

• 综述 •

3D 打印技术在医疗领域的研究进展

孙铁锋¹ 高志惠² 王平^{1,3} 李刚³

(1 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 2 曲阜中医药学校; 3 精密测试技术及仪器国家重点实验室)

[摘要] 3D 打印技术前景广阔,在医疗领域大有可为。3D 打印技术涵盖多门学科,其高科技特性及涉及的生命科学领域为今后研究的热点,最终对未来医疗领域带来革新。本文从 3D 打印技术的原理与分类、3D 打印在医疗方面的应用、3D 打印研究的瓶颈及研究前景 3 个方面进行综述。

[关键词] 3D 打印; 支架; 模型; 结构; 组织工程; 综述

[中图分类号] R-39

[文献标志码] A

3D 打印(Three Dimensional Printing),即快速成型技术。是一种计算机控制,基于数字模型文件,通过计算机辅助设计或断层扫描数据,按照逐层叠加的原理,通过打印材料构建出三维立体精细的模型^[1-4]。近年来,随着各个行业对精密度的要求越来越高,3D 打印技术也随之飞速发展,成为当前研究的热点。3D 打印具有成本低、速度快、精度高的优点,在航空航天、工业设计、生物医学等领域得到了广泛的应用^[5]。在传统医药行业市场中,工厂批量生产的生物材料不能满足病人需求,新生 3D 打印技术具有个性化、小批量和高精度等优势,可以解决健康产业个性化需求与生产规模之间的矛盾。目前,3D 个性打印已在牙科、骨科等领域得到应用。本文主要从 3D 打印技术的原理与分类、3D 打印在医疗方面的应用、3D 打印研究的瓶颈及研究前景 3 个方面进行综述。

1 3D 打印技术的原理与分类

1.1 光固化立体印刷(SLA)

简称光造型术,是目前最广泛的 3D 打印工艺。通过液体光敏聚合物经紫外照射处理来描绘物体,从而达到建模的目的。在光固化材料中低聚物是最基础的材料,包括聚富马酸二羟丙酯(PPF)、脂肪族聚酯、聚碳酸酯以及蛋白质、多糖等天然高分子。为了降低系统的黏度,避免由于喷嘴的高黏度导致堵塞,需要在反应体系中加入双键的小分子溶剂,即稀

释剂。稀释剂可以参与整个固化反应,在光敏树脂体系中十分重要。SLA 具有成型速度快、精度高的特点,但也存在制作成本较高、清洗杂质时可能会影响原形状等缺点^[6]。王权^[7]选用 SLA 技术制备 al-ginate/hydroxyapatite 水凝胶活性支架,并复合 At-strin 蛋白,检测活性支架性能和骨修复能力,结果发现支架性能优异,并且对骨有很好的促修复作用。

1.2 熔融沉积成型(FDM)^[8]

也被称为熔融堆积法。选用热熔喷头,将半流动状态的材料在指定的位置凝集,逐层堆积后形成器件。该工艺主要选用热塑性材料,包括石蜡、塑料、尼龙丝和低熔点金属、陶瓷等。FDM 工艺的关键是保持半流体材料熔点温度(约高于熔点 1 ℃)。每一层的厚度是由挤出丝的直径所决定的,通常是 0.25~0.50 mm。FDM 材料利用率高,工艺简单,但精度低^[9]。该方法适用于制备中小型规模(中等复杂度)零件,不适合制造大型零件。KARASHI-MA 等^[10]通过混合不同浓度的磷灰石以及聚乳酸(PLA),采用 FDM 打印该复合支架,研究支架的生物活性。实验表明,通过使用 3D 打印 PLA 复合材料,磷灰石质量分数为 0.0184,该复合材料具有较高的生物活性和生物降解性,作为植入物前景良好。韩永杰等^[11]以聚己内酯(PCL)为原料利用 FDM 制备无孔隙及孔径 300、500 μm 3 种 PCL 支架,并检测其生物相容性,探讨其作为组织工程骨支架的潜力。MTT 法检测结果表明,支架在 1、2、3 d 均可促进细胞生长,无细胞毒性,用快速成型技术制备的聚合物具有较高的孔隙率,良好的生物相容性,具有制作骨组织工程支架的潜力。

1.3 选择性激光烧结(SLS)^[12]

SLS 法,即利用红外激光束烧结粉末。具有加工速度快的优点,但是成型产品表面较粗糙,处理过

[收稿日期] 2018-03-07; **[修订日期]** 2018-04-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273776);山东省科技发展计划项目(2014GSF118026);山东省自然科学基金资助项目(ZR2015HM061);济南市科技明星计划项目(20120142);山东省重点研发计划项目(2015GSF119014;2016GSF202042);泰山学者岗位项目(ts201511074)

[通讯作者] 王平, Email: wangpingjinan@163.com

程中会产生粉尘或毒气,高温也会造成一部分材料变性或降解。郭凌云等^[13]应用 SLS 法构建 3D 支架,以羟基磷灰石(HA)和 PCL 为原材料,运用 SLS 法制备纯 PCL 支架和含 HA 质量分数为 0.05、0.10 的 HA/PCL 复合支架。结果显示,支架的三维多孔结构彼此相连接,随着 HA 含量的增加,抗压强度略有下降,但支架亲水性提高。含质量分数为 0.10 HA 的 PCL 支架表现出良好的细胞相容性。SLS 制备的 HA/PCL 支架,外形可塑性、孔隙结构良好,具有良好的力学性能和细胞相容性,为其制作骨组织支架提供了保证。

2 3D 打印技术在医疗领域的应用

2.1 构建个体化 3D 模型,模拟或指导手术过程

传统手术治疗的医学模式主要是通过 X 射线等影像学检查获得的二维数据,根据医生的经验确定手术方案,不能满足个体化需求。3D 打印可对复杂几何形状物体建模,并与已有的二维数据相结合,得到科学准确的病人病变部位模型,为医生手术治疗提供精准指导。

个体 3D 打印模型的构建对手术治疗有重要的指导作用,使复杂手术更加准确。何泓等^[14]通过对病人盆腔进行 MRI 扫描,获取原始图像后构建病人腹腔内脏器的 3D 模型。术前根据 3D 模型演练,决定采用经后路子宫切除术,从而保证了手术过程的顺利进行,精确完整地切除子宫。后又尝试将此技术应用于个体化的胎盘植入手术中。

王栋等^[15]通过 3D 打印技术处理 5 例典型的颈椎 CT 图像,用来构建骨骼三维立体模型,并应用于骨科规培时的临床教学和手术指导。该模型不仅可以使学生亲自参与实验,而且在临床上可以为医生提前确定手术方案、模拟手术过程、熟练手术操作及预计手术结果。3D 模型有助于加深对人体解剖学的理解,达到精准手术要求,提高临床工作兴趣,对临床教学以及手术指导有重要意义。

2.2 3D 打印人工骨支架

骨组织主要由羟基磷灰石和胶原组成,成分简单,构建骨组织工程得到了广泛关注,并取得飞速发展。传统的支架技术,不能在微观上对支架的孔径进行调控,而 3D 打印技术可以模仿天然骨复杂多孔的结构,使构建精细骨组织支架成为了可能。PLA 是从植物资源(如玉米)所提取出的淀粉原料制成,具有良好的生物可降解性,可最终生成二氧化碳和水。PLA 还有良好的力学性能,易加工塑形,

在药物控释、内固定、组织工程、人造皮肤等领域都有应用,这是近年来一个研究热点^[16]。HA 是一种与骨的无机成分相近的骨替代材料^[17],因优异的生物相容性和骨传导作用,已广泛作为制作骨组织工程支架的材料。

TANODEKAEW 等^[18]将 PLA 以及 HA 采用 SLA 技术制备成复合支架,并观察细胞增殖和细胞毒性及评估成骨细胞活性,结果表明,在早期的培养中,HA 和孔径大小对支架的生物活性和成骨细胞的分化具有促进作用,从而证明了它们在骨修复中的应用潜力。

李翠笛^[19]采用 3D 打印技术构建钙磷硅基骨修复支架。研究发现,垂直孔为 350 μm 的 MCS/CPC 支架具有适宜的孔隙率、抗压力学强度及细胞相容性,并有利于细胞黏附。负载 rhBMP-2 后,可显著加快新生骨组织形成,植入初期,纤维组织即可在连通孔道中自由生长,在植入约 12 周后,CPC/MCS/CPC 支架、MCS/CPC/rhBMP-2 支架的新生骨面积分别为 7.3%、10.1%、24.3%,MCS/CPC/rhBMP-2 支架新生骨面积明显高于 CPC 和 MCS/CPC 支架,而且该支架材料机械性能良好,是一种理想的骨缺损修复材料。

周焯等^[20]对 8 例下颌骨肿瘤病人,进行 CT 和 MRI 扫描,应用快速成型技术制作肿瘤模型和修复块模型,通过三维重建,术前明确了肿瘤位置,术中引导骨肿瘤截骨,术后对手术效果进行评价。结果显示,8 例病人无局部复发,无感染、松动、断裂等并发症发生,避免了肿瘤边界切除不准确及术后病理性骨折等并发症发生。

金光辉等^[21]用 SLS 技术构建纳米 HA/PCL 人工骨支架,观察修复兔桡骨大段骨缺损效果。研究发现,术后 12 周,复合材料组材料植入区板层骨生成明显,通过 SLS 技术,HA/PCL 人工骨支架具有良好的组织结构和生物相容性,结合种子细胞后能修复骨缺损,降解速率优于纯 PCL 人工骨支架。

2.3 3D 打印人工器官和血管

据统计,我国每年有 150 万的器官移植需求,但是只有 1.5 万人能获得合适的器官。3D 打印技术的日渐成熟为新型器官移植提供了技术保障。相比较传统的人造器官,3D 生物打印制造的器官更容易被人体接受,可降解,并且可以代替损伤的器官。但如何保持组织工程里细胞的活性也是目前器官打印的难点。

刘媛媛等^[22]采用生物 3D 打印和静电纺丝制备

可吸收血管支架,并将成纤维细胞负载到血管支架(CBVS)上,检测其相容性、力学性能和细胞增殖情况。实验表明,细胞可以良好地黏附在支架上,并有助于细胞增殖。

2.4 软骨组织工程方面的应用

软骨组织是由胶原、一部分细胞以及水份组成。由于软骨组织中软骨细胞的代谢活性较低,且无血管分布,所以软骨组织损伤后自我修复能力有限。虽然,目前软骨组织工程仍处在实验阶段,距离有效临床应用尚有距离,但其发展速度和临床应用前景已被广泛关注。

张维杰等^[23]采用双相聚乙二醇/ β -磷酸三钙骨制备软骨复合支架,考察对软骨缺损模型的修复情况。结果显示,复合支架组术后软骨明显修复,未见明显免疫排斥反应及感染等并发症。徐奕昊^[24]通过 3D 打印技术构建鼻翼软骨,并将软骨细胞 PGA/PLA 支架体外培养后,植入裸鼠皮下,发现体内培养 8 周后的软骨形态与人鼻翼软骨无明显差异。初步探讨了应用 3D 打印技术辅助构建鼻翼软骨的可行性,为临床上鼻翼再造手术精细化要求提供了理论基础和技术支持。秦海燕等^[25]选用聚氨酯弹性体为原材料,FDM 打印人耳廓形态多孔支架,通过体内和体外培养,发现支架的孔径大小及支架的弹性与正常耳廓相当,移植于裸鼠体内也可以形成较为成熟的软骨组织。

2.5 活细胞打印技术

3D 打印可以精确控制细胞及细胞外基质的分布,并形成与人体组织或器官类似的三维结构。目前细胞打印技术仅探索性地开展了高通量制备含单细胞胞滴的研究。杭州电子科技大学自主研发出一台生物材料 3D 生物打印机(Regenovo),该机实现了无菌条件下的生物材料和细胞的 3D 生物打印,而且新型的温控单元和打印喷头设计,能够支持从 -5°C 到 260°C 熔融的多种生物材料打印,支持活细胞打印,打印的细胞存活率高达 90%,存活时间最长可达 4 个月^[26]。刘冬生课题组^[27]与英国瓦特大学 Will Shu(舒文森)等合作的 DNA 水凝胶材料已成功应用于活细胞的 3D 生物打印,此凝胶可以通过多层打印实现厘米级结构的构建,有足够好的强度维持其形状,不塌缩也不溶胀,可以被(特定的)DNA 内切酶迅速解离,且可以保持细胞活性。

2.6 制药工程方面的应用

传统药物制成一定剂型,对制剂的有效性、安全性、精密性要求很高,3D 打印技术通过计算机精准

控制剂量、形状,精准控制药物释放达到实现个性化给药,使药物得到更有效的利用。

黄卫东等^[28]以庆大霉素为模型药物,发现在扫描电镜下,与传统方法制备的药物相比较,3D 打印的药物截面微孔更均匀、分布更好;在体外释放方面,也能维持平稳释放浓度,释药特征与所设想的复杂释药行为一致。可以看出 3D 打印成形技术应用与制药工程有着其他技术无法竞争的独特优势。余灯广等^[29]应用 3D 打印技术制备豆腐果苷零级控释片,通过性能分析和体外释药试验,结果控释片中 95.29% 的豆腐果苷在 7 h 内能以零级速率释放,获得所需要的药物缓控释效果,性能符合标准。

3 3D 打印研究的瓶颈及研究前景

大量实验及临床试验结果表明,3D 打印技术在满足个体独特性方面具有其他技术无法竞争的优势。如制备 3D 医学模型进行临床教学以及手术指导;结合种子细胞形成骨科支架材料,修复骨缺损;为新型器官移植提供了技术保障;辅助构建软骨组织,满足临床上软骨再造手术的精细化要求;精确控制细胞及细胞外基质的分布,形成与人体组织或器官类似的三维结构;通过计算机精准控制剂量、形状,精准控制药物释放实现个性化给药;制备符合要求的精密的剂型,使药物得到更有效的利用。

但打印材料的种类依然有限,是阻碍 3D 打印技术的主要瓶颈。目前可用的材料主要有塑料、树脂和金属等,而 3D 打印主要方式是将材料以“墨水”形式打出,并迅速固化。因此“墨水”在具有一般生物材料良好的生物相容性和可降解性的同时,还需考虑打印成型后,仍需保持原有生物活性和力学强度,这极大限制了 3D 打印的适用范围。现有的 3D 打印设备,只能打印中小尺寸物件,并且精密度随着物件的增大而降低。受打印机工作原理的限制,打印生物材料多局限于化学聚合物,并且速度也很慢,不能满足日益增长的需求。从监管部门的角度来看,要求提供质量稳定、标准一致的产品,而 3D 是针对不同病人提供不同产品,与传统监管制度存在冲突。

3D 打印技术涵盖多门学科,其在生命科学领域必将成为未来研究热点,对组织工程、再生医学和医疗科研都将产生革命性的突破。

[参考文献]

[1] GAUVIN R, CHEN YC, LEE J W, et al. Microfabrication of

- complex porous tissue engineering scaffolds using 3D projection stereo lithography[J]. *Biomaterials*, 2012,33(15):3824-3834.
- [2] MURPHY S V, ATALA A. 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014,32(8):773-785.
- [3] FEDOROVICH N E, SCHUURMAN W, WIJNBERG H M, et al. Biofabrication of osteochondral tissue equivalents by printing topologically defined, cell-laden hydrogel scaffolds[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2012,18(1):33-44.
- [4] 梁欣杰. 关于 3D 打印高分子材料研究进展浅析[J]. *当代化工研究*, 2017(9):94-95.
- [5] 冷洋, 许苗军, 李斌. 3D 打印高分子材料的研究进展[J]. *化工新型材料*, 2017,45(12):198-201.
- [6] 许森赫, 王金成, 范丽雯, 等. 国内外 3D 打印在骨科的发展状况[J]. *中国实验诊断学*, 2018,22(2):367-370.
- [7] 王权. 3D 打印海藻酸钠/羟基磷灰石水凝胶复合 Atsttrin 蛋白用于骨缺损修复的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [8] 李刚. 熔融沉积快速成型工艺参数对阶梯效应的影响[J]. *机械工程与自动化*, 2017(6):131-132,135.
- [9] RAMANATH H S, CHUA C K, LEONG K F, et al. Melt flow behaviour of poly-epsilon-caprolactone in fused deposition modelling[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2008,19(7):2541-2550.
- [10] KARASHIMA R, YABUTSUKA T, YAO T. Fabrication of Bioactive Polylactic Acid Composite Formed by 3D Printer[J]. *Key Eng Mater*, 2015(631):160-165.
- [11] 韩永杰, 刘鹏, 车建辉, 等. 快速成型技术构建聚己内酯支架作为骨支架材料的研究[J]. *口腔医学研究*, 2014,30(8):713-716.
- [12] 杨洁, 王庆顺, 关鹤. 选择性激光烧结技术原材料及技术发展研究[J]. *黑龙江科学*, 2017,8(20):30-33.
- [13] 郭凌云, 袁建兵, 夏琰, 等. 选择性激光烧结技术构建 HA/PCL 骨组织工程支架的研究[J]. *口腔材料器械*, 2015,24(5):64-68.
- [14] 何泓, 林琳, 陈娟娟, 等. 3D 打印模型在复杂型胎盘植入患者子宫切除术中的应用价值[J]. *中国实用妇科与产科*, 2014,30(5):366-368.
- [15] 王栋, 赵波, 李锋涛, 等. 上颈椎 3D 打印模型在骨科规范化培训教育中的应用[J]. *中国继续医学教育*, 2015,7(19):23-24.
- [16] 杜娟敏, 赵雄燕, 孙璐, 等. 功能化可降解脂肪族聚酯的研究进展[J]. *塑料*, 2014,43(1):36-40.
- [17] 程瑶, 王铭, 王星星, 等. 仿骨成分多元掺杂羟基磷灰石体外成骨性能研究[J]. *无机材料学报*, 2016,31(12):1341-1346.
- [18] TANODEKAEW S, CHANNASANON S, KAEWKONG P, et al. PLA-HA scaffolds: Preparation and bioactivity[J]. *Procedia Eng*, 2013,59:144-149.
- [19] 李翠笛, 陈芳萍, 王金武, 等. 负载 rhBMP-2 钙磷硅基活性骨修复材料的 3D 打印构建及生物学性能研究[J]. *国际骨科学杂志*, 2015,36(3):187-193.
- [20] 周焯, 马立敏, 周霞, 等. 3D 打印技术在下颌骨肿瘤中的应用[J]. *海南医学*, 2013,24(23):3486-3488.
- [21] 金光辉, 张馨雯, 孙晓飞, 等. 组织工程化纳米羟基磷灰石/聚己内酯人工骨支架修复兔桡骨大段骨缺损的实验研究[J]. *中华损伤与修复*, 2015,10(1):43-49.
- [22] 刘媛媛, 向科, 李瑜, 等. 结合生物 3D 打印和静电纺丝制备复合生物可吸收血管支架用于血管狭窄治疗[J]. *东南大学学报(英文版)*, 2015,31(2):254-258.
- [23] 张维杰, 连苓, 李涤尘, 等. 基于 3-D 打印技术的软骨修复及软骨下骨重建[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2014,8(3):318-324.
- [24] 徐奕昊. 3D 打印技术辅助精细化构建组织工程鼻翼软骨的研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [25] 秦海燕. 聚氨酯人耳廓形态支架快速成型及利用软骨细胞/支架复合体构建耳廓形态软骨[D]. 西安: 第四军医大学, 2008.
- [26] 中国科技网. 我国自主研发出可打印人体细胞的 3D 打印机[J]. *黑龙江科技信息*, 2013,(23):19-19.
- [27] 刘冬生课题组. DNA 水凝胶 3D 打印研究成果被《自然》作为研究亮点报道[N]. *新清华*, 2015-03-20004.
- [28] 黄卫东, 郑启新, 刘先利, 等. 三维打印技术制备植入式药物控释装置及体外释药研究[J]. *中国新药杂志*, 2009,18(20):1989-1994.
- [29] 余灯广, 杨祥良, 王运毓, 等. 三维打印技术制备豆腐果苷零级控释片研究[J]. *中成药*, 2007,29(3):355-359.

(本文编辑 厉建强)

(上接第 176 页)

广西医科大学学报, 2016,33(1):66-70.

- [21] FERNANDES A S, FLÓRIDO A, SARAIVA N, et al. Role of the copper(II) complex Cu [15] pyN5 in intracellular ROS and breast cancer cell motility and invasion[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015,86(4):578-588.
- [22] RIGIRACCILO D C, SCARPELLI A, LAPPANO R, et al. Copper activates HIF-1α/GPER/VEGF signalling in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015,6(33):34158-34177.
- [23] ISHIDA S, ANDREUX P, POITRYAMATE C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2013,110(48):19507-19512.
- [24] PAVELA M, UITTI J, PUKKALA E. Cancer incidence among copper smelting and nickel refining workers in Finland[J]. *Am J Ind Med*, 2017,60(1):87-95.
- [25] WANG Z, HUANG P, JACOBSON O, et al. Biomineralization-Inspired Synthesis of Copper Sulfide-Ferritin Nanocages as Cancer Theranostics[J]. *Acs Nano*, 2016,10(3):3453-3460.
- [26] LIU P, BROWN S, CHANNATHODIYIL P, et al. Reply: Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells[J]. *Brit J of Cancer*, 2013,108(4):993-993.
- [27] FERRARAN. Vascular Endothelial Growth Factor [J]. *Eur J of Cancer*, 2013,32(14):274-276.
- [28] FARHAN M, KHAN H Y, OVES M, et al. Cancer therapy by catechins involves redox cycling of copper ions and generation of reactive oxygen species[J]. *Toxins*, 2016,8(2):37-39.

(本文编辑 耿波 厉建强)