

组织工程支架在口腔颌面软组织缺损重建中的应用

罗睿 范亚茹 刘涵 张彤媚 李瑞欣 刘浩

摘要 口腔颌面部外伤、肿瘤等常造成口腔颌面部软组织缺损,目前传统的修复方法仍以自体组织移植为主。近年来,组织工程的兴起为口腔颌面软组织缺损的修复提供了新的选择。组织工程的3个基本要素为种子细胞、支架、生长因子,其中支架在组织工程领域内应用最为广泛。本文总结归纳目前国内外常用于口腔颌面软组织缺损修复的组织工程支架材料及其应用现状,以期对相关研究的设计与临床应用提供参考。

关键词 组织工程 支架 生物材料

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.10.005

口腔颌面部的恶性肿瘤、黏膜疾病等常遗留颌面软组织缺损,严重影响患者预后及生存质量。目前临床公认口腔颌面软组织缺损修复的“金标准”仍为自体组织移植如游离皮片移植、皮瓣移植等,传统修复方法虽有着组织易于成活、无排斥反应等优势,但相应的不足也难以克服,如采用皮瓣修复时需开辟第二术区;移植组织多年后仍保留上皮角化、毛发生长等特征,严重影响患者生活质量。

近年来,组织工程在口腔颌面部重建中的应用受到了学者的广泛关注。组织工程最早由 Langer 和 Vacanti 于 20 世纪 80 年代末提出并在《Science》杂志阐述相关理念,旨在通过开发恢复、维持或改善组织功能的生物替代品来修复缺损组织,重建生理功能^[1]。种子细胞、支架、生长因子为组织工程的3个基本要素,其中多孔支架在组织工程领域内应用最为广泛,在口腔颌面软组织缺损修复方面也取得了长足发展^[2,3]。由于各种生物材料的更新迭代较快,本文立足于目前口腔颌面软组织缺损修复中常用的组织工程支架材料及其应用新进展,讨论各类材料的应用特点,以期对相关研究及临床应用提供参考和依据(表1)。

一、天然生物支架材料

1. 丝素蛋白:丝素蛋白是由各种产丝节肢类动物产生的天然聚合物,其中从蚕丝中分离出的丝素蛋白

是最具有代表性的一种^[4]。丝素蛋白具有良好的生物降解性和生物可吸收性,可被多种酶降解,降解产物以氨基酸、多肽为主,易于被人体吸收且不会引起免疫反应^[5,6]。与常见天然材料比较,天然丝素蛋白纤维力学性能良好,其极限强度、韧性甚至高于部分合成纤维如芳纶、碳纤维等^[7-9]。

目前丝素蛋白在四肢软组织缺损修复中已有诸多研究,在颌面软组织缺损修复方面的应用仍需大量实验加以论证。王忠朝等^[10]尝试利用丝素蛋白支架修复大鼠颊黏膜全层缺损,结果表明,丝素蛋白支架能加速缺损区域上皮化并减轻瘢痕挛缩。Zhu 等^[11]通过添加甘油以调节丝素蛋白支架的机械强度,实验证实所制备的多孔支架力学性能与兔口腔黏膜、皮肤相匹配,对兔口腔黏膜上皮及皮肤上皮缺损具有良好的修复作用。目前对于丝素蛋白的研究仍处于基础实验阶段,为加快推动丝素蛋白的临床应用,除对其结构与性质进行探究外,还应进一步优化丝素蛋白的提取与加工工艺,从而制备出性质更稳定、性能更优越的生物材料。

2. 胶原蛋白:胶原蛋白是细胞外基质中含量最丰富的蛋白质,具有良好的生物降解性、低抗原性和亲水性,易于被人体吸收,已有研究证明胶原蛋白的微观结构会影响细胞的黏附、增殖、迁移,并可诱导细胞分化并维持某些细胞的分化表型^[12]。与其他常见的天然生物材料比较,胶原蛋白的热稳定性与力学性能较差,因此常与其他材料相结合或采用不同交联方法以优化其性能。

胶原蛋白是目前在口腔颌面软组织缺损修复领域应用较多的组织工程支架材料。Sakulpapong 等^[13]通过静电纺丝技术制备胶原蛋白支架并将其与

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11972198);天津市重大疾病防治科技重大专项项目(19ZXDBSY00070)

作者单位:300041 天津市口腔医院、南开大学口腔医院、天津市口腔功能重建重点实验室(罗睿、范亚茹、刘涵、张彤媚、李瑞欣、刘浩);300110 天津,南开大学医学院(罗睿、刘涵)

通信作者:李瑞欣,电子信箱:liminxin@163.com;刘浩,电子信箱:kqlh2013@163.com

表 1 组织工程支架在口腔颌面软组织缺损中的应用研究

支架材料种类	第一作者	文献类型	颌面软组织缺损模型	应用优势	存在不足
丝素蛋白	王忠朝 ^[10]	动物实验 (SD大鼠)	单侧颊黏膜全层缺损	良好的组织相容性,能加快愈合,减轻瘢痕挛缩	临床应用仍有待于进一步探究
丝素蛋白	Zhu ^[11]	动物实验 (新西兰白兔)	双侧颊黏膜全层缺损	机械性能佳,缩短角化时间,炎症细胞少	丝素蛋白提取工艺仍有待于进一步优化
胶原蛋白	Sakulpaptong ^[13]	细胞实验	无	与支架共同培养的成纤维细胞、细胞外间质与正常组织一致	缺损重建性能有待于进一步研究
胶原蛋白	Suzuki ^[14]	细胞实验	无	机械性能佳,上皮层成功重建	缺损重建性能有待于进一步研究
人羊膜	Keerthi ^[17]	临床试验	右侧下颌中切牙及侧切牙前庭沟处骨膜缺损	低排斥、创面愈合快、减少术区瘢痕形成、价格低廉	需严格筛选材料来源,采集与储存技术复杂
人羊膜	Liu ^[18]	动物实验 (新西兰白兔)	单侧颊黏膜全层缺损	促进成纤维细胞增殖,加快黏膜缺损区域血管化及胶原蛋白分泌	剥离技术复杂
人羊膜	Li ^[19]	动物实验 (SD大鼠)	上颌黏膜全层缺损	力学性能良好,能耐受口腔中的潮湿环境与多种酶降解反应	临床应用仍有待于进一步探究
脱细胞真皮基质	居国平 ^[21]	临床试验	鳞癌患者术后黏膜缺损	组织相容性好,成活后柔软有弹性,色泽良好	存在一定程度的收缩,对开闭口等功能造成一定影响
脱细胞真皮基质	Liu ^[22]	细胞实验	无	与支架共同培养的成纤维细胞生长良好,组织修复相关基因蛋白大量表达	缺损重建性能有待于进一步研究
聚乳酸	Orzechowska ^[25]	临床试验	口外瘻管或窦道	缓慢降解,可避免在修复过程中由于支架降解过快造成支撑力丧失组织塌陷	对放射性治疗患者黏膜缺损修复效果较差,具体机制仍有待于进一步探讨
聚癸二酸甘油酯	Samourides ^[26]	细胞实验	无	机械性能与天然口腔黏膜相似,似上皮结构形成	缺损重建性能有待于进一步研究
聚己酸丙酯	Ballestas ^[27]	动物实验 (C57小鼠)	上颌黏膜全层缺损	力学性能与黏膜缺损区域相匹配,能促进角质细胞的增殖与迁移	促黏膜缺损重建的细胞机制仍有待于探究
纳米纤维素素蛋白	韩永洁 ^[28]	动物实验 (SD大鼠)	单侧颊黏膜全层缺损	修复效果与脱细胞真皮基质相当,来源广泛	临床应用仍有待于进一步探究
纳米纤维生物玻璃	Elshazly ^[29]	动物实验 (新西兰白兔)	上颌黏膜缺损	未见明显炎症反应,组织相容性佳	临床应用仍有待于进一步探究
胶原蛋白/丝素蛋白/吡啶菁绿	Fan ^[30]	动物实验 (裸鼠/SD大鼠)	单侧颊黏膜缺损	生物相容性佳,兼具光热抗肿瘤与促进缺损修复两种功能	需构建更合理的动物模型以验证支架性能

人牙龈成纤维细胞、角质形成细胞共同培养,结果表明,附着在支架上的细胞表型、细胞外间质的组成、结构等与正常牙龈组织基本一致,且该支架与脱细胞真皮基质相比制备方法简便,成本低廉。Suzuki 等^[14]以自罗非鱼鳞片提取的胶原蛋白为原材料制作支架,经乙二醇缩水甘油醚交联后,采用微机电系统制造工艺及软光刻技术将超微结构拓印到胶原蛋白支架上,以模拟人口腔黏膜的基膜结构,尝试开发一种更具仿生性的组织工程口腔黏膜。结果表明该支架经过交联后,弹性模量从 29. 10kPa 提升至 48. 65kPa,其机械性能虽欠佳,但各组支架表面仍成功再生出层次分

明的上皮层,上皮网状结构发达,对保存和重建上皮组织的完整性具有重要意义。随着近年来各类交联改性技术的不断发展及制备技术的不断革新,胶原蛋白的机械性能和热稳定性有望进一步优化,在颌面软组织缺损修复领域具有良好的应用前景。

3. 人羊膜:也称羊膜,主要由与羊水直接接触的上皮层、基膜、致密层、羊膜间充质基质细胞层和与绒毛膜相连的海绵层组成^[15]。人羊膜中含有许多种调节因子,其含有的免疫抑制因子 HLA - G、Fas 配体等赋予了羊膜独特的免疫豁免性质,可显著降低植入后的免疫排斥反应。羊膜间充质干细胞可产生多种生

长因子如表皮生长因子、角质形成细胞生长因子等,可促进多种细胞的增殖分化和黏附^[16]。

人羊膜在口腔颌面软组织缺损修复方面的研究较多。Keerthi 等^[17]尝试采用羊膜支架来促进患者前庭沟成形术后的创口恢复,结果表明术后 3 周羊膜即被完全吸收,移植区可见新生组织,患者未诉明显疼痛及不适。Liu 等^[18]通过构建基于人羊膜的仿生支架以修复新西兰白兔口腔黏膜缺损,结果证明该仿生支架能有效促进成纤维细胞的增殖分化和黏膜缺损区血管的生成,从而加快黏膜缺损区域的重建修复。Li 等^[19]将合成聚合物与人羊膜支架相结合,以修复 SD 大鼠上颌缺损,研究表明该支架具有良好的机械性能,同时能够有效促进上颌缺损区的软组织修复,可长期暴露于口腔中而不被酶降解。随着对人羊膜更深入的研究,有望推动其临床转化,尽早投入临床应用。

4. 脱细胞真皮基质:脱细胞真皮基质是指采用酶消法、超声法等理化方法去除表皮层和真皮层中的所有细胞成分,并保留正常细胞外基质、基膜结构而形成的一种天然生物材料,主要包括异种脱细胞真皮基质和异体脱细胞真皮基质^[20]。脱细胞真皮基质具有良好的细胞亲和性,可促进多种细胞的定植与分化。

脱细胞真皮基质最早应用于皮肤烧伤的整形修复,近年来随着相关研究的深入,在口腔颌面软组织缺损修复中的应用亦逐渐增多。居国平等^[21]尝试采用脱细胞真皮基质促进口腔癌术后患者黏膜缺损的修复重建,结果表明所有患者均未出现植入物脱落和术后排斥反应,植入材料全部成活。术后 3 个月随访发现脱细胞真皮基质与周围组织愈合佳,颜色粉红、平滑、有弹性,患者感觉良好。Liu 等^[22]以脱细胞真皮基质为主体,构建脱细胞真皮基质/明胶/海藻酸钠复合支架,实验结果表明与单一脱细胞真皮基质支架比较,该复合支架的机械性能显著提升。同时该复合支架具有优异的生物相容性,成纤维细胞在该复合支架上完全伸展,呈纺锤体形态,与组织修复相关的基因和蛋白均显著高于对照组,表明该支架具有应用于口腔颌面软组织缺损修复的潜力。作为一种已商品化的修复材料,脱细胞真皮基质可与其他支架材料相结合,为口腔颌面软组织重建方式提供新的选择。

二、合成高分子材料

近年来,合成高分子材料在组织工程中的应用愈加成熟。与天然生物材料不同的是,合成高分子材料可根据不同的需要进行定制,不同来源的原料和不同

制备方法均会影响合成高分子材料孔径大小、降解率和交联率等。支架表面结构的角度、孔隙率和孔径对细胞生长黏附和血管生成非常重要,并显著影响支架引导组织修复能力。增加孔隙率可以促进细胞在支架内的渗透和迁移以及毛细血管的形成,从而更有利于细胞的迁移和分化,然而,随着孔隙率的增加,支架的抗压强度呈指数下降,在反复的小应力刺激下,支架更容易破裂,支架角度与孔径大小则影响营养物质的运输、氧气的扩散和新陈代谢废物的排放^[23, 24]。

目前常用于口腔颌面软组织缺损修复的合成高分子材料有聚乳酸、聚氨酯、聚己内酯等。Orzechowska 等^[25]将口腔黏膜角质形成细胞接种在聚乳酸支架上,结果显示细胞在聚乳酸支架上生长良好,呈复层生长,植入口外瘘患者面部 1 个月,面部皮肤缺损完全愈合,长期追踪随访未发现明显免疫排斥及感染迹象。Samourides 等^[26]通过冷冻干燥技术制备出可作为口腔黏膜移植替代物的聚癸二酸甘油酯支架,结果表明该支架的弹性模量与天然口腔黏膜相似。成纤维细胞与支架共同培养后可见明显的多层上皮结构形成,且胶原蛋白生成量显著高于对照组。Ballestas 等^[27]采用静电纺丝技术制备出负载免疫调节药物的聚己酸丙酯支架,而后将其植入至小鼠硬腭黏膜缺损中,结果表明该支架机械性能优良,与硬腭黏膜力学性能相匹配,同时可促进角质细胞的形成和迁移,黏膜缺损修复后亦未见支架暴露。尽管合成高分子材料机械性能良好且定制性佳,但此类材料的不足之处也较突出,如合成高分子材料生物活性较低将导致植入后有免疫排斥的风险,且其降解副产物可能具有细胞毒性或可降低局部 pH 值,可导致细胞和组织坏死,采用适当的制造工艺或与其他材料相结合等方式以弥补合成类高分子材料的缺陷将是今后组织工程研究的热点之一。

三、纳米材料

近年来,纳米材料由于其优良的生物相容性、可控的制备方法以及独特的物理、化学和生物特性,日益受到研究者的重视,在组织工程领域中的应用前景也逐渐备受期待。纳米材料是指一类至少在纳米尺度上具有一个维度的材料,根据来源不同可分为金属纳米材料、半导体纳米材料、陶瓷纳米材料等^[27]。纳米材料在组织工程中的研究多集中于各类骨缺损的修复,在口腔颌面软组织缺损修复中的应用较少见。韩永洁等^[28]分别比较了纳米纤维丝素蛋白、异种脱细胞基质、同种脱细胞基质对大鼠口腔黏膜全层缺损

的修复效果,结果表明各组材料植入后,组织切片中成纤维细胞密度、各时间点创面大小比较,差异无统计学意义,3 种材料促进创面愈合的速率相当。Elshazly 等^[29]将制备的生物玻璃纳米纤维植入至新西兰白兔上颌黏膜缺损内,研究结果表明,该纳米纤维植入后未见明显炎性反应如红肿、溢脓等,相关细胞活性及成血管蛋白表达均显著上调,1 周后创面完全闭合。单一应用纳米材料在口腔颌面软组织缺损修复方面的相关报道较少,其性质与结构仍有待于大量的研究予以论证。

四、复合支架材料

天然生物材料往往具有优越的生物相容性和生物降解性,但机械性能不佳、成本高限制了应用范围。而合成高分子材料虽机械性能优良且可定制,但降解过程中副产物的安全性仍有待于商榷。此外,临床接诊的口腔颌面软组织缺损患者成因复杂,表现亦多种多样。如口腔鳞癌术后患者除有软组织缺损外,还可能伴有肿瘤细胞残留。传统的组织工程支架材料仅能恢复组织缺损,对可能导致复发的残余肿瘤细胞却无能为力。因此,为更好地修复口腔颌面软组织缺损,迫切需要将不同的生物材料整合,使制备的支架既具有天然生物材料优良的组织相容性与适当的降解能力,又能对支架自身的结构与功能进行调整以满足不同应用环境的需要。

Fan 等^[30]将传统组织工程支架材料与光热材料相结合,采用低温 3D 打印技术与冷冻干燥技术制备出胶原蛋白/丝素蛋白/吡啶菁绿复合支架,使支架兼具光热抗肿瘤与促进缺损修复两种功能。体内外实验结果证实,该复合支架能有效杀灭口腔鳞癌细胞,同时为小鼠颊黏膜成纤维细胞提供合适的附着位点,并加快颊黏膜缺损的修复愈合。复合型支架并不只是各类材料的单纯混合,而应是各种组织工程支架材料间或与其他功能材料合理配伍、取长补短。相比于单一生物材料支架,复合生物材料支架可兼具多种生物活性和性能,在口腔黏膜缺损修复领域具有可观的应用前景。

五、展 望

完整的口腔颌面软组织如面部皮肤、黏膜等不仅可避免有害微生物及其毒性产物进入机体,亦为机体重要的感受、温度调节与分泌器官。口腔颌面软组织缺损的患者除影响面貌美观外,其正常生理功能往往亦受到极大的限制。口腔颌面软组织缺损诱因复杂、形状多变,传统组织工程支架材料仅能用于单纯组织

缺损的修复,对于伴细菌感染或肿瘤细胞残余等复杂组织缺损无能为力。因此,组织工程支架除选用常见的生物材料外,亦应考虑与其他功能材料相结合,使得组织工程支架兼具促进组织重建、抗菌与抗肿瘤等多种性能。同时,组织工程支架组分的选择除考虑各类材料的结构和性质外,还应考虑缺损部位的结构特点及生物力学特点,以防出现应力屏蔽导致植入失败。总之,复合组织工程支架将使得各种材料支架优势互补,且重建的口腔颌面软组织可伴随终身,故有别于传统的组织工程支架,可用于口腔颌面软组织缺损修复的多功能复合组织工程支架将是临床上有前景的研究方向之一,更是未来研究的趋势所在。

参考文献

- 1 Langer R, Vacanti J. Tissue engineering [J]. *Science*, 1993, 260 (5110): 920 - 926
- 2 Cao L, Su H, Si M, *et al*. Tissue engineering in stomatology: a review of potential approaches for oral disease treatments[J]. *Front Bioeng Biotech*, 2021, 9: 662418
- 3 Liu X, Dou G, Li Z, *et al*. Hybrid biomaterial initiates refractory wound healing via inducing transiently heightened inflammatory responses[J]. *Adv Sci*, 2022, 2022: 2105650
- 4 Zheng HY, Zuo B. Functional silk fibroin hydrogels: preparation, properties and applications[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9: 1238 - 1258
- 5 Gholipourmalekabadi M, Sapru S, Samadikuchaksaraei A, *et al*. Silk fibroin for skin injury repair: where do things stand? [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 153: 28 - 53
- 6 Farokhi M, Mottaghtalab F, Rui LR, *et al*. Functionalized silk fibroin nanofiber as drug carriers: advantages and challenges[J]. *J Control Release*, 2020, 321 (2009): 324 - 347
- 7 Bakhshayesh A, Asadi N, Alihemmati A, *et al*. An overview of advanced biocompatible and biomimetic materials for creation of replacement structures in the musculoskeletal systems: focusing on cartilage tissue engineering[J]. *J Biol Eng*, 2019, 13(1): 1 - 21
- 8 Blamires SJ, Spicer PT, Flanagan PJ. Spider silk biomimetics programs to inform the development of new wearable technologies[J]. *Front Mater*, 2020, 7: 2296 - 8016
- 9 赵思雨, 李跃中, 张文元. 蚕丝组织工程支架重建前交叉韧带的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(8): 166 - 169
- 10 王忠朝, 范丽苑, 蔡伟, 等. 丝素蛋白支架修复颊黏膜缺损[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(12): 1738 - 1744
- 11 Zhu H, Qian C, Xiao W, *et al*. Performance of a porous composite scaffold containing silk fibroin: applied research repair on oral jaw epithelial defects[J]. *Materials Express*, 2020, 10(4): 490 - 502
- 12 Bian T, Pang N, Xing H. Preparation and antibacterial evaluation of a beta - tricalcium phosphate/collagen nanofiber biomimetic composite scaffold[J]. *Mater Chem Phys*, 2021, 273: 125059
- 13 Sakulpapong W, Clairmonte IA, Blackstone BN, *et al*. 3D engineered human gingiva fabricated with electrospun collagen scaffolds

provides a platform for in vitro analysis of gingival seal to abutment materials[J]. PLoS One, 2022, 17(2): e0263083

- 14 Suzuki A, Kodama Y, Miwa K, *et al.* Manufacturing micropatterned collagen scaffolds with chemical – crosslinking for development of biomimetic tissue – engineered oral mucosa [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 1 – 14
- 15 Janev A, Ramuta TE, Tratnjek L, *et al.* Detrimental effect of various preparations of the human amniotic membrane homogenate on the 2D and 3D bladder cancer in vitro models[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 690358
- 16 Xia P, Shi Y, Wang X, *et al.* Advances in the application of low – intensity pulsed ultrasound to mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res, 2022, 13(1): 1 – 14
- 17 Keerthi R, Vaibhav N, Raut R. Amniotic membrane as a biological scaffold after vestibuloplasty[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14(1): 383 – 387
- 18 Liu M, Lin L, Shao M, *et al.* Decellularized human amniotic particles reinforced with GelMA assist wound healing of the oral mucosa in vivo[J]. Materials Express, 2021, 11(7): 1092 – 1100
- 19 Li W, Fu Y, Jiang B, *et al.* Polymer – integrated amnion scaffold significantly improves cleft palate repair[J]. Acta Biomaterialia, 2019, 92: 104 – 114
- 20 黄成, 罗旭松. 脱细胞真皮基质在组织工程与再生医学中的应用[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16(1): 65 – 66
- 21 居国平, 侯德强, 赵健. 异种脱细胞真皮基质修复膜在口腔黏膜浅层缺损修复中的临床应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(23): 1920 – 1921
- 22 Liu P, Li Q, Yang Q, *et al.* Three – dimensional cell printing of gin-

gival fibroblast/acellular dermal matrix/gelatin – sodium alginate scaffolds and their biocompatibility evaluation in vitro [J]. RSC Advances, 2020, 10(27): 15926 – 15935

- 23 Bružauskaitė I, Bironaitė D, Bagdonas E, *et al.* Scaffolds and cells for tissue regeneration: different scaffold pore sizes—different cell effects[J]. Cytotechnology, 2016, 68(3): 355 – 369
- 24 唐靓, 杨亚冬, 李跃中, 等. 3D 生物打印在组织工程的研究及应用[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(7): 8 – 12
- 25 Orzechowska – Wylęgała B, Dobrowolski D, Puzzolo D, *et al.* Use of autologous epithelium transplantation on various scaffolds to cover tissue loss in oral cavity: long – term observation[J]. J Appl Biomater Funct Mater, 2017, 15(1): 25 – 30
- 26 Samourides A. Multilayer poly (glycerol sebacate urethane) scaffold with biomimetic properties for oral mucosa tissue engineering [D]. Sheffield: University of Sheffield, 2019
- 27 Ballestas SA, Turner TC, Kamalakara A, *et al.* Improving hard palate wound healing using immune modulatory autotherapies[J]. Acta biomaterialia, 2019, 91: 209 – 219
- 28 韩永洁, 刘世杰, 邓露. 三种不同材料修复大鼠口腔黏膜缺损创面的对比实验研究[J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1209 – 1214
- 29 Elshazly N, Khalil A, Saad M, *et al.* Efficacy of bioactive glass nanofibers tested for oral mucosal regeneration in rabbits with induced diabetes[J]. Materials, 2020, 13(11): 2603
- 30 Fan Y, Li F, Zou H, *et al.* Photothermal effect of indocyanine green modified scaffold inhibits oral squamous cell carcinoma and promotes wound healing[J]. Biomaterials Advances, 2022, 21(4): 212811

(收稿日期: 2022 – 09 – 21)

(修回日期: 2022 – 10 – 08)

(上接第 5 页)

- 14 Skalic M, Jimenez J, Sabbadin D, *et al.* Shape – based generative modeling for de novo drug design[J]. J Chem Inf Model, 2019, 59(3): 1205 – 1214
- 15 Kotsias PC, Arús – Pous J, Chen HM, *et al.* Direct steering of de novo molecular generation using descriptor – conditional recurrent neural networks (cRNNs) [J]. Nat Mach Intell, 2020, 2(5): 254 – 265
- 16 Brown N, Fiscato M, Segler MHS, *et al.* GuacaMol: benchmarking models for de novo molecular design[J]. J Chem Inf Model, 2019, 59(3): 1096 – 1108
- 17 Riniker S, Wang SZ, Bleiziffer P, *et al.* Machine learning with and for molecular dynamics simulations [J]. CHIMIA, 2020, 73(12): 1024 – 1027
- 18 Coley CW, Barzilay R, Green WH, *et al.* Convolutional embedding of attributed molecular graphs for physical property prediction [J]. J Chem Inf Model, 2017, 57(8): 1757 – 1772
- 19 Dixon SL, Duan JX, Smith E, *et al.* AutoQSAR: an automated machine learning tool for best – practice quantitative structure – activity relationship modeling[J]. Future Med Chem, 2016, 8(15): 1825 – 1839
- 20 Broccatelli F, Salphati L, Plise E, *et al.* Predicting passive permeability of drug – like molecules from chemical structure: where are we?

[J]. Mol Pharmaceutics, 2016, 13(12): 4199 – 4208

- 21 Shin M, Jang D, Nam H, *et al.* Predicting the absorption potential of chemical compounds through a deep learning approach [J]. IEEE/ACM Trans. Comput Biol Bioinf, 2018, 15(2): 432 – 440
- 22 Sun LX, Yang HB, Li J, *et al.* In silico prediction of compounds binding to human plasma proteins by QSAR models[J]. Chem Med Chem, 2018, 13(6): 572 – 581
- 23 Hughes TB, Miller GP, Swamidass SJ. Modeling epoxidation of drug – like molecules with a deep machine learning network[J]. ACS Cent Sci, 2015, 1(4): 168 – 180
- 24 Lombardo F, Jing Y. In silico prediction of volume of distribution in humans. Extensive data set and the exploration of linear and nonlinear methods Coupled with molecular interaction fields descriptors [J]. J Chem Inf Model, 2016, 56(10): 2042 – 2052
- 25 Walters WP, Murcko M. Assessing the impact of generative AI on medicinal chemistry[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(2): 143 – 145
- 26 Walters WP, Barzilay R. Critical assessment of ai in drug discovery [J]. Expert Opin Drug Discov, 2021, 16(9): 937 – 947
- 27 Korkmaz S. Deep learning – based imbalanced data classification for drug discovery[J]. J Chem Inf Model, 2020, 60(9): 4180 – 4190

(收稿日期: 2023 – 07 – 05)

(修回日期: 2023 – 08 – 11)