

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250611.0921.002\(2025-06-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250611.0921.002(2025-06-11))

搭载间充质干细胞的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域中的研究进展^{*}

程佳佳^{1,2},陈广生^{1,2},高 丽^{1,2△}

(1. 遵义医科大学口腔医学院,贵州遵义 563000;2. 遵义医科大学附属口腔医院牙周科,贵州遵义 563000)

[摘要] 牙周组织疾病是常见口腔疾病,传统机械清创治疗虽可控制炎症,但难以实现牙周组织的完全再生。近年来,3D 生物打印技术结合间充质干细胞(MSCs)的研究和应用在牙周组织再生领域迅速发展,该技术通过构建仿生微环境、促进细胞增殖与分化,为牙周组织再生提供新策略。本文综述了 3D 生物打印技术类型、生物墨水材料特性、MSCs 来源及其在牙周组织再生中的应用进展,并分析了当前面临的技术瓶颈与临床转化挑战,旨在为未来研究及临床应用提供参考。

[关键词] 间充质干细胞;3D 生物打印;牙周组织;再生医学;组织工程

[中图法分类号] R781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2419-07

Research progress of 3D bioprinting technology carrying mesenchymal stem cells in the field of periodontal tissue regeneration

CHENG Jiajia^{1,2},CHEN Guangsheng^{1,2},GAO Li^{1,2△}

(1. School of Stomatology, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China; 2. Department of Periodontology, Hospital of Stomatological, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] Periodontal tissue diseases are common oral diseases. Although traditional mechanical debridement therapy can control inflammation, it is difficult to achieve complete regeneration of periodontal tissues. In recent years, research and applications of combining 3D bioprinting technology with mesenchymal stem cells (MSCs) have rapidly developed in the field of periodontal tissue regeneration. This combined approach provides a novel strategy for periodontal tissue regeneration by constructing a biomimetic microenvironment and promoting cell proliferation and differentiation. This article reviewed the types of 3D bioprinting technology, the characteristics of bioink materials, the sources of MSCs, and their application progress in periodontal tissue regeneration. Additionally, it analyzed the current technical bottlenecks and clinical translation challenges, aiming to provide references for future research and clinical applications.

[Key words] mesenchymal stem cells; 3D bioprinting; periodontal tissue; regenerative medicine; tissue engineering

牙周组织疾病是全球常见的口腔健康问题,对患者的生活质量影响较大。传统机械清创疗法是治疗牙周炎的主流方法,虽能控制病情发展,但重建牙周组织效果并不理想^[1]。近年来,3D 生物打印技术迅速发展,通过制造出能模拟天然组织微环境的生物支架,促进细胞的生长和分化,为牙周组织再生提供了新策略^[2]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有多向分化潜能的细胞,可分化为成骨细胞、成软骨细胞等,还能通过分泌细胞因子和外泌体在组织修复中发挥重要作用^[3]。在 3D 生物打印技术

中,将 MSCs 与生物材料共同打印成具有生物相容性和一定机械强度的支架,为牙周组织的再生创造了理想的条件^[4]。本文将探讨搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域的研究进展,分析其潜在应用价值及面临的挑战,以期为未来的研究和临床应用提供参考。

1 3D 生物打印技术简介

3D 生物打印技术是一种利用计算机辅助设计三维模型,并通过逐层堆叠生物墨水(生物材料和细胞)构建复杂组织结构的技术,该技术具有灵活性强、高效率、高精度及能模拟体内组织微环境等优势^[5]。通

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82060204);贵州省科技计划项目[黔科合基础-ZK[2021]一般 437];贵州省卫生健康委员会科学技术基金项目(gzwkj2023-202)。 △ 通信作者,E-mail:467278759@qq.com。

过调节打印速度、温度和压力等参数,可以优化生物墨水的流动性和粘度,从而提高细胞的存活率并改善细胞功能^[6]。与在支架上接种细胞的传统 3D 打印技术比较,将细胞封装进行 3D 生物打印已成为未来组织工程研究的新方向。

1.1 3D 生物打印技术的种类

1.1.1 挤出式生物打印(extrusion-based bioprinting, EBB)技术

EBB 技术主要原理是利用气动、机械或电磁阀的力,通过注射器针头挤出长丝状生物墨水,逐层构建三维支架,其特点是可提供稳定的微环境,是当前牙周组织领域应用较广泛的医学 3D 生物打印技术之一^[7]。该技术常选高黏度生物墨水以提升适印性和支撑性,但易使细胞承受高剪切应力和压力,造成细胞损伤,需优化实验设计和操作条件以提高打印性能和细胞活力^[8]。

1.1.2 喷墨式生物打印(inkjet-based bioprinting, IBB)技术

IBB 技术利用热、压电、静电等方式将生物墨水以液滴状喷射形成打印体。该技术具有操作简单、低成本、打印速度快、高分辨率及高细胞活力等优点。然而,也存在打印分辨率相对较差、喷嘴易被堵塞等缺点,这阻碍了该技术应用更复杂的三维打印物^[9]的构建。

1.1.3 光聚合打印(vat photopolymerization technology, VAT)技术

VAT 技术包括立体光固化成型(stereo lithography, SLA)技术和数字光处理(digital light processing, DLP)技术。SLA 技术使用紫外、红外或可见光的激光束,将含有光敏性生物墨水逐层进行光固化。该技术打印速度快,但成本高^[10]。DLP 技术是一种基于 SLA 的增强技术,用数字显微镜或液晶显示器投影光源取代紫外激光光源。与 SLA 技术比较,DLP 技术缩短了打印时间且减少了紫外线对细胞的毒性影响,细胞存活率高,它通常用于将口腔数字三维模型转换为口腔种植体结构^[11]。

1.2 生物墨水的特性与选择

1.2.1 生物墨水的特性

3D 生物打印技术中的生物墨水是由合适的生物材料水凝胶配制而成,并与活细胞共同进行打印的一种打印介质,理想的生物墨水应具备以下特征:(1)良好的生物相容性:无细胞毒性且利于细胞黏附生长;(2)高适印性及流变学特性:可根据所需的打印结构调整生物墨水的密度和粘度,预估打印时的剪切应力及压力对细胞活力的影响;(3)高机械性能:维持打印结构的稳定性,给细胞提供生长空间;(4)可降解性:可在体内逐步降解或被替代吸收,与组织生长速率协同^[8,12]。

1.2.2 常用于牙周组织再生的生物墨水

符合牙周组织再生生物墨水要求的材料包括天然聚合物水凝胶及合成聚合物水凝胶,如胶原蛋白、明胶、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)和聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)等。

1.2.2.1 天然聚合物水凝胶

胶原蛋白是细胞外基质中的主要蛋白,广泛存在于动物体内,具有易获取、用途广、生物相容性良好及生物可降解性等优点^[13]。胶原蛋白水凝胶能够实现细胞递送,利于细胞增殖分化。IVANOV 等^[14]制备了无细胞毒性的 I 型胶原蛋白水凝胶,牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs)可在其中分化为成骨细胞样和成牙细胞样细胞。

明胶是胶原蛋白的水解产物,其较低的免疫原性和良好的生物相容性使其作为载细胞支架的应用十分广泛^[15]。然而,明胶基水凝胶在生理温度下黏度较低,制备的三维结构可能不稳定。为了提高其强度,通常需改性并与其他聚合物结合使用。明胶甲基丙烯酰胺(gelatin methacrylamide, GelMA)是一种明胶衍生物,PAN 等^[16]观察到 GelMA 水凝胶是一种多孔且互通的结构,将 PDLSCs 封装在其中,发现 PDLSCs 的增殖分化能力增强,将封装了 PDLSCs 的 GelMA 水凝胶放置于大鼠牙槽骨缺损处,发现骨缺损区有新骨形成。HA 是一种高分子亲水性天然糖胺聚糖,也是结缔组织和牙周膜细胞外基质的重要组成部分,ROSAMING 等^[17]探索了两种不同相对分子量的 HA 水凝胶对牙周组织再生和伤口愈合的研究。研究表明,含有低分子量透明质酸的水凝胶在促进牙周膜干细胞迁移和加速口腔黏膜伤口愈合方面表现出良好效果,且生物相容性优良,具有潜在的牙周组织再生应用价值。脱细胞细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM)是指通过物理、化学和酶等方法去除组织或器官中的细胞成分,保留其天然细胞外基质的结构、组成和生物活性,从而获得的具有组织特异性的三维生物材料^[18]。KIM 等^[19]开发含有 dECM 的生物墨水,植入裸鼠皮下后见牙源性异位硬组织再生。

1.2.2.2 合成聚合物水凝胶

PCL 和 PEG 等合成聚合物水凝胶表现出优异的机械性能和稳定性,通常与天然聚合物水凝胶混合使用可提高天然聚合物的机械性能。DUBEY 等^[20]将 PCL 整合到载有无定形磷酸镁 GelMA 水凝胶中,由于有 PCL 网格作为支撑,不仅明显提高了 GelMA 水凝胶的刚性强度,还延长了 GelMA 水凝胶的降解时间,可为体内骨组织再生持续提供支撑。

聚乙二醇二丙烯酸酯(polyethylene glycol 200 diacrylate, PEGDA)作为 PEG 的衍生物,常与 GelMA 联用。MA 等^[21]制备了新型多组分不同体积比的 GelMA 和 PEGDA 可注射复合水凝胶,发现

PDLSCs 封装在低浓度的 PEGDA 复合水凝胶中时, 会表现出高细胞活力。体内实验表明, 载有 PDLSCs 的 PEGDA 复合水凝胶应用于大鼠牙槽骨缺损区, 缺损区愈合良好, 而使用生理盐水的对照组缺损区中心仍有明显空洞。但研究缺乏对该复合水凝胶降解性能的进一步评估。随着新材料的不断涌现, 未来将集中对合成聚合物材料的性能和功能进行进一步优化, 以满足组织再生的临床需求。

1.3 打印后细胞活性及功能维持

在 3D 生物打印过程中, 维持细胞活性和功能十分关键。细胞在打印过程中受到的剪切力和温度变化等, 可能会导致细胞死亡或功能降低^[6,22]。为了解决这一问题, 学者们采取优化生物墨水组成和调节打印参数设置等策略, 使细胞存活率提高且能在打印后定向分化, 保持细胞功能, 为组织再生提供更好的基础^[23]。

2 用于牙周组织再生的 MSCs

2.1 牙源性间充质干细胞 (dental mesenchymal stem cells, DMSCs)

DMSCs 包含 PDLSCs、牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs)、牙囊干细胞 (dental follicle stem cells, DFSCs) 等, 在维持牙周微生物群稳态方面有着巨大潜力^[24]。

PDLSCs 已被证实具有成骨分化潜力, 是组织再生的替代细胞来源^[25]。然而, 单纯使用 PDLSCs 的细胞膜片存在植入存活率低和不稳定性的问题, 因此常用 3D 生物打印技术构建支架体, 以提供长期稳定性及生物活性微环境。TIAN 等^[26]将海藻酸钠 (sodium alginate, SA)、明胶和纳米羟基磷灰石 (nano-hydroxyapatite, nHAP) 制成复合水凝胶, 再将人 PDLSCs (human PDLSCs, hPDLSCs) 加入其中, 通过 IBB 技术打印 SA-明胶-nHAP-hPDLSCs 细胞生物支架, 该支架能有效刺激细胞存活、增殖和成骨细胞分化。因此, PDLSCs 可作为牙周膜及牙周骨组织缺损的干细胞材料进行探索。

DPSCs 可从第三磨牙的牙髓中分离提取, 其可促进牙髓中的神经元生长, 使牙髓功能再生成为可能。此外, DPSCs 可分化为成牙本质细胞样细胞, 分泌牙本质基质蛋白, 形成修复性牙本质; 还可在成骨诱导

条件下形成矿化骨样组织^[27]。CUI 等^[28]制备三维 DPSCs 矿化微球, 植入大鼠牙周缺损模型后, 可见 DPSCs 矿化微球形成骨、牙骨质及功能性牙周的数量多于不含 DPSCs 的常规微球体组。

DFSCs 是从牙囊组织中分离的干细胞, 在体内具有再生骨骼、牙本质样组织、牙周膜组织和牙根样组织的能力^[24,29]。研究将 DFSCs 细胞膜片植入犬实验性牙周炎的两壁骨内缺损中, 1 个月后可在缺损区域观察到完整的牙周组织再生结构^[30]。YANG 等^[31]使用 DFSCs 细胞膜片与处理过的牙骨质基质结合, 皮下移植到裸鼠体内, 8 周后发现有新生的牙本质-牙髓样组织和牙骨质-牙周膜复合体。

2.2 其他 MSCs

骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 可从骨髓中分离, 也是最早被发现的 MSCs, 它具有再生牙槽骨、牙周膜和牙骨质的能力, 可用于牙周组织再生^[32]。

人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 来源于脐带血。该细胞于 2021 年首次被作为生物墨水用来打印人类的下颌骨模型^[33], 展现了 HUVECs 可生成更复杂骨骼模型的可能性。

3 搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生中的应用

牙周组织是一个复杂的“三明治”结构, 包括牙槽骨和牙骨质硬组织, 二者中间还有排列紧密的牙周膜纤维结缔软组织。牙周膜以不同角度连接牙槽骨和牙骨质硬组织, 以保持牙齿的稳定性并行咀嚼功能。牙周硬组织重建类似于骨组织, 牙周软组织重建则较为困难。当前, 学者们聚焦于将 PDLSCs、DFSCs、BMSCs 作为生物墨水关键组分用于再生牙周组织。在技术层面上, 研究者通过构建多类型生物活性水凝胶体系, 评估了封装干细胞的生物学行为, 实验数据显示其明显提高了成骨分化能力。进一步通过动物模型体内植入实验验证发现, 其能有效再生牙周组织, 这为牙周组织再生提供了有力的实验依据, 近年搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域中的研究进展见表 1。

表 1 搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域中的研究进展

文献	MSCs 类型	生物材料	生物打印技术	目标组织	结果
YANG 等 ^[4]	DFSCs	dECM, GelMA	DLP-牙周膜、DIW-牙槽骨	牙槽骨、牙周膜	体外: GelMA+5dECM 组牙周膜模块中见 DFSCs 成纤维细胞分化 (FN 和 LN 表达升高), 牙槽骨模块中见 DFSCs 成骨分化 (ALP, RUNX-2、OCN 高表达), 纯 GelMA 组 (对照) DFSCs 以上指标表达均较低。体内: GelMA+5dECM 组比格犬体内的牙根表面形成了大量新骨, 新骨和牙根之间存在软组织且有血管形成, 纯 GelMA 组及空白组新骨形成量较低

续表 1 搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域中的研究进展					
文献	MSCs 类型	生物材料	生物打印技术	目标组织	结果
DE SOUZA ARAUJO 等 ^[13]	PDLSCs	I型胶原蛋白	EBB	牙周膜	体外:载 PDLSCs 水凝胶具有成骨分化能力 (ALP、RUNX-2、OCN 高表达)。体内:植入大鼠体内的片段牙根表面有方向整齐的牙周膜生成
KIM 等 ^[19]	DPSCs	dECM、I型胶原蛋白	EBB	牙源性异位硬组织	体外:dECM-20 组 DPSCs 明显拉伸、成熟,具有成骨分化能力 (ALP、OCN、OPN 表达高)和成牙本质能力 (DSPP、DMP-1);CTS-20 组(对照)DPSCs 一般铺展,成骨分化能力及成牙本质能力较差。体内:dECM-20 组皮下植入见裸鼠异位骨形成,CTS-20 组几乎无骨组织形成
MA 等 ^[21]	PDLSCs	GelMA、PEGDA	IBB	牙槽骨	体外:4 : 1GelMA/PEGDA 组具有成骨分化能力 (ALP、OCN、OPN 高表达),1 : 4GelMA/PEGDA 组 ALP、OCN 和 OPN 低表达。体内:PDLSCs+4 : 1GelMA/PEGDA 大鼠牙槽骨缺损区新骨组织几乎完全填充缺损区,骨组织连续;4 : 1GelMA/PEGDA 组成骨较少;生理盐水组最差
MIAO 等 ^[22]	BMSCs	GelMA、SA、BGM	EBB	牙龈、牙槽骨	体外:mBMSCs/BMP2 组中,成骨分化增强 (OPN、OCN、ALP 表达升高);mBMSCs/PDGF 组软组织修复增强 (FN 表达升高);mBMSCs 组(对照)成骨能力低于 mBMSCs/BMP2 组,成软组织能力低于 mBMSCs/PDGF 组体内:比格犬实验中,mBMSCs/BMP2/PDGF 组观察到与天然牙周组织相似的牙龈组织愈合及牙槽骨修复;BMP2/PDGF 组有部分新骨形成,但新骨面积和高度比例低于 mBMSCs/BMP2/PDGF 组;而支架组 (GelMA/SA/BGM)新骨形成量少于 BMP2/PDGF 组,空白组(对照)的缺损区被纤维结缔组织增生填充,几乎无新骨形成
AMLER 等 ^[33]	HUVECs	GelMA、PEGDA3400	SLA	下颌骨模型	JHOBs + HUVECs 组(含 6% GelMA + 0.5% PEG-DA3400 生物墨水)可促进成骨细胞分化 (Runx2、ALP、I型胶原蛋白表达升高),JHOBs+空通道组 Runx2 表达无明显差异,ALP 和I型胶原蛋白表达低于 JHOBs + HUVECs 组
LEE 等 ^[34]	PDLSCs	胶原蛋白	EBB	牙周膜	体外:细胞打印组细胞排列良好且有方向;细胞接种组(对照)排列混乱无方向。体内:大鼠体内细胞打印组新骨形成较少,见钛植入物和骨之间但有明显纤维结缔组织生成,细胞接种组新骨明显生成,但几乎无纤维结缔组织生成
DUARTE 等 ^[35]	BMSCs	琼脂糖、I型胶原蛋白	IBB		体外:低刚度琼脂糖-胶原蛋白组中 BMSCs 铺展最好,成骨分化能力强 (ALP、I型胶原蛋白、Runx-2 高表达);高刚度琼脂糖-胶原蛋白组(对照)中 BMSCs 多为圆形,铺展受限,成骨分化能力弱
BUYUKSUNGUR 等 ^[36]	DPSCs	PCL、GelMA	EBB		体外:PCL/GelMA + DPSCs 组可见 DPSCs 具有成骨分化能力 (OPN、OCN 高表达),且观察到钙磷酸盐矿化结节;无细胞 PCL/GelMA 组(对照)无 OPN 和 OCN 表达,未观察到钙磷酸盐矿化结节
PARK 等 ^[37]	DPSCs	GelMA	EBB		体外:DPSCs 可响应 BMP 肽刺激,实现定向分化。BMP-GelMA+ DPSCs 组具有成骨分化能力 (OCN 高表达)和牙源性分化能力 (DSPP 高表达)。GelMA + DPSCs 组(对照)成骨分化能力、牙源性分化能力极弱
YU 等 ^[38]	PDLSCs	EPLGMA	DLP	牙槽骨	体外:①EMP@P. g 支架具有抗菌、抗炎能力;②hPDLSCs 成骨分化能力强 (ALP 高表达)。体内:EMP@P. g 组中,大鼠牙周骨缺损区域观察到新骨形成最多,C@P. g 组新骨形成最少,E@P. g 组新骨形成较少,EM@P. g 组新骨形成中等

续表 1 搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域中的研究进展

文献	MSCs 类型	生物材料	生物打印技术	目标组织	结果
MA 等 ^[39]	DFSCs	GelMA	mCDLP	牙周组织	体外:BPPs 植入组见细胞在支架内沿预设方向生长,有成纤维样组织形成;纯水凝胶组(对照)见细胞在无序结构中增殖。 体内:大鼠及比格犬动物实验中,BPPs 植入组均观察到完整牙周组织(牙槽骨-牙周膜-牙骨质)再生。纯水凝胶组仅可见纤维结缔组织再生

DIW:直接墨水书写;FN:纤维连接蛋白;LN:层粘连蛋白;Runx-2:Runt 相关转录因子-2;5dECM:5 mg/mL 脱细胞细胞外基质;ALP:碱性磷酸酶;OCN:骨钙素;dECM-20;dECM(5%质量比)、 β -TCP(20%质量比)与 DPSCs 复合的生物墨水;OPN:骨桥蛋白;DSPP:牙本质涎磷蛋白;DMP-1:牙本质基质蛋白-1;CTS-20:I 型胶原蛋白(5%质量比)、 β -TCP(20%质量比)与 DPSCs 复合的生物墨水;BGM:生物活性玻璃微球;BMP:骨形态发生蛋白;PEGDA3400:聚乙二醇二丙烯酸酯(相对分子量 3 400);JHOBs:人下颌骨来源成骨细胞;EPLGMA; ϵ -聚-L-赖氨酸;EMP@P.g: ϵ -聚-L-赖氨酸+髓源性抑制细胞膜囊泡+PDLSCs+感染牙龈卟啉单胞菌;C@P.g:无支架+感染牙龈卟啉单胞菌;E@P.g: ϵ -聚-L-赖氨酸+感染牙龈卟啉单胞菌;EM@P.g: ϵ -聚-L-赖氨酸+髓源性抑制细胞膜囊泡+感染牙龈卟啉单胞菌;mCDLP:微尺度连续数字光投影;BPPs:牙槽骨-牙周膜-牙骨质复合体。

4 展 望

4.1 与细胞工程、基因编辑技术结合

结合细胞工程和基因编辑技术,在优化细胞来源和功能的同时,能够更高效地实现牙周组织再生。有学者通过成簇规律间隔短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)对 PDLSCs 进行基因修饰,增强其成骨和成纤维能力,将基因编辑后的 PDLSCs 封装在胶原蛋白支架中,利用 3D 生物打印技术将细胞精确地植入牙周组织缺损部位,不仅减少了免疫排斥反应,还成功构建了牙周组织^[40]。未来,结合细胞工程与基因编辑技术的研究将为个性化再生医学提供更为有效的解决方案。

4.2 临床转化的可能性与挑战

搭载 MSCs 的 3D 生物打印技术在牙周组织再生领域的潜力不可忽视。随着生物医学工程的不断发展,这一技术不仅为牙周组织的再生提供了新的解决方案,也为个性化医疗的实现铺平了道路。然而,从临床转化的角度来看,现有的 3D 生物打印技术在大规模生产与标准化监管方面仍存在不足,亟待进一步优化^[7]。同时,生物材料的生物相容性和生物可降解性在体内的表现仍需通过长期临床试验来验证其安全性和有效性,这是确保其在临床应用中可靠性的关键步骤^[41]。

在临床应用中,3D 生物打印技术的一个关键环节是打印组织与宿主组织的整合。组织学分析、成像技术和生物化学标志物等方法可以有效地评估再生组织的结构、功能和生物相容性,为临床治疗方案的制订提供科学依据^[42]。此外,为了更好地满足临床需求,应加强 3D 生物打印技术与临床需求的对接,结合患者个体特征提供个性化治疗方案,并探索结合人工智能和机器学习技术,以推动该技术在牙周组织再生

中的实际应用。

然而,3D 生物打印的临床转化仍面临四大瓶颈:(1)打印技术与生物材料的优化不足;(2)监管与评估体系不完善;(3)临床应用的复杂性与数据不足;(4)跨学科合作成本高。为了实现其临床应用的突破,必须平衡不同研究的观点与发现,促进材料学工程、组织学工程和细胞工程跨学科合作,以及持续突破技术创新,以推动这一领域的发展,为患者提供更有效的治疗方案。

参考文献

[1] QIAO X,TANG J,DOU L,et al. Dental pulp stem cell-derived exosomes regulate anti-inflammatory and osteogenesis in periodontal ligament stem cells and promote the repair of experimental periodontitis in rats[J]. Int J Nanomed,2023,18:4683-4703.

[2] ALMEIDA N D,CARNEIRO C A,DE MARCO A C,et al. 3D bioprinting techniques and bioinks for periodontal tissues regeneration: a literature review [J]. Biomimetics (Basel), 2024,9(8):480.

[3] MARIAN D,TORO G,D'AMICO G,et al. Challenges and innovations in alveolar bone regeneration: a narrative review on materials, techniques,clinical outcomes,and future directions[J]. Medicina (Kaunas),2024,61(1):20.

[4] YANG X,MA Y,WANG X,et al. A 3D-bio-printed functional module based on decellularized extracellular matrix bioink for periodontal regeneration[J]. Adv Sci (Weinh),2023,10(5):e2205041.

- [5] MATAI I,KAUR G,SEYEDSALEHI A,et al. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering[J]. *Biomaterials*,2020,226:119536.
- [6] THARAKAN S,KHONDKAR S,ILYAS A. Bioprinting of stem cells in multimaterial scaffolds and their applications in bone tissue engineering[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21 (22): 7477.
- [7] XU H,ZHANG Y,ZHANG Y,et al. 3D bioprinting advanced biomaterials for craniofacial and dental tissue engineering;a review[J]. *Mater Design*,2024,241:112886.
- [8] KHOEINI R,NOSRATI H,AKBARZADEH A,et al. Natural and synthetic bioinks for 3D bioprinting[J]. *Adv Nanobiomed Res*,2021,1(8):2000097.
- [9] WANG Z,LIANG X,WANG G,et al. Emerging bioprinting for wound healing [J]. *Adv Mater*,2025,37(31):e2304738.
- [10] LIGON S C,LISKA R,STAMPFL J,et al. Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing[J]. *Chem Rev*,2017,117(15): 10212-10290.
- [11] XIE Z,GAO M,LOBO A O,et al. 3D Bioprinting in tissue engineering for medical applications;the classic and the hybrid[J]. *Polymers*, 2020,12(8):1717.
- [12] HERZOG J,FRANKE L,LAI Y,et al. 3D bioprinting of microorganisms: principles and applications[J]. *Bioprocess Biosyst Eng*,2024,47(4):443-461.
- [13] DE SOUZA ARAUJO I J,PERKINS R S, IBRAHIM M M,et al. Bioprinting PDLSC-laden collagen scaffolds for periodontal ligament regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024,16(44):59979-59990.
- [14] IVANOV A A,KUZNETSOVA A V,POPOVA O P,et al. Influence of extracellular matrix components on the differentiation of periodontal ligament stem cells in collagen I hydrogel[J]. *Cells*,2023,12(19):2335.
- [15] HE J,WANG J,PANG Y,et al. Bioprinting of a hepatic tissue model using human-induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes for drug-induced hepatotoxicity evaluation[J]. *Int J Bioprint*,2022,8(3):581.
- [16] PAN J,DENG J,YU L,et al. Investigating the repair of alveolar bone defects by gelatin methacrylate hydrogels-encapsulated human periodontal ligament stem cells[J]. *J Mater Sci Mater Med*,2019,31(1):3.
- [17] ROSAMING P,JIRAYUPAPONG J,THAMNIUM S,et al. Interpenetrating low-molecular weight hyaluronic acid in hyaluronic acid-based in situ hydrogel scaffold for periodontal and oral wound applications[J]. *Polymers (Basel)*, 2022,14(22):4986.
- [18] JI S,GUVENDIREN M. Recent advances in bioink design for 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Front Bioeng Biotechnol*,2017,5: 23.
- [19] KIM D,LEE H,LEE G,et al. Fabrication of bone-derived decellularized extracellular matrix/ceramic-based biocomposites and their osteo/odontogenic differentiation ability for dentin regeneration[J]. *Bioeng Transl Med*,2022,7(3):e10317.
- [20] DUBEY N,FERREIRA J A,DAGHRERY A, et al. Highly tunable bioactive fiber-reinforced hydrogel for guided bone regeneration[J]. *Acta Biomater*,2020,113:164-176.
- [21] MA Y,JI Y,ZHONG T,et al. Bioprinting-based PDLSC-ECM screening for in vivo repair of alveolar bone defect using cell-laden,injectable and photocrosslinkable hydrogels [J]. *ACS Biomater Sci Eng*,2017,3(12):3534-3545.
- [22] MIAO G,LIANG L,LI W,et al. 3D bioprinting of a bioactive composite scaffold for cell delivery in periodontal tissue regeneration[J]. *Biomolecules*,2023,13(7):1062.
- [23] XU H Q,LIU J C,ZHANG Z Y,et al. A review on cell damage,viability,and functionality during 3D bioprinting [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1):70.
- [24] SEO B,MIURA M,GRONTHOS S,et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament[J]. *Lancet*, 2004,364(9429):149-155.
- [25] BASU A,ROTHERMUND K,AHMED M N, et al. Self-assembly of an organized cementum-periodontal ligament-like complex using scaffold

- fold-free tissue engineering[J]. *Front Physiol*, 2019,10:422.
- [26] TIAN Y, LIU M, LIU Y, et al. The performance of 3D bioscaffolding based on a human periodontal ligament stem cell printing technique[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021,109(7): 1209-1219.
- [27] KWACK K H, LEE H W. Clinical potential of dental pulp stem cells in pulp regeneration: current endodontic progress and future perspectives[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:857066.
- [28] CUI S J, FU Y, YU M, et al. Functional periodontal regeneration using biomineralized extracellular matrix/stem cell microspheroids [J]. *Chem Eng J*, 2022,431:133220.
- [29] ZHAO F, ZHANG Z, GUO W. The 3-dimensional printing for dental tissue regeneration: the state of the art and future challenges[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024,12:1356580.
- [30] GUO S, KANG J, JI B, et al. Periodontal-derived mesenchymal cell sheets promote periodontal regeneration in inflammatory microenvironment[J]. *Tissue Eng Part A*, 2017, 23 (13/14):585-596.
- [31] YANG B, CHEN G, LI J, et al. Tooth root regeneration using dental follicle cell sheets in combination with a dentin matrix-based scaffold[J]. *Biomaterials*, 2012,33(8):2449-2461.
- [32] JUNG Y H, PARK J Y, KIM H J, et al. Regenerative potential of bone morphogenetic protein 7-engineered mesenchymal stem cells in ligature-induced periodontitis[J]. *Tissue Eng Part A*, 2023,29(7/8):200-210.
- [33] AMLER A K, THOMAS A, TÜZÜNER S, et al. 3D bioprinting of tissue-specific osteoblasts and endothelial cells to model the human jawbone[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):4876.
- [34] LEE U L, YUN S, CAO H L, et al. Bioprinting on 3D printed titanium scaffolds for periodontal ligament regeneration[J]. *Cells*, 2021, 10 (6): 1337.
- [35] DUARTE CAMPOS D F, BLAESER A, BUELLES-BACH K, et al. Bioprinting organotypic hydrogels with improved mesenchymal stem cell remodeling and mineralization properties for bone tissue engineering[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5 (11): 1336-1345.
- [36] BUYUKSUNGUR S, HASIRCI V, HASIRCI N. 3D printed hybrid bone constructs of PCL and dental pulp stem cells loaded GelMA[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109 (12): 2425-2437.
- [37] PARK J H, GILLISPIE G J, COPUS J S, 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.
- [38] YU G T, ZHU W X, ZHAO Y Y, et al. 3D-printed bioink loading with stem cells and cellular vesicles for periodontitis-derived bone defect repair[J]. *Biofabrication*, 2024,16(2):625007.
- [39] MA Y, YANG X, CHEN Y, et al. Biomimetic Peridontium patches for functional periodontal regeneration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12 (7):e2202169.
- [40] RAZAVI Z, SOLTANI M, SOURI M, et al. CRISPR innovations in tissue engineering and gene editing [J]. *Life Sci*, 2024,358:123120.
- [41] HARIMOTO T, JUNG W H, MOONEY D J. Delivering living medicines with biomaterials [J]. *Nat Rev Mater*, 2025,10(3):191-210.
- [42] LAN X, WANG Y, YIN M. Enhancing periodontal ligament regeneration via PDLSC delivery using electrospun PCL/collagen/cellulose acetate scaffolds and collagen hydrogel incorporated with curcumin-loaded ZIF-8 nanoparticles [J]. *Int J Nanomed*, 2025,20:887-906.

(收稿日期:2025-01-22 修回日期:2025-05-12)

(编辑:姚雪)