维素为原料制备出一种海绵支架,通过力学性能和生物学特性评价,认为该材料是一种有潜力的牙槽骨再生支架材料<sup>[30]</sup>。

目前,限制CS材料发展的主要问题在于甲壳素脱乙酰过程很难标准化,因为在高脱乙酰化的情况下,CS会引起组织炎症反应,这限制了其在骨支架材料中的应用<sup>[31]</sup>。由于CS作为骨支架材料大多局限于实验研究的起步阶段,分析其实用性的研究数量有限,因而目前还缺乏大量临床应用。

3. 海藻酸钠(sodium alginate, SA):在天然多糖类物质中,SA是继甲壳素和CS之后被广泛应用于骨组织工程的生物材料。它在体内可酶解为葡萄糖醛酸和甘露糖醛酸,无毒副作用,并且具有良好的生物相容性、可降解性、成胶性和易于成型等特点,是一种很有前途的骨组织工程生物材料<sup>[32]</sup>。与其余几种天然高分子材料类似,为了制备出力学性能更好、细胞黏附性能更好的材料,SA支架通常与HA、CPC、BG和其他天然或有机合成高分子材料复合。Lee等<sup>[33]</sup>将CS-SA复合物均匀融合于CPC基质中,得到一种具有良好功能特性的复合材料,获得了更好的注射性和抗洗脱性,并能够达到固化反应可控,同时在体内实验中可观察到缺损部位界面附近的骨生长。这些结果显示CS-SA-CPC复合体系在骨组织工程中的应用潜力,是可注射型材料一个可参考的研究方向。

### 三、有机合成高分子材料

有机高分子聚合物如聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)、聚乙交酯、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)等,其生物降解速率可控,更易于加工和塑形。使用这类材料制备的支架有着更好的稳定性和其他的综合性能,但其最大的缺陷在于与无机陶瓷类材料和天然高分子材料相比,骨结合力不够牢固。因此,这类材料制备块状支架时,一般是以与其他材料形成复合物的形式出现在大家的视线中。这类材料目前没有块状产品的应用,但有不少基础研究都表明其应用可以提升块状植骨材料的生物学和材料力学性能。

1. 聚乳酸:PLA是一种手性聚合物,具有三种不同的异构体:聚L-乳酸、聚D-乳酸和聚DL-乳酸,它们有着不同的力学性能和生物学性能。等规立构型的聚L-乳酸和聚D-乳酸是晶体形态的,力学性能较强、降解速率较慢,尤其是聚L-乳酸材料更常作为一种接骨板或接骨钉材料应用于医学领域<sup>[34-35]</sup>。非等规立构的聚DL-乳酸是非晶态的,无熔点,降解吸收速率较快,更适合作为植骨材料<sup>[28]</sup>。

PLA虽然作为一种骨折固定材料广泛应用于临床,但在植骨材料领域的应用则受到一些限制。其主要原因在于:(1)PLA的疏水特性导致其对生物矿物沉积和骨传导性能的不利;(2)PLA水解后的局部酸性环境可加剧材料内部的分解,短期内局部的乳酸堆积会导致细胞黏附和增殖水平下降,进而导致组织无菌性炎症反应的发生<sup>[36]</sup>。近年来,将n-HA引入PLA中形成生物纳米复合材料,中和由于乳酸水解释放而产生的酸性环境,能够在一定程度上克服以上的缺点,并大大增强了PLA的力学性能<sup>[37]</sup>。

2. 聚乳酸-羟基乙酸共聚物:PLGA是由聚乳酸和聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)按照一定比例聚合而成的一种合成高分子材料,目前已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于临床。PLGA作为共聚物,既保留了PLA材料的优点,又在降解速率和力学性能层面优化了PLA材料。针对不同形式的生物医学应用,调节PLA与PGA的不同比例,能够制备出支架、水凝胶和缝合线等材料<sup>[38]</sup>。

近年来,原位硬化骨替代物广泛应用于牙周骨缺损和拔牙后牙槽嵴位点保存术,PLGA作为其中包被在磷酸钙材料表面的生物材料,展现出了良好的生物相容性<sup>[39-40]</sup>。这种原位硬化骨替代材料可以使整个植骨区材料稳定性增加,减少植骨颗粒和骨组织之间的微动,将影响骨再生的风险因素降低<sup>[41]</sup>。Flichy-Fernandez等<sup>[42]</sup>将PLGA包被的BCP颗粒材料运用于人体上颌窦底提升术,并于6个月后植入种植体时,对植骨区环钻取样进行组织形态计量学分析和免疫组织化学评价,结果表明PLGA包被的BCP材料具有细胞黏附性和促进血管化组织形成的特性。

PLGA及其复合物制成的微球因其良好的生物相容性和可调节的生物降解性,在生物材料和药物给药领域得到了广泛应用。Li等<sup>[43]</sup>采用电喷雾技术和交联-乳液技术相结合的方法制备了PLGA/CS复合微球,并在其中负载了一种抗菌肽。通过抗菌实验表明,制备的生物材料对口腔细菌有长效抑菌

作用,这种特性使其在牙周炎治疗中可作为一种药物输送系统,或成为一种在牙槽嵴骨增量手术中具有潜在应用价值的骨替代材料。

3. 聚己内酯:PCL也是脂肪族聚酯中的一员,具有较高的力学强度,熔点较低易于与其他高分子材料复合。由于PCL结晶度较高,亲水性差,降解速率远低于PLA,其在骨组织工程中的运用往往需要和其他材料复合来改善支架的降解速率和生物学性能。

PCL支架经NaOH水解处理后,材料表面亲水性得到改善,对骨有机基质(如I型胶原)更具亲和力,并且能够加快支架降解速率,进而促进早期骨形成<sup>[44]</sup>。有学者将这种PCL-TCP支架应用于小型猪下颌牙槽嵴慢性骨缺损模型,证明了这种支架材料在牙槽嵴水平骨增量手术中的应用潜力<sup>[45]</sup>。Khojasteh等<sup>[46]</sup>则将骨髓间充质干细胞负载于这种PCL-TCP支架中应用于犬下颌牙槽嵴慢性骨缺损模型,植入8周后通过组织形态计量学分析,结果显示实验侧板层骨量明显高于对照侧(纯PCL-TCP支架)。这些结果说明,PCL-TCP是一种合适的负载骨髓间充质干细胞的骨再生支架,在牙槽嵴垂直或水平骨增量的治疗应用中有着巨大潜力。

#### 四、总结与展望

各种原因所致的牙槽嵴骨量不足是口腔种植临床工作中常见且亟需解决的重要问题。虽然以盖世公司生产的Bio-Oss为代表的颗粒状植骨材料联合胶原膜的引导骨再生(GBR)技术,在口腔临床中已经广泛使用,但在遇到严重牙槽嵴缺损需要进行水平或垂直骨增量手术时,颗粒状植骨材料形态不能保持稳定,不能很好地承受植骨部位的软组织压力,导致骨替代材料的移位,植骨空间部分丧失,无法达到最佳的牙槽嵴外形及骨量的修复。利用钛网联合颗粒状植骨材料的植骨术式虽然也能满足植骨区域三维稳定性的需求,但其技术敏感性较高,受到医生个人技术水平和临床操作经验的影响,有较高的并发症发生率。因此,在应对严重水平或垂直骨增量难题时,块状植骨术式是一个更有前景的解决方案。

自20世纪末至21世纪初的几十年里,学者们针对异质植骨材料尤其是块状异质植骨材料进行了广泛深入的研究,试图通过选择不同化学成分、改变材料组成及其微观结构等方法,来提升材料的各项生物学性能,使之更加接近自体骨,但真正可

应用于临床的块状植骨材料屈指可数。结合目前的研究现状,单一使用无机陶瓷类材料或者有机高分子聚合物所制备的块状植骨材料是不能满足临床需求的。要想获得有着良好机械强度和生物相容性的块状支架材料,则必须结合几类材料各自的优点,筛选组合出满足不同临床需求的复合材料。近些年骨组织工程技术迅速发展,各种生物制剂的研究成果层出不穷,加快新型块状异质植骨材料的研发和临床转化应用,并与不断革新的骨组织工程技术相结合,有望在不久的将来制备出各方面性能更加优异的植骨材料,这对于获得更好的成骨效果、缩短植骨愈合时间、减少术后并发症等方面有着重要的意义。

进入21世纪以来,基于纳米技术制备的新型复合材料研究不断深入,在材料韧性、强度和生物相容性方面有明显改进,笔者认为这类材料也很可能在一定程度上取代自体骨的使用,具有良好的应用前景。另一个具有前景的研究方向就是基于3D打印技术<sup>[47]</sup>制备的异质植骨材料,3D打印植骨材料不仅具备良好的材料力学和生物学特性,还有一个独特优势就是实现了块状植骨材料的个性化定制,还有学者开发了所谓的4D生物打印技术<sup>[48]</sup>,通过将时间作为第四维度并结合3D生物打印技术,打印对象可以在施加的外部作用下随时间改变形状或功能。这些先进制造工艺的出现不仅为新型异质植骨材料的研发开辟了新的途径,也为患者个性化治疗方案的制定和实施提供了可能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Kumar P, Vinitha B, Fathima G. Bone grafts in dentistry [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2013, 5 (Suppl 1) : S125-S127. DOI: 10.4103/0975-7406.113312.
- [2] Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations [J]. Int J Oral Maxillofac Implants, 2004, 19 Suppl:43-61.
- [3] Tolstunov L, Hamrick J, Broumand V, et al. Bone Augmentation Techniques for Horizontal and Vertical Alveolar Ridge Deficiency in Oral Implantology [J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2019, 31(2) : 163-191. DOI:10.1016/j.coms.2019.01.005.
- [4] Troeltzsch M, Troeltzsch M, Kauffmann P, et al. Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(10) : 1618-1629.

- DOI:10.1016/j.jcms.2016.07.028.
- [5] Horowitz RA, Leventis MD, Rohrer MD, et al. Bone grafting: history, rationale, and selection of materials and techniques [J]. *Compend Contin Educ Dent*, 2014, 35(4 Suppl): 1-6.
- [6] Motamedian SR, Hosseinpour S, Ahsaie MG, et al. Smart scaffolds in bone tissue engineering: A systematic review of literature [J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(3): 657-668. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i3.657.
- [7] Swetha M, Sahithi K, Moorthi A, et al. Biocomposites containing natural polymers and hydroxyapatite for bone tissue engineering [J]. *Int J Biol Macromol*, 2010, 47(1): 1-4. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2010.03.015.
- [8] Aboushelib MN, Shawky R. Osteogenesis ability of CAD/CAM porous zirconia scaffolds enriched with nano - hydroxyapatite particles [J]. *Int J Implant Dent*, 2017, 3(1): 21. DOI: 10.1186/s40729-017-0082-6.
- [9] Cunniffe GM, Curtin CM, Thompson EM, et al. Content - Dependent Osteogenic Response of Nanohydroxyapatite: An in Vitro and in Vivo Assessment within Collagen - Based Scaffolds [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(36): 23477 - 23488. DOI: 10.1021/acsami.6b06596.
- [10] He S, Lin KF, Sun Z, et al. Effects of Nano-hydroxyapatite/Poly (DL - lactic - co - glycolic acid) Microsphere - Based Composite Scaffolds on Repair of Bone Defects: Evaluating the Role of Nano-hydroxyapatite Content [J]. *Artif Organs*, 2016, 40(7): E128 - E135. DOI: 10.1111/aor.12741.
- [11] Zan X, Sitasuwan P, Feng S, et al. Effect of Roughness on in Situ Biomineralized CaP-Collagen Coating on the Osteogenesis of Mesenchymal Stem Cells [J]. *Langmuir*, 2016, 32(7): 1808 - 1817. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b04245.
- [12] Deng Y, Liu X, Xu A, et al. Effect of surface roughness on osteogenesis in vitro and osseointegration in vivo of carbon fiber-reinforced polyetheretherketone - nanohydroxyapatite composite [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 1425-1447. DOI: 10.2147/ijn.S75557.
- [13] Uchikawa E, Yoshizawa M, Li X, et al. Tooth transplantation with a beta-tricalcium phosphate scaffold accelerates bone formation and periodontal tissue regeneration [J]. *Oral Dis*, 2020. DOI: 10.1111/odi.13634.
- [14] Okada T, Kanai T, Tachikawa N, et al. Histological and Histomorphometrical Determination of the Biogradation of beta - Tricalcium Phosphate Granules in Maxillary Sinus Floor Augmentation: A Prospective Observational Study [J]. *Implant Dent*, 2017, 26(2): 275 - 283. DOI: 10.1097/id.0000000000000577.
- [15] Wach T, Kozakiewicz M. Fast-Versus Slow-Resorbable Calcium Phosphate Bone Substitute Materials - Texture Analysis after 12 Months of Observation [J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(17): 3854. DOI: 10.3390/ma13173854.
- [16] Gonzalez - Garcia M, Martinez CM, Villanueva V, et al. Preclinical Studies of the Biosafety and Efficacy of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Pre - Seeded into beta - TCP Scaffolds after Transplantation [J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(8): 1349. DOI: 10.3390/ma11081349.
- [17] Ma D, Wang Y, Chen Y, et al. Promoting Osseointegration of Dental Implants in Dog Maxillary Sinus Floor Augmentation Using Dentin Matrix Protein 1 - Transduced Bone Marrow Stem Cells [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2020, 17(5): 705 - 715. DOI: 10.1007/s13770-020-00277-1.
- [18] Mordenfeld A, Lindgren C, Hallman M. Sinus Floor Augmentation Using Straumann® BoneCeramic™ and Bio-Oss® in a Split Mouth Design and Later Placement of Implants: A 5-Year Report from a Longitudinal Study [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2016, 18(5): 926-936. DOI: 10.1111/cid.12374.
- [19] Oh JS, Seo YS, Lee GJ, et al. A Comparative Study with Biphasic Calcium Phosphate to Deproteinized Bovine Bone in Maxillary Sinus Augmentation: A Prospective Randomized and Controlled Clinical Trial [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2019, 34(1): 233-242. DOI: 10.11607/jomi.7116.
- [20] Pripatnanont P, Praserttham P, Suttapreyasri S, et al. Bone Regeneration Potential of Biphasic Nanocalcium Phosphate with High Hydroxyapatite/Tricalcium Phosphate Ratios in Rabbit Calvarial Defects [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2016, 31(2): 294-303. DOI: 10.11607/jomi.4531.
- [21] van Esterik FA, Zandieh - Doulabi B, Kleverlaan CJ, et al. Enhanced Osteogenic and Vasculogenic Differentiation Potential of Human Adipose Stem Cells on Biphasic Calcium Phosphate Scaffolds in Fibrin Gels [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 1934270. DOI: 10.1155/2016/1934270.
- [22] Wang P, Song Y, Weir MD, et al. A self-setting iPSMSC-alginate-calcium phosphate paste for bone tissue engineering [J]. *Dent Mater*, 2016, 32(2): 252 - 263. DOI: 10.1016/j.dental.2015.11.019.
- [23] Sverzut AT, Rodrigues DC, Lauria A, et al. Clinical, radiographic, and histological analyses of calcium phosphate cement as filling material in maxillary sinus lift surgery [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2015, 26(6): 633-638. DOI: 10.1111/clr.12346.
- [24] Profeta AC, Huppa C. Bioactive-glass in Oral and Maxillofacial Surgery [J]. *Cranio Maxillofac Trauma Reconstr*, 2016, 9(1): 1-14. DOI: 10.1055/s-0035-1551543.
- [25] Menezes JD, Pereira RDS, Bonardi JP, et al. Bioactive glass added to autogenous bone graft in maxillary sinus augmentation: a prospective histomorphometric, immunohistochemical, and bone graft resorption assessment [J]. *J Appl Oral Sci*, 2018, 26: e20170296. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0296.
- [26] Raynaud N, Meyer C, Bretaudeau C, et al. Use of a biphasic bone substitute dispersed within a collagen matrix as a filling material in sinus floor elevations. A retrospective monocentric study [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2019, 120(5): 402-405. DOI: 10.1016/j.jormas.2019.02.019.
- [27] Mazzoni E, D'Agostino A, Iaquina MR, et al. Hydroxylapatite-collagen hybrid scaffold induces human adipose - derived

- mesenchymal stem cells to osteogenic differentiation in vitro and bone regrowth in patients [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(3):377-388. DOI:10.1002/sctm.19-0170.
- [28] Akino N, Tachikawa N, Miyahara T, et al. Vertical ridge augmentation using a porous composite of uncalcined hydroxyapatite and poly-DL-lactide enriched with types 1 and 3 collagen [J]. *Int J Implant Dent*, 2019, 5(1): 16. DOI: 10.1186/s40729-019-0167-5.
- [29] Comblain F, Rocasalbas G, Gauthier S, et al. Chitosan: A promising polymer for cartilage repair and viscosupplementation [J]. *Biomed Mater Eng*, 2017, 28 (s1) : S209-S215. DOI: 10.3233/BME-171643.
- [30] Iqbal H, Ali M, Zeeshan R, et al. Chitosan/hydroxyapatite (HA)/hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) spongy scaffolds-synthesis and evaluation as potential alveolar bone substitutes [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 160: 553-563. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.09.059.
- [31] Kozusko SD, Riccio C, Goulart M, et al. Chitosan as a Bone Scaffold Biomaterial [J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(7) : 1788-1793. DOI:10.1097/Scs.0000000000004909.
- [32] Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P, et al. Alginate composites for bone tissue engineering: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 269-281. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.07.008.
- [33] Lee HJ, Kim B, Padalhin AR, et al. Incorporation of chitosan-alginate complex into injectable calcium phosphate cement system as a bone graft material [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 94:385-392. DOI:10.1016/j.msec.2018.09.039.
- [34] Song R, Murphy M, Li CS, et al. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2018, 12: 3117-3145. DOI: 10.2147/Dddt.S165440.
- [35] Sukegawa S, Kawai H, Nakano K, et al. Feasible Advantage of Bioactive/Bioresorbable Devices Made of Forged Composites of Hydroxyapatite Particles and Poly-L-lactide in Alveolar Bone Augmentation: A Preliminary Study [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(2):311-317. DOI:10.7150/ijms.27986.
- [36] Manavitehrani I, Fathi A, Badr H, et al. Biomedical Applications of Biodegradable Polyesters [J]. *Polymers (Basel)*, 2016, 8(1):20. DOI:10.3390/polym8010020.
- [37] Li Y, Liao C, Tjong SC. Synthetic Biodegradable Aliphatic Polyester Nanocomposites Reinforced with Nanohydroxyapatite and/or Graphene Oxide for Bone Tissue Engineering Applications [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(4) : 590. DOI: 10.3390/nano9040590.
- [38] Sun X, Xu C, Wu G, et al. Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) : Applications and Future Prospects for Periodontal Tissue Regeneration [J]. *Polymers (Basel)*, 2017, 9(6) : 189. DOI: 10.3390/polym9060189.
- [39] Leventis M, Agrogiannis G, Fairbairn P, et al. Evaluation of an In Situ Hardening  $\beta$ -Tricalcium Phosphate Graft Material for Alveolar Ridge Preservation. A Histomorphometric Animal Study in Pigs [J]. *Dent J (Basel)*, 2018, 6(3) : 27. DOI: 10.3390/dj6030027.
- [40] Leventis MD, Fairbairn P, Kakar A, et al. Minimally Invasive Alveolar Ridge Preservation Utilizing an In Situ Hardening beta-Tricalcium Phosphate Bone Substitute: A Multicenter Case Series [J]. *Int J Dent*, 2016, 2016:5406736. DOI:10.1155/2016/5406736.
- [41] Kakar A, Rao BHS, Hegde S, et al. Ridge preservation using an in situ hardening biphasic calcium phosphate (beta-TCP/HA) bone graft substitute - a clinical, radiological, and histological study [J]. *Int J Implant Dent*, 2017, 3(1) : 25. DOI: 10.1186/s40729-017-0086-2.
- [42] Flichy-Fernandez AJ, Blaya-Tarraga JA, O'Valle F, et al. Sinus floor elevation using particulate PLGA-coated biphasic calcium phosphate bone graft substitutes: A prospective histological and radiological study [J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2019, 21(5):895-902. DOI:10.1111/cid.12741.
- [43] Li Y, Na R, Wang X, et al. Fabrication of Antimicrobial Peptide-Loaded PLGA/Chitosan Composite Microspheres for Long-Acting Bacterial Resistance [J]. *Molecules*, 2017, 22(10) : 1637. DOI: 10.3390/molecules22101637.
- [44] Yeo A, Wong WJ, Khoo HH, et al. Surface modification of PCL-TCP scaffolds improve interfacial mechanical interlock and enhance early bone formation: an in vitro and in vivo characterization [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 92(1) : 311-321. DOI: 10.1002/jbm.a.32366.
- [45] Yeo A, Cheok C, Teoh SH, et al. Lateral ridge augmentation using a PCL-TCP scaffold in a clinically relevant but challenging micropig model [J]. *Clin Oral Implants Res*, 2012, 23(12) : 1322-1332. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02366.x.
- [46] Khojasteh A, Behnia H, Hosseini FS, et al. The effect of PCL-TCP scaffold loaded with mesenchymal stem cells on vertical bone augmentation in dog mandible: A preliminary report [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2013, 101B(5) : 848-854. DOI:10.1002/jbm.b.32889.
- [47] Gopinathan J, Noh I. Recent trends in bioinks for 3D printing [J]. *Biomater Res*, 2018, 22: 11. DOI: 10.1186/s40824-018-0122-1.
- [48] Wan Z, Zhang P, Liu Y, et al. Four-dimensional bioprinting: Current developments and applications in bone tissue engineering [J]. *Acta Biomater*, 2020, 101: 26-42. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.10.038.

(收稿日期:2020-09-22)

(本文编辑:王嫚)