

- [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剂使粉末粘附, 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、

术前模拟手术过程提供了巨大的帮助。对于口腔牙齿矫正来说, 准确地把握牙齿矫正力度一直是口腔科医师面临的一大难题, Liu 等^[6]利用 3D 打印技术构建了生物力学特性与正常人体口腔相似的口腔模型, 从而较准确地预测了牙齿矫正力度, 获得了较理想的牙齿矫正效果。另外, 对于一些原发性或转移性恶性肿瘤实体, 由于处于早期阶段或经过化疗药物治疗后肿瘤实体减小, 以至于术中超声难以发现, 增加了手术切除的难度, 为了不延误该类患者最佳手术时机, 运用 3D 打印技术构造器官模型, 可以有效地指导临床进行早期肿瘤器官部分切除手术。Silberstein 等^[7]运用 3D 打印技术对具有可疑肾脏恶性肿瘤的患者构建肾脏模型, 在该模型中正常肾实质由透明树脂打印, 而可疑病变部位由红色半透明树脂打印以利于被发现, 进行试验的 5 位患者全部进行了部分肾脏切除术, 且术后组织学检查结果均提示切缘肿瘤细胞为阴性, 由此可见 3D 打印器官模型能帮助医生更好地区分肿瘤组织及周围正常组织, 更好地进行肿瘤完整切除。此外, 3D 打印技术在外伤性眼眶损伤修复术、脊柱畸形矫正术、颌骨缺损修补术等方面的应用也有相关的文献报道^[8-11]。

2.4 定制个性化医疗器械 目前越来越多的组织或器官损伤需要使用相关辅助材料进行修复手术, 以最大限度地恢复组织器官原有功能, 但传统的辅助材料都具有规格统一的特点, 只能凭借临床医生的经验进行手工粗略加工, 使得所获材料只能勉强符合、甚至不能符合患者损伤组织的修复要求, 轻则导致损伤组织或器官外观上的残缺、变形, 重则可能导致功能恢复不全。3D 打印技术可根据每位患者的损伤特点, “量体裁衣”地为患者提供具有最佳契合形态的辅助材料, 提高手术精度及患者预后。张伟等^[12]在进行全膝关节置换术前, 利用 3D 打印制作关节模型, 测定截骨量、截骨角度, 再根据测量数据制订个性化假体。该项研究表明 3D 打印技术制作的个性化假体与术中需要假体符合, 并有效地减少了术中出血量, 进一步提升了术后膝关节功能的恢复情况。Cao 等^[13]对 29 例患者进行颅颌骨修复手术前, 利用 3D 打印构造出精确符合颅颌骨缺陷的人工骨模型, 术中发现构造的人工骨模型与需要修复的面部区域完美匹配, 术后重建的面部整体上对称, 患者对治疗结果均表示满意。针对 3D 打印技术构建模拟器官模型的实用性, 有学者作了相关研究, 该研究首先利用 3D 打印技术构建出单侧肺切除术后狗的模拟肺模型^[14], 再将其植回单侧肺切除后的胸腔内以保持手术后纵隔的位置, 结果显示一年后移植模拟肺模型组相比单纯肺切除术组纵隔无明显移位, 并且具有更少的并发症和较小的病死率, 观察期间也未出现额外的不良反应, 呈现出良好的组织相容性, 而单纯肺切除术组 CT 扫描可见对侧肺明显增大, 由此可见 3D 打印技术构建模拟器官模型, 在减少术后并发症及死亡率方面可能具有重大意义。

2.5 组织工程材料 组织工程为近来医学发展的重点, 基于组织工程获得的组织和器官具有材料易获得、无明显排斥反应等优点, 可能成为将来用于进行组织修复、器官移植的主要来源。组织工程三要素之一为支架, 生产适合在体内移植、能初步满足器官功能需要、适宜种植细胞生长的可吸收支架是目前急需解决的问题。近年来采用合成原料或天然原料, 以 3D 打印技术制造支架材料或其他更为复杂的立体结构都取得了巨大的成功, 3D 打印技术更是成为了支架材料生产运用最为广泛的一种 3D 打印技术^[15]。Bertassoni 等^[16]以多种水凝胶为原料生物打印人工血管, 并验证所构建的血管能够促进物质交

换, 提升细胞生存及分化能力。Lueders 等^[17]以可吸收的聚合材料为基础, 通过 3D 打印的方式构建出精细的心脏瓣膜支架, 旨在寻找一种即适宜在体内移植又具有足够韧性能满足心脏瓣膜功能发挥的可吸收支架, 然后将来源于人脐带的血管细胞种植于其上以获得人工心脏瓣膜, 其远期目标为在人工心脏瓣膜植入人体后随着自体细胞的不断生长及可吸收支架的不断吸收, 构建出完整的心脏瓣膜。Zopf 等^[18]以可吸收聚己酸内酯为原料, 利用 3D 打印构建出带有多微孔结构的鼻及耳软骨支架, 并将其移植到猪模型皮下, 同时选取一部分耳软骨支架与接种了软骨生长因子的透明质酸在体外培养 2 个月以上, 结果显示植入鼻及耳软骨支架后的猪皮具有良好的鼻及耳的外观并有软组织长入, 而对于体外培养的耳软骨支架, 在支架边缘范围内出现了软骨的生长。基于此, 未来由 3D 打印构建的组织工程材料将广泛地运用于包括血管修补、胆管修补、气管修补等一系列手术中。

2.6 体外医学模型 人体不同的器官有不同的生理功能, 各个器官之所以发挥不同的生理功能, 与其特异的解剖结构不无相关, 3D 打印具有高分辨率的特点, 可以利用其制造出与人体解剖结构高度相似的模型来获得该器官部分生理功能。Gou 等^[19]受肝脏解毒功能的启发, 以水凝胶为原料, 模拟肝脏微结构特点, 用 3D 打印构造出具有三维矩阵结构的模型, 三维矩阵中含有能结合、吸附毒性物质的活性聚二乙炔纳米粒子, 实验结果显示, 有毒物质在经该模型处理后完全失去了毒性。这为将来采用 3D 打印技术构造的生物模拟纳米复合材料, 用于解毒治疗提供了理论依据, 人类或许能因此发现治疗有毒物中毒的新途径。

3 3D 打印技术在医学领域应用中的不足

通过各国专家和学者的努力研究, 3D 打印技术已经在医学的各个领域取得了长足的发展, 并凸显了无可比拟的优势。但其毕竟是一项新兴的制造技术, 在其发展过程中必然会面临诸多问题。

3.1 原材料有限 3D 打印技术对于原材料的要求比较苛刻, 并且大多数医用材料对原材料的理化特性、组织相容性都有一定要求, 所以目前为止能够应用于医学领域的 3D 打印原材料种类有限, 寻找更多的适合医用的 3D 打印原材料仍是一项艰巨的任务。

3.2 费用较高 3D 打印正处于开发研究阶段, 不具有规模效应, 要生产设计完成的三维模型, 在生产材料和打印设备上都需要花费大量财力, 这在一定程度上限制了一般学者对该领域的研究。

3.3 缺乏专业技术人才 CT 或 MRI 获得的图像数据, 需要经过专业人员才能完成三维模型的数据转换, 大型 3D 打印机的操作也需要专业人员来完成, 而对于普通的临床医生大都不具备这种专业技能, 这在一定程度上限制了 3D 打印技术在临床中的广泛应用。

3.4 难以推广应用 虽然目前我国部分 3D 打印技术已达到国际前沿水平, 但将其应用于临床的情况相对滞后, 这与我国科研工作缺乏对临床实践的重视及监管机构对 3D 打印产品审批过程缓慢有一定关系, 加之对于普通医疗机构, 缺乏专业技术人员、打印设备及高昂的模型制作费用决定了将 3D 打印技术广泛应用于临床、服务于大众将是一个漫长的过程。

3.5 无法制作复杂模型 虽然从理论上认为, 3D 打印技术构建人工器官是可行的。但是目前为止, 所构造出的 3D 打印器

官都比较微型和相对简单的,并常常不具备血管、神经、淋巴系统,只能通过主血管的扩散获得营养,如果打印的组织或器官厚度超过 150~200 mm,则会因距离过远而无法实现与血管之间的正常气体交换。因此 3D 打印的器官需要由精确得多细胞结构和脉管系统构成,但目前这一目标尚未实现^[20-21]。

4 展 望

3D 打印这一新兴的快速成型技术正日趋成熟,介于其具有高分辨率、能进行个性化设置、构建模型具有高保真度等优点,可以根据手术患者的具体情况提出个性化治疗方案、进行模拟手术、定制个性化手术辅助器械或组织工程材料等,相比传统的仅仅依靠影像学图像能起到缩短手术时间、减少术中出血、降低手术风险、提高患者术后恢复的作用^[22-23]。当然,3D 打印技术在医学组织工程领域的应用仍然是最引人瞩目的,目前有研究表明采用 3D 打印可吸收支架被覆人自身细胞,可成功用于骨骼缺损修复。因此可以认为其在皮肤、胆管、气管、心脏瓣膜等其他器官组织中的修复也是可行的。相信通过专家和学者的不懈努力,最终实现以人自身细胞为原料,3D 打印构建高度仿真且具有全部生理功能的人造器官,继而取代人源器官进行器官移植的构想将不再是梦。

参考文献

- [1] Arai K, Iwanaga S, Toda H, et al. Three-dimensional inkjet biofabrication based on designed images[J]. *Biofabrication*, 2011, 3(3):034113.
- [2] 贺超良, 汤朝晖, 田华雨, 等. 3D 打印技术制备生物医用高分子材料的研究进展[J]. *高分子学报*, 2013, 58(6): 722-731.
- [3] McMenamin PG, Quayle MR, McHenry CR, et al. The production of anatomical teaching resources using three-dimensional(3D) printing technology[J]. *Anat Sci Educ*, 2014, 7(6): 479-486.
- [4] Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, et al. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets[J]. *Int J Pharm*, 2014, 476(1/2): 88-92.
- [5] Schmauss D, Haerberle S, Hagl C, et al. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(6): 1044-1052.
- [6] Liu YF, Zhang PY, Zhang QF, et al. Digital design and fabrication of simulation model for measuring orthodontic force[J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24(6): 2265-2271.
- [7] Silberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: a pilot study[J]. *Urology*, 2014, 84(2): 268-272.
- [8] Lim CG, Campbell DI, Clucas DM. Rapid prototyping technology in orbital floor reconstruction: application in three patients[J]. *Craniofacial Trauma Reconstr*, 2014, 7(2): 143-146.
- [9] Banks J. Adding value in additive manufacturing: Researchers in the United Kingdom and Europe look to 3D printing for customization[J]. *IEEE Pulse*, 2013, 4(6): 22-26.
- [10] 王征, 王岩, 毛克亚. 脊柱数字化重建与 3D 打印技术对复杂脊柱畸形矫治的意义[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 6(28): 451-454.
- [11] Paeng JY, Lee JH, Lee JH, et al. Condyle as the point of rotation for 3-D planning of distraction osteogenesis for hemifacial microsomia[J]. *J Craniofac Surg*, 2007, 35(2): 91-102.
- [12] 张伟, 金玉林. 3-D 打印技术在全膝关节置换术中临床应用[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(24): 130-134.
- [13] Cao D, Yu Z, Chai G, et al. Application of EH compound artificial bone material combined with computerized three-dimensional reconstruction in craniomaxillofacial surgery[J]. *J Craniofac Surg*, 2010, 21(2): 440-443.
- [14] Li X, Cai H, Cui X, Cao P, et al. Prevention of late post-pneumonectomy complications using a 3D printed lung in dog models[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(5): e67-73.
- [15] 王箭, 裴国献. 快速成型技术在骨组织工程支架制备中的应用[J]. *国际骨科学杂志*, 2007, 28(5): 278-280.
- [16] Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs[J]. *Bertassoni LE*, 2014, 14(13): 2202-2011.
- [17] Lueders C, Jastram B, Hetzer R, et al. Rapid manufacturing techniques for the tissue engineering of human heart valves[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46(4): 593-601.
- [18] Zopf DA, Mitsak AG, Flanagan CL, et al. Computer Aided-Designed, 3-Dimensionally Printed Porous Tissue Bioscaffolds for Craniofacial Soft Tissue Reconstruction[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(1): 57-62.
- [19] Gou M, Qu X, Zhu W, et al. Bio-inspired detoxification using 3D-printed hydrogel nanocomposites[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3774.
- [20] Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, et al. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(7): 3240-3253.
- [21] Cui X, Boland T, D'Lima DD, et al. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2012, 6(2): 149-155.
- [22] Mertz L. Dream it, design it, print it in 3-D: What can 3-D printing do for you? [J]. *IEEE Pulse*, 2013, 4(6): 15-21.
- [23] Ursan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: a structured review[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2013, 53(2): 136-144.