

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.04.043

血管化组织工程骨在口腔颌面缺损修复中的研究进展

朱甜甜^{1,2}, 吾西坤·吾然^{1,2}, 何惠宇^{1,2}

[1. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔修复种植科, 新疆 乌鲁木齐 830054;

2. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830054]

[摘要] 各种疾病引起的颌骨缺损会导致美学和功能并发症,严重影响患者的生活质量。目前的治疗方法不能完全满足颌骨缺损重建的需要。因此,骨组织工程的研究和应用是一个热门话题。血管生成对骨形成过程很重要,血管不仅为骨组织提供营养、运输氧气、生长因子及代谢废物,还通过血管内皮生长因子、血管生成素等,对血管与骨形成的各阶段起调控作用。本文就骨组织工程临床应用与挑战、血管化组织工程骨的构建及血管化组织工程骨在口腔颌面骨缺损应用进行综述,以期对口腔颌面骨缺损修复提供一定的参考价值。

[关键词] 颌面重建;组织工程骨;血管化骨;颌骨缺损

[中图分类号] R783

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2025)04-0178-04

Research Progress of Vascularized Tissue Engineered Bone in the Repair of Oral and Maxillofacial Defect

ZHU Tiantian^{1,2}, Wuxikun·Wuran^{1,2}, HE Huiyu^{1,2}

[1. Department of Prosthodontics and Implantology, the First Affiliated Hospital (Affiliated Stomatological Hospital) of

Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China;

2. Stomatology Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, Xinjiang, China]

[Abstract] Jaw defects caused by various diseases can lead to aesthetic and functional complications, which seriously affect the quality of life of patients. The current treatment methods can not fully meet the needs of jaw defect reconstruction. Therefore, the research and application of bone tissue engineering have become a hot topic. Angiogenesis is crucial for bone formation. Blood vessels not only provide nutrients, transport oxygen, growth factors and metabolic waste for bone tissues, but also regulate various stages of angiogenesis and bone formation through vascular endothelial growth factor, angiopoietin, etc. This article reviews the clinical application and challenges of bone tissue engineering, the construction of vascularized tissue engineered bone, and the application of vascularized tissue engineered bone in oral and maxillofacial bone defect, in order to provide a reference value for the repair of oral and maxillofacial bone defect.

[Key words] Maxillofacial reconstruction; Tissue engineered bone; Vascularized bone; Jaw defect

颌骨缺损(jaw defect)可由多种先天性和后天性因素引起,例如唇裂和腭裂^[1]、创伤、颌骨肿瘤或拔牙^[2]。颌骨缺损愈合延迟或不愈合可导致咀嚼困难、美学问题和语言功能障碍,对患者的身体及心理造成极大的伤害^[3]。颌骨缺损基于功能和面部形态美学的颌骨缺损修复重建仍是

口腔科医生面临的一个具有挑战性的问题。目前,临床上针对颌骨缺损患者,除赈复体修复治疗外,自体、同种异体、异种骨移植、牵引成骨均可用于颌骨再生。自体骨移植因其成骨、骨诱导和骨传导能力而成为“金标准”,但存在供体部位感染、疼痛和可用骨量有限的缺点^[4]。同种

第一作者:朱甜甜(1997.10-),女,山东茌平县人,硕士,主要从事口腔修复学及骨组织工程基础研究

通讯作者:何惠宇(1963.7-),女,广西梧州人,博士,主任医师,教授,主要从事口腔修复学及骨组织工程基础研究

异体骨移植和异种骨移植可诱发疾病传播的并发症和免疫原性反应。牵引成骨可导致一系列并发症：基底骨骨折、牵引向量改变、牵引器断裂、软组织问题和严重的机械问题。因此，上述方法不能完全满足颌骨缺损重建的需要，组织工程技术的兴起为颌面重建手术美学修复带来新契机，通过模拟人体组织的形成机制，有望构建出与颌面组织生理结构和功能高度匹配的修复体，实现生理功能与美学外观的双重恢复^[5]。目前已有对血管化组织工程骨进行的研究，但研究主要集中在血管化因子、生物材料、细胞以及外科辅助等方面，缺少在口腔颌面缺损方面的研究。本文就骨组织工程应用与挑战、血管化组织工程骨的构建及血管化组织工程骨在口腔颌面骨缺损应用进行综述，以期对口腔颌面骨缺损修复提供一定的参考价值。

1 骨组织工程临床应用与挑战

骨组织工程（BTE）结合了生物工程、细胞移植、医学和材料学等，已成为解决由创伤、感染、先天性畸形和肿瘤引起的大骨缺损的一种很有前景的方法，为颌骨缺损修复提供了生物学替代方案。BTE不仅可以修复颌骨缺损，还可以克服现有治疗方法的缺点，来解决患者的咀嚼困难、美学问题和语言功能障碍等^[6]。BTE当前目标是通过仿生骨骼及其所需特性来提供一种理想的结构，使骨骼能够再生。BTE的设计遵循“Diamond Concept”理念，该理念由6个组成部分，分别是机械性能、骨传导支架、细胞、骨诱导介质、成骨和血管生成潜力^[8]。目前，BTE结合干细胞、支架和生长因子，临床上已用于各种骨缺损治疗，例如下颌嵴吸收^[8]、下颌前部骨缺损^[9]，在这方面已经出现了较理想的治疗结果。BTE的疗效可以在两个不同的领域进行评估：受影响区域的功能恢复和重建手术的美学结果。从功能上讲，BTE成骨以及植入物与周围组织的整合是骨缺损治疗中的重要问题，由于缺乏及时的血管化植入，移植后供血不足会导致大块骨移植物发炎和坏死，导致临床使用失败率增高，因此确保移植物植入体内后迅速血管化并建立血管网络为后续新骨生成提供足够营养是目前急需解决的问题。从美学效果上讲，BTE必须根据缺损的解剖位置满足不同的功能要求，而颌面骨需要优先考虑美学精度和形态修复。

2 血管化组织工程骨的构建

骨组织是一种富含血管的组织，骨组织细胞需要的氧气和各种养分都从血管系统而来，血管系统为代谢产物提供了运输通道^[10]，同样，骨再生和整合的成功在很大程度上取决于足够的血管供应，以输送骨细胞所需的营养物质、生长因子和激素。BTE的一个重要挑战是在植入组织中诱导血管生成和血管生成，以供应大缺损中新形成的骨骼^[11]。BTE的三要素为生长因子、种子细胞、支架材料。骨组织工程血管化构建包括基于促血管生成因子、种子细胞、支架材料等构建预血管化组织工程骨。

2.1 基于成血管生长因子构建 诱导血管生成最常用的方法之一是使用持续释放血管生成生长因子，例如VEGF、FGF和PDGF^[12-14]，这种方法的一个显著优点是植入组织中同时进行成骨和血管生成。生长因子局部或全身应用时，超生理剂量使用不可避免会带来副作用，随着生物材料技术的发展，可以将生长因子与组织工程骨支架材料结合，通过缓释作用促进组织工程骨的血管化。为克服生长因子持续产生和释放的需要，干细胞可以用生长因子基因转染^[15]。

2.2 基于种子细胞构建 用各种来源、分化阶段和不同物种的细胞来使组织血管生成用于支持骨再生^[16]。骨髓来源的骨祖细胞是最早用于BTE的细胞群，在BTE应用中，骨祖细胞需要指向成骨表型，最常见的是通过添加生长因子或通过骨源性细胞外基质上培养，骨祖细胞已被证明具有成骨和血管生成特性。内皮祖细胞也具有相对足够的成骨特性，通过在组织的细胞外基质中加入生长因子，使用这种方法可以与血管生成生长因子的使用交织在一起。

2.3 基于支架材料血管化构建 生物打印可用于对所需的骨组织以及其他缺陷组织（如神经血管成分）进行建模。通过使用基于挤压、非接触式（喷墨）和激光辅助方法的三维生物打印，已经可以在移植物中形成血管网络^[17]。生物打印支架驱动细胞分化，血管网络在植入时连接到宿主脉管系统，以便在整个构建体中立即灌注。近几十年来，在生物制造领域有重大技术进步，为工程复杂的血管网络带来了新的可能。不同生物打印方法分辨率持续改进及设计自由度不断增加，从而能够产生孔径从厘米到微米级的血管通道。支架的孔径是机械强度和支架功能的关键决定因

素,影响细胞迁移、营养扩散和组织再生。

3 血管化组织工程骨在口腔颌面骨缺损中的应用

在颌面区域,美学修复与功能恢复往往具有同等重要的地位。面部作为人际交往中最直观的部分,其形态与完整性直接影响着患者的外表形象。而面部丰富的表情肌肉与骨骼结构紧密相连,正常的骨骼结构是情绪准确表达的基础。当患者因肿瘤切除、外伤、先天性畸形等原因造成口腔颌面缺损,不仅会造成生理功能障碍,还会对其心理和生活质量产生重大负面影响,如社交恐惧、自卑等心理问题。在应对这一难题时,血管化组织工程骨展现出了独特优势和巨大潜力。

从目前的研究成果来看,血管化组织工程骨在口腔颌面缺损的基础实验领域已取得了一定进展,但并未转化为临床研究。Ye X等^[18]针对兔下颌骨严重缺损模型构建分层血管化工程骨,利用该法直接形成的小梁骨极大地缩短了骨愈合期,同时显著增强了早期的力学性能,在血管形成和骨再生方面呈现出极高效率。此研究不仅为血管化组织工程骨的设计提供了科学范例,更重要的是,它预示着在未来口腔颌面缺损修复临床实践中,患者的康复周期有望大幅缩短。Paré A等^[19]通过构建自体骨髓浸泡并经动静脉灌注的定制磷酸钙生物陶瓷血管化组织工程骨,应用于绵羊临界尺寸缺损模型。该研究发现,早期回植区域不仅实现了良好的骨整合,材料内部还构建起丰富的血管化网络,表明这种独特的构建方式能够为移植骨营造稳定的生存环境,提供充足的营养供给。这为开发更符合人体生理需求的生物陶瓷材料开辟了新思路,未来或许可以通过灵活调整材料配方和灌注方式,进一步优化血管化效果。Xu HZ等^[20]构建包含聚己内酯/纳米羟基磷灰石/ β -磷酸钙纳米材料的富含纤维小血管支架,研究表明,该复合骨组织工程支架具备优异的生物相容性、生物安全性以及骨传导和骨诱导性能,能够修复兔下颌骨的极限缺损。这一成果为生物支架材料的研发指明了新方向,未来可在此基础上,深入探索不同纳米材料的组合,致力于开发出性能更卓越的支架,以满足临床上更为复杂的口腔颌面缺损修复需求。截至目前,相关实验大多数还处于临床转化的关键阶段。在上述研究中,多用大动物下颌骨缺损模型来模拟人体内的生物环境,这主要因为口腔颌面部的骨质特别是

牙槽骨、下颌骨都需要行使除支撑面部轮廓以外的其他生物力学功能,因此,上述大动物缺损模型能很好模拟组织工程骨在实际颌面骨引用中的受力情况,为研究血管化组织工程骨在口腔颌面缺损修复领域提供了可靠的试验基础,展现出巨大潜力,随着研究的深入,有望为患者带来更好的治疗效果。但不可忽视的是,目前整个领域缺乏临床研究,这是限制血管化组织工程骨真正应用于临床的关键因素。

基于上述研究成果,未来优化和拓展血管化组织工程骨应用的方向逐渐清晰。可参考Ye X等^[18]对小梁骨形成的研究,可尝试引入新型生物活性因子,精准调控生物支架材料的降解速率与血管生成因子的释放,进一步加速小梁骨的形成,实现更高效的血管化。借鉴Paré A等^[19]对定制磷酸钙生物陶瓷血管化组织工程骨的研究,利用3D打印技术精确控制材料的微观结构,结合个性化的动静脉灌注方案,优化不同患者的血管化组织工程骨的构建。结合Xu HZ等^[20]对复合支架材料的研究,探索纳米材料与生长因子的协同作用,开发出具有促进细胞黏附、增殖与分化功能的新型软组织修复材料,实现软硬组织的同步修复。尽管当前使用生物工程产品的手术重建距离商业可行性仍有距离,但这些基于现有研究的深入探索,有望逐步解决现有问题,显著提升修复效果,为颌面重建手术带来更多突破,为患者提供更优质的治疗方案。

4 总结与展望

4.1 多学科融合与创新发展 随着生物医学、材料科学、纳米技术、3D打印技术等学科的不断发展,组织工程骨为口腔颌面部缺损修复带来更多创新机遇。例如,3D打印技术可根据患者颌面缺损的个性化特点,精确制备具有定制化结构和功能的生物材料支架,实现修复体与缺损部位的完美匹配,为颌面重建提供更有效的治疗手段。

4.2 构建仿生微环境 深入研究颌面组织的生理微环境,构建仿生微环境是未来组织工程骨的重要发展方向。通过模拟颌面组织的细胞外基质成分、力学性能和生化信号,设计和制备具有仿生功能的生物材料支架,为种子细胞提供更接近体内真实环境的生长微环境,促进细胞的增殖、分化和组织再生。

4.3 临床应用拓展与规范化 随着技术的不断完善

和临床研究的深入开展,组织工程骨修复将口腔颌面部缺损逐渐拓展应用范围,涵盖更多类型的颌面缺损和畸形修复。同时,建立完善的临床应用规范和质量控制标准,加强对技术安全性和有效性的评估,将有助于推动该技术在临床的广泛、安全应用,为更多颌面缺损患者带来新的可能。

血管化组织工程骨于颌面部缺损修复作为一种新兴的治疗方法,在恢复颌面缺损患者生理功能和美学外观方面展现出巨大潜力。通过种子细胞、生物材料和生长因子等核心技术的有机结合,已取得一定的成果。未来,多学科融合创新、构建仿生微环境以及临床应用拓展与规范化将是组织工程颌面重建手术美学修复的重要发展方向,有望为颌面缺损患者提供更加安全、有效、个性化的治疗方案。

[参考文献]

- [1] Babai A, Irving M. Orofacial Clefts: Genetics of Cleft Lip and Palate[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(8): 1603.
- [2] Schwarze UY, Strauss FJ, Gruber R. Caspase inhibitor attenuates the shape changes in the alveolar ridge following tooth extraction: A pilot study in rats[J]. *J Periodontol Res*, 2021, 56(1): 101-107.
- [3] 庄燕, 阚卫娟, 吴祥冰. 口腔颌面部损伤患者自我认同感与病耻感及美学修复倾向的相关性分析[J]. *中华全科医学*, 2024, 22(1): 46-49.
- [4] Schmidt AH. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? [J]. *Injury*, 2021, 52 Suppl 2: S18-S22.
- [5] Koushik TM, Miller CM, Antunes E. Bone Tissue Engineering Scaffolds: Function of Multi-Material Hierarchically Structured Scaffolds[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(9): e2202766.
- [6] Qi J, Yu T, Hu B, et al. Current Biomaterial-Based Bone Tissue Engineering and Translational Medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10233.
- [7] Gjerde C, Mustafa K, Hellem S, et al. Cell therapy induced regeneration of severely atrophied mandibular bone in a clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 213.
- [8] Agnes CJ, Karoichan A, Tabrizian M. The Diamond Concept Enigma: Recent Trends of Its Implementation in Cross-linked Chitosan-Based Scaffolds for Bone Tissue Engineering[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2023, 6(7): 2515-2545.
- [9] Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, et al. Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(5): 938-950.
- [10] de Silva L, Bernal PN, Rosenberg A, et al. Biofabricating the vascular tree in engineered bone tissue[J]. *Acta Biomater*, 2023, 156: 250-268.
- [11] Simunovic F, Finkenzeller G. Vascularization Strategies in Bone Tissue Engineering[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1749.
- [12] Cheng K, Liu CF, Rao GW. Anti-angiogenic Agents: A Review on Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2) Inhibitors[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(13): 2540-2564.
- [13] Kuttappan S, Mathew D, Jo JI, et al. Dual release of growth factor from nanocomposite fibrous scaffold promotes vascularisation and bone regeneration in rat critical sized calvarial defect[J]. *Acta Biomater*, 2018, 78: 36-47.
- [14] Li J, Chen X, Ren L, et al. Type H vessel/platelet-derived growth factor receptor β^+ perivascular cell disintegration is involved in vascular injury and bone loss in radiation-induced bone damage[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(7): e13406.
- [15] Lee E, Ko JY, Kim J, et al. Osteogenesis and angiogenesis are simultaneously enhanced in BMP2-/VEGF-transfected adipose stem cells through activation of the YAP/TAZ signaling pathway[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(11): 4588-4602.
- [16] Bi M, Yang K, Yu T, et al. Cell-based mechanisms and strategies of co-culture system both in vivo and vitro for bone tissue engineering[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115907.
- [17] Yuan X, Zhu W, Yang Z, et al. Recent Advances in 3D Printing of Smart Scaffolds for Bone Tissue Engineering and Regeneration[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(34): e2403641.
- [18] Ye X, He J, Wang S, et al. A hierarchical vascularized engineered bone inspired by intramembranous ossification for mandibular regeneration[J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14(1): 31.
- [19] Paré A, Charbonnier B, Veziers J, et al. Standardized and axially vascularized calcium phosphate-based implants for segmental mandibular defects: A promising proof of concept[J]. *Acta Biomater*, 2022, 154: 626-640.
- [20] Xu HZ, Su JS. Restoration of critical defects in the rabbit mandible using osteoblasts and vascular endothelial cells co-cultured with vascular stent-loaded nano-composite scaffolds[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 124: 104831.

收稿日期: 2025-1-24 编辑: 张孟丽