

# 3D 打印技术在生物医学领域的应用

郭文文, 曹慧, 刘静

山东中医药大学, 山东 济南 250355

**关键词:** 3D 打印; 生物医学; 组织工程支架; 缓释药物控制

**中图分类号:** R 318 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)08-1132-03

3D 打印技术作为快速成型技术的重要一员,近年来在机械制造、建筑、医疗、化工等领域发挥着不可忽视的作用。3D 打印摒弃了传统的对原材料进行切割、磨损等方式从而得到目标物体的工艺,转而使用“增材制造”的理念,以离散堆积原理为基础,依托数字模型,将粉末状金属或陶瓷等可黏合材料,通过喷头逐层打印堆积,从而形成目标实体。本文对目前主流的 3D 打印技术做简要概述,重点论述该技术在生物医学领域的应用,具体阐述其在模型制造、个性内置物、组织器官打印和缓释给药装置这四个方面的应用,最后对其发展前景和面临的技术难关加以说明。

## 1 3D 打印技术分类

目前的 3D 打印技术有光固化成型 (Stereolithography)、熔融沉积成型 (Fused Deposition Modeling)、选择性激光烧结 (Selected Laser Sintering)、喷墨成型 (Inkjet Printing)、迭层实体制造 (Laminated Object Manufacturing) 等。

其中光固化成型用喷头根据零件的截面形状,借由紫外光的照射,选择性喷射光敏材料和支撑材料,使其固化成型。缺点是要求原料是光敏材料,在应用于生物医学领域打印时,将光敏材料与医学用打印材料混合时可能影响生物活性。优点是精度高、力学强度高,技术发展最为完善成熟。熔融沉积成型是将丝状热塑性材料通过喷头融化后挤压至工作台上与之前的层面熔融沉积在一起<sup>[1]</sup>进而成型,近年来在制备生物医用高分子材料方面取得了一定进步。选择性激光烧结是用激光器按零件截面信息将粉末加热至融化状态,冷却固化成型<sup>[2]</sup>。由于长时间高温的影响,该技术无法用于制备水凝胶支架。

## 2 3D 打印技术在生物医学领域的应用

3D 打印技术在生物医学领域的应用发展主要集中于仿生模型的制造、骨科植入体制造、组织工程支架、生物体器官打印、口服控释给药、美容整形等方面。

### 2.1 体外仿生模型制造 在临床实践与教学中使用的传统

医学模型生产周期长且不能客观反映患者的个体差异。由 3D 打印技术制造的人体器官模型可以展现出患者器官的具体情况,给医生进行手术策划和病情诊断提供参考,方便医患之间沟通交流。2015 年,江苏省人民医院打印出全国首例 3D 肺部血管和肺气管模型。由于肺部的精确切除非常复杂,医院将一肺癌患者肺部 2 维 CT 图像转换为 3 维动态图像后,又打印出其肺部血管和气管的 3D 实体模型。据此模型进行手术策划,成功完成该项肺部微创切除手术,且将手术时间缩短近半<sup>[3]</sup>。

2.2 个性化植入体制造 3D 打印技术对于骨科的个性化植入体制造发挥着重要作用,打印出的人工骨骼尊重患者个体差异且含有可供患者自身骨细胞分裂、分化的孔隙。常用的 3D 打印骨科内置物的材料有磷酸三钙、聚醚醚酮 (PEEK)、钛合金等,研究人员也在不断寻找新材料、新方法增强支架各方面性能。张钰<sup>[4]</sup>对 PEEK 仿生人工骨 3D 打印进行了一系列热力学仿真研究,提出解决翘曲变形的措施,得到了最优打印条件。国内外骨科的个体植入物成绩斐然,官建中等<sup>[5]</sup>2014 年以来对成人发育型髌关节发育不良 8 例患者,用 3D 打印技术获取个性化最合适的髌臼假体,术前确定真正的髌臼中心,行全髌关节置换术,取得了良好的近期临床效果;2012 年,Chrzan 等<sup>[6]</sup>利用计算机断层成像 (CT) 技术和 3D 打印技术为 19 例颅骨部分缺损患者制造出个性化假体,植入后效果良好。临床实践中将该技术应用于颌面部假体打印,可较精准地匹配患者自身骨骼,提升适应性<sup>[7-8]</sup>。沈聪等<sup>[9]</sup>对 23 位曾进行过下颌骨整形术后骨缺损或不规则的患者进行修复,利用计算机辅助技术结合 CT、3D 打印,对健侧下颌骨进行镜面处理,设计打印出受损侧人工下颌骨。植入患者体内后患者颌面部对称性得到显著改善,人工骨材料生物相容性好,未影响咬合、咀嚼功能。对 3D 打印椎间融合器的研究即将完成临床观察,Debusscher 等<sup>[10]</sup>制造的椎间融合器对 20 例颈椎患者起到满意疗效,然而 Frost 等<sup>[11]</sup>发现 PLDLLA (poly-L-lactide-co-D) 融合器会发生骨溶解,但随着研究的不断进行,有理由相信 3D 打印椎间融合器应用前景广泛,会在临床治疗中发挥巨大作用。

此外,在口腔科牙齿个性化种植体方面,选择性激光熔融技术和电子束熔融技术应用广泛,精度较高,但这两项技术多采用金属材料,制造出的植入体没有诱导细胞牙槽窝周围成骨细胞生长的作用。现有研究人员利用熔融沉积技术探索植入修复体,生物相容性和引导细胞再生作用较好<sup>[12]</sup>。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.08.036

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (1473708); 山东省高校科研发展计划项目 (J15LL04)

通讯作者: 曹慧, E-mail: caohui63@163.com

2.3 组织器官打印 长期以来,疾病、事故等都在加剧着器官缺损现象,等待器官移植的患者越来越多,可提供的移植器官形成巨大缺口,再加上免疫排斥反应,使得人体器官 3D 打印有了巨大推动力。组织器官打印的理想状态是对目标组织器官进行数字化模拟,通过喷头将活细胞组成的“墨水”喷出,层层叠加,直至堆积成型。在组织工程学中,需要为种子细胞提供生长环境的细胞外基质,即支架材料,由 3D 打印技术制造的支架材料相较早期的铸造技术具有以下优势:构建速度显著加快;根据个体需求按需生产;无免疫排斥反应;精确度高,可模拟体内三维微环境;能同时打印细胞与细胞外基质,整体三维结构更加契合等<sup>[13]</sup>。Gunter Tovar 利用 3D 打印技术打印出人工毛细血管,具有良好的韧性和生物相容性,并且能与人造器官结合<sup>[14]</sup>。2013 年 12 月,剑桥大学使用大鼠视网膜的神经节细胞和神经胶质细胞 3D 打印出人工视网膜,该人工视网膜细胞活性良好<sup>[15]</sup>。2011 年,美国 Anthony Atala 打印出人体肾脏,该肾脏使用肾脏细胞与水凝胶逐层打印,水凝胶降解后,细胞构成完整器官,后期培养中产生部分尿样物质,证明具有部分肾脏功能<sup>[15]</sup>。组织器官打印已经取得了一定进展,但在复杂器官的功能实现上还有一段路要走,面临的问题有打印时的力学参数、压力、温度等对细胞活性的影响<sup>[16-17]</sup>;微血管系统与功能细胞有机结合<sup>[18-19]</sup>;生物支架材料的选择等方面。随着研究的不断进行、技术瓶颈的突破与领域内规范的加强,个性化组织器官打印将变得更加安全、简便、高效。

2.4 可控释放药物 缓释控释药物制剂在临床中通过设计减缓药物释放速率,药物在特定作用点上通过自身扩散以及基本结构的降解突破屏障稳定作用于人体,从而降低血药浓度波动,提升治疗效率,避免并发症。将 3D 打印技术应用到载入式药物控制装置相对传统工艺具有突出优势;技术简单,省略了造粒、填充胶囊等过程;节省成本,无原料损耗;制剂微孔大小均匀;能实现局部微调。Katstra 等<sup>[20]</sup>以乳糖为粉末、荧光素钠为模型药物,3D 打印了缓释药物制剂,对该项应用进行了探索。黄卫东等<sup>[21]</sup>采用 3D 打印技术,以庆大霉素为模型材料,聚乳酸为载体制造了植入式缓释药剂装置,与改进溶剂浇铸法药物缓释制剂为对照进行了实验。实验结果表明,前者制剂的截面微孔大小分布均匀,对庆大霉素的释放突释浓度更低,整体浓度更平稳,后期释放过程浓度高于后者,具有更好的长效抑菌效果。伍卫刚<sup>[22]</sup>三维打印了以左旋聚乳酸为载体,包含有两种药物的多药控释载药人工骨,对该骨的多项特性进行研究。该人工骨实现了控释,两种药物按次序释放,植入部位较其他部位血药浓度高,疗效好副作用小。

### 3 应用展望

四川大学华西医院马玲教授表示 3D 打印在生物医学领域的四大应用是 3D 打印模型、医疗器材、组织功能产品和打印活体组织器官。在上述内容中我们可以感受到国内外在该领域特别是模型、医疗器材方面的蓬勃发展,但研究过程还存在许多技术难题,距离最高层次的打印具有完备功能的器官

还有相当一段时间的距离<sup>[23-25]</sup>。构建内部的分支血管系统;将不同细胞组成立体结构,实现人体器官的打印乃至解决我国器官移植难的问题需要进一步发展<sup>[26]</sup>。在今后的研究中,随着学科间合作、新材料的研发、复杂血管网络方面的突破,3D 打印技术将在生物医学领域散发出更加夺目的光彩。

### 参考文献

- [1] Crump SS, Comb JW, Priedeman WR, et al. Process of support removal for fused deposition modeling; US, 5503785 [P]. 1996-04-02.
- [2] Williams JD, Deckard CR. Advances in modeling the effects of selected parameters on the SLS process [J]. Rapid Prototyping J, 1998, 4(2): 90-100.
- [3] 梅琼, 吴倪娜, 侯雨萌, 等. 全国首个 3D 打印器官模型诞生—我省成功实施肺部微创精准手术 [N]. 江苏科技报, 2015-06-29 (A03).
- [4] 张钰. 聚醚醚酮仿生人工骨 3D 打印热力学仿真及实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [5] 官建中, 刘亚军, 吴敏, 等. 3D 打印技术在成人 DDH 人工全髋关节置换术中的临床应用研究 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1080-1083.
- [6] Chrzan R, Urbanik A, Karbowski K, et al. Cranioplasty prosthesis manufacturing based on reverse engineering technology [J]. Med Sci Monit, 2012, 18(1): MT1-MT6.
- [7] Sykes LM, Parrott AM, Owen CP, et al. Applications of rapid prototyping technology in maxillofacial prosthetics [J]. Int J Prosthodont, 2014, 17(4): 454-459.
- [8] Goiato MC, dos Santos DM, Haddad MF, et al. Most frequent tumors in maxillofacial area rehabilitated through surgical reconstruction and prostheses [J]. J Craniofac Surg, 2010, 21(2): 396-399.
- [9] 沈聪聪, 张艳, 李青峰, 等. 3D 打印技术制备人工骨修复下颌角截骨整形术后骨缺损 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(3): 300-303.
- [10] Debusscher F, Aunoble S, Alsaawad Y, et al. Anterior Cervical fusion with a bio-resorbable composite cage (beta TCP-PLLA): clinical and radiological results from a prospective study on 20 patients [J]. Eur Spine J, 2009, 18(9): 1314-1320.
- [11] Frost A, Bagouri E, Brown M, et al. Osteolysis following resorbable poly-L-lactide-co-D, L-lactide PLIF cage use: a review of cases [J]. Eur Spine J, 2012, 21(3): 449-454.
- [12] Goh BT, Teh LY, Tan DB, et al. Novel 3D polycaprolactone scaffold for ridge preservation—a pilot randomized controlled clinical trial [J]. Clin Oral Implants Res, 2015, 26(3): 271-277.
- [13] 石钟, 钟玉敏. 组织工程中 3D 生物打印技术的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(2): 271-276.
- [14] Engelhardt S, Hoch E, Borchers K, et al. Fabrication of 2D protein microstructures and 3D polymer-protein hybrid microstructures by two-photon polymerization [J]. Biofabrication, 2011, 3(2): 025003.
- [15] 吕洛芬. 打印一个骨盆, 打印一个肾脏—3D 打印引领医学革命 [J]. 作文, 2014, 34(4): 62-63.

- Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data[J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(3): 445-454.
- [28] Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: New products and challenges[J]. *Hemodial Int*, 2006, 10(3): 225-234.
- [29] Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(2): 319-328.
- [30] Finn WF, SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 2006, 65(3): 191-202.
- [31] D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003 (85): S73-S78.
- [32] Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis [J]. *Ther Apher Dial*, 2008, 12(1): 55-61.
- [33] Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, et al. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 16(2): CD006023.
- [34] Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj YS, et al. Extended release nicotinic acid-a novel oral agent for phosphate control[J]. *Int Urol Nephrol*, 2006, 38(1): 171-174.
- [35] Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T. Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(2): 424-430.
- [36] Kakuta T, Sawada K. New Developments in CKD-MBD. Cell Biology of parathyroid in CKD [J]. *Clin Calcium*, 2014, 24(12): 1801-1808.
- [37] Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(2): 180-190.
- [38] Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding [J]. *Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(3): 165-191.
- [39] Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, et al. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients[J]. *Ren Nutr*, 2011, 21(4): 303-308.
- [40] Jones WL. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient[J]. *J Ren Nutr*, 2001, 11(2): 90-96.
- [41] Cupisti A, Comar F, Benini O, et al. Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake[J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(1): 36-40.
- [42] Caldeira D, Amaral T, David C, et al. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis[J]. *J Ren Nutr*, 2011, 21(4): 285-294.

收稿日期: 2016-02-16 编辑: 王国品

(上接第 1133 页)

- [16] Mironov V, Reis N, Derby B. Review: bioprinting: a beginning[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(4): 631-634.
- [17] Ang TH, Sultana FSA, Huttmacher DW, et al. Fabrication of 3D chitosan-hydroxyapatite scaffolds using a robotic dispensing system [J]. *Mater Sci Eng C*, 2002, 20(1/2): 35-42.
- [18] Wang XH. Overview on biocompatibilities of implantable biomaterials [M]// Pignatello R, eds. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*, New York: InTech, Chapters Published, 2013: 111-155.
- [19] Wang X, Tuomi J, Antti A, et al. The integrations of biomaterials and rapid prototyping techniques for intelligent manufacturing of complex organs [M]// Pignatello R, eds. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*, New York: InTech Chapters Published, 2013: 437-463.
- [20] Katstra WE, Palazzolo RD, Rowe CW, et al. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing[J]. *J Control Release*, 2000, 66(1): 1-9.
- [21] 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.
- [22] 伍卫刚. 三维打印技术制备多药控释型载药人工骨及其治疗慢性骨髓炎的实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [23] 徐骏. 3D 打印技术在生物医学领域的应用[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015, 1(1): 57-58.
- [24] 周丽宏, 陈自强, 黄国友, 等. 细胞打印技术及应用[J]. *中国生物工程杂志*, 2010, 30(12): 95-104.
- [25] 张海荣, 鱼泳. 3D 打印技术在医学领域的应用[J]. *医疗卫生装备*, 2015, 36(3): 118-120.
- [26] 王稼垠, 柴磊, 刘利彪, 等. 人体器官 3D 打印的最新进展[J]. *机械工程学报*, 2014, 50(23): 119-127.

收稿日期: 2016-06-23 修回日期: 2016-07-20 编辑: 王国品