



静电纺丝牙周再生材料构建策略和发展趋势

李茂雪 程国平 郭淑娟 丁一*

作者单位: 四川大学华西口腔医院牙周病科, 口腔疾病研究国家重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心

*通讯作者: 丁一, 联系方式: 028-85501439, 电子邮箱: yiding2000@126.com, 通讯地址: 四川省成都市武侯区人民南路三段14号, 610041

【摘要】 静电纺丝纳米纤维材料可以模拟天然的细胞外基质结构, 具有比表面积大、孔隙率高等优点, 有利于细胞的长入, 并可作为载体搭载生物活性物质, 满足牙周组织再生要求。利用静电纺丝技术研发牙周再生生物材料是当前牙周组织工程的热点, 本文综述了近年来基于静电纺丝技术研发牙周组织再生生物材料体系组成和构建策略, 并对未来的研发趋势进行讨论和展望。

【关键词】 牙周炎; 牙周组织再生; 静电纺丝; 牙周复合体

A review of electrospinning materials in periodontal regeneration: fabrication strategies and development trends

Maoxue Li, Guoping Cheng, Shujuan Guo, Yi Ding. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Periodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, P.R. China.)

Correspondence: Yi Ding. Tel: 028-85501439. Email: yiding2000@126.com. Address: No.14 Section 3, South Renmin Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, P.R. China.

【Abstracts】 Electrospinning nanofiber materials can mimic the natural extracellular matrix structure with their high specific surface area and porosity, and can serve as carriers for bioactive substances that may be required to regenerate periodontal tissues and promote cell growth. Electrospinning nanofiber materials is a current hotspot in periodontal tissue engineering. In this paper, we discuss future development trends as well as the compositions and fabrication strategies of periodontal tissue regenerative biomaterials systems based on electrospinning technology.

【Key words】 periodontitis; periodontal tissue regeneration; electrospinning; periodontal complex

1 引言

牙周病是菌斑微生物引起的慢性感染性疾病, 通常导致牙周组织的炎症和牙槽骨吸收, 是成年人失牙的主要原因^[1]。现有的常规牙周治疗手段如牙周洁治术、刮治术、牙周翻瓣术等, 仅能控制炎症发展并阻止牙周组织进一步被破坏, 很难获得牙周组织的再生, 引导性组织再生术是目前临床应用于牙周组织再生的主要治疗方法^[2]。然而, 牙周手术后如果没有合适的生物材料维持空间、阻挡软组织

向缺损方向生长, 会影响牙周组织的再生^[3]。另一方面, 生物材料可作为药物、生长因子与干细胞的载体, 促进牙周组织恢复理想的功能和形态。理想的牙周组织再生生物材料需要具备优良的生物相容性、骨引导、骨诱导能力、抗菌性能及骨免疫调节性能等^[4]。临床上目前常用的生物材料有屏障膜、骨移植物和釉基质蛋白衍生物等, 这类生物材料的生物相容性已得到临床实践论证, 但其骨引导、骨诱导能力有限, 牙周组织再生效果难以满足临床需要^[5]。因此, 研发合适的生物材料对促进牙周组织

DOI: 10.12337/zgkqjxyjzz.2023.01.003

基金项目: 国家自然科学基金(项目编号: 82071121)

Supported by: National Science Foundation of China (82071121)

再生、减少失牙、维护口腔健康具有重要意义。

静电纺丝技术是一种可以制备直径为纳米或微米级纤维的技术^[6]，高压静电场中，聚合物溶液或熔体的喷射流在静电力作用下带电变形被拉伸，随着溶剂的蒸发，最终在接收器上形成纳米级的聚合物纤维^[7]。生物材料的组分和结构可以调节细胞和细胞外基质之间的反应，从而引导细胞行为，调节组织再生^[8]。通过组分设计、技术选择、策略构建，可以定向设计具有特殊结构的静电纺丝生物材料，精细调控细胞行为，促进牙周组织再生。静电纺丝材料还具有比表面积大、孔隙率高等优点，可搭载生长因子、药物、外泌体、干细胞等生物活性物质，满足牙周组织再生需求^[9]。静电纺丝材料的小孔径可以阻挡上皮细胞向缺损区生长，为牙周组织再生提供稳定空间。利用静电纺丝技术研发牙周再生生物材料是当前牙周组织工程的热点，本文综述了近年来基于静电纺丝技术研发牙周组织再生生物材料体系的构建策略，并对未来的研发趋势进行讨论和展望。

2 静电纺丝纤维的组分设计

2.1 基本组成

聚合物溶液的性质是影响静电纺丝材料最基本的元素，其基本组成决定了材料的性能和作用^[10]。高分子聚合物通常是静电纺丝牙周再生材料的基本成分，根据聚合物的来源又分为天然聚合物和人工合成聚合物两大类。

天然聚合物包括胶原^[11]、明胶^[12]、壳聚糖^[13]、丝素蛋白^[14]等生物来源的有机物，这一类聚合物生物相容性好，可模拟细胞生存的天然微环境，参与信号传导和生物反应。然而，天然聚合物的机械强度和物理稳定性较差，常常需要通过交联等方式进一步提高其物理性能^[15]。Zheng等^[16]利用单宁酸修饰丝素蛋白，使得丝素蛋白的空间构象发生转变，进而提高静电纺丝丝素蛋白纤维膜的力学性能，并进一步加速羟基磷灰石的仿生矿化和原位生长，有利于细胞增殖和成骨分化。

合成聚合物包括聚己内酯^[17]、聚乳酸^[18]、聚乙烯醇^[19]等，其物理性能优越，纺丝操作更容易，是静电纺丝材料的热门选择，但其生物相容性不及天然聚合物，部分溶剂/降解产物还可能对机体有一定毒副作用^[20,21]。因此，近年来学者们主张将天然聚合物和合成聚合物相结合，以保证生物相容性的同时，提高材料的机械性能和临床可操作性，改

善材料性能^[22]。Liu等^[21]制备了负载纳米氧化镁颗粒的静电纺丝聚乳酸/明胶纤维膜，发现明胶和纳米氧化镁的添加减轻了聚乳酸引起的炎症，改善了聚乳酸膜降解速率过慢的不足，具有良好的细胞相容性和促进牙周再生的能力。

2.2 负载生物活性物质

根据需要，静电纺丝体系可以负载化学药物、无机金属、生长因子、外泌体、干细胞等生物活性物质，以赋予材料抗菌、促成骨、抗炎和骨免疫调节等能力，提高牙周组织再生效果。静电纺丝纤维作为药物附着的载体，于组织中释放药物发挥特定的生物学作用。四环素族抗生素^[23]、他汀类药物^[13,24]、抗炎剂^[25]等与牙周组织再生有关研究较多，已被证明可通过不同机制促进牙周硬组织再生。近年来，天然中药成分也有报道^[26]，姜黄素是姜黄中提取的活性成分，具有抗菌、抗炎、促进胶原蛋白沉积的作用，Ekambaram等将负载姜黄素的胺化氧化锆纳米颗粒掺入聚醚醚酮制备复合静电纺丝膜，复合膜中的胺化氧化锆纳米颗粒可有效渗透于伤口区并释放姜黄素，姜黄素有助于抵抗细菌感染，而胺化氧化锆纳米颗粒可刺激细胞增殖和粘附来帮助牙周组织愈合^[27]。

无机金属粒子粒径小，成分单一可控，银^[28]、锌^[14]、镁^[21]、铈^[29]等无机金属与已被证实具备一定抗菌、抗炎、促成骨和骨免疫调节能力，与静电纺丝材料结合可以更好地促进牙周组织再生。Liu等^[21]学者将氧化镁纳米颗粒掺入聚L-乳酸/明胶复合膜中改善膜的整体性能，包括机械性能和降解性，氧化镁水解产生的碱性离子还可中和聚L-乳酸的酸性降解产物，有利于改善细胞增殖的pH微环境。体外研究表明，含有氧化镁纳米颗粒的复合膜具备相当大的抗菌和成骨性能，牙周再生潜能较大。

生长因子^[30]、外泌体^[31]和干细胞^[32]类等细胞活性成分，它们参与细胞行为和生物反应，调控与牙周再生密切相关的事件。有学者利用静电纺丝材料搭载骨形态发生蛋白^[33]、碱性成纤维细胞生长因子^[34]等，实现了良好释放，促进了牙周膜细胞的增殖、粘附和成骨分化，增强了材料的引导组织再生能力；利用静电纺丝技术搭载外泌体^[35]和干细胞^[36]的研究相对较少，由于支架制备要求高、移植存在免疫排斥和伦理争议，此类技术仍处于尝试阶段。

3 技术选择

共混合静电纺丝技术是目前最传统与最常见制备静电纺丝纤维膜的技术,此方法直接将几种物质共同溶于溶剂进行静电纺丝,要求体系中的各成分溶解性相同^[11,37]。Jia^[37]通过调节不同比例鱼胶原和聚己内酯比例,发现鱼胶原含量的增加可以提高静电纺丝纤维膜生物降解性和细胞粘附能力,但会降低纤维膜的机械性能。Guo等^[11]发现当胶原溶液和壳聚糖溶液的体积比为8:2时,可以获得兼具生物学价值和良好拉伸强度的静电纺丝纤维膜,不仅满足了屏障膜的物理要求,还保证了纤维膜促进大鼠颅骨再生的能力。

然而,牙周再生材料体系往往需要多种组分按照特定结构进行排列,虽然共混合静电纺丝技术简便,容易掌握,但负载药物容易出现“突释”现象^[38],二级载体静电纺丝技术和同轴静电纺丝技术的发展满足了这种多组分和智能化的需求。

二级载体静电纺丝技术是将药物负载于囊泡、微球、介孔二氧化硅粒子等二级载体上与基本纤维组分进行电纺,在缓释方面具有巨大潜力^[27,39]。沸石咪唑酯骨架材料(zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8)是锌离子与2-甲基咪唑配体结合而形成的多孔材料,具有高孔隙率和高比表面积,酸性条件下可以解体释放锌离子与2-甲基咪唑,具有良好的抗炎与抗菌效果,可以有效地治疗牙周炎症^[20]。Toprak等^[40]将骨形态发生蛋白-6(bone morphogenetic protein-6, BMP-6)封装于ZIF-8之中混纺与聚己内酯静电纺丝纤维膜之中,体外研究表明,BMP-6的生物活性得以保留,并可保证长达30天的释放时间,体内实验证实BMP-6的持续缓慢释放可以有效地促进大鼠颅骨缺损的新骨矿化。

同轴静电纺丝技术是利用具有同心圆结构的针头同时输送两种不同组分的纺丝液,制备具有核壳结构的静电纺丝纤维,可以保护药物的活性并实现药物的程序化释放^[38]。Lam等^[41]以聚己内酯为壳,聚乙二醇为芯,利用同轴静电纺丝技术封装釉基质蛋白衍(商品名 Emdogain[®])于纤维膜中,将复合膜直接应用于大鼠牙周缺损模型,实现了长达4周的释放,一定程度地改善了 Emdogain[®] 凝胶晚期释放不足的问题。

除以上常见的静电纺丝技术,还包括共轭静电纺丝技术^[39]、乳浊液静电纺丝技术^[42]等,研究者

可根据需要选择其中一种或者多种方式结合。后述几类方法对研究者技术敏感性要求较高,常需要多次调节纺丝参数,因此也有学者采用涂层^[28]、沉积^[12,33]、静电吸附^[43]、共价结合^[44]等方式将药物或生物活性物质负载于静电纺丝材料中,提高材料的牙周组织再生效果。

4 策略构建

4.1 缓释/控释系统

牙周组织同时包括软硬组织,结构和成分组成复杂,再生过程是一系列多因子、多时相、多序列事件,单一组分和结构的材料往往难以实现良好的再生效果,缓释/控释系统或更贴近牙周组织形成过程^[30,45]。二级载体、乳浊液静电纺丝和同轴静电纺丝等方式可实现药物的缓释和控释,提高组织再生效果。Murali等^[13]利用短链脂肪酸修饰电纺壳聚糖,控制辛伐他汀的释放,有效地促进了骨愈合。Zhang等^[42]利用乳浊液静电纺丝法,将碱性成纤维细胞生长因子包裹于聚乳酸-羟基乙酸/羊毛角蛋白复合膜中,实现了缓释碱性成纤维细胞生长因子28天以上,有效地促进了组织再生。Ding等^[46]利用同轴静电纺丝技术制备了具有聚(L-乳酸)/聚乳酸-羟基乙酸核/壳纳米纤维支架,该支架最初几天可快速释放碱性成纤维细胞生长因子,随后缓慢、持续释放骨形态发生蛋白-2,实验结果显示其能有效地触发牙周膜细胞向缺损部位的募集,促进牙槽骨、牙周膜和牙骨质的再生。

4.2 层级多功能材料

牙周组织中牙骨质、牙周膜和牙槽骨从功能和结构上形成相统一的多层结构,又称为牙周复合体,在牙周炎的进展中,牙周复合体的结构与功能完整性遭到破坏^[47]。早期的静电纺丝材料主要集中于提高材料的成骨效果,为了进一步实现牙周组织再生尤其是牙周复合体的再生效果,层级多功能材料成为近年来的主要研发趋势之一^[22,28]。He等^[22]学者利用序列静电纺丝技术制备了具有“三明治”结构的层级多功能引导组织再生纺丝膜,膜由两个具有取向纳米纤维结构的明胶表层和具有无序纳米纤维结构的聚己内酯芯层组成,兼备明胶的生物相容性与聚己内酯的机械强度,具有酯酶敏感性的甲硝唑负载于膜近软组织表层,赋予材料自防御抗菌性能,体外实验与动物实验表明,所制备的层级多功能膜可同时具备生物相容性、屏障功能、抗菌性和

促成骨能力,是理想的引导组织再生膜。Yang等^[48]用明胶将多层静电纺丝聚己内酯取向纳米纤维膜结合在一起,设计模拟牙周复合体结构的生物支架,该支架可以为人牙周膜细胞提供良好的附着表面并模拟组织微环境,适应牙周膜纤维的定向生长,增强牙周组织再生效果。

4.3 Janus 结构

Janus 结构是指物理形状、化学组成或者性质(亲疏水性、电荷或者极性)不对称的结构,各向异性可赋予材料丰富的形貌特征和诸多特性,提高材料整体性能^[49]。Wang等^[50]利用分级静电纺丝技术制备 Janus 多层静电纺丝膜,内层为无序明胶纳米纤维并负载羟基磷灰石,以促进骨髓间充质干细胞粘附、增殖和成骨分化,外层为聚己内酯取向纳米纤维负载季铵盐,阻挡上皮入侵、抵抗细菌感染,体内外实验结果表明 Janus 电纺膜可以同时满足屏障、成骨、抗菌和骨免疫调节功能,与商用

Bio-Gide 膜相比,其体内骨再生性能更好。Sun等^[20]设计了可双相释放药物的 Janus 静电纺丝膜,亲水性聚乙烯吡咯烷酮内层早期快速释放锌离子,以防止细菌感染,疏水性聚己内酯外层持续释放他克莫司,调控炎症反应促进骨形成,在大鼠牙周炎模型实验中发现其具有促进牙周组织再生的作用。

5 总结和展望

由于口腔有菌环境和牙周组织的复杂性和临床需要,牙周再生材料的研发也期望朝着多功能、智能化发展,但现阶段研发同时具备抗菌、消炎、成骨、免疫调节等特性的静电纺丝材料尚处于动物试验阶段,临床转化实验较少。如何根据研究者需要,选择合适的组分和技术,设计多样化纤维结构,负载合适的药物和生物活性物质,精确调控牙周组织再生中各项序列事件发生,仍然是未来静电纺丝牙周材料研发的趋势和挑战。

参考文献

- [1] Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future[J]. *Periodontol 2000*. 2017; 75(1):7-23.
- [2] Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases[J]. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; Jun 22(3):17038.
- [3] Batool F, Strub M, Petit C, et al. Periodontal Tissues, Maxillary Jaw Bone, and Tooth Regeneration Approaches: From Animal Models Analyses to Clinical Applications[J]. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(5):337.
- [4] Bee S-L, Hamid ZAA. Asymmetric resorbable-based dental barrier membrane for periodontal guided tissue regeneration and guided bone regeneration: A review[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022; 110(9):2157-2182.
- [5] Sallum EA, Ribeiro FV, Ruiz KS, et al. Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy[J]. *Periodontol 2000*. 2019; 79(1):22-55.
- [6] Xue J, Xie J, Liu W, et al. Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications[J]. *Acc Chem Res*. 2017; 50(8):1976-1987.
- [7] Sun Y, Cheng S, Lu W, et al. Electrospun fibers and their application in drug controlled release, biological dressings, tissue repair, and enzyme immobilization[J]. *RSC Adv*. 2019; 9(44):25712-25729.
- [8] Li Y, Xiao Y, Liu C. The Horizon of Materiobiology: A Perspective on Material-Guided Cell Behaviors and Tissue Engineering[J]. *Chem Rev*. 2017; 117(5):4376-4421.
- [9] Lan X, Wang H, Bai J, et al. Multidrug-loaded electrospun micro/nanofibrous membranes: Fabrication strategies, release behaviors and applications in regenerative medicine[J]. *J Control Release*. 2021; 330:1264-1287.
- [10] 刘艳华,朱舟,万乾炳.静电纺丝伤口修复载药体系:组分的选择及构建策略[J].*中国组织工程研究*,2020,24(28):4465-4473.
- [11] Guo S, He L, Yang R, et al. Enhanced effects of electrospun collagen-chitosan nanofiber membranes on guided bone regeneration[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2020; 31(2):155-168.
- [12] El-Fiqi AK, Hae-Won. Nano/micro-structured poly(epsilon-caprolactone)/gelatin nanofibers with biomimetically-grown hydroxyapatite spherules: High protein adsorption, controlled protein delivery and sustained bioactive ions release designed as a multifunctional bone regenerative membrane[J].

- Ceramics International. 2021; 47(14):19873-19885.
- [13] Murali VP, Guerra FD, Ghadri N, et al. Simvastatin loaded chitosan guided bone regeneration membranes stimulate bone healing[J]. *J Periodontal Res.* 2021; 56(5):877-884.
- [14] Xiang J, Li Y, Ren M, et al. Sandwich-like nanocomposite electrospun silk fibroin membrane to promote osteogenesis and antibacterial activities[J]. *Appl Mater Today.* 2022; 26:101273.
- [15] Campiglio CE, Ponzini S, De Stefano P, et al. Cross-Linking Optimization for Electrospun Gelatin:Challenge of Preserving Fiber Topography[J]. *Polymers(Basel).* 2020; 12(11):2472.
- [16] Zheng X, Ke X, Yu P, et al. A facile strategy to construct silk fibroin based GTR membranes with appropriate mechanical performance and enhanced osteogenic capacity[J]. *J Mater Chem B.* 2020; 8(45):10407-10415.
- [17] Hidalgo Pitaluga L, Trevelin Souza M, Dutra Zanotto E, et al. Electrospun F18 Bioactive Glass/PCL-Poly (epsilon-caprolactone)-Membrane for Guided Tissue Regeneration [J]. *Materials (Basel).* 2018; 11(3):400.
- [18] He P, Zhong Q, Ge Y, et al. Dual drug loaded coaxial electrospun PLGA/PVP fiber for guided tissue regeneration under control of infection[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2018; 90:549-556.
- [19] Zhang H, Lin L, Ren L, et al. Characterization of CS/PVA/GO electrospun nanofiber membrane with astaxanthin[J]. *J Appl Polym Sci.* 2021; 138(14).
- [20] Sun M, Liu Y, Jiao K, et al. A periodontal tissue regeneration strategy via biphasic release of zeolitic imidazolate framework-8 and FK506 using a uniaxial electrospun Janus nanofiber[J]. *J Mater Chem B.* 2022; 10(5):765-778.
- [21] Liu X, He X, Jin D, et al. A biodegradable multifunctional nanofibrous membrane for periodontal tissue regeneration[J]. *Acta Biomater.* 2020; 108:207-222.
- [22] He M, Wang Q, Xie L, et al. Hierarchically multifunctionalized graded membrane with enhanced bone regeneration and self-defensive antibacterial characteristics for guided bone regeneration[J]. *Chem Eng J.* 2020; 398:125542.
- [23] Ma Y, Song J, Almassri HNS, et al. Minocycline-loaded PLGA electrospun membrane prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis[J]. *Drug Deliv.* 2020; 27(1):151-160.
- [24] Zhao B, Chen J, Zhao L, et al. A simvastatin-releasing scaffold with periodontal ligament stem cell sheets for periodontal regeneration[J]. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2020; 18:2280800019900094.
- [25] Limoe M, Moradipour P, Godarzi M, et al. Fabrication and in-vitro Investigation of Polycaprolactone - (Polyvinyl Alcohol/Collagen) Hybrid Nanofiber as Anti-Inflammatory Guided Tissue Regeneration Membrane[J]. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019; 20(13):1122-1133.
- [26] Costa Salles TH, Volpe-Zanutto F, De Oliveira Sousa IM, et al. Electrospun PCL-based nanofibers *Arrabidaea chica* Verlot - *Pterodon pubescens* Benth loaded:synergic effect in fibroblast formation[J]. *Biomed Mater.* 2020; 15(6):065001.
- [27] Ekambaram R, Paraman V, Raja L, et al. Design and development of electrospun SPEEK incorporated with aminated zirconia and curcumin nanofibers for periodontal regeneration[J]. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021; 123:104796.
- [28] Qian Y, Zhou X, Zhang F, et al. Triple PLGA/PCL Scaffold Modification Including Silver Impregnation, Collagen Coating, and Electrospinning Significantly Improve Biocompatibility, Antimicrobial, and Osteogenic Properties for Orofacial Tissue Regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019; 11(41):37381-37396.
- [29] Ren S, Zhou Y, Zheng K, et al. Cerium oxide nanoparticles loaded nanofibrous membranes promote bone regeneration for periodontal tissue engineering[J]. *Bioact Mater.* 2022; 7:242-253.
- [30] Giannobile WV, Berglundh T, Al-Nawas B, et al. Biological factors involved in alveolar bone regeneration:Consensus report of Working Group 1 of the 15(th) European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration[J]. *J Clin Periodontol.* 2019; 46(Suppl 21):6-11.
- [31] Shi W, Guo S, Liu L, et al. Small Extracellular Vesicles from Lipopolysaccharide-Preconditioned Dental Follicle Cells Promote Periodontal Regeneration in an Inflammatory Microenvironment[J]. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020; 6(10):5797-5810.
- [32] Guo S, Guo W, Ding Y, et al. Comparative study of human dental follicle cell sheets and periodontal ligament cell sheets for periodontal tissue regeneration[J]. *Cell*

- Transplant. 2013; 22(6):1061-1073.
- [33] Gümüşderelioğlu M, Sunal E, Tolga Demirtaş T, et al. Chitosan-based double-faced barrier membrane coated with functional nanostructures and loaded with BMP-6[J]. *J Mater Sci Mater Med.* 2020, 31(1).
- [34] Zhang C, Wang J, Xie Y, et al. Development of FGF-2-loaded electrospun waterborne polyurethane fibrous membranes for bone regeneration[J]. *Regen Biomater.* 2021; 8(1):rbaa046.
- [35] Wang L, Cheng W, Zhu J, et al. Electrospun nanoyarn and exosomes of adipose-derived stem cells for urethral regeneration: Evaluations in vitro and in vivo[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022; 209(Pt 2):112218.
- [36] Carvalho MS, Silva JC, Udangawa RN, et al. Co-culture cell-derived extracellular matrix loaded electrospun microfibrillar scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019; 99:479-490.
- [37] Jia Z, Li H, Cao R, et al. Electrospun nanofibrous membrane of fish collagen/polycaprolactone for cartilage regeneration[J]. *Am J Transl Res.* 2020; 12(7):3754-3766.
- [38] Da Silva TN, Gonçalves RP, Rocha CL, et al. Controlling burst effect with PLA/PVA coaxial electrospun scaffolds loaded with BMP-2 for bone guided regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019; 97:602-612.
- [39] Lian M, Sun B, Qiao Z, et al. Bi-layered electrospun nanofibrous membrane with osteogenic and antibacterial properties for guided bone regeneration[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019; 176:219-229.
- [40] Toprak Ö, Topuz B, Monsef YA, et al. BMP-6 carrying metal organic framework-embedded in bioresorbable electrospun fibers for enhanced bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021; 120:111738.
- [41] Lam LRW, Schilling K, Romas S, et al. Electrospun core-shell nanofibers with encapsulated enamel matrix derivative for guided periodontal tissue regeneration[J]. *Dent Mater J.* 2021; 40(5):1208-1216.
- [42] Zhang H, Wang K, Gao T, et al. Controlled release of bFGF loaded into electrospun core-shell fibrous membranes for use in guided tissue regeneration[J]. *J Biomed Mater.* 2020; 15(3):035021.
- [43] Yang M, Guo Z, Li T, et al. Synergetic effect of chemical and topological signals of gingival regeneration scaffold on the behavior of human gingival fibroblasts[J]. *J Biomed Mater Res A.* 2019; 107(9):1875-1885.
- [44] Boda SK, Almoshari Y, Wang H, et al. Mineralized nanofiber segments coupled with calcium-binding BMP-2 peptides for alveolar bone regeneration[J]. *Acta Biomater.* 2019; 85:282-293.
- [45] Gruber R. Osteoimmunology: Inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone[J]. *J Clin Periodontol.* 2019; 46(Suppl 21):52-69.
- [46] Ding T, Li J, Zhang X, et al. Super-assembled core/shell fibrous frameworks with dual growth factors for in situ cementum-ligament-bone complex regeneration[J]. *Biomater Sci.* 2020; 8(9):2459-2471.
- [47] Liu J, Ruan J, Weir MD, et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells[J]. *Cells.* 2019; 8(6):537.
- [48] Yang M, Gao X, Shen Z, et al. Gelatin-assisted conglutination of aligned polycaprolactone nanofilms into a multilayered fibre-guiding scaffold for periodontal ligament regeneration[J]. *RSC Adv.* 2019; 9(1):507-518.
- [49] Song Y, Chen S. Janus nanoparticles: preparation, characterization, and applications[J]. *Chem Asian J.* 2014; 9(2):418-430.
- [50] Wang Q, Feng Y, He M, et al. A Hierarchical Janus Nanofibrous Membrane Combining Direct Osteogenesis and Osteoimmunomodulatory Functions for Advanced Bone Regeneration[J]. *Adv Funct Mater.* 2021; 31(8):2008906.