

聚己内酯类生物高分子支架在组织工程领域的应用

<https://doi.org/10.12307/2021.247>

王 培

投稿日期: 2020-10-19

送审日期: 2020-10-22

采用日期: 2020-11-13

在线日期: 2021-03-25

中图分类号:

R459.9; R318.08; TB383

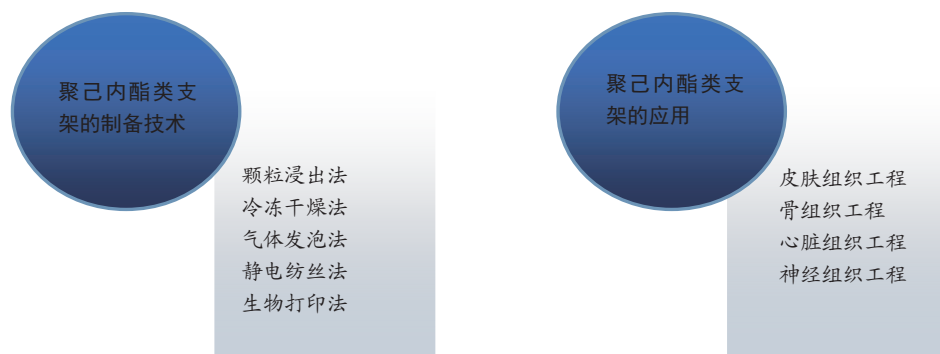
文章编号:

2095-4344(2021)34-05506-05

文献标识码: A

文章快速阅读:

聚己内酯类生物高分子支架在组织工程领域的应用



文题释义:

MTT分析: MTT法是一种检测细胞存活和生长的方法, 其检测原理为活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性MTT还原为水不溶性的蓝紫色结晶甲瓚并沉积在细胞中, 在一定细胞数范围内, MTT结晶形成的量与细胞数呈正比, 而死细胞无此功能。该法只能用来检测细胞相对数和相对活力, 不能测定细胞绝对数, 已被广泛用于一些生物活性因子的活性检测、大规模的抗肿瘤药物筛选、细胞毒性实验及肿瘤放射敏感性测定等。

玻璃化转变温度(Tg): 从分子结构上讲, 玻璃化转变温度是高聚物无定形部分从冻结状态到解冻状态的一种松弛现象, 在Tg以下高聚物处于玻璃态, 分子链和链段都不能运动, 只是构成分子的原子(或基团)在其平衡位置作振动; 而在Tg时分子链虽不能移动, 但是链段开始运动, 表现出高弹性; 在Tg以上就使整个分子链运动而表现出黏流性质。Tg是非晶态聚合物的一个重要的物理性质, 是高分子运动形式转变的宏观体现, 它直接影响到材料的使用性能和工艺性能。

摘要

背景: 聚己内酯具有生物相容性、可降解性, 是一类优异的生物医用材料。

目的: 综述基于聚己内酯生物高分子支架的制备方法及其在组织工程领域的应用。

方法: 在美国化学会、中国知网数据库中检索有关聚己内酯类支架的制备技术及其在组织工程领域应用的文献资料, 检索中、英文关键词为“tissue engineering、scaffold、PCL; 组织工程、生物支架、聚己内酯”。

结果与结论: 聚己内酯是组织工程支架用的理想材料, 可通过颗粒浸出法、气体发泡法、冷冻干燥法、静电纺丝法、生物打印法等技术手段制备具有不同结构的生物高分子支架。该类支架可用于修复或替代皮肤组织、骨组织、心脏组织和神经组织, 对减少病患痛苦和延长寿命方面起着重要作用。但是该类支架在细胞黏附、细胞增殖、新陈代谢传递等生物特性方面仍有待提高, 因此目前组织工程支架的材料结构和功能成为研究的重要方向。

关键词: 材料; 聚己内酯; 支架; 制备方法; 组织工程; 综述

Application of polycaprolactone-based biopolymer scaffolds in tissue engineering

Wang Pei

Department of Applied Chemistry, Hengshui University, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Wang Pei, Master, Lecturer, Department of Applied Chemistry, Hengshui University, Hengshui 053000, Hebei Province, China

Abstract

BACKGROUND: Polycaprolactone is a kind of excellent biomedical materials, which exhibits desirable biocompatibility and biodegradability.

OBJECTIVE: To review different methods for preparing of polycaprolactone-based scaffolds for tissue engineering.

METHODS: “Tissue engineering, scaffold, PCL” as English and Chinese search terms were searched in American Chemical Society and CNKI for articles on the preparation technology of polycaprolactone scaffolds and their applications in tissue engineering.

衡水学院应用化学系, 河北省衡水市 053000

第一作者: 王培, 女, 1982年生, 河北省衡水市人, 汉族, 2008年山西师范大学毕业, 硕士, 讲师, 主要从事医用高分子材料的加工与应用研究。

<https://orcid.org/0000-0002-5544-6902> (王培)

引用本文 王培. 聚己内酯类生物高分子支架在组织工程领域的应用[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(34): 5506-5510.

(C) 1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

RESULTS AND CONCLUSION: Polycaprolactone is a kind of desirable materials for tissue engineering scaffolds. Scaffold with different structures can be prepared by technical means such as particulate leaching, gas foaming, freeze-drying, electrospinning, and bioprinting. Polycaprolactone-based scaffolds can be used to repair or replace skin tissue, bone tissue, heart tissue and nerve tissue, playing an important role in reducing patients' suffering and prolonging life. However, the biological properties of this type of scaffolds, such as cell adhesion, cell proliferation, and metabolic transmission, still need to be improved. Therefore, the material structure and function of tissue engineering scaffolds have become an important research direction in the future.

Key words: material; polycaprolactone; scaffolds; preparative method; tissue engineering; review

How to cite this article: WANG P. Application of polycaprolactone-based biopolymer scaffolds in tissue engineering. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2021;25(34):5506-5510.

0 引言 Introduction

组织工程一词最早是在 1987 年提出的,是研究修复或替代损伤组织的一门现代科学,该技术致力于人造组织器官的修复和治疗,经过多年的发展已经成为治疗组织损伤的重要途径^[1-3]。相对于传统的治疗组织损伤方法,包括自体移植、异体移植等经常出现供体有限、二次创伤、免疫排斥等弊端,组织工程技术可以很好地避免这些弊端的出现,展现了良好的发展前景。组织工程包含 3 个基本要素:支架、生物活性分子和种子细胞,支架作为组织工程的基本组成部分是组织再生及细胞生长、黏附、增殖的场所,因此,一个理想的支架应易于加工,具有生物相容性、生物降解性、无细胞毒性及优异的机械性能^[4-5]。由于可生物降解高分子材料具有生物相容性,不引起宿主免疫反应,能批量生产,可通过组分来调整材料的机械性能和降解速率,在组织工程中的应用越来越受到瞩目^[6]。

聚己内酯是半结晶高聚合物,熔点和玻璃化转变温度较低,分别为 59–64 °C、-60 °C,其结构重复单元有 5 个亚甲基和一个酯基,这种结构使其具有很好的柔韧性,同时具有优异的生物相容性、可完全降解性,使其在组织工程领域的应用具有光明的前景^[7-9]。作者就聚己内酯类生物高分子支架的制备方法及其在组织工程领域的应用进行了综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由作者在 2020 年 10 月通过标题、关键词等方式在美国化学会、中国知网数据库中检索相关研究原著和综述文献资料。检索中、英文关键词为“tissue engineering、scaffold、PCL; 组织工程、生物支架、聚己内酯”。

1.2 入选标准 重点筛选聚己内酯类支架的制备技术和在组织工程领域的应用研究文献,选择相关度高、发表年份新、被引次数高的文献资料,排除重复、不能获取的文献资料。

1.3 数据的提取 在美国化学会检索到 1 680 篇文献,通过筛选获得 52 篇文献;在知网检索到 260 篇文献,通过筛选获得 35 篇文献;最后精选 34 篇纳入综述分析,见图 1。

2 结果 Results

2.1 支架的制备 众所周知,聚合物支架的三维结构和性质对其在组织工程领域的应用至关重要,多孔结构是三维支架的重要特性之一,决定了支架的体积、比表面积、机械性能、表面性能、生物相容性、降解性等。为了调控支架的多孔结构,

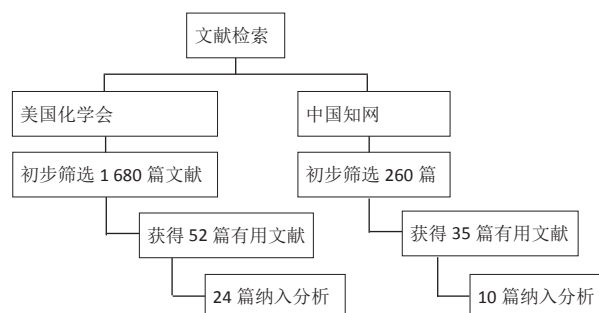


图 1 | 文献检索流程图

研究者们常用的方法包括颗粒浸出法、冷冻干燥法、气体发泡法、静电喷射纺丝、生物打印技术等^[10-12]。

2.1.1 颗粒浸出法 颗粒浸出法是选择合适的致孔剂与聚合物材料混合制备成支架,用溶剂溶出致孔剂,从而获得具有孔隙结构的支架。常用的致孔剂包括食盐、糖、石蜡等,致孔剂的大小和几何形状、浓度决定了孔的大小、几何形状和孔隙率,这种制备方法简单,容易控制孔结构,但是不能制备相互连通的孔。

HOU 等^[13]通过加入氯化钠致孔剂制备了聚己内酯基多孔支架,考察了氯化钠的粒径、浓度对支架孔隙率的影响,结果表明支架的孔隙率和孔径可以由氯化钠的浓度和粒径控制,氯化钠浓度为 80%–95% 时支架孔隙率为 65%–96%。

2.1.2 冷冻干燥法 冷冻干燥也称冻干,是指将聚合物溶液倒入模具、低温固化,然后采用冷冻干燥手段使溶剂升华,制得海绵状支架。支架的多孔结构可通过体系的 pH 值和释放速率决定,这种制备多孔支架的方式不需要致孔剂和浸出液,操作简单,孔隙均匀且孔洞相互连通。

FERESHTEH 等^[14]利用冷冻干燥方法制备了一种基于聚己内酯和玉米醇溶蛋白共混物的新型药物缓释多孔支架,通过调节聚己内酯和玉米醇溶蛋白溶液的浓度可以获得具有管状结构和孔隙率达 89% 的支架;通过盐酸四环素测试支架的药物缓释性能,结果表明与纯聚己内酯支架 24 h 的药物释放率为 92% 相比,添加玉米醇蛋白的聚己内酯支架 24 h 的药物释放率降低为 62%,表明制备的复合支架具有较好的药物缓释作用。

刘华国等^[15]认为对比单一的冷冻干燥法或颗粒浸出法,采用冷冻干燥/颗粒浸出复合法制备的聚己内酯支架具有更高的孔隙率和更均匀的孔隙结构,且孔径可控。通过控制冷冻温度多孔支架可获得好的完整性和连通性,通过控制致孔剂的量可调节多孔支架的孔径。

2.1.3 气体发泡法 气体发泡法是指通过高压气体制备多孔支架的一种方法,常用高压二氧化碳进行发泡,通过控制气体压强调节支架材料的孔隙率。

CHEN 等^[16]采用超临界 CO₂ 对聚己内酯进行分批发泡制备了适宜骨组织工程的聚己内酯支架,发现孔的形态和结构明显受到发泡温度的影响,在 40 °C 以上时,由结晶熔融温度 (Tm) 降低引起的聚己内酯熔融增强导致孔径分布更宽,即熔融态泡沫,并且变量对孔径的多米诺效应被放大;而在 40 °C 以下时,泡沫表现出致密和小孔的形貌,即固态泡沫。通过调整工艺变量制造了直径为 (12.5±0.1)-(344±54) μm 且孔隙率为 (60.8±3.2)%(83.4±1.3)% 的支架,支架的互连性大多在 70% 左右。

2.1.4 静电纺丝法 将聚合物以高浓度溶解在有机溶剂中,并使该黏性溶液经受高压(数十千伏),在临界电压下,静电荷克服液滴的表面张力形成稳定的射流,当带电的射流在电场作用下喷射时溶剂蒸发,形成支架。静电纺丝是一种用于制备多孔支架的通用技术,可稳定呈现细胞基质的亚微米纤维形态,支架纤维直径和纤维排列方式可以操作控制,进而调整组织支架的特异性,因此这种方法使用广泛。

王金茹等^[17]以纤维纳米晶体为增强剂,采用静电纺丝法制备了纤维直径 200–400 nm 的聚己内酯/纤维纳米晶体支架,结果显示,当纤维纳米晶体添加量为 5.25% 时,复合支架达到最大应力 4.2 MPa、断裂伸长率 123%;成人胰腺导管癌细胞和肝细胞在复合纤维支架上均能正常生长,表明纤维纳米晶体没有增加纤维支架的细胞毒性,支架细胞相容性好,为该支架在组织工程上的应用提供了参考。

YOGANARASIMHA 等^[18]采用静电纺丝法制备了纳米纤维结构的聚己内酯支架,考察了不同灭菌方式对纤维支架纳米纤维结构、亲水性及机械性能的影响,发现体积分数 20% 乙醇稀释的 5 000×10⁻⁶ 过氧乙酸处理后的聚己内酯支架具有更好的亲水性,接触角为 0°;可以采用过氧乙酸进行快速、高效灭菌,同时纳米纤维的结构和机械性能保持不变。

2.1.5 生物打印法 生物打印技术被认为一种很有前途的快速原型设计技术,由于它能够生产高孔隙、互连性和精确控制材料结构,成为组织工程领域研究者们制作异质特性支架的常用手段。这种方法制备的支架,其纤维直径和孔径可以通过聚合物溶液黏度、操作压力和沉积速度这些打印参数进行调整。

TRACHTENBERG 等^[19]通过打印技术制备了聚己内酯多孔支架,当打印温度为 60 °C 保持不变时,支架的孔隙率随着操作压力的增大而下降,打印速度增大孔隙率减小,当打印速度为 300 mm/min 时,支架的孔隙率为 (40±13)%;当打印速度为 400 mm/min 时,支架的孔隙率为 (36±12)%;支架的纤维直径则与压力有关,压力增大纤维直径增大;力学实验表明,该支架的压缩强度和压缩模量分别是 (8.6±4.1) MPa 和 (42.0±20.7) MPa。

2.2 多孔支架在组织工程领域的应用

2.2.1 皮肤组织工程 皮肤是人体最大的器官,每一层皮肤的厚度、强度和生物组织都不同,其结构如图 2 所示,它们在微生物抵抗力、传感和温度调节中起着至关重要的作用^[20-21],因此皮肤组织的修复、重建显得尤为必要且更有挑战性。

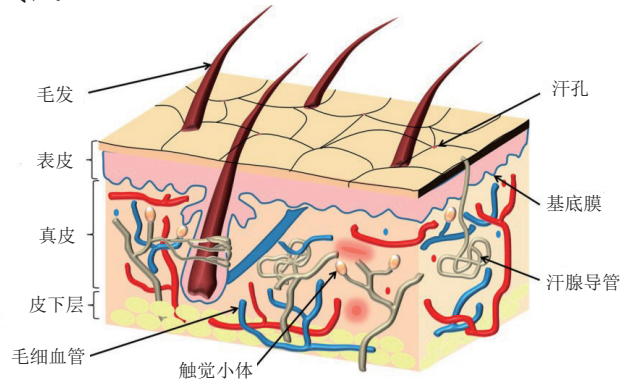


图 2 | 皮肤的结构^[20]

GAUTAM 等^[22]制备了一种用于皮肤工程和创面愈合的纳米纤维复合支架,首先采用静电纺丝制备了聚己内酯/明胶纳米纤维支架,然后采用 I 型胶原蛋白接枝修饰聚己内酯/明胶,MTT 实验结果表明成纤维细胞在修饰后的支架上有较高的成活率和增殖率,场发射扫描电子显微镜分析显示成纤维细胞在支架表面可以黏附,该纳米纤维支架可用于皮肤创面愈合。

LIN 等^[23]制备了一种用于皮肤组织工程的聚己内酯/生物活性玻璃纳米纤维膜,并考察了其性能,结果显示,当生物活性玻璃添加量为 4% 时,纤维直径从 700 nm 增大到 1 100 nm,不同含量 (2%–8%) 活性玻璃添加时支架的孔隙率均在 90% 以上,断裂伸长率均有提高;当生物活性玻璃含量为 6% 时,复合支架表面细胞的增殖和黏附最佳,表明该支架在皮肤组织工程领域有广阔应用前景。

SHARIF 等^[24]制备了一种聚己内酯/胶原支架用于皮肤重建,该支架的纳米纤维直径为 820 nm,适合干细胞生长,并考察了干细胞在支架上的附着、增殖、存活和分化,结果表明胶原包覆的聚己内酯支架可以作为干细胞的基质,可达到预期的皮肤愈合效果。

2.2.2 骨组织工程 理想的骨组织支架应具有生物活性、生物降解性、生物相容性、良好的力学性能、适宜的孔隙率等特性和物质传递的能力,而且随着新生骨组织的增殖生长支架逐渐降解,直至完全替代支架长成新骨^[25]。聚己内酯在环境温度下具有稳定性,并且在期望的生理范围内具有机械性能及促进成骨细胞生长的能力;另一方面,聚己内酯的缓慢降解速率(相对分子质量为 50 000,降解时间为 3 年)使其适用于骨组织工程领域的长期植入,因此聚己内酯是骨组织工程常用的生物高分子材料。

伍林招等^[26]以氯化钠为致孔剂,以聚己内酯、壳聚糖、磷酸钙骨水泥为原料制备了一种适合于骨组织工程的多孔支

架, 研究显示该复合支架具有柱状多孔海绵状结构, 可以为营养物质输送提供通道; 弹性模量为 11.0 MPa, 机械性能可以满足足骨组织工程力学要求。

BHATTACHARJEE 等^[27]在模拟骨组织结构方面做了尝试, 将磷酸钙以电沉积方式对非桑蚕丝素蛋白接枝的聚己内酯纳米纤维支架进行矿化, 矿物层的形态可以通过沉积电势来调整, 制备了骨组织替代品, 结果显示, 不同沉积电势条件下制备的磷酸钙沉积支架 (5 V、3 V) 具有与生物羟基磷灰石 (Ca/P=1.67) 几乎相等的比例; 与 3 V 沉积电势组相比, 5 V 沉积电势组的强度和细胞相容性更好, 该支架模拟了天然骨细胞外基质的组成和结构, 可以用作骨骼再生的合适生物相容性界面与进一步开发的平台。

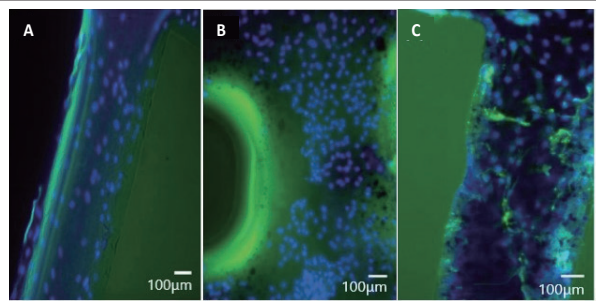
WOODARD 等^[28]报道了一种聚左旋乳酸 / 聚己内酯 - 二丙烯酸酯半互穿型大孔形状记忆支架, 该支架能够解决不规则颅骨缺损造成的自体移植体和周围组织之间存在界面不匹配的治疗难题。该研究结果显示, 退火温度对支架的结构有显著影响, 退火前的支架孔径为 349 μm , 退火后致支架密度增大、孔径减小, 85 $^{\circ}\text{C}$ 退火时孔径减小, 并且平均孔径随着聚己内酯 / 聚左旋乳酸比例的变化而变化; 与聚己内酯 - 二丙烯酸酯对照的平均孔径 (约 231 μm) 相比, 相应的半互穿型支架平均孔径 (247-338 μm) 更大, 随着聚左旋乳酸含量的增加而增加; 在 160 $^{\circ}\text{C}$ 退火时, 不同比例的聚己内酯 / 聚左旋乳酸支架均表现出相似的平均孔径 (214 μm)。

2.2.3 心脏组织工程 心脏是人的重要组织, 心脏病严重损害人体健康甚至生命, 心脏病后期伴随着心脏组织的不可逆损伤是心脏病治疗的一大难题, 传统的心脏移植伴随着供体受限、免疫排斥等弊端, 而心脏组织工程的出现可一定程度解决这一难题。

吕丰等^[29]以聚己内酯为原料制备了心肌内可降解药物支架, 该支架可实现牛血清白蛋白持续释放 30 d, 具有药物缓释作用; 可承受心肌压力, 支架压缩 80% 时应力为 1.7 MPa, 可实现透室壁性心肌血管重建术后通道畅通, 因此该支架具有临床应用前景。

CONSTANTINIDES 等^[30]采用颗粒浸出法 (以氯化钠为致孔剂) 制备了中长链聚羟基脂肪酸酯 / 聚己内酯支架, 并研究了其在心脏组织工程中的应用, 结果显示与纯中长链聚羟基脂肪酸酯支架相比, 在中长链聚羟基脂肪酸酯 / 聚己内酯 (95 : 5) 支架上心脏干细胞表现出更强的附着力和更强的增殖能力, 因此该混合物在控制心脏干细胞的传递和心脏组织再生方面有巨大应用潜力。

HO 等^[31]采用 3D 打印技术制备用于心脏组织工程的聚己内酯 - 碳纳米管支架, 并对支架性能进行了考察, MTT 分析和荧光成像表明 H9c2 细胞可黏附在支架表面并健康生长; 与其他支架相比, H9c2 细胞在聚己内酯 - 碳纳米管 (1%) 支架上增殖最多, 如图 3 所示, 表明该支架具有 H9c2 细胞增殖的最适宜电导率和刚度; 同时聚己内酯 - 碳纳米管支架可在心脏组织修复后被酶促生物降解。



图注: A-C 分别为含 0%, 1%, 3% 碳纳米管的己内酯 - 碳纳米管支架
图 3 | 不同碳纳米管含量的聚己内酯 - 碳纳米管支架上 H9c2 成肌细胞的荧光图像^[31]

2.2.4 神经组织工程 周围神经及脊髓损伤是神经组织修复和再生的一大难题, 而神经组织支架因其特定的三维结构和生物活性可用于神经组织的修复和再生。理想的神经组织支架应具有可生物降解性、生物相容性、神经感应性及神经传导性等功能。人们在设计神经组织支架结构时主要从两方面考虑: 一是导电性, 增强支架的电活性, 响应神经刺激; 二是适宜的孔隙率和黏附性, 能促进神经系统细胞生长、迁移、分化的支架。

宋学文等^[32]制备了能促进大鼠坐骨神经损伤修复再生的红景天苷微球 / 胶原蛋白 / 聚己内酯复合神经导管, 该支架的红景天苷累计缓释率达 76.59%, 可持续缓释至 16 d; 动物体内实验术后 6 个月发现, 胶原蛋白 / 聚己内酯的壳层大部分被降解, 残留材料中有大量细胞侵入, 提示构建的神经导管支架材料具有良好的组织相容性和可降解性, 能够有效引导缺损神经的再生, 显示其作为修复周围神经损伤的支架材料具有巨大潜力。

SHAFEI 等^[33]通过静电纺丝法制备了聚己内酯 - 聚吡咯导电支架, 这是一种潜在的神经或肌肉组织工程支架, 具有 1.3-1.9 S/cm 的电导率, 孔隙率约为 92%, 可以满足组织工程支架的要求; 对支架进行生物相容性评价的结果表明, 该支架具有出色的生物相容性, 且支持神经样细胞生长。

KO 等^[34]采用熔融静电纺丝制备了不同形态的聚己内酯超细纤维支架用于神经组织研究, 考察了加工温度、收集距离、施加电压和喷嘴尺寸等工艺参数对支架形态和机械性能的影响, 通过鼠 R1 胚胎干细胞系的神经元细胞考察支架的细胞相容性, 结果显示神经细胞可以在聚己内酯支架上生存、迁移并分化为神经元, 表明了熔融静电纺丝聚己内酯支架在神经组织工程应用中的潜力。

3 结论及展望 Conclusions and prospects

多孔高分子支架在组织工程应用中具有良好的发展前景, 与其他生物材料相比, 聚己内酯易加工、生物相容性好、韧性好, 因此对其作为高分子支架的潜在应用受到了广泛关注。然而, 纯聚己内酯降解速率慢、细胞黏附能力弱限制了其应用, 为解决这些问题, 可以通过与降解速率快、细胞黏附能力强的高分子材料进行共混进行改善, 也可以通过改变

聚己内酯多孔支架形态、亲水基团表面修饰等来实现。总之，随着组织工程对高分子多孔支架的结构、形态的要求越来越高，对高分子多孔支架的研究会越来越受到关注。

作者贡献：综述的构思设计、资料收集、成文和最后的审校均由王培完成。

经费支持：该文章未接受任何经费支持。

利益冲突：文章的作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] 樊东力, 张一鸣. 生物医用材料和组织工程技术在组织修复中的应用及进展 [J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(19): 1909-1913.

[2] ISHIGURO H, KAITO T, YARIMITSU S, et al. Intervertebral disc regeneration with an adipose mesenchymal stem cell-derived tissue-engineered construct in a rat nucleotomy model. *Acta Biomater*. 2019; 87:118-129.

[3] YANG F, MURUGAN R, RAMAKRISHNA S, et al. Fabrication of nano-structured porous PLLA scaffold intended for nerve tissue engineering. *Biomaterials*. 2004; 25(10): 1891-1900.

[4] 刘阳, 莫春香, 贺艳, 等. 组织工程支架材料的研究进展 [J]. 化工新型材料, 2019, 47(12): 37-40.

[5] ZHANG Y, TAO H, GU T, et al. The effects of human Wharton's jelly cell transplantation on the intervertebral disc in a canine disc degeneration model. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6(1): 154-168.

[6] WILLIAMS DF. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. 2009; 30(30): 5897-5909.

[7] TAYLOR RY, MATTHEW LB. Advancing Towards 3D Printing of Bioresorbable Shape Memory Polymer Stents. *Biomacromolecules*. 2020; 21(10): 3957-3965.

[8] 林皓, 刘瑞来, 齐小宝, 等. PLLA/PCL 复合纳米纤维三维多孔支架的制备及细胞相容性研究 [J]. 高分子通报, 2019(6): 60-67.

[9] 张维昊, 徐宝山, 马信龙, 等. 仿生可降解组织工程纤维环支架的制备与评估 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(4): 524-531.

[10] KIRAN S, NUNE KC, MISRA RDK. The significance of grafting collagen on polycaprolactone composite scaffolds: Processing-structure-functional property relationship. *J Biomed Mater Res A*. 2015; 103(9): 2919-2931.

[11] MENG ZJ, HE JK, XIA ZX, et al. Fabrication of microfibrillar PCL/MWCNTs scaffolds via melt-based electrohydrodynamic printing. *Mater Lett*. 2020; 278: 128440.

[12] JANGA CH, KOOB YW, KIM GH. ASC/chondrocyte-laden alginate hydrogel/PCL hybrid scaffold fabricated using 3D printing for auricle regeneration. *Carbohydr Res*. 2020; 248: 116776.

[13] HOU Q, GRIGPMA DW, FEIJEN J. Porous Polymeric Structures for Tissue Engineering Prepared by a Coagulation, Compression Moulding and Salt Leaching Technique. *Biomaterials*. 2003; 24(11): 1937-1947.

[14] FERESHTEH Z, FATHI M, BAGRI A, et al. Preparation and Characterization of Aligned Porous PCL/zein Scaffolds as Drug Delivery Systems via Improved Unidirectional Freeze-Drying Method. *Mater Sci Eng C*. 2016; 68: 613-622.

[15] 刘华国, 王迎军, 宁成云, 等. 冷冻干燥/粒子沥滤复合法制备聚己内酯组织工程支架 [J]. 材料导报, 2007, 21(2): 125-127, 131.

[16] CHEN CX, LIU QQ, XIN X, et al. Pore Formation of Poly(ϵ -Caprolactone) Scaffolds with Melting Point Reduction in Supercritical CO₂ foaming. *J Supercrit Fluids*. 2016; 117: 279-288.

[17] 王金茹, 倪晓慧, 程万里, 等. CNCs 增强 PCL 复合纤维支架的静电纺丝制备及其性能表征 [J]. 林业工程学报, 2018, 3(1): 83-88.

[18] YOGANARASIMHA S, TRAHAN WR, BEST AM, et al. Peracetic Acid: A Practical Agent for Sterilizing Heat-Labile Polymeric Tissue-Engineering Scaffolds. *Tissue Eng C*. 2014; 20(9): 714-723.

[19] TRACHTENBERG JE, MOUNTZIARIS PM, MILLER JS, et al. Open-Source Three Dimensional Printing of Biodegradable Polymer Scaffolds for Tissue Engineering. *J Biomed Mater Res A*. 2014; 102(12): 4326-4335.

[20] RUSHIKESH S, KANDASUBRAMANIAN B. Progress in the Advancement of Porous Biopolymer Scaffold: Tissue Engineering Application. *Ind Eng Chem Res*. 2019; 58(16): 6163-6194.

[21] LIU Y, MA L, GAO C. Facile Fabrication of the Glutaraldehyde Cross-Linked Collagen/ chitosan Porous Scaffold for Skin Tissue Engineering. *Mater Sci Eng C*. 2012; 32(8): 2361-2366.

[22] GAUTAM S, CHOU CF, DINDA AK, et al. Surface Modification of Nanofibrous Poly- caprolactone/gelatin Composite Scaffold by Collagen Type I Grafting for Skin Tissue Engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014; 34: 402-409.

[23] LIN Z, GAO W, MA L, et al. Preparation and Properties of Poly(ϵ -Caprolactone)/ bioactive Glass Nanofibre Membranes for Skin Tissue Engineering. *J Bioact Compat Polym*. 2018; 33: 195-209.

[24] SHARIF S, AI J, AZAMI M, et al. Collagen-Coated Nano-Electrospun PCL Seeded with Human Endometrial Stem Cells for Skin Tissue Engineering Applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018; 106(4): 1578-1586.

[25] 屈华伟, 韩振宇, 卓越, 等. 骨组织工程多孔生物支架设计研究进展 [J]. 机械工程学报, 2019, 55(15): 71-80.

[26] 伍林招, 吴学军. 聚己内酯/壳聚糖-磷酸钙骨水泥支架的制备及其性能研究 [J]. 福建医药杂志, 2020, 42(1): 31-33.

[27] BHATTACHARJEE P, NASKAR D, MAITI TK, et al. Non-Mulberry Silk Fibroin Grafted Poly(ϵ -Caprolactone) Nanofibrous Scaffolds Mineralized by Electrodeposition: An Optimal Delivery System for Growth Factors to Enhance Bone Regeneration. *Rsc Adv*. 2016; 6: 26835-26855.

[28] WOODARD LN, KMETZ KT, ROTH AA, et al. Porous Poly(ϵ -Caprolactone)-Poly(L-Lactic Acid) Semi-Interpenetrating Networks as Superior, Defect-Specific Scaffolds with Potential for Cranial Bone Defect Repair. *Biomacromolecules*. 2017; 18(12): 4075-4083.

[29] 吕丰, 刘天军, 赵健, 等. 心肌内生物可降解性药物缓释支架制备 [J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(5): 578-583.

[30] CONSTANTINIDES C, BASNETT P, LUKASIEWICZ B, et al. In Vivo Tracking and 1H/19F Magnetic Resonance Imaging of Biodegradable Polyhydroxyalkanoate/Polycaprolactone Blend Scaffolds Seeded with Labeled Cardiac Stem Cells. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018; 10(30): 25056-25068.

[31] HO CMB, MISHRA A, LIN PTP, et al. 3D Printed Polycaprolactone Carbon Nanotube Composite Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *Macromol Biosci*. 2017; 17(4): 1600250.

[32] 宋学文, 魏彦明, 李根, 等. 红景天苷/胶原蛋白/聚己内酯神经导管修复大鼠坐骨神经缺损的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(5): 634-640.

[33] SHAFEI S, FOROUGH J, STEVENS L, et al. Electroactive Nanostructured Scaffold Produced by Controlled Deposition of PPy on Electrospun PCL Fibres. *Res Chem Intermed*. 2017; 43: 1235-1251.

[34] KO J, MOHTARAM NK, AHMED F. Fabrication of Poly (ϵ -Caprolactone) Microfiber Scaffolds with Varying Topography and Mechanical Properties for Stem Cell-Based Tissue Engineering Applications. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2014; 25(1): 1-17.

(责任编辑: GW, ZN, SX)