

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.044

心脏压力超负荷-卸负荷及其与心肌重塑机制的研究进展*

余 杨^{1,2}综述,陈 林¹审校(1. 第三军医大学新桥医院心血管外科,重庆 400037;2. 重庆市心肺血管研究中心/
重庆市中山医院心血管外科 400013)

[关键词] 心血管疾病;心力衰竭;压力超负荷-卸负荷;心肌重塑;分子机制

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)01-0123-04

心脏瓣膜疾病在成人心脏疾病中占很大比重,是造成心功能衰竭的主要病因之一。慢性主动脉瓣狭窄是临床常见的导致左心室超负荷的疾病,通过主动脉瓣膜置换解除流出道梗阻是典型的卸负荷过程^[1]。当此瓣膜狭窄时,左心室射血阻力增大,造成左心室压力负荷过度,机体的代偿机制是通过心肌肥大增强心室肌的收缩力,提高收缩期跨主动脉瓣压力阶差,维持正常的心排量。收缩期室壁张力增加,引起了心肌纤维中肌节呈并联性增生,其纤维变粗,心室壁肥厚。压力超负荷最初就引起心肌肥大、纤维化的适应性反应。但当狭窄程度重,持续时间长,将逐渐向心功能衰竭转化。这时通过手术完全解除狭窄,减轻心室负荷,心肌纤维化也无法得到改善和逆转,心功能并不能有效恢复,造成临床症状不能缓解,甚或有加重趋势,并不能使患者受益^[2]。

Stansfield 等^[3]通过缩窄主动脉弓建成了左心室压力超负荷模型,进而对肥厚左心室全基因组检测表明,超负荷所致心肌重塑过程中 288 个基因表达发生了变化,而在卸压力负荷心肌肥大逆转过程中有 265 个基因不同表达,但两个过程中仅有 23 个基因表达相同,由此提示超负荷心肌重塑和卸压力负荷逆转这两个过程极其复杂且各有特点,从而激发了人们对压力超负荷、卸负荷研究的重视^[3]。压力超负荷/卸负荷后心肌重塑决定心功能的恢复。心肌重塑是指在各种机械应力、代谢和遗传因素的作用下产生的以包括心肌细胞肥大、间质纤维化、细胞间基质成分增加和细胞超微结构改变等为特征的病理生理过程,包括初期代偿性肥大和后期失代偿性心功能衰竭^[4]。目前针对该过程的众多细胞因子的相互作用及其信号传递通路的具体分子机制已有较为广泛且深入的研究。本文将着重对心脏压力超负荷-卸负荷及其与心肌重塑机制方面的研究进展作一概述。

1 心脏压力超负荷-卸负荷与心肌间质纤维化

心脏压力超负荷-卸负荷过程致心肌肥大、纤维化,从而引发心脏功能随之改变,造成不同的临床预后。而心肌纤维化的发生发展过程与多种细胞、多个基因的异常表达或突变及其彼此间的相互作用有关。

1.1 心肌细胞表型转变与心肌间质纤维化 实际上,非心肌细胞在构成心脏的所有细胞中约占 70%,而其中最主要的又是心肌成纤维细胞。除细胞外基质蛋白(如 I、III 型胶原),心肌成纤维细胞还产生了多种用于介导心肌成纤维细胞和心肌细胞间相互作用的因子,他们可在体外培养的心肌细胞中诱导肥大、纤维化反应^[5]。在发育进展的心脏中,心肌成纤维细胞也通过旁分泌的相互作用促进了心肌细胞增殖。Nagai 等^[6]

研究证实,在心肌成纤维细胞中特异性敲除 KLF5 基因,减轻了中等强度压力超负荷所致心肌肥大及心肌纤维化,但在心肌细胞内进行 KLF5 基因的敲除,却不能得到相应的上述结果。这意味着存在于心肌细胞间隙中的非心肌细胞在心肌肥大、纤维化,甚至心功能衰竭中可能扮演了重要角色^[7]。

近年研究证实,在一定刺激因素的作用下,心肌成纤维细胞表型发生转换,成为具有纤维细胞和平滑肌细胞双重特征的肌成纤维细胞^[8]。肌成纤维细胞的分化是成纤维细胞参与心肌间质纤维化的一个重要因素。血清反应因子(serum response factor,SRF)、活化 T 细胞核因子(activated T nuclear factor,NFAT)等转录调控因子,以及心肌素、C/EBP 等促转录辅因子都是成纤维细胞向肌成纤维细胞分化的正性调控因子。其中,SRF 通过结合于血清反应元件[含 CC(A/T)6GG 的序列,被称为 CARG 盒子],能对目前平滑肌细胞中已知的绝大多数特异性因子进行调控,是调节成纤维细胞表型转换的重要因子之一^[8-9]。由此表明,心肌细胞表型转变和相互作用在心肌肥大、纤维化及其重塑过程中充当着关键的角色,是其发生发展变化的重要机制之一。

1.2 转移生长因子-β(TGF-β) 心肌成纤维细胞可分泌众多细胞因子,如肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6 和 TGF-β 等,从而在压力超负荷所致心肌肥大、纤维化过程中发挥着重要作用^[10]。其中,TGF-β 致纤维化已受到广泛认可^[11]。早期对 TGF-β 的研究主要集中在组织修复、炎症及胚胎发育等方面,而新近研究在细胞生长、发育、分化等领域中的发现,让其越来越受重视。TGF-β 是一个分泌型的多肽信号分子,包括 TGF-βs、缪勒氏管抑制质(mullerian inhibitor substance,MIS)、骨形成蛋白(bone morpho-genetic proteins,BMPs)、抑制素(inhibins)及活化素(activins)^[12]。这些信号分子可以调节细胞的增殖、分化、黏附、移行及凋亡,在生物体及各种器官的发育过程中起重要作用^[13]。有研究表明,局部注射 TGF-β 可以促进成纤维细胞生长,从而利于伤口愈合和典型肉芽组织形成;过表达 TGF-β 的转基因小鼠会出现心肌肥大,而当剔除 TGF-β 基因时则会抑制心肌细胞的肥大生长及纤维化。另外,临床研究表明在压力性负荷和容量性负荷导致的左、右心室肥厚的患者心肌组织中 TGF-β 水平升高,而重度主动脉瓣狭窄患者心室肌组织中 TGF-β 表达显著增强,受 TGF-β 调控的下游促纤维化的效应因子——结缔组织生长因子(CTGF)的表达也增强,同时已有研究证实 TGF-β 通过磷酸化 smad3 来调控 CTGF 的表达^[14]。TGF-β 与其膜受体结合,形成一个异源三体复合物,继而磷酸化受体调节型 smad 蛋白

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(81170216)。 作者简介:余杨(1978—),主治医师,硕士,主要从事心血管研究。

包括 smad1、2、3、5、8。受体调节型 smad 蛋白与通用型 smad (smad4) 形成异源复合物, 进入细胞核, 启动效应基因的转录。而抑制型 smad6、7 形成的自动调节反馈抑制受体调节型 smad 激活, 从而阻断 TGF- β 的信号转导途径。除了通过 smad 分子进行信号转导外, TGF- β 信号还可以通过其他分子通路进行信号转导, 如丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和钙离子相关信号通路^[15], 发挥调节纤维化作用。

1.3 转录因子 Kruppel 样因子 (KLFs) KLFs 家族是真核生物中一大类基础转录因子 (BTEBP), 他们参与早期的胚胎生长发育、细胞分化、组织器官的形成、原癌基因的突变和血管形成等生理病理过程, 是真核生物中最大、最重要的一类基础调控因子^[16]。KLF 是锌指转录因子家族其中的一个亚组, 目前科学家们在哺乳动物体内共发现 17 个 KLF 因子, 人们按发现的先后顺序分别命名为 KLF 1~17。这些 KLF 因子在生物体多种细胞类型中广泛表达, 发挥着各自不同的重要作用。包括干细胞的多元分化、骨髓抑制、癌症的发生、组织的重构、血管的再生, 以及细胞表型转换方向的调控等^[17]。目前针对此家族的众多因子已有广泛的研究, 例如对 KLF5 基因敲除大鼠的研究显示该因子在连续注射血管紧张素 II 诱导的心肌肥厚、纤维化反应过程中是必不可少的。而且, 在体外培养的心肌成纤维细胞中, KLF5 基因直接调控了与组织重塑和伤口愈合有关的血小板起源的生长因子 PDGF-A 的转录; 另外, 在心肌成纤维细胞中特异性敲除 KLF5 基因, 减轻了中等强度压力超负荷所致心肌肥厚, 是心血管重塑中的一个重要调控因子^[6]。KLF15 是现已发现的 17 个 KLFs 家族基础调控因子中的一员, 其在抑制心肌肥厚、纤维化的过程中起着关键作用。Leenders 等^[18]的研究证实, 在心肌细胞中, TGF- β 能够通过激活 p38 促分裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen activated kinase, p38-MAPK), 抑制心肌细胞 KLF15 的表达。该研究还证实了 KLF15 能竞争性抑制心肌素相结合, 降低游离血清素的水平, 进而抑制 SRF 的转录调控作用, 抑制心肌细胞肥大^[18]。在心肌成纤维细胞中, 心肌素家族成员——心肌素相关蛋白 A (myocardin-related transcription factor A, MRTF-A/MKL1) 作为 SRF 的关键转录调控因子, 是间质纤维化发生的重要调节因子。通过生物信息学分析, 发现在 KLF15 的结合区域, 心肌素和 MRTF-A 具有相似的蛋白结构域。因此, 在心肌成纤维细胞中 KLF15 可能是 MRTF-A 的竞争性结合因子, 对间质纤维化有抑制作用^[19]。另一方面, 在研究心肌肥厚的模型中发现, KLF15 能够显著抑制心肌成纤维细胞结缔组织生长因子 (CTGF) 的表达, 可能是其抑制心肌肥厚的重要机制, 其可能与 KLF15 竞争性的抑制磷酸化 smad3 对 CTGF 转录启动子的促进作用有关^[20]。

2 心脏压力超负荷-卸负荷与心肌间质血管生成

要治疗心血管疾病, 就必须明确心力衰竭的病理生理机制。慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 多是由于压力超负荷和/或容量超负荷引起的, 这一过程包括初期心肌重塑导致代偿性肥大和后期失代偿性心力衰竭。而血管生成在心力衰竭的发病机制中有着极其重要的作用。虽然血管生成和血管生成相关因子已被广泛研究, 血管生成因子对肿瘤的重要作用已经得到证实并已应用于临床治疗, 而相比之下, 治疗性血管生成作为一种有前途的策略, 在心肌超负荷情况下的研究还较少。

2.1 心肌间质血管生成及其比例失调 血管生成是指由已有的毛细血管发展而形成新的微血管的过程。该过程包括: 在缺

氧等刺激下, 成纤维细胞等分泌多种血管生成诱导因子, 在这些细胞因子作用下血管基底膜降解、血管内皮细胞激活、增殖、迁移, 最终形成新生血管和血管网^[21]。新生的血管为重塑心肌提供必需的氧气和营养供应。

由于压力超负荷刺激, 心肌细胞机械性拉伸, 从而激活细胞内的“肥大”信号通路, 成体中静止的心肌细胞重新启动胚胎转录因子和增加各种蛋白质, 例如结构和收缩蛋白的合成。这一系列反应增加氧气需求, 使得心肌组织局部处于缺氧状态^[22]。在正常生理条件下, 血管生成的调控是由血管生成促进因子和抑制因子之间的平衡实现的。而在压力超负荷所致心肌间质纤维化等病理情况下, 这一平衡被打破, 血管生成因子启动。血管生成因子包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、血小板源性生长因子 (PDGF) 和 TGF- β 等, 它们通过一系列复杂的分子生物学反应而使血管内皮细胞激活, 同时引起基质金属蛋白酶细胞外基质 (ECM) 降解, 随之内皮细胞增殖、迁移形成管腔。最后招募平滑肌细胞和周细胞以稳定这些新的管腔, 形成一个完整的血管结构^[22]。由于新生血管形成和微血管密度增加, 缺氧组织的氧气和营养供应得以恢复。

VEGF 是血管新生的强刺激因子, 能直接刺激内皮细胞增殖^[23]。在 Akt 诱导心肌肥大的小鼠模型中, VEGF 的表达水平在心肌适应期明显增高, 如果阻断 VEGF 信号通路则会导致血管密度降低并且引起小鼠提前发生心功能衰竭。在其他肥大模型中, 同样证明了 VEGF 的缺失导致血管数目减少并加快心功能衰竭。这些研究表明在生理或代偿性心肌肥大条件下, 促进生长的信号刺激肥大并诱导促血管生长因子在心肌细胞表达, 以维持心肌肥大与冠状血管新生的平衡^[24]。

在正常心脏中, 每个心肌细胞旁边都有一个毛细血管为其服务, 血管内皮细胞和心肌细胞的数量比是 3 : 1。以往研究结果表明, 在生理性心肌肥大期间, 心脏毛细血管的数目随心肌肥大而相应增加。早在 1941 年 Roberts 等^[25]报道, 在心力衰竭的肥大心肌组织中毛细血管密度与心肌纤维的数目比例明显降低; 而对 Akt 分子心肌特异性转基因小鼠的研究中发现, 病理性心肌重塑的过程中血管生成与心脏大小和心功能直接相关。该研究还报道, 心肌肥大和血管生成失衡在心力衰竭的发病机制中至关重要。由此强调了早期血管生成过程受阻及其与心肌纤维比例失衡将提前导致失代偿性心力衰竭。

2.2 心肌间质血管生成与 Notch 信号通路 Notch 信号通路是一条高度保守的细胞内通路, 在胚胎期和出生后的发育阶段控制细胞分化、决定细胞特性及排列。在哺乳动物中, Notch 信号通路包括 5 种配体, Dll1, Dll3, Dll4, Jag1 和 Jag2, 4 种受体 Notch1~4。Notch 蛋白为跨膜蛋白, 配体和受体的胞外段结合引起 γ -secretase 介导的跨膜蛋白酶切, 释放 Notch 蛋白胞内段 (notch intracellular domain, NICD), NICD 进入细胞核参与调节基因转录。以往的研究中通过对 Notch 通路遗传修饰小鼠模型的大量分析进一步明确了该信号通路的大部分成员都在血管发育的过程中表达并起重要作用^[26]。

心脏压力超负荷引起心肌间质微血管在一个特定位置 (称之为端细胞) 开始出芽, 以适应缺氧环境。一个新的血管新生性出芽过程, 开始于 VEGFa 与内皮细胞上的受体 VEGFr2 结合, 由此上调该内皮细胞中的 Notch 配体 Dll4 表达。端细胞中的 Dll4 配体激活相邻细胞的受体结合, 激活 Notch 信号。激活的 Notch 信号抑制端细胞行为, 使得该相邻细胞呈现茎细胞特性。相反, 另一个 Notch 配体蛋白 Jag1 在端细胞中不表

达或表达水平低,而在茎细胞中大量表达,Benedito 等^[27]报道,茎细胞中的 Jag1 对抗 Dll4-Notch 的作用,从而维持茎细胞特性。对小鼠肿瘤模型及前期临床实验的研究证明,抑制 Notch 信号通路会导致新生血管功能不成熟,血管灌注减少,血管渗透性增加从而加重组织水肿和缺氧,加速心力衰竭。

2.3 心肌间质血管生成与心肌各细胞间的相互作用 心脏组织主要由 3 种类型细胞组成,心肌细胞,心肌成纤维细胞和内皮细胞。心肌细胞产生和释放多个旁分泌信号动态调节心血管功能,其对血管生成的调节作用已有较多报道。而心肌成纤维细胞是细胞外基质、基质金属蛋白酶及一系列细胞生长分化相关因子的来源。血管生成是一个需要多种生长因子和酶参与的复杂调控体系,包括基质金属蛋白酶的释放,基底膜降解,内皮细胞增殖和迁移,重建的内皮层及基质组装成微血管。局部调控因子是由心脏组织内细胞产生和分泌的。事实上,心脏组织中非心肌细胞成分主要是心肌成纤维细胞。因此,大量细胞因子由心肌成纤维细胞产生和分泌,它们包括血管生成的主要调控因子,比如 VEGF、FGF、TGF- β 1、PDGF 和血小板反应蛋白-1/2 等。由于这些特性,结合大量研究证实心肌成纤维细胞与心肌细胞通过众多细胞因子的互相作用调控着心肌重塑过程中血管的生成。同时,心肌细胞、心肌成纤维细胞与内皮细胞通过细胞-细胞直接接触发挥作用,也是促血管生成的重要机制之一。

3 展 望

综上所述,心肌肥厚、纤维化是一个压力超负荷引起的必要的适应性过程,通过这个过程,心脏能对各种机械性、代谢性的、化学性的及基因性的应激起有效的代偿性反应。然而,持续的压力负荷所诱导的心肌细胞肥大、纤维化将导致心肌收缩功能障碍,最终引发心功能衰竭。这个过程中,除了有心肌细胞本身的肥大、增生之外,心肌的肥厚也展现出了一个复杂的结构性重塑,包括肌纤维的重排,间质纤维化,细胞外基质聚积和血管生成,这被认为是影响心脏功能恢复的主要分子生物学事件。而心脏各种细胞及其产生的多种细胞因子在此过程中起着重要的决定性作用,共同介导了复杂的心肌纤维化及心肌间质血管生成。因此,对该过程中相关细胞、细胞因子的相互作用,信号传递通路的具体分子机制等方面还有待更加深入的研究,以期在分子水平上为临床晚期心功能衰竭患者找到一个有效的治疗策略和分子靶点。

参考文献

[1] Akinkuolie AO, Aleardi M, Ashaye AO, et al. Height and risk of heart failure in the Physicians' Health Study[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(7): 994-997.

[2] Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly[J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65: 45-47.

[3] Stansfield WE, Charles PC, Tan RH, et al. Regression of pressure-induced left ventricular hypertrophy is characterized by a distinct gene expression profile[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137(2): 232-238.

[4] Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, et al. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 191-227.

[5] Eghbali M, Czaja MJ, Zeydel M, et al. Collagen chain mRNAs in isolated heart cells from young and adult rats[J].

J Mol Cell Cardiol, 1988, 20(3): 267-276.

[6] Nagai R, Suzuki T, Aizawa K, et al. Significance of the transcription factor KLF5 in cardiovascular remodeling [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8): 1569-1576.

[7] Goldsmith EC, Hoffman A, Morales MO, et al. Organization of fibroblasts in the heart [J]. *Dev Dyn*, 2004, 203(4): 787-794.

[8] Miano JM. Serum response factor: toggling between disparate programs of gene expression [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(6): 577-593.

[9] Kong Y, Tannous P, Lu G, et al. Suppression of class I and II histone deacetylases blunts pressure-overload cardiac hypertrophy [J]. *Circulation*, 2006, 113(22): 2579-2588.

[10] Porter K, Turner N. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling [J]. *Pharmacol Ther*, 2009, 123(2): 255-278.

[11] Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf-beta [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(10): 3520-3529.

[12] Sporn MB, Pwberts AB, Wakefield LM, et al. Transforming growth factor β : Biological function and chemical structure [J]. *Science*, 1986, 233(4763): 532-534.

[13] Heldin CH, Landstrem M, Moustakas A. Mechanism of TGF-beta signaling to growth arrest, apoptosis, and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Curr Op in Cell Biol*, 2009, 21(2): 166-176.

[14] Arias M, Sauer-Lehnen S, Treptau J, et al. Adenoviral expression of a transforming growth factor-beta 1 antisense mRNA is effective in preventing liver fibrosis in bile-duct ligated rats [J]. *BMC Gastroenterol*, 2006, 3(10): 29.

[15] Massague J. TGF β signal transduction [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67(7): 753-791.

[16] Haldar SM, Ibrahim OA, Jain MK. Kruppel-like Factors (KLFs) in muscle biology [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(1): 1-10.

[17] Shindo T, Manabe I, Fukushima Y, et al. Kruppel-like zinc-finger transcription factor KLF5/BTEB2 is a target for angiotensin II signaling and an essential regulator of cardiovascular remodeling [J]. *Nat Med*, 2002, 8(8): 856-863.

[18] Leenders JJ, Wijnen WJ, Hiller M, et al. Regulation of cardiac gene expression by KLF15, a repressor of myocardin activity [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(35): 27449-27456.

[19] Small EM, Thatcher JE, Sutherland LB, et al. Myocardin-related transcription factor-a controls myofibroblast activation and fibrosis in response to myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2010, 107(2): 294-304.

[20] Wang B, Haldar SM, Lu Y, et al. The Kruppel-like factor KLF15 inhibits connective tissue growth factor (CTGF) expression in cardiac fibroblasts [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45(2): 193-197.

- [21] Oka T, Akazawa H, Naito AT, et al. Angiogenesis and cardiac hypertrophy; maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3):565-571.
- [22] Kuang L, Feng J, He G, et al. Knockdown of Nrf2 inhibits the angiogenesis of rat cardiac micro-vascular endothelial cells under hypoxic conditions[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(7):656-665.
- [23] Kwasiorski PJ, Kowalczyk P, Mrówka P, et al. Selected, biochemical markers of hypoxia[J]. *Przegl Lek*, 2012, 69(3):115-119.
- [24] Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(8):2108-2118.
- [25] Roberts JT, Wearn JT. Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy[J]. *Am Heart J*, 1941, 21:617-633.
- [26] Cormier S, Vandormael-Pournin S, Babinet C, et al. Developmental expression of the Notch signaling pathway genes during mouse preimplantation development [J]. *Gene Expr Patterns*, 2004, 4(6):713-717.
- [27] Benedito R, Roca C, Sörensen I, et al. The notch ligands Dll4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis [J]. *Cell*, 2009, 137(6):1124-1135.
- (收稿日期:2015-09-14 修回日期:2015-09-28)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.01.045

3D 打印技术在医学领域的应用研究进展

王庆大 综述, 李 波[△]审校

(泸州医学院附属医院肝胆外科, 四川泸州 646000)

[关键词] 3D 打印技术; 个性化定制; 外科器械

[中图分类号] R319

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)01-0126-03

随着医疗技术的发展, 对外科疾病的治疗方案正逐渐走向微创化、个性化、精细化, 这对临床医师、医用材料提出了更高的要求。医生期望针对某一患者提供个性化的治疗方案、个体特异性的医用材料以达到最佳的治疗效果, 而 3D 打印技术的不断发展和在医学领域的应用, 让这一理想即将成为现实。

1 3D 打印技术的定义及成型类型

3D 打印技术又称“添加制造技术”, 是一种由计算机辅助设计三维数字模型, 通过成型设备将材料逐层累积形成一个实体对象的新型数字化成型技术^[1]。而对于不同的成型系统由于其打印材料及成型原理不同, 其成型过程也存在差异。就目前而言, 主要有以下几种成型技术^[2]。

1.1 3D 喷印 其原理为先在工作台上均匀的铺上单位厚度的粉末材料, 再由计算机辅助设计的三维模型数据引导打印喷头, 按指定路径喷出液态粘结剂使粉末粘结, 之后打印平台下移一个单位平面, 重复上述过程, 逐层叠加最终生成 3D 打印产品。

1.2 光固化立体印刷 该成型技术利用紫外激光照射液态光敏树脂使其发生聚合、交联反应而固化的原理, 同样由计算机按 3D 模型数据控制激光在某一单位平面运动轨迹, 使该层光敏树脂材料聚合固化, 之后在该固化的树脂上再覆盖一层液态树脂, 重复扫描固化直至模型打印完成。

1.3 选择性激光烧结 与光固化立体印刷不同, 该项技术利用的是激光束产生高温, 使粉末类的材料熔融, 冷却后再固化的原理。由计算机控制激光束运动轨迹以设定的速度和能量密度进行扫描, 该层扫描完成固化后移至下一单位层面, 最终形成所需模型实体。

1.4 熔融沉积成型 其使用材料为丝状的热塑性材料, 成型原理与光固化立体印刷类似, 但是在打印之前需要将材料加热

至半流体状态。由计算机控制喷头在 3D 模型该层截面轮廓处喷出熔融状态材料, 之后材料迅速冷却凝固。如此层层反复进行至模型打印成型。

2 3D 打印技术在医学领域的应用

2.1 医学解剖学教育 当今的医学解剖学教育饱受社会争议, 主要问题在于使用人类尸体进行解剖学教学面临着诸多的文化和伦理问题; 另外, 人类尸体资源的短缺及长期暴露于福尔马林防腐剂环境中的学生和工作人员健康问题也需要被考虑。而 3D 打印技术可以在避免上述问题的基础上提供人类尸体的复制品和解剖样本, 这些复制品具有高分辨率并能实现解剖结构真实颜色的再现^[3]。相比传统的人类尸体解剖教学, 3D 打印有着无可比拟的优势。

2.2 个性化药物制造 在 Goyanes 等^[4]的研究中指出, 可以利用 3D 打印技术制造出以聚乙烯醇作为药物载体的个性化药片。其原理为通过改变聚乙烯醇的填入百分比使药片重量和体积不同, 以制造出符合某个体药物浓度需要的药物。其优点不仅在于可以根据个体化需求制造出个体化药物, 还在于 3D 打印制造过程中药物不会出现明显的热力分解现象, 以保证药效的稳定发挥。

2.3 临床治疗方案辅助设计 在临床工作中, 医生常常会遇到因解剖结构复杂、解剖位置较深、暴露困难而导致手术失败或手术无法进行的情况, 而现如今可以利用 3D 打印技术打印出器官的解剖结构模型, 在术前更好地掌握解剖结构关系、甚至进行预手术, 这极大地提高了手术成功率, 降低了手术风险。Schmauss 等^[5]曾在进行心血管手术之前, 先利用计算机断层扫描或磁共振获得手术部位的图像数据, 然后再在图像数据的基础上应用 3D 打印构建出仿生的器官解剖结构模型, 该仿真模型充分地展示了心血管系统解剖结构, 对其制订手术计划、