

聚己内酯在引导性骨组织再生中的应用、 进展及前景：一篇系统性综述

郭晨渠¹, 贺文鹏^{2*}

¹暨南大学口腔医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院, 广东 广州

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月10日

摘要

引导性骨组织再生(Guided Bone Regeneration, GBR)是口腔种植、牙周治疗及颌骨缺损修复领域中修复骨缺损的主要方法。GBR膜作为该项技术的核心之一, 其性能在很大程度上决定了骨再生的效果。聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)是一种FDA批准的生物可降解聚合物, 凭借其优异的机械性能、可控的降解速率和卓越的可加工性, 已成为替代传统屏障膜的理想候选材料。然而, PCL本身的疏水性和生物惰性极大地限制了其在促进细胞黏附和诱导骨再生方面的应用, 所以对于PCL进行功能化改性已成为骨组织工程领域的研究热点。本文旨在系统性地综述PCL基GBR膜的最新研究进展。首先本文回顾了制造PCL基膜的关键技术; 接着详细阐述赋予PCL膜生物活性的三大功能化路径; 最后总结当前PCL基GBR膜面临的挑战, 并展望PCL在支架领域的未来发展方向, 旨在为下一代高性能GBR膜的设计提供理论基础和创新思路。

关键词

聚己内酯(PCL), 引导骨再生(GBR), 屏障膜, 3D打印, 静电纺丝, 生物活性, 骨免疫调节

Polycaprolactone in Guided Bone Regeneration: Applications, Advances, and Future Perspectives—A Systematic Review

Chenqu Guo¹, Wenpeng He^{2*}

¹School of Stomatology, Jinan University, Guangzhou Guangdong

²The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 10, 2026

*通讯作者。

文章引用: 郭晨渠, 贺文鹏. 聚己内酯在引导性骨组织再生中的应用、进展及前景: 一篇系统性综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2252-2265. DOI: 10.12677/acm.2026.1641473

Abstract

Guided Bone Regeneration (GBR) is a principal approach for the repair of bone defects in dental implantology, periodontal therapy, and maxillofacial defect reconstruction. As one of the core components of this technique, the performance of the GBR membrane largely determines the outcome of bone regeneration. Polycaprolactone (PCL) is an FDA-approved biodegradable polymer that has emerged as an attractive alternative to conventional barrier membranes due to its excellent mechanical properties, controllable degradation rate, and outstanding processability. However, the inherent hydrophobicity and bioinert nature of PCL markedly limit its ability to promote cell adhesion and induce bone regeneration, making functional modification of PCL a major research focus in the field of bone tissue engineering. This article aims to systematically review the latest research advances in PCL-based GBR membranes. First, key technologies for the fabrication of PCL-based membranes are summarized. Next, three major functionalization strategies for endowing PCL membranes with bioactivity are discussed in detail. Finally, the current challenges faced by PCL-based GBR membranes are outlined, and future perspectives for the development of PCL in scaffold-based applications are proposed, with the goal of providing a theoretical foundation and innovative insights for the design of next-generation high-performance GBR membranes.

Keywords

Polycaprolactone (PCL), Guided Bone Regeneration (GBR), Barrier Membrane, 3D Printing, Electrospinning, Bioactivity, Osteoimmunomodulation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨组织缺损,特别是由于牙周炎、颌骨创伤、肿瘤切除或牙槽骨吸收引起的颅颌面骨缺损,是当今口腔颌面部修复外科面临的重大临床挑战[1]。GBR被公认为是解决这类问题最有效和最可靠的策略之一。GBR的核心生物学原理是基于“空间维持”和“细胞排斥”的理念[2]。具体而言,即在骨缺损处植入一层生物屏障膜,物理性地隔离生长迅速的周围软组织侵入骨缺损区,同时为生长较慢的骨髓间充质干细胞(BMSCs)和成骨细胞的迁移、增殖和分化预留一个受保护的空間,从而引导其优先完成骨修复[3]。目前临床上使用的GBR膜主要分为两大类:不可降解膜和可降解膜。不可降解膜,如膨体聚四氟乙烯和钛网,拥有卓越的机械强度和空间维持能力[4],但其“生物惰性”和不可降解的特性要求必须进行二次手术将其取出,这不仅增加了患者的痛苦和治疗成本,也显著提高了术后并发症的风险,如膜暴露导致的细菌感染[5]。相比之下,可降解膜无需二次手术,极大地提高了患者的接受度[6]。其中,以胶原蛋白(Collagen)为代表的天然高分子膜,因其优异的生物相容性、低免疫原性和细胞识别位点,已成为临床上的“金标准”[7]。然而,胶原膜的缺陷同样显著:其机械强度普遍较差,在湿态环境下易于塌陷,难以为大体积骨缺损提供足够的空间支撑;此外,其降解速率往往过快且不可控,常常在骨组织尚未成熟前便失去屏障功能[8]。因此,开发一种兼具优异机械性能、可控降解速率和良好生物活性的新型GBR膜材料,已成为骨组织工程领域亟待解决的关键问题。在此背景下,PCL作为一种经美国食品药品监督管理局(FDA)批准的合成脂肪族聚酯,引起了研究者的极大关注[9]。PCL具有一系列作为GBR膜的理想特性:

(1) 良好的生物相容性, 其降解产物(如己酸)可通过三羧酸循环被机体代谢[10][11]; (2) 可控的缓慢降解性, 其在体内的降解周期通常长达 1 至 2 年, 足以在整个骨再生周期中提供稳定的屏障功能和空间维持[8][12]; (3) 优异的机械性能, PCL 具有高韧性和高断裂伸长率, 不易脆断[13]; (4) 卓越的加工性能, 其熔点较低, 使其极易通过 3D 打印、静电纺丝、溶剂浇铸等技术加工成具有特定结构的支架[11]。尽管 PCL 在物理和机械性能上表现出色, 但其固有的生物惰性和强疏水性是其临床应用的主要障碍[14]。PCL 表面缺乏细胞识别位点, 不利于蛋白质吸附和随后的细胞黏附、铺展和增殖[15]。同时其缓慢的降解速率虽然有助于维持空间, 但也可能导致植入物长期存在并阻碍最终的骨组织重塑[16]。因此, 单纯的 PCL 膜仅能扮演一个被动的“物理屏障”角色, 而无法主动诱导或促进骨再生过程[5][17]。为了克服这些局限性, 研究者们致力于将 PCL 从一个被动的屏障转变为一个主动的、多功能的生物活性平台。这催生了大量的功能化改性策略, 旨在优化 PCL 的表面化学、宏观/微观结构和生物学响应。本文系统回顾了近年来 PCL 基 GBR 膜在材料制备技术、结构设计创新及多功能化改性方面的研究进展, 并在此基础上进一步讨论当前研究面临的主要挑战, 展望其在未来临床骨再生领域中的应用前景。

2. PCL 基 GBR 膜的制造技术与结构设计

PCL 卓越的可加工性使其能够通过多种先进制造技术被塑造成具有特定结构和功能的屏障膜[11]。制造技术的选择不仅决定了膜的物理形态, 也深刻影响着其机械性能、降解行为和生物活性分子的负载与释放模式[18](见表 1)。

Table 1. Comparison of fabrication techniques for PCL membranes/barrier structures (porosity, mechanical properties, resolution, and application scenarios)

表 1. PCL 膜/屏障结构制备工艺对比(孔隙率、力学、分辨率与适用场景)

工艺	孔隙率/孔结构	机械强度	分辨率	适用场景
静电纺丝	高孔隙率: 约 96%~97%; 孔径可做到较小: 如 2.75~3.41 μm 。	拉伸强度可在 0.44~1.9 MPa。	纳米/亚微米级: 如 193 \pm 31 nm、100~120 nm 量级纤维直径。	需要细孔屏障 + ECM 样表面: 阻隔软组织细胞侵入、利于成骨细胞黏附; 也适合做药物或离子负载的功能层。
熔融纺丝	利于形成更大的孔与更好的连通性; 熔融直写可实现对孔隙率与孔形的精准控制。	由于微纤维骨架, 通常可提供更强的三维结构支撑。	受工艺限制, 纤维直径的现实下限多为 2 微米到几十微米。	需要更大孔或更强支撑的支架层: 做可细胞浸润的微纤维层、或与纳纤层叠加形成微/纳分层屏障支架。
熔融沉积成型	可设计宏孔结构: 可选用 1 mm 孔径; 较高孔隙率, 如 83.91%, 平均孔径 590 \pm 243 μm 。	力学通常更强、空间维持能力更好: 3D 打印 PCL 支架压缩强度约 9.33~18.95 MPa、压缩模量约 9.1~20.22 MPa。	分辨率受喷嘴与层厚限制: 例中层厚 0.3 mm、丝材间距 1 mm; 也有打印丝厚约 200 \pm 46 μm 、尺寸误差 < 200 μm 的量级。	需要空间维持、个性化形状或可固定; 大缺损、需承受一定负载或稳定形态的屏障支架。
熔融电写	可获得规则、可预测的孔结构: 如设计孔径 250/500/750 μm , 孔径分布与连通性更可控。	常用于在宏观结构内提供可浸润的规则微结构层。	相比 FDM 更精细、沉积轨迹可编程; 如纤维行距/孔距 400 μm ; 纤维尺度一般为微米级, 通常几到几十微米量级。	需要高可控微结构+促进细胞浸润与血管长入; 作为功能性骨侧层; 也常与 FDM 或电纺层组合做分层/Janus/复合屏障膜。

2.1. 静电纺丝

静电纺丝是制备 PCL 基 GBR 膜最常用的技术之一, 它利用高压电场将聚合物溶液拉伸成直径从几微米到几十纳米的连续纤维, 最终沉积为三维非织造纤维网[19] [20]。通过传统静电纺丝(Conventional Electrospinning)制造出的 PCL 纳米纤维膜最大的优势在于其结构模拟了天然细胞外基质(ECM)的形态, 具有极高的比表面积和相互连通的多孔结构[21]。这种结构有利于营养物质交换, 并为细胞黏附和增殖提供了物理引导[22]。然而, 这种工艺制造的 PCL 膜的孔径通常过小(几微米), 这在一定程度上限制了细胞(尤其是 BMSCs)向支架内部的深度浸润[23]。Ting Dai 等人通过多材料静电纺丝制备了更疏松的聚己内酯/聚乙二醇(PCL/PEG)膜, 与传统静电纺丝纯 PCL 膜相比, 2 周时 PCL 仅表面见细胞, 而 PCL/PEG 膜平均浸润深度 $35.0 \pm 5.6 \mu\text{m}$; 4 周时 PCL/PEG 膜达 $81.0 \pm 12.4 \mu\text{m}$, 显著高于同期 PCL 膜的 $35.0 \pm 5.6 \mu\text{m}$ 。对于传统静电纺丝来说, PCL 膜的孔径可以通过纤维直径与形态去控制[24], 因此需要对纤维直径和形态有显著影响的静电纺丝参数(如电压、流速、接收距离)进行系统的优化[22], 例如通过田口设计(Taguchi Design)来筛选和确定最佳工艺参数[25]。

通过传统静电纺丝得到的纯 PCL 纤维在功能上具有一定局限性, 为了克服这种局限性多材料静电纺丝(Multi-Material Electrospinning)技术应运而生。混合静电纺丝(Blend Electrospinning)是最简单的方法, 即将 PCL 与其他聚合物(如明胶(Gelatin, Gel)、壳聚糖(Chitosan, CS))或生物活性颗粒(如纳米羟基磷灰石(n-HA)、生物活性玻璃)在纺丝前预先混合在同一溶液中, 使用传统的单针静电纺丝装置即可完成制备。例如, 将 PCL/Gel (1:1, 12wt%)配成共混溶液, 使用单针连接常规静电纺设备进行纺丝, PCL/Gel 共混溶液连续喷射形成膜, 得到的膜具有良好的降解速率、亲水性和良好的力学性能[26] [27]。这一技术虽然操作简便且能改善 PCL 的性能, 但其在生物医学应用中, 特别是在药物递送方面, 存在药物突释和缺乏空间控制与结构分区等问题, 往往难以满足生物医学的需求[28]。Motahare Khasteband 等, 通过混合静电纺丝制备了负载白杨素的 PCL/CS 膜, 体外研究表明, 负载药物 2 小时内出现突释[29]; Xue Gao 等通过混合静电纺丝制备了负载 PZ 的 PCL/凝胶杂化纤维膜, 体外研究同样表明, 在前 3 天负载的锌离子出现了突释现象[30]。并且该技术在制备纺丝溶液时, PCL 通常需要溶解在刺激性较强的有机溶剂中(如六氟异丙醇[12]、三氟乙醇[26]), 同时静电纺丝过程需要施加高电压(如 17~20 kV) [19], 将敏感的生物活性分子(如生长因子、酶和 DNA)直接暴露在这种化学和物理环境中, 有很大可能导致生物活性分子变性或失活, 从而降低膜的预期生物学功能[28]。

相对于混合静电纺丝, 同轴静电纺丝(Coaxial Electrospinning)可以在不与有机溶剂直接接触的情况下包裹脆弱的生物活性分子, 从而避免它们变性, 其中生物活性物质溶解于水性溶液中, 然后使用同轴喷头, 同时纺制两种不同的溶液, 形成具有核-壳(core-shell)结构的纳米纤维[28], 实现功能分区和药物的持续可控释放, 在 GBR 膜的递送中显示出巨大优势[31]。研究人员可以策略性地将不同的活性因子分别封装在核心层和外壳层: 例如, 将具有抗菌功能的氧化镁纳米颗粒(MgONPs)置于外壳层以实现快速释放和早期抗菌; 同时将促成骨的甲状旁腺激素(PTH)置于核心层, 利用 PCL 的缓慢降解实现长期持续释放[32]。类似地, 辛伐他汀(SIM)可被封装于 PCL 核心层, 而 CS 和磷酸钙(CaP)则构成外壳, 协同发挥促血管生成和成骨作用[33]。尽管同轴静电纺丝功能强大, 但其设备与工艺复杂, 参数调控难度大, 且为了在纺丝过程中保持清晰的核-壳界面, 要求核心层和外壳层的溶剂系统必须互不相溶, 如果溶剂选择不当, 两种溶液在喷射过程中混合, 将导致核壳结构失效, 退化为类似混合纺丝的效果[28] [31]。

与同轴电纺相比同样是实现核-壳结构, 乳液静电纺丝(Emulsion Electrospinning)可以使用单喷头设备实现静电纺丝, 通过将水相分散在油相中形成乳液, 然后进行静电纺丝, 能简便地将水溶性或敏感性

生物分子包载于疏水性的 PCL 纤维中[20]。它特别适用于将水溶性的生物大分子包载于疏水性的基质中, 可以保护这些生物活性分子, 实现生物活性分子在纺丝过程的一步封装[34]。例如, 在—项研究中, 表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)这种亲水性分子, 就是通过乳液静电纺丝技术成功地负载到了 PCL/丝素蛋白(Silk Fibroin, SF)的疏水基质中[20]。但是乳液静电纺丝也同样存在药物突释的问题, 且乳液在高压电厂环境下保持稳定非常具有挑战性, 一旦纺丝过程中乳液液滴聚集或分层, 会直接导致药物包封率不均、纤维形态不规则以及批次间的重复性差等问题[31]。

序贯/多针静电纺丝(Sequential/Multi-Needle Electrospinning)与乳液电纺和同轴静电纺丝—样, 也是一种具有空间功能分区的工艺, 但与它们的核-壳结构不同, 序贯/多针静电纺丝通过依次或同时使用多个喷头纺制不同的材料, 精确控制不同层级的纤维取向, 可以构建出具有层状或双面(Janus)结构的复合膜[7]。例如, 研究人员设计了一种 Janus 膜, 其朝向骨侧的 PCL/Gel 层是随机排布的, 以模拟 ECM 促进成骨细胞黏附; 而朝向软组织侧的纯 PCL 层是取向排布的[7]。这种取向结构能引导成纤维细胞沿着纤维方向铺展, 而不是穿透膜体, 从而显著增强了物理屏障效果。序贯/多针静电纺这种技术的缺点主要同样也是工艺复杂, 而且对于非梯度的序贯静电纺丝, 层状结构的接触面之间的粘附力弱, 容易在操作或者植入体内过程中发生界面分离, 导致膜结构破坏和屏障功能失效[35] [36]。

2.2. 3D 打印

3D 打印, 或称增材制造(AM), 特别是基于熔融挤出的技术(如熔融沉积成型, FDM)和熔融静电直写(MEW), 为 PCL 基 GBR 膜的制造带来了革命性的变化。与静电纺丝的随机纤维网络不同, 3D 打印可以精确设计和制造具有特定孔隙大小、孔隙率和孔隙连通性的支架, 这对于平衡机械支撑和细胞浸润至关重要[37] [38]。例如, MEW 技术已被用于制造具有梯度孔隙的 PCL 支架, 以更好地模拟天然骨组织的过渡。[39]其次, 3D 打印 PCL 支架的机械性能可以通过优化拓扑结构或复合增强相来显著提高[40]。更重要的是, 3D 打印最大的潜力在于实现个性化医疗。通过将患者的计算机断层扫描(CT)或锥形束 CT(CBCT)数据导入 CAD 软件, 研究人员可以设计并打印出与患者复杂骨缺损形态完全匹配的 PCL 基支架[18]。这种患者特异性支架代表了从传统 GBR 向支架引导骨再生(Scaffold-Guided Bone Regeneration, SGBR)的范式转变[40]。临床案例报告证实, 使用 PCL/ β 磷酸三钙(β -TCP)复合材料 3D 打印的特异性支架, 成功修复了复杂的颧上颌骨缺损, 不仅实现了精确的骨增量, 还为后续的牙种植体植入提供了理想的位置[18]。但是受制于 PCL 材料自身的局限性, GBR 支架通常难以负载敏感的生物活性分子, 这主要是由于 3D 打印技术需要在 PCL 熔点以上进行操作, 这种高温环境使得大多数对热敏感的生物分子无法在打印前直接混入 PCL 基质中, 否则会导致其变性失活[41]。因此, 实际应用中常将 BMP-2 等热敏生物分子置于低温打印/注入的水凝胶相或打印后表面固定/浸渍固定这些分子, 而非在 PCL 熔融本体中直接共混[42], 但这又可能面临结合不牢固和早期突释的风险[43]。

2.3. 相分离、溶剂浇铸与冷冻干燥

这类传统的制膜技术常与致孔剂(如 NaCl 颗粒)或非溶剂诱导相分离(NIPS)相结合。

溶剂浇铸/颗粒沥取(Solvent Casting/Particle Leaching)是一种将 PCL 与可溶性致孔剂混合浇铸成膜, 干燥后再将致孔剂溶出, 形成多孔结构的方法[44]。Silvia R. Gavinho 等人将 NaCl 颗粒加入到含锌生物活性玻璃的 PCL 复合溶液中, 通过溶剂浇注法制备成膜, 得到了孔径为 100~200 nm 的多孔结构薄膜[45]。这种方法虽然操作简单, 成本低廉, 但是存在孔隙结构不可控的缺点, 孔隙的大小、形状和连通性完全取决于致孔剂的形态和分布, 这导致了极大的随机性, 无法保证孔隙之间的有效连通, 这可能阻碍细胞向支架内部的浸润以及营养物质的传输[10]。同时还有有毒溶剂残留的风险及难以负载生物活性分子的

缺陷, 使其在精准、高性能 GBR 膜的制备上, 远不如静电纺丝和 3D 打印技术[22]。

NIPS 技术能够弥补溶剂浇铸/颗粒沥取法的部分缺点, 能稳定地制作出具有微米级孔隙的 PCL 层, 有文献报道的孔径可控制在 1.5 μm [46]。这种方法是将 PCL 溶解在良溶剂中, 然后浸入非溶剂中, 在溶剂交换过程诱导 PCL 沉淀, 从而形成不对称的多孔结构[47]。因为通过 NIPS 技术制造的 PCL 多孔薄膜层机械强度和空间维持能力有限, 所以在 GBR 应用中, 它几乎总是作为双层结构的一部分出现, 需要依赖另一层(如静电纺丝层或 3D 打印支架)来提供主要的机械支撑[48]。这种方法非常适合制造具有 Janus 特性的膜: 一面是致密的屏障层, 另一面是多孔的成骨层。但是该方法还是需要将 PCL 溶解于有机溶剂中, 然后通过与非溶剂进行置换, 但有机溶剂的潜在残留始终是一个生物相容性的隐患[49]。

冷冻干燥(Freeze-Drying)法理论上能够完全去除有机溶剂对支架生物相容性的影响, 常用于制造大孔径的气凝胶或海绵状支架, 非常有利于 BMSCs 和成骨细胞的迁移、浸润和增殖[50]。通常与静电纺丝短纤维结合使用, 用于构建 Janus 或分级膜, 例如, 它被用于制造 PCL/n-HA 气凝胶, 作为复合支架的成骨层, 专门用于促进成骨细胞生长; 而另一层则由静电纺丝制造, 作为屏障层[23]。

2.4. 混合与双层结构: Janus 膜的设计哲学

GBR 膜的一个关键挑战是它必须同时与两种截然不同的组织微环境相互作用: 一侧是需要被阻挡的快速生长的软组织, 另一侧是需要被促进的骨缺损区域[51]。单一均质的材料难以同时满足这两种相互矛盾的需求。因此, 具有不对称结构和功能的 Janus 膜成为 PCL GBR 膜设计的主流策略。典型的 Janus 膜设计包括: 屏障层: 朝向软组织, 通常由致密的 PCL 纳米纤维或 PCL 薄膜构成, 其表面特性被设计为疏水、光滑, 以抑制成纤维细胞的黏附和穿透[52]; 成骨层: 朝向骨缺损, 通常是多孔、粗糙、亲水的复合结构, 如 PCL/n-HA 气凝胶、含有生物活性陶瓷的 PCL 纤维层或 PCL/Gel/n-HA 复合层, 这一层旨在最大限度地促进 BMSCs 的黏附、浸润和成骨分化[1] [23]。这种结构上的异质性可以通过多种技术实现, 例如将 3D 打印的 PCL 支架与静电纺丝的 PCL/GelMA/n-TCP 纳米纤维膜相结合, 或者通过序贯静电纺丝制备 PCL/SF/碳酸锶的双层膜[24] [26]。这些混合策略将 PCL 的机械支撑性与其他材料的生物活性完美地结合起来, 构成了下一代 GBR 膜的设计基础。

3. PCL 基 GBR 膜的功能化进展

PCL 作为一种优良的生物材料基质, 其核心挑战在于其固有的生物惰性和疏水性。单纯的 PCL 膜仅提供被动的物理屏障, 无法主动诱导或促进细胞反应[9]。因此, 近年来的研究绝大多数都集中在如何对 PCL 进行功能化改性, 使其从一个被动支架转变为一个能够主动调控骨再生微环境的生物活性平台。这些进展主要围绕着改善生物兼容性、赋予成骨诱导性、整合抗菌能力以及调控宿主免疫反应等几个关键方向展开。

3.1. 表面改性 with 生物复合: 改善亲水性 with 细胞黏附

GBR 膜成功的第一步是获得快速且稳定的细胞黏附[53]。PCL 的疏水表面不利于蛋白质吸附和随后的细胞铺展, 为此, 研究者首先采用物理和化学方法来增加其表面粗糙度和引入含氧极性基团, 从而显著提高其亲水性[54] [55]。然而, 更有效的方式是将 PCL 与天然生物高分子材料进行复合, 这些天然材料不仅能极大地改善亲水性, 还能提供细胞识别位点, 模拟天然 ECM 的生物化学环境[56] [57]。胶原蛋白(Collagen, Col)与明胶: Col 是骨 ECM 的主要有机成分, 其衍生物 Gel 保留了关键的细胞黏附序列(如 RGD) [58]。将 PCL 与胶原或 Gel 复合是提高其生物兼容性的经典策略。例如, 研究显示 PCL/Gel 纳米纤维膜能显著促进蛋白质吸附和 BMSCs 的黏附与增殖[56]。壳聚糖: 壳聚糖是一种带正电荷的天然多醣,

具有优异的生物相容性、生物可降解性和广谱抗菌活性[59]。将 PCL 与 CS 复合, 不仅能改善材料的亲水性, 还能为膜体提供基础的抗菌功能[23]。丝素蛋白: 丝素蛋白具有出色的机械性能、可控的降解性以及良好的生物相容性, 常与 PCL 共混以优化支架的机械强度和细胞反应[57]。脱细胞外基质(decellularized Extracellular Matrix, dECM): dECM 是近年来生物材料仿生领域的重大突破, 研究者将 BMSCs 在 PCL/Laponite (LAP) 纳米纤维膜上培养, 使其沉积丰富的 ECM, 然后通过脱细胞技术去除细胞成分, 仅保留天然的 ECM 网络, 这种 dECM 修饰的 PCL 膜能提供最接近体内微环境的拓扑结构和生化信号, 在体外和体内均显示出卓越的促细胞增殖和成骨分化能力[60]。

3.2. 促成骨与促血管生成

理想的 GBR 膜不仅是屏障, 更应是骨再生的加速器。PCL 基质为负载和递送各种促成骨和促血管生成因子提供了完美的载体。

3.2.1. 整合生物陶瓷与生物活性玻璃

将磷酸钙类生物陶瓷引入 PCL 基质是赋予其骨传导性(osteoconductivity)最直接且最有效的方法。羟基磷灰石(HA)与 β -TCP: HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 和 β -TCP ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) 是骨骼无机成分类似物, 它们作为成核位点, 能促进钙磷沉积和矿化, n-HA 或 n- β -TCP 颗粒可以通过混合静电纺丝或 3D 打印的方式被包埋在 PCL 基质中[61]。PCL/TCP 复合支架已被证实能够显著增强成骨细胞的黏附、增殖和碱性磷酸酶(ALP)活性[41]。生物活性玻璃(Bioactive Glass, BG): BG 在体液环境中会发生降解, 释放出 Ca, P, Si 等离子, 这些离子被证明对成骨细胞和血管内皮细胞具有刺激作用[62]。将 BG 纳米颗粒(nBG)引入 PCL 静电纺丝纤维, 不仅提高了材料的生物活性, 还能通过调控 nBG 的含量来控制 PCL 的降解速率[63]。其他陶瓷: LAP 和 Bredigite(BRT)等新型硅酸盐生物陶瓷, 因其独特的离子释放(如 Si, Mg)和优异的免疫调节特性, 也已被用于 PCL 的功能化[3]。

3.2.2. 释放生物活性离子

生物活性离子是调控细胞行为的关键信号分子。通过在 PCL 基质中引入可降解的离子源, 可实现离子的长期缓释, 从而精确调控愈合微环境(见表 2)。镁(Mg^{2+}): 镁是骨组织的重要元素, 对成骨和血管生成至关重要, 镁离子源于磷酸铵镁、氧化镁纳米颗粒(MgONPs)、氯化镁纳米针或可降解镁金属等, Mg^{2+} 的释放不仅能直接刺激 BMSCs 的成骨分化, 还能中和 PCL 降解产生的酸性环境, 维持有利于成骨的弱碱性微环境[2][32]。锌(Zn^{2+}): 锌是一种必需微量元素, 具有促成骨和广谱抗菌的双重功效, 主要源于含锌生物活性玻璃(Zn-BG)、金属有机框架(ZIF-8)或可降解锌合金膜等材料, PCL 膜中 Zn^{2+} 的持续释放被证实可有效抑制骨质疏松, 具有局部抗骨质疏松的作用[30][45][46]。铜(Cu^{2+}): 铜离子的核心功能在于其强大的促血管生成(pro-angiogenic)能力和抗菌活性, 主要源于掺杂铜的生物活性玻璃、介孔二氧化硅或 ZIF-8, 在 PCL 静电纺丝支架中 Cu^{2+} 的精确释放, 被证明是一种有效的抗菌和成骨协同策略[14][32]。锶(Sr^{2+}): 源于碳酸锶(SrCO_3)纳米颗粒的锶离子具有类似双磷酸盐的双重作用, 即抑制破骨细胞的骨吸收并同时促进成骨细胞的骨形成[64]。

3.2.3. 负载药物、生长因子与基因

PCL 的缓慢降解特性使其成为理想的药物控释载体, 能够在数周至数月内持续释放生物活性分子。促成骨小分子药物: 辛伐他汀(Simvastatin, SIM)作为一种他汀类降脂药物, SIM 被发现能显著上调 BMP-2 的表达, 从而诱导成骨[65]。同轴静电纺丝技术将 SIM 封装在 PCL 核心层中, 可实现长达两个月的持续释放, 有效促进 BMSCs 的成骨和血管生成[33]。阿仑膦酸钠(Alendronate, ALN)是一种强效的破骨细胞抑制剂, 将 ALN 负载于 PCL/Gel 膜上, 可显著抑制破骨细胞的生成, 同时促进成骨, 适用于牙周炎等

Table 2. Effects of different bioactive ions on the osteogenic, antibacterial, and immunomodulatory properties of PCL membranes and their optimal concentration ranges**表 2.** 不同生物活性离子对 PCL 膜成骨、抗菌与免疫调节的影响及最佳浓度范围

生物活性离子	成骨	抗菌	免疫调节	最佳浓度范围
Mg ²⁺	3D 打印 MAP(MNP)/PCL: 10%~15% MNP 明显促进成骨分化与新骨形成 MgO NPs-PCL/PTH-PCL: MgO + PTH 用于抑菌 + 促成骨。	MgO 释放带来抑菌: 7.5 μg/mL MgONPs 足以杀菌。	Mg 可调控巨噬细胞极化、抑炎并促进骨整合。	MAP(MNP)/PCL: 10%~15% (wt%)更优。MgO NPs 体系: PCL:MgONPs = 1:0.3 且释放水平约 29.57~54.71 μg/mL (1~30 d), 落在 7.5~500 μg/mL 安全窗口内。
Zn ²⁺	Polaprezinc 负载膜: PG/0.4% PZ 组对细胞保护/成骨表现更好 ZIF-8(释 Zn ²⁺): ZIF-8 降解释放 Zn ²⁺ 被认为有利于成骨细胞增殖与分化。	单独 Zn ²⁺ 抗菌能力有限: 在 5% ZIF-8 组细菌显著减少但仍有残存。	Zn ²⁺ 的免疫调节常通过抗炎/抗氧化通路: Zn ²⁺ 可通过 Nrf2/HO-1 抑制巨噬细胞炎症反应。	0.4% PZ(wt%)更优, 推荐 0.2%~0.6%作为有效且相对安全窗口; ZIF-8 体系常用 5%添加并可长期释 Zn ²⁺ 。
Sr ²⁺	PCL/SF/SrCO ₃ 双层纳米纤维膜: Sr ²⁺ 释放被认为可促进成骨细胞增殖/分化; 体外结果显示加入 SrCO ₃ 可提高 ALP 活性与钙沉积。	SrCO ₃ -PCL/SF 膜的核心主要是成骨与生物相容性, Sr ²⁺ 通常不作为主抗菌手段。	Sr ²⁺ 等离子可促巨噬细胞向 M2 极化以利骨再生。	SrCO ₃ 添加量: 15%~20% (wt%)区间内成骨指标更佳。高浓度 Sr ²⁺ 早期可能带来细胞毒性风险, 需控制释放。
Cu ²⁺	Cu ²⁺ 具浓度依赖性: 既能促进成骨, 又可能因过量诱导氧化应激而致毒, 因此强调可控释放。在 PCL-PDA-Cu 中, Cu ²⁺ = 0.1 M 时同时获得更好的成骨相关基因表达与细胞增殖。	0.1 M Cu ²⁺ 的 PCL-PDA-Cu 表现出强抗菌。在 5% Cu@ZIF-8 膜中, 较 5% ZIF-8 (仅 Zn)抗菌更强, 48 h 几乎无菌存活。	Cu ²⁺ 可降低炎症负荷: Cu@ZIF-8 在膜中引入抗菌成分不仅防感染, 也有助于炎症降低。	表面络合/装载浓度: Cu ²⁺ = 0.1 M 兼顾抑菌 + 促成骨。持续释放水平: 5% Cu@ZIF-8 膜 1 周 Cu 5.8 ppm, 35 天累积 7.5 ppm, 且作者称在安全范围。

高骨吸收状态下的 GBR 治疗[66]。其他天然小分子: 如白藜芦醇和 EGCG, 也因其抗氧化和促成骨潜力被用于 PCL 膜的功能化[20]。

生长因子与胜肽: BMP-2: 骨形态发生蛋白-2 是目前最强效的骨诱导因子之一。通过将 BMP-2 固定在 PCL 支架独特的“叶堆叠结构”(LSS)上, 可实现其长达 32 天的持续释放, 显著加速骨再生[67]。甲状旁腺激素(PTH): PTH 被封装在 PCL/MgONPs 同轴纤维的核心层中, 协同发挥促成骨作用[32]。E7 胜肽: 这是一种模拟 BMP-2 的短肽, 可通过与胶原蛋白的钙螯合作用固定在 PCL/SF/OCP 膜上, 用于主动招募 BMSCs, 实现“招募-诱导”的协同再生[15]。基因治疗: 除了直接递送蛋白质, 研究者还探索了将质体 DNA 负载于 PCL 不对称多孔膜上, 通过转染局部细胞, 使其原位表达促成骨生长因子, 从而实现更长效的生物学效应[68]。

3.3. 抗菌功能化与感染控制

术后感染是导致 GBR 失败的最主要原因之一, 尤其是在充满细菌的口腔环境中, 因此, 赋予 PCL 膜抗菌能力至关重要。抗生素负载: 针对牙周炎相关的特定病原体(如牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌), 研究者将甲硝唑(MET)和阿莫西林(AMX)等抗生素负载于 PCL 或 PCL/PLGA 纳米纤维中[69]。硝唑尼特(Nitazoxanide, NTZ)作为一种新型广谱抗生素, 也被用于制备 PCL 抗菌膜, 并被证实能有效抑制牙周病

原体, 同时不影响牙周膜干细胞(PDLSCs)的矿化[22]。

金属离子/纳米颗粒抗菌: 银(AgNPs): 银纳米颗粒具有强效、广谱的杀菌作用。PCL 膜可以通过 CS 涂层来固定 AgNPs。研究表明, AgNPs 组装的膜不仅能实现早期的细菌清除, 还能在后期发挥免疫调节作用[4]。镁(MgONPs): 同轴静电纺丝将 MgONPs 置于外壳层, 可快速释放并杀灭金黄色葡萄球菌和大肠杆菌[32]。铜(Cu^{2+})和锌(Zn^{2+}): 如前所述, 这两种离子在促进成骨的同时, 也提供了可靠的抗菌保障。

3.4. 骨免疫调节

传统 GBR 膜仅被视为物理屏障, 其植入后的“异物反应”往往被忽视。现代骨再生理念强调, 理想的生物材料应能主动调控宿主免疫反应, 特别是巨噬细胞的行为, 为骨修复营造有利的免疫微环境[70]。

PCL 基膜的免疫调节功能正成为新的研究前沿(见图 1): 材料诱导极化: 研究发现, BRT 陶瓷复合 PCL 膜可以显著诱导巨噬细胞向 M2 表型极化, M2 巨噬细胞分泌的细胞因子进而能促进 BMSCs 的迁移和成骨分化[3][71]。结构诱导极化: Janus 膜的拓扑结构也被证明具有免疫调节功能。例如, 其外层的取向纳米纤维结构, 除了阻挡成纤维细胞外, 还能诱导巨噬细胞向 M2 表型极化, 从而营造一个有利的骨免疫环境[7]。协同作用: 针对牙周炎等炎症性骨缺损, 新型 PCL 膜被设计为通过释放特定因子来缓解氧化应激和重塑巨噬细胞代谢, 从而在抑制炎症的同时促进骨再生[72]。

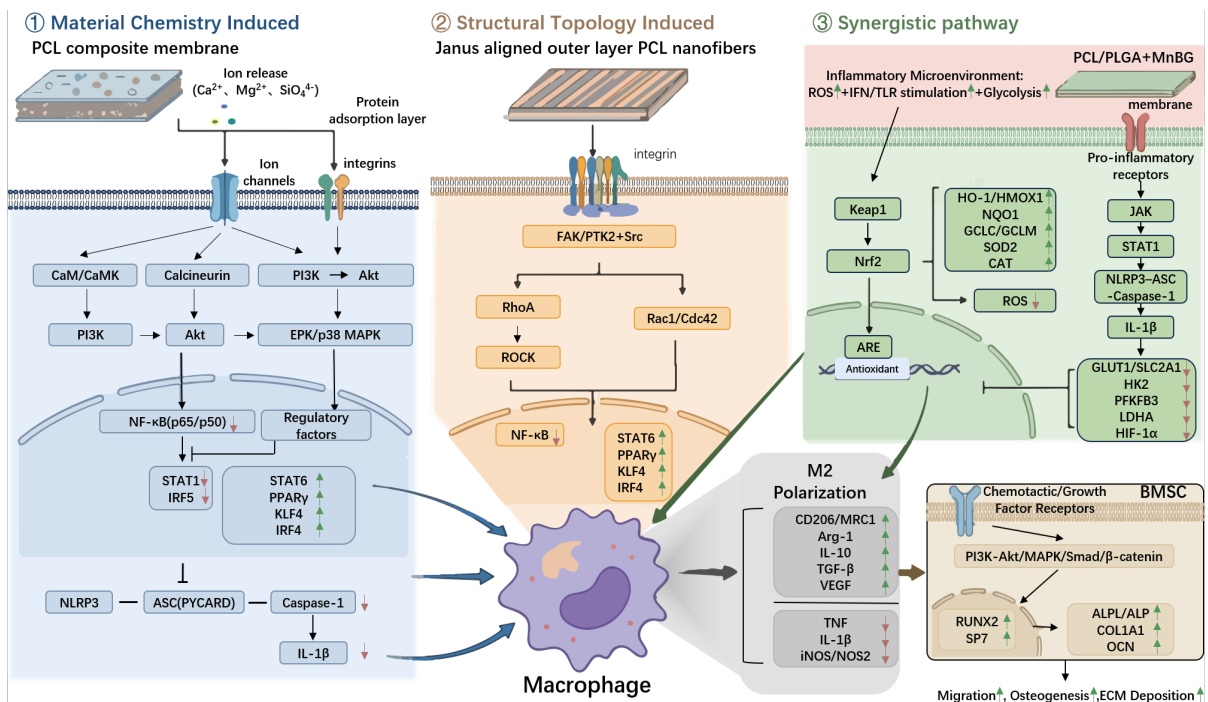


Figure 1. PCL-modified materials induce macrophage polarization (M1→M2) and promote BMSC osteogenesis

图 1. PCL 改性材料诱导巨噬细胞极化(M1→M2)并促进 BMSC 成骨

4. 挑战与展望

尽管 PCL 基 GBR 膜已取得巨大进展, 但在实现广泛、常规的临床应用之前, 仍有几个关键挑战和未来发展方向值得关注: 制造工艺的标准化与规模化。静电纺丝和 3D 打印在实验室中表现优异, 但其工艺参数(如温度、湿度、电压)的稳定性和批次间的均一性仍是挑战。如何标准化生产流程, 例如利用田口设计等统计学方法优化参数, 以及如何建立符合药品生产质量管理规范(GMP)的规模化生产线, 是实现

临床转化的前提。时序性释放的智能调控：骨愈合是一个复杂且分阶段的生物学过程(炎症期、成骨期、重塑期)，未来的 GBR 膜不应只是单纯的缓释药物，而应发展为智能递送系统。例如，设计能够响应局部微环境(如 pH 值、特定酶)的膜，或者利用 4D 打印技术，使材料能够在体内实现可预期的形状变化。此外，利用光热效应(如 MoS₂-NIR 系统)或可光交联材料，可为医生提供一个在体外按需触发药物释放或调节膜力学性能的工具。促血管生成策略的深化：大体积骨缺损的再生失败往往是由于中心区域缺乏血液供应，虽然目前已有研究通过释放 Cu²⁺或 SIM 来促进血管生成，但如何构建真正仿生的、具有预血管化网络的 PCL 支架仍是未来的重点。骨免疫微环境的精准调控：骨免疫调节为 GBR 提供了全新的思路，然而，免疫系统的调控是复杂的，涉及多种免疫细胞的协同作用，目前的研究大多集中在巨噬细胞的 M1/M2 极化上，未来如何实现 PCL 支架多种免疫细胞协同调节，实现颅颌面骨缺损重建具有广阔的空间。未来的 PCL 膜应能更精准地调控免疫微环境，例如通过缓释特定细胞因子或利用 dECM 等天然组分，实现从促炎到抗炎/促修复的有序转化，而不仅仅是单纯地抑制炎症。应对复杂感染与炎症微环境：未来的 GBR 膜需要应对更具挑战性的临床场景，如牙周炎或骨质疏松症患者的骨缺损，这些缺损不仅有细菌感染，还伴随着长期的慢性炎症和失衡的骨代谢。因此，开发具有多重药物递送和多重离子释放功能的 PCL 复合膜，将是未来的重要研究方向。总之，PCL 基 GBR 膜凭借其高度的可设计性和功能可塑性，已经从一个简单的物理屏障发展成为一个复杂的生物功能系统，随着材料科学、3D 打印技术和骨免疫学不断进步，PCL 基膜必将在未来的颅颌面骨再生领域中扮演更加核心的角色。

基金项目

本研究由广州市科技计划项目(2023A03J0591)和广州市科技计划项目 - 广州市 2025 年度基础与应用基础研究专题(2025A04J3642)资助。

参考文献

- [1] Zhu, Y., Zhou, J., Dai, B., Liu, W., Wang, J., Li, Q., *et al.* (2022) A Bilayer Membrane Doped with Struvite Nanowires for Guided Bone Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, **11**, e2201679. <https://doi.org/10.1002/adhm.202201679>
- [2] Liu, Y., Du, L., Song, J., Zhang, M., Du, S., Long, W., *et al.* (2024) A 3D Printed Magnesium Ammonium Phosphate/Polycaprolactone Composite Membrane for Guided Bone Regeneration. *Materials & Design*, **239**, Article 112733. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2024.112733>
- [3] Hu, L., Zhu, Y., Guo, Y., Zhang, C., Wang, Y. and Zhang, Z. (2024) Bredigite Bioceramic-Based Barrier Membrane Promotes Guided Bone Regeneration by Orchestrating an Immuno-Modulatory and Osteogenic Microenvironment. *Chemical Engineering Journal*, **485**, Article 149686. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.149686>
- [4] Porrelli, D., Mardirossian, M., Musciacchio, L., Pacor, M., Berton, F., Crosera, M., *et al.* (2021) Antibacterial Electrospun Polycaprolactone Membranes Coated with Polysaccharides and Silver Nanoparticles for Guided Bone and Tissue Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 17255-17267. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c01016>
- [5] He, M., Li, L., Liu, Y., Wu, Z., Xu, Y., Xiao, L., *et al.* (2024) Decellularized Extracellular Matrix Coupled with Polycaprolactone/laponite to Construct a Biomimetic Barrier Membrane for Bone Defect Repair. *International Journal of Biological Macromolecules*, **276**, Article 133775. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133775>
- [6] Vilanova-Corrales, P., Demiquels-Punzano, E., Caballé-Serrano, J., Hernández-Alfaro, F., Delgado, J.Á., Pérez, R.A., *et al.* (2024) Biodegradable and Reinforced Membranes Based on Polycaprolactone and Collagen for Guided Bone Regeneration. *Materials Today Communications*, **41**, Article 111039. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2024.111039>
- [7] Wang, Q., Feng, Y., He, M., Zhao, W., Qiu, L. and Zhao, C. (2021) A Hierarchical Janus Nanofibrous Membrane Combining Direct Osteogenesis and Osteoimmunomodulatory Functions for Advanced Bone Regeneration. *Advanced Functional Materials*, **31**, Article No. 2008906. <https://doi.org/10.1002/adfm.202008906>
- [8] Lee, J., Park, J., Hong, I., Jeon, S., Cha, J., Paik, J., *et al.* (2021) 3D-Printed Barrier Membrane Using Mixture of Polycaprolactone and Beta-Tricalcium Phosphate for Regeneration of Rabbit Calvarial Defects. *Materials*, **14**, Article 3280. <https://doi.org/10.3390/ma14123280>
- [9] Yang, X., Wang, Y., Zhou, Y., Chen, J. and Wan, Q. (2021) The Application of Polycaprolactone in Three-Dimensional

- Printing Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Polymers*, **13**, Article 2754. <https://doi.org/10.3390/polym13162754>
- [10] Woodruff, M.A. and Hutmacher, D.W. (2010) The Return of a Forgotten Polymer—Polycaprolactone in the 21st Century. *Progress in Polymer Science*, **35**, 1217-1256. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002>
- [11] Joy, K., David, S.S., Shanmugavadivu, A., Selvamurugan, N. and Mani, P. (2024) Three-Dimensional Porous Polycaprolactone/Chitosan/Bioactive Glass Scaffold for Bone Tissue Engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **35**, 2829-2844. <https://doi.org/10.1080/09205063.2024.2391218>
- [12] Mahmoud, A.H., Han, Y., Dal-Fabbro, R., Daghery, A., Xu, J., Kaigler, D., et al. (2023) Nanoscale β -TCP-Laden GelMA/PCL Composite Membrane for Guided Bone Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 32121-32135. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c03059>
- [13] Jeong, J., Yoon, S., Yang, X. and Kim, Y.J. (2023) Super-Tough and Biodegradable Poly(Lactide-Co-Glycolide) (PLGA) Transparent Thin Films Toughened by Star-Shaped PCL-B-PDLA Plasticizers. *Polymers*, **15**, Article 2617. <https://doi.org/10.3390/polym15122617>
- [14] Liu, T., Hassan, A., Yousif Alrawas, M.Z., Cui, C. and Ariffin, Z. (2025) Precise Copper Ion Release and Recovery in Polycaprolactone Nanofiber Scaffold: An Antibacterial and Osteogenic Synergistic Strategy for Guided Bone Regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1650537. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1650537>
- [15] Xiao, Y., Qu, Y., Hu, X., Zhao, J., Xu, S., Zheng, L., et al. (2025) E7 Peptide Modified Poly(ϵ -Caprolactone)/Silk Fibroin/Octacalcium Phosphate Nanofiber Membranes with “Recruitment-Osteoinduction” Potentials for Effective Guided Bone Regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, **305**, Article 140862. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140862>
- [16] Hooshiar, M.H., Ostadsharifmemar, N., Javaheri, T., Salehinia, N., Golozar, M., Sadeghi, E.S., et al. (2025) Functionalized 3D-Printed Scaffolds for Enhanced Osteogenesis and Guided Bone Regeneration. *Journal of Materials Chemistry B*, **13**, 6493-6507. <https://doi.org/10.1039/d4tb02788d>
- [17] Soe, H.N., Khangkhamano, M., Meesane, J., Kokoo, R., Chukaew, S. and Myint Maung, S.T. (2025) Bioactive Ceramic-Coated Carbon Black Particles/Polycaprolactone Membranes for Guided Bone Regeneration: Preparation, Characterization and *in Vitro* Performance. *Ceramics International*, **51**, 11634-11648. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2025.01.018>
- [18] Jeong, W., Kim, Y., Min, J., Park, H., Lee, E., Shim, J., et al. (2022) Clinical Application of 3D-Printed Patient-Specific Polycaprolactone/Beta Tricalcium Phosphate Scaffold for Complex Zygomatico-Maxillary Defects. *Polymers*, **14**, Article 740. <https://doi.org/10.3390/polym14040740>
- [19] Gedik, B. and Erdem, M.A. (2025) Electrospun PCL Membranes for Localized Drug Delivery and Bone Regeneration. *BMC Biotechnology*, **25**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12896-025-00965-7>
- [20] Chen, H., Xu, J., Dun, Z., Yang, Y., Wang, Y., Shu, F., et al. (2024) Emulsion Electrospun Epigallocatechin Gallate-Loaded Silk Fibroin/Polycaprolactone Nanofibrous Membranes for Enhancing Guided Bone Regeneration. *Biomedical Materials*, **19**, Article 055039. <https://doi.org/10.1088/1748-605x/ad6dc8>
- [21] El-Fiqi, A. and Kim, H. (2021) Nano/Micro-Structured Poly(ϵ -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. *Ceramics International*, **47**, 19873-19885. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.04.003>
- [22] Arora, V., Lin, R.Y., Tang, Y.L., Tan, K.S., Rosa, V., Sriram, G., et al. (2024) Development and Characterization of Nitazoxanide-Loaded Poly(ϵ -Caprolactone) Membrane for GTR/GBR Applications. *Dental Materials*, **40**, 2164-2172. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2024.10.007>
- [23] Deng, X., Yu, C., Zhang, X., Tang, X., Guo, Q., Fu, M., et al. (2024) A Chitosan-Coated PCL/Nano-Hydroxyapatite Aerogel Integrated with a Nanofiber Membrane for Providing Antibacterial Activity and Guiding Bone Regeneration. *Nanoscale*, **16**, 9861-9874. <https://doi.org/10.1039/d4nr00563e>
- [24] Etemadi, N., Mehdikhani, M., Poorazizi, E. and Rafienia, M. (2021) Novel Bilayer Electrospun Poly(Caprolactone)/Silk Fibroin/Strontium Carbonate Fibrous Nanocomposite Membrane for Guided Bone Regeneration. *Journal of Applied Polymer Science*, **138**, Article No. 50264. <https://doi.org/10.1002/app.50264>
- [25] Kalluri, L. and Duan, Y. (2022) Parameter Screening and Optimization for a Polycaprolactone-Based GTR/GBR Membrane Using Taguchi Design. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 8149. <https://doi.org/10.3390/ijms23158149>
- [26] Liu, J., Zou, Q., Wang, C., Lin, M., Li, Y., Zhang, R., et al. (2021) Electrospinning and 3D Printed Hybrid Bi-Layer Scaffold for Guided Bone Regeneration. *Materials & Design*, **210**, Article 110047. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.110047>
- [27] Zhang, L., Dong, Y., Zhang, N., Shi, J., Zhang, X., Qi, C., et al. (2020) Potentials of Sandwich-Like Chitosan/Polycaprolactone/Gelatin Scaffolds for Guided Tissue Regeneration Membrane. *Materials Science and Engineering: C*, **109**, Article 110618. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110618>

- [28] Xing, J., Zhang, M., Liu, X., Wang, C., Xu, N. and Xing, D. (2023) Multi-Material Electrospinning: From Methods to Biomedical Applications. *Materials Today Bio*, **21**, Article 100710. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100710>
- [29] Khasteband, M., Sharifi, Y. and Akbari, A. (2024) Chrysin Loaded Polycaprolactone-Chitosan Electrospun Nanofibers as Potential Antimicrobial Wound Dressing. *International Journal of Biological Macromolecules*, **263**, Article 130250. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130250>
- [30] Gao, X., Al-Baadani, M.A., Wu, M., Tong, N., Shen, X., Ding, X., *et al.* (2022) Study on the Local Anti-Osteoporosis Effect of Polaprezinc-Loaded Antioxidant Electrospun Membrane. *International Journal of Nanomedicine*, **17**, 17-29. <https://doi.org/10.2147/ijn.s341216>
- [31] Luraghi, A., Peri, F. and Moroni, L. (2021) Electrospinning for Drug Delivery Applications: A Review. *Journal of Controlled Release*, **334**, 463-484. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.03.033>
- [32] Dong, Y., Yao, L., Cai, L., Jin, M., Forouzanfar, T., Wu, L., *et al.* (2023) Antimicrobial and Pro-Osteogenic Coaxially Electrospun Magnesium Oxide Nanoparticles-Polycaprolactone/Parathyroid Hormone-Polycaprolactone Composite Barrier Membrane for Guided Bone Regeneration. *International Journal of Nanomedicine*, **18**, 369-383. <https://doi.org/10.2147/ijn.s395026>
- [33] Liu, C., Deng, D., Gao, J., Jin, S., Zuo, Y., Li, Y., *et al.* (2022) Construction and Properties of Simvastatin and Calcium Phosphate Dual-Loaded Coaxial Fibrous Membranes with Osteogenic and Angiogenic Functions. *Journal of Bionic Engineering*, **19**, 1645-1657. <https://doi.org/10.1007/s42235-022-00233-w>
- [34] Zhang, C., Wang, J., Xie, Y., Wang, L., Yang, L., Yu, J., *et al.* (2021) Development of FGF-2-Loaded Electrospun Waterborne Polyurethane Fibrous Membranes for Bone Regeneration. *Regenerative Biomaterials*, **8**, rbaa046. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaa046>
- [35] Dziemidowicz, K., Sang, Q., Wu, J., Zhang, Z., Zhou, F., Lagaron, J.M., *et al.* (2021) Electrospinning for Healthcare: Recent Advancements. *Journal of Materials Chemistry B*, **9**, 939-951. <https://doi.org/10.1039/d0tb02124e>
- [36] Aldemir Dikici, B., Dikici, S., Reilly, G.C., MacNeil, S. and Claeysens, F. (2019) A Novel Bilayer Polycaprolactone Membrane for Guided Bone Regeneration: Combining Electrospinning and Emulsion Templating. *Materials*, **12**, Article 2643. <https://doi.org/10.3390/ma12162643>
- [37] Dai, T., Ma, J., Ni, S., Liu, C., Wang, Y., Wu, S., *et al.* (2022) Attapulgit-Doped Electrospun PCL Scaffolds for Enhanced Bone Regeneration in Rat Cranium Defects. *Biomaterials Advances*, **133**, Article 112656. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112656>
- [38] Hedayati, S.K., Behraves, A.H., Hasannia, S., Kordi, O., Pourghaumi, M., Saed, A.B., *et al.* (2022) Additive Manufacturing of PCL/NHA Scaffolds Reinforced with Biodegradable Continuous Fibers: Mechanical Properties, *In-Vitro* Degradation Profile, and Cell Study. *European Polymer Journal*, **162**, Article 110876. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110876>
- [39] Abbasi, N., Lee, R.S.B., Ivanovski, S., Love, R.M. and Hamlet, S. (2020) *In Vivo* Bone Regeneration Assessment of Offset and Gradient Melt Electrowritten (MEW) PCL Scaffolds. *Biomaterials Research*, **24**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00196-1>
- [40] Bartnikowski, M., Vaquette, C. and Ivanovski, S. (2020) Workflow for Highly Porous Resorbable Custom 3D Printed Scaffolds Using Medical Grade Polymer for Large Volume Alveolar Bone Regeneration. *Clinical Oral Implants Research*, **31**, 431-441. <https://doi.org/10.1111/clr.13579>
- [41] Ngo, S.T., Lee, W., Wu, Y., Salamanca, E., Aung, L.M., Chao, Y., *et al.* (2023) Fabrication of Solvent-Free PCL/ β -TCP Composite Fiber for 3D Printing: Physicochemical and Biological Investigation. *Polymers*, **15**, Article 1391. <https://doi.org/10.3390/polym15061391>
- [42] Vaquette, C., Mitchell, J., Fernandez-Medina, T., Kumar, S. and Ivanovski, S. (2021) Resorbable Additively Manufactured Scaffold Imparts Dimensional Stability to Extraskelally Regenerated Bone. *Biomaterials*, **269**, Article 120671. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120671>
- [43] Shi, R., Ye, J., Li, W., Zhang, J., Li, J., Wu, C., *et al.* (2019) Infection-Responsive Electrospun Nanofiber Mat for Antibacterial Guided Tissue Regeneration Membrane. *Materials Science and Engineering: C*, **100**, 523-534. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.039>
- [44] Bombaldi de Souza, R.F. and Moraes, A.M. (2022) Hybrid Bilayered Chitosan-Xanthan/PCL Scaffolds as Artificial Periosteum Substitutes for Bone Tissue Regeneration. *Journal of Materials Science*, **57**, 2924-2940. <https://doi.org/10.1007/s10853-021-06800-6>
- [45] Gavinho, S.R., Pádua, A.S., Sá-Nogueira, I., Silva, J.C., Borges, J.P., Costa, L.C., *et al.* (2023) Fabrication, Structural and Biological Characterization of Zinc-Containing Bioactive Glasses and Their Use in Membranes for Guided Bone Regeneration. *Materials*, **16**, Article 956. <https://doi.org/10.3390/ma16030956>
- [46] Shu, Z., Zhang, C., Yan, L., Lei, H., Peng, C., Liu, S., *et al.* (2023) Antibacterial and Osteoconductive Polycaprolactone/Poly(lactic Acid)/Nano-Hydroxyapatite/Cu@zif-8 GBR Membrane with Asymmetric Porous Structure. *International*

- Journal of Biological Macromolecules*, **224**, 1040-1051. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.189>
- [47] Zhao, J., Liu, X., Pu, X., Shen, Z., Xu, W. and Yang, J. (2024) Preparation Method and Application of Porous Poly(Lactic Acid) Membranes: A Review. *Polymers*, **16**, Article 1846. <https://doi.org/10.3390/polym16131846>
- [48] Cho, W.J., Kim, J.H., Oh, S.H., Nam, H.H., Kim, J.M. and Lee, J.H. (2009) Hydrophilized Polycaprolactone Nanofiber Mesh-Embedded Poly(Glycolic-co-Lactic Acid) Membrane for Effective Guided Bone Regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **91**, 400-407. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32264>
- [49] Kim, J.W., Park, S., Park, K. and Kim, B. (2023) Non-Toxic Natural Additives to Improve the Electrical Conductivity and Viscosity of Polycaprolactone for Melt Electrospinning. *Applied Sciences*, **13**, Article No. 1844. <https://doi.org/10.3390/app13031844>
- [50] Namini, M.S., Bayat, N., Tajerian, R., Ebrahimi-Barough, S., Azami, M., Irani, S., *et al.* (2018) A Comparison Study on the Behavior of Human Endometrial Stem Cell-Derived Osteoblast Cells on PLGA/HA Nanocomposite Scaffolds Fabricated by Electrospinning and Freeze-Drying Methods. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **13**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0754-9>
- [51] Peng, F., Zhang, X., Wang, Y., Zhao, R., Cao, Z., Chen, S., *et al.* (2023) Guided Bone Regeneration in Long-Bone Defect with a Bilayer Mineralized Collagen Membrane. *Collagen and Leather*, **5**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s42825-023-00144-4>
- [52] Pan, P., Wang, J., Wang, X., Yu, X., Chen, T., Jiang, C., *et al.* (2024) Barrier Membrane with Janus Function and Structure for Guided Bone Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **16**, 47178-47191. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c08737>
- [53] Liang, H., Lee, W., Hsu, J., Shih, J., Ma, T., Vo, T.T.T., *et al.* (2024) Polycaprolactone in Bone Tissue Engineering: A Comprehensive Review of Innovations in Scaffold Fabrication and Surface Modifications. *Journal of Functional Biomaterials*, **15**, Article 243. <https://doi.org/10.3390/jfb15090243>
- [54] Yaseri, R., Fadaie, M., Mirzaei, E., Samadian, H. and Ebrahiminezhad, A. (2023) Surface Modification of Polycaprolactone Nanofibers through Hydrolysis and Aminolysis: A Comparative Study on Structural Characteristics, Mechanical Properties, and Cellular Performance. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 9434. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36563-w>
- [55] Janmohammadi, M., Nourbakhsh, M.S., Bahraminasab, M. and Tayebi, L. (2023) Effect of Pore Characteristics and Alkali Treatment on the Physicochemical and Biological Properties of a 3D-Printed Polycaprolactone Bone Scaffold. *ACS Omega*, **8**, 7378-7394. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05571>
- [56] Farzamfar, S., Aleahmad, M., Kouzehkonan, G., *et al.* (2021) Polycaprolactone/Gelatin Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, **11**, 11104-11115.
- [57] Robles, K.N., Zahra, F.t., Mu, R. and Giorgio, T. (2024) Advances in Electrospun Poly(ϵ -Caprolactone)-Based Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *Polymers*, **16**, Article 2853. <https://doi.org/10.3390/polym16202853>
- [58] Tamaño-Machiavello, M.N., Marín Payá, J.C., Flores, S., Cerdón, L., Sempere, A., Sabater i Serra, R., *et al.* (2025) Maintenance of Pluripotency and Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells on Acrylate-Based Substrates Exhibiting Gelatin or Heparin Grafting. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 22821. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05640-7>
- [59] Ke, C., Deng, F., Chuang, C. and Lin, C. (2021) Antimicrobial Actions and Applications of Chitosan. *Polymers*, **13**, Article 904. <https://doi.org/10.3390/polym13060904>
- [60] Jin, C., Zhang, X., Jin, Y., Chien, P.N. and Heo, C.Y. (2025) Acellular Extracellular Matrix Scaffolds in Regenerative Medicine: Advances in Decellularization and Clinical Applications. *Journal of Functional Biomaterials*, **16**, Article 383. <https://doi.org/10.3390/jfb16100383>
- [61] Cho, Y.S., Gwak, S. and Cho, Y. (2021) Fabrication of Polycaprolactone/Nano Hydroxyapatite (PCL/NHA) 3D Scaffold with Enhanced *in Vitro* Cell Response via Design for Additive Manufacturing (DFAM). *Polymers*, **13**, Article 1394. <https://doi.org/10.3390/polym13091394>
- [62] Ranmuthu, C.D.S., Ranmuthu, C.K.I., Russell, J.C., Singhanian, D. and Khan, W.S. (2020) Evaluating the Effect of Non-Cellular Bioactive Glass-Containing Scaffolds on Osteogenesis and Angiogenesis in *in Vivo* Animal Bone Defect Models. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**, Article ID: 430. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00430>
- [63] Tabia, Z., Akhtach, S., Bricha, M. and El Mabrouk, K. (2021) Tailoring the Biodegradability and Bioactivity of Green-Electrospun Polycaprolactone Fibers by Incorporation of Bioactive Glass Nanoparticles for Guided Bone Regeneration. *European Polymer Journal*, **161**, Article 110841. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110841>
- [64] Kheiri, L., Golestaneh, A., Mehdikhani, M., Razavi, S.M. and Etemadi, N. (2025) Histological Evaluation of Subcutaneous Tissue Reactions to a Novel Bilayer Polycaprolactone/Silk Fibroin/Strontium Carbonate Nanofibrous Membrane for Guided Bone Regeneration: A Study in Rabbits. *Clinical and Experimental Dental Research*, **11**, e70140. <https://doi.org/10.1002/cre2.70140>

-
- [65] Baek, K.H., Lee, W.Y., Oh, K.W., Tae, H.J., Lee, J.M., Lee, E.J., *et al.* (2005) The Effect of Simvastatin on the Proliferation and Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells. *Journal of Korean Medical Science*, **20**, Article 438. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.3.438>
- [66] Xie, Z., Wu, Y., Lin, Y., Su, J., Yu, H., Lei, Y., *et al.* (2025) Alendronate-Functionalized Polycaprolactone/Gelatin Electrospun Fibrous Membranes for Enhanced Osteogenesis and Antiosteoclastogenesis in Bone Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **17**, 37523-37538. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c05190>
- [67] Kim, M.J., Park, J., Seok, J.M., Jung, J., Hwang, T.S., Lee, H., *et al.* (2024) Bmp-2-Immobilized PCL 3D Printing Scaffold with a Leaf-Stacked Structure as a Physically and Biologically Activated Bone Graft. *Biofabrication*, **16**, Article 025014. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ad2537>
- [68] Oh, S.H., Byun, J., Chun, S.Y., Jang, Y. and Lee, J.H. (2021) Plasmid DNA-Loaded Asymmetrically Porous Membrane for Guided Bone Regeneration. *Journal of Materials Science & Technology*, **63**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2020.03.015>
- [69] Mirzaeei, S., Mansurian, M., Asare-Addo, K. and Nokhodchi, A. (2021) Metronidazole- and Amoxicillin-Loaded PLGA and PCL Nanofibers as Potential Drug Delivery Systems for the Treatment of Periodontitis: *In Vitro* and *in Vivo* Evaluations. *Biomedicines*, **9**, Article 975. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080975>
- [70] Yang, D., Xu, Z., Huang, D., Luo, Q., Zhang, C., Guo, J., *et al.* (2025) Immunomodulatory Multifunctional Janus Collagen-Based Membrane for Advanced Bone Regeneration. *Nature Communications*, **16**, Article No. 4264. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59651-z>
- [71] Xuan, Y., Li, L., Zhang, C., Zhang, M., Cao, J. and Zhang, Z. (2023) The 3D-Printed Ordered Bredigite Scaffold Promotes Pro-Healing of Critical-Sized Bone Defects by Regulating Macrophage Polarization. *International Journal of Nanomedicine*, **18**, 917-932. <https://doi.org/10.2147/ijn.s393080>
- [72] Han, L., Huang, J., Zhang, Z., Feng, G., Zheng, Y., Zhu, Y., *et al.* (2025) Restoration of Periodontitis-Induced Bone Defects with Multifunctional Barrier Membranes by Alleviating Oxidative Stress and Remodelling Macrophage Metabolism. *Chemical Engineering Journal*, **523**, Article No. 168205. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.168205>