

# 个性化 3D 打印多孔钽植入假体设计的基本原则\*

刘洋<sup>1</sup>, 吴先哲<sup>2</sup>, 马幸双<sup>1</sup>, 何鹏<sup>2</sup>, 王富友<sup>3</sup>, 罗彦凤<sup>1△</sup>

(1. 重庆大学生物工程学院生物流变科学与技术教育部重点实验室 400030; 2. 重庆市光学机械研究所 401123; 3. 陆军军医大学第一附属医院关节外科, 重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 总结个性化多孔钽假体设计的基本原则, 以指导假体模型设计, 减少设计风险, 满足临床应用要求。**方法** 从 53 例三维(3D)打印多孔钽植入假体的设计中, 综合考虑假体(尺寸、力学性能)、骨组织(生物力学、力生物学特征)及钽材(密度、价格)的影响, 总结多孔钽植入假体设计的基本原则。**结果** 个性化 3D 打印多孔钽假体的设计需要满足“四性原则”, 即假体解剖匹配性原则、假体安全性原则、骨组织受力有效性原则、骨组织安全性原则; 并在满足“四性原则”的基础上进一步考虑假体成本最低化原则。按“四性原则”设计的多孔钽植入假体, 经临床应用和随访(最长随访时间 3 年)发现, 患者缺损部位功能恢复良好, 无 1 例失败。**结论** “四性原则”可保障个性化多孔钽假体在临床应用上的有效性和安全性, 结合成本最低化原则, 则可进一步促进个性化多孔钽的临床应用。

**[关键词]** 三维打印技术; 假体; 多孔钽; 骨缺损; 个性化; 基本原则

**[中图法分类号]** R687.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2822-04

## Basic principles for designing 3D-printed personalized porous tantalum prosthesis\*

LIU Yang<sup>1</sup>, WU Xianzhe<sup>2</sup>, MA Xingshuang<sup>1</sup>, HE Peng<sup>2</sup>, WANG Fuyou<sup>3</sup>, LUO Yanfeng<sup>1△</sup>

(1. College of Bioengineering, Chongqing University/Ministry of Education Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Chongqing 400030, China; 2. Chongqing Institute of Optics and Mechanics, Chongqing 401123, China; 3. Department of Joint Surgery, First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To summarize the basic principles for designing the personalized porous tantalum prostheses in order to guide the model design of prostheses, reduce the design risks and satisfy the clinical requirements. **Methods** In the design of 53 cases of 3D-printed porous tantalum prostheses, the influences of prostheses (size, mechanical properties), bone tissue (biomechanical and mechanobiological features) and tantalum material (density and cost) were comprehensively considered, thereby the basic principles for designing porous tantalum prostheses were summarized. **Results** The design of personalized 3D-printed porous tantalum prostheses needed to satisfy "four basic principles", including the anatomical matching principle of prostheses, safety principle of prostheses, effectiveness principle of stress in bone tissue, and safety principle of bone tissue. On the basis of satisfying "four basic principles", the cost minimization principle was further considered. For the porous tantalum prostheses designed according to "four basic principles", the clinical application and follow-up (the longest follow-up period 3 years) found that the function in the defect site of the patients received the designed porous tantalum prostheses was recovered well with no failure case. **Conclusion** The four basic principles can guarantee the effectiveness and safety of the personalized porous tantalum prostheses in clinical application. When combining with the cost minimization principle, the clinical application of personalized tantalum prostheses can be further facilitated.

**[Key words]** 3D printing technology; prosthesis; porous tantalum; bone defect; personalization; fundamental principles

\* 基金项目: “十三五”国家重点研发计划课题(2016YFB1101401)。 作者简介: 刘洋(1996—), 在读硕士研究生, 主要从事金属植入假体设计的研究。 △ 通信作者, E-mail: yluo@cqu.edu.cn。

结合三维(3D)打印技术的个性化医疗手段可为患者量身定制符合其个人需要的植入假体,已成为现今临床医疗的新趋势<sup>[1-3]</sup>。植入假体的设计是决定假体临床应用成败的关键。为此,中国医疗器械行业协会发布了一系列与 3D 打印假体设计相关的团体标准<sup>[4-6]</sup>。这些团体标准对假体设计的流程和各设计环节进行了规范,其核心目的是保证假体几何尺寸与缺损部位相匹配,并且在体内工况环境中假体不被破坏。骨组织是一种力敏感性组织,其受力状态直接影响骨组织的生长状态。假体植入后其周围骨组织的受力状态与假体对力学载荷的传递密切相关。因此,在假体设计时,还需要从骨生物力学和力生物学的角度考虑假体的设计。钛金属是一种具有优异抗腐蚀性、良好抗磨损性的金属材料<sup>[7]</sup>。多孔钛在临床上具有优异的促骨融合能力,这使得多孔钛成为一种备受青睐的骨科生物材料<sup>[8-11]</sup>。但同时,钛又是一种密度大、熔点高、价格贵的金属生物材料。在多孔钛植入假体的设计中,也应该考虑钛的这些特征。本文通过总结多孔钛髌骨假体、人工膝关节置换翻修术胫骨缺损多孔钛假体、大段胫骨缺损多孔钛假体等多类个性化假体设计的实践经验,从骨生物力学和力生物学的角度,结合钛金属的特征,尝试梳理出多孔钛假体的设计原则,以期提高多孔钛植入假体临床应用的安全性、有效性、经济性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

从 2017 年 11 月至 2020 年 11 月,课题组共开展了 53 例 3D 打印多孔钛植入假体的设计。设计案例资料见图 1。

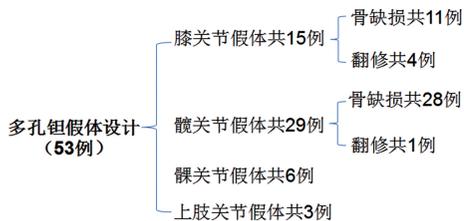


图 1 多孔钛植入假体设计案例及部位分布

### 1.2 方法

多孔钛植入假体的设计流程见图 2,包括:(1)主刀医生根据临床需求确定诊疗方案,提出假体的定制要求;(2)工程师根据定制要求设计开发假体,判定假体是否满足要求;(3)主刀医生选择和确定最优的假体模型。假体的整个设计过程涉及紧密的医工交互,设计工程师从生产企业研发体系的角度,将主刀医生需求转化为工程内容,同时限定医生间自由度,确保性能稳定性,而医生在设计开发的各个环节均有深度主导性<sup>[12]</sup>。

通过综合考虑假体(尺寸、力学性能)、骨组织(生物力学、力生物学特征)及钛材(密度、价格)的影响,总结多孔钛植入假体设计的基本原则。

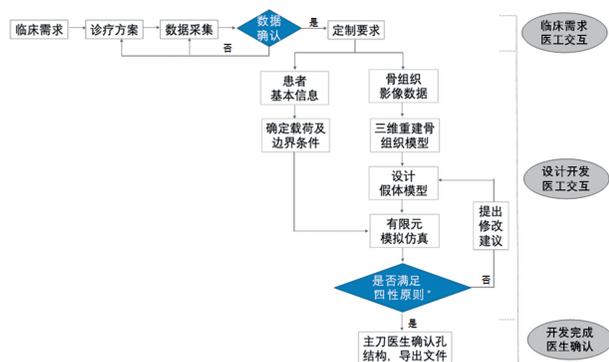


图 2 多孔钛植入假体设计的基本流程

## 2 结果

### 2.1 基本原则

多孔钛植入假体在体内的主要作用是替代缺损骨组织,因此植入假体与骨缺损部位的解剖匹配性,以及假体在体内工况条件下的力学安全性是假体设计时需要考虑的首要因素。此外,假体与骨缺损周围骨组织接触并将体内工况下的力学载荷传递给骨组织。骨组织接受到的力学载荷的大小影响骨组织生长。只有当骨组织接受到合适大小的力学载荷时,骨组织才会正常生长。受力不足,则会引起骨吸收;受力过大,则会破坏骨组织。因此,工程师在设计多孔钛植入假体时需综合考虑假体及与假体接触的骨组织的理化和生物学特征。本课题组从 53 例多孔钛植入假体的设计经验和临床应用效果中梳理出了假体设计需遵循的“四性原则”,即尺寸匹配性原则或解剖匹配性原则、假体安全性原则、骨组织受力有效性原则和骨组织安全性原则。

#### 2.1.1 解剖匹配性原则

解剖匹配性原则是指所设计的假体的几何形状需要与骨缺损尺寸或骨缺损部位的解剖结构相匹配。引入尺寸系数  $k$ ,代表假体几何尺寸与骨缺损尺寸的比值。 $k$  值的大小与病变部分、假体形状和 3D 打印技术类型有关。本课题组通过 53 个病例的设计实践,发现  $k$  值通常在 0.9~1.1。具体的数值需与主刀医生讨论确定。对采用相同技术打印的相同部位或类似部位的多孔钛假体,经临床多次验证为合理的  $k$  值,可作为主刀医生和假体设计工程师的参考。合理的  $k$  值不仅可以实现假体的解剖匹配性,而且有利于手术的顺利开展。

#### 2.1.2 假体安全性原则

假体设计的首要要求是保证假体在患者体内工况下不滑落、不破坏,即具有良好的“假体安全性”。假体安全性原则的判断依据:(1)假体位移小于 0.15

mm;(2)且假体应力小于假体屈服强度或破坏强度(无塑性变形情况)。

### 2.1.3 骨组织受力有效性原则

骨组织受力有效性原则是指假体植入体内后能传递足够的力学载荷给邻近的宿主骨组织以刺激患者宿主骨的生长,而不会因为弹性模量过高而引起应力屏蔽效应。建议以应变( $\epsilon$ )作为骨组织受力有效性原则的考察指标: $\epsilon = \sigma / E$ ,其中 $\sigma$ 为假体邻近骨组织在体内工况下所受的应力, $E$ 为假体邻近骨组织的弹性模量。当通过假体传递到骨组织的载荷使骨组织的应变为 $400 \sim 2\,000 \mu\epsilon$ 时,可视假体满足骨组织受力有效性原则。

### 2.1.4 骨组织安全性原则

假体植入后通过假体传递到患者骨组织的力学载荷不能过高而损坏宿主骨,这就是骨组织安全性原则。骨组织的力学性能与患者个体和组织部位有关。当通过假体传递到骨组织的最大应力不超过骨组织的最低强度或文献报道最低值时可视为骨组织安全。为安全起见,建议将骨组织的屈服强度作为骨组织破坏的阈值,即在体内工况条件下通过假体传递到骨组织的应力低于骨组织的屈服强度时可视为满足骨组织安全性原则。

### 2.1.5 成本最低化原则

钽是一种密度大、价格高的金属材料。因此,在满足以上4个原则(“四性原则”)的基础之上,还需结合临床需求和主刀医生的建议,从减少重量、降低成本的角度设计多孔钽的孔径和丝径等参数,选择合适的多孔钽假体模型。

## 2.2 患者临床结局

按照此“四性原则”设计的多孔钽植入假体,在临床植入患者体内后,经随访(最长随访时间3年)患者缺损部位功能恢复良好,无1例失败。

## 3 讨论

个性化多孔钽植入假体因钽材优良的生物相容性和假体的解剖匹配性而在骨缺损修复中倍受关注,但有关多孔钽假体设计需遵循的基本原则,目前尚缺乏较全面的总结。本文从假体(尺寸、力学性能)、骨组织(生物力学、力生物学特征)及钽材(密度、价格)3个方面提出了假体设计需遵循的“四性原则”和成本最低化原则。该设计原则的提出对保证个性化多孔钽植入假体的安全性、有效性和经济性有良好的指导意义。

假体的解剖匹配性是假体设计需满足的首要原则。“匹配”的理想含义是假体尺寸与患者缺损部分的尺寸完全相同。但在实际设计中,需考虑3D打印的误差及临床手术的可操作性。因此,假体设计的最终尺寸

可能大于或小于缺损部位的尺寸,多数情况是小于骨缺损部位的实际尺寸。本课题组在假体设计中首次引入尺寸系数 $k$ 这一参数,并发现这一参数在相同部位或类似部位的多孔钽假体设计中具有很强的参考性,这对于提高假体解剖匹配性,缩短假体设计时间有重要意义。

假体力学安全性也是现有金属假体设计重点关注的指标,但缺乏较全面的定量评价指标。大量研究证明,假体与骨界面的微移动是影响假体周围骨组织生长的重要因素<sup>[13-17]</sup>。早期研究表明,当假体和骨骼界面的初始位移超过 $0.15 \text{ mm}$ 时,假体周围的骨组织生长将受到抑制,假体周围会形成软的结缔组织<sup>[13-14]</sup>。随着假体表面处理技术的发展和多孔假体的出现,假体表面促骨长入的能力得到增强,使得骨组织对假体初始位移的容忍程度得到一定的增强。当在髋关节外杯表面喷涂上羟基磷灰石涂层后,关节外杯初期滑移超过 $0.2 \text{ mm}$ 后才会有植入失败<sup>[15]</sup>。尽管如此,为安全起见,建议将假体位移大于 $0.15 \text{ mm}$ 作为假体不安全的一个指标。此外,作为骨缺损修复用的多孔钽假体,通常要求假体在体内工况下处于弹性变形范围内,避免塑性变形。据此,假体在体内工况下所受应力需低于假体屈服强度。若假体无塑性变形,则假体所受应力应低于假体极限强度。因此,可以将假体所受应力大于屈服强度或破坏强度(无塑性变形情况)作为假体破坏的另一个指标。此外,当对假体的耐疲劳性有要求时,还需要按临床要求或相关标准,如“外科植入物部分和全髋关节假体第四部分:带柄股骨部件疲劳性能试验和性能要求(YY/Y 0809.4-2018)”<sup>[18]</sup>,把假体的疲劳极限和耐疲劳次数作为假体力学安全性的指标。

多孔钽假体在体内会与骨组织接触,并将体重或运动产生的力传递给骨组织,使骨组织产生应变。在骨组织中,成骨细胞和破骨细胞是负责平衡骨吸收和骨生长的两种重要细胞。这两种类型的细胞都对力学刺激较为敏感,成骨细胞和破骨细胞通过感受力学刺激来调控骨的生长和吸收,其中成骨细胞诱导骨生长,而破骨细胞诱导骨吸收。根据FROST<sup>[19]</sup>的研究报道,当健康成人的皮质板骨组织承受低于 $1 \sim 2 \text{ MPa}$ 的应力(或应变低于 $50 \sim 100 \mu\epsilon$ )时,骨组织会发生吸收,其刚度和骨密度下降,而当应力超过 $20 \sim 30 \text{ MPa}$ (或应变超过 $1\,000 \sim 1\,500 \mu\epsilon$ )时,骨组织会发生生长,骨强度增大,更进一步地,当骨组织的应力大于 $60 \text{ MPa}$ (或应变超过 $3\,000 \mu\epsilon$ )时,骨组织则更容易受到损坏。COWIN<sup>[20]</sup>也总结,人体骨组织的生理应变范围为 $400 \sim 3\,000 \mu\epsilon$ 。这些研究结果提示,骨组织存在一个受力响应窗口或应变响应窗口,在此窗口以内,骨

组织感受到的力学载荷或骨组织发生的应变可以有效刺激骨组织生长。因此,在假体设计时,应当保证假体植入后在体内工况条件下通过假体传递到患者骨组织的力学载荷或应变在此响应窗口内。但需要注意的是,在设置该窗口的上下限时需要考虑骨缺损部位和患者的个体特征如性别、年龄等。同一个体不同部位的骨组织,以及同一部位不同年龄个体的骨组织的模量和强度可能存在差异<sup>[21]</sup>。患者缺损部位骨组织的力学性能如压缩模量、屈服强度等很难直接获得,可根据患者 CT 或 X 线片灰度值进行估算,也可从文献报道中获取。尽管人体生理应变范围为  $400\sim 3\,000\ \mu\epsilon$ <sup>[20]</sup>,为安全起见,本课题组把骨组织应变为  $400\sim 2\,000\ \mu\epsilon$  时视为满足骨组织受力有效性原则。

另一方面,通过假体传递到患者骨组织的力学载荷不能过高而损坏宿主骨,即假体还需满足骨组织安全性原则。骨组织的力学性能与患者个体和组织部位有关。当通过假体传递到骨组织的最大应力不超过骨组织的最低强度或文献报道最低值时可视为骨组织安全。如有研究测得健康成人的皮质板骨组织的屈服强度接近 60 MPa;当骨组织承受的应力大于 60 MPa(或应变超过  $3\,000\ \mu\epsilon$ )时,骨组织容易受到损坏;当骨组织承受的应力大于 120 MPa(或应变超过  $25\,000\ \mu\epsilon$ )时,骨组织发生断裂<sup>[19]</sup>。为安全起见,本课题组建议将骨组织的屈服强度作为骨组织破坏的阈值,即在体内工况条件下通过假体传递到骨组织的应力低于骨组织的屈服强度时可视为满足骨组织安全性原则。

最后,钽的高密度和高价格是影响多孔钽假体临床应用和推广的重要因素。因此,本课题组建议还应从减少重量、降低成本的角度设计多孔钽,但前提是不能违反“四性原则”。

综上所述,3D 打印个性化多孔钽假体的设计需要同时考虑“四性原则”,即假体的解剖匹配性、假体安全性、骨组织受力有效性和骨组织安全性原则。设计工程师确定“假体安全性原则”“骨组织受力有效性原则”“骨组织安全性原则”下的具体指标,而“解剖匹配原则”下的具体指标由设计工程师和医师共同确定。设计工程师根据确定的指标评估假体是否满足“四性原则”。在满足“四性原则”的基础之上,医师再结合手术方案从减轻假体重量,降低假体成本的角度选择最合适多孔钽假体设计方案。本“四性原则”是在临床假体设计过程中总结出来的,并在临床应用中得到验证,对保证个性化多孔钽植入假体的安全性、有效性和经济性有良好的指导意义。

## 参考文献

[1] 赵德伟,李军雷. 多孔 Ta 的制备及其作为骨植

入材料的应用进展[J]. 金属学报,2017,53(10): 1303-1310.

- [2] 杨柳,王富友. 医学 3D 打印多孔钽在骨科的应用[J]. 第三军医大学学报,2019,41(19):1859-1866.
- [3] HAN Q, WANG C, CHEN H, et al. Porous tantalum and titanium in orthopedics: a review[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2019, 5(11): 5798-5824.
- [4] 中国医疗器械行业协会. 3D 打印金属植入物有限元分析方法: T/CAMDI 045-2020[S]. (2020-06-18)[2021-10-01]. <https://www.ammdc.cn/newsinfo/1184513.html>.
- [5] 中国医疗器械行业协会. 3D 打印钽金属临床应用标准: T/CAMDI 037-2020[S]. (2020-06-18)[2021-10-01]. <https://www.ammdc.cn/newsinfo/1177586.html>.
- [6] 中国医疗器械行业协会. 定制式医疗器械医工交互全过程监控及判定指标与接受条件: T/CAMDI 029-2019[S]. (2019-06-28)[2021-10-01]. <https://www.ammdc.cn/newsinfo/1187026.html>.
- [7] BALLA V K, BODHAK S, BOSE S, et al. Porous tantalum structures for bone implants: Fabrication, mechanical and in vitro biological properties[J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(8): 3349-3359.
- [8] EDELMANN A R, PATEL D, ALLEN R K, et al. Retrospective analysis of porous tantalum trabecular metal-enhanced titanium dental implants[J]. J Prosthet Dent, 2019, 121(3): 404-410.
- [9] WAUTHLE R, VAN DER STOK J, AMIN YAVARI S, et al. Additively manufactured porous tantalum implants[J]. Acta Biomaterialia, 2015, 14: 217-225.
- [10] SAGOMONYANTS K B, HAKIM-ZARGAR M, JHAVERI A, et al. Porous tantalum stimulates the proliferation and osteogenesis of osteoblasts from elderly female patients[J]. J Orthop Res, 2011, 29(4): 609-616.
- [11] BLACK J. Biological performance of tantalum[J]. Clin Mater, 1994, 16(3): 167-173.
- [12] 郭晓磊,刘斌. 定制式骨植入物及工具设计开发中的医工交互质量控制要点[J]. 中国医药导报, 2018, 15(30): 160-163, 177.
- [13] PILLIAR R M, LEE J M, MANIATOPOULOS C. Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants[J]. Clin Orthop Relat Res, 1986(208): 108-113.

(下转第 2830 页)

- [29] MA L, LI L L. miR-145 contributes to the progression of cervical carcinoma by directly regulating FSCN1[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(9/10):1299-1305.
- [30] HE S, YU G, PENG K, et al. MicroRNA-145-5p suppresses fascin to inhibit the invasion and migration of cervical carcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6):5282-5292.
- [31] CAO H, PAN G, TANG S, et al. miR-145-5p regulates the proliferation, migration and invasion in cervical carcinoma by targeting KLF5[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:2369-2376.
- [32] ISCAIFE A, REIS S T, MORAIS D R, et al. Treating metastatic prostate cancer with microRNA-145[J]. *Apoptosis*, 2018, 23(7/8):388-395.
- [33] GONG P, ZHANG T, HE D, et al. MicroRNA-145 modulates tumor sensitivity to radiation in prostate cancer[J]. *Radiat Res*, 2015, 184(6):630-638.
- [34] PAN D, JIA Z, LI W, et al. The targeting of MTDH by miR-145-5p or miR-145-3p is associated with prognosis and regulates the growth and metastasis of prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6):1955-1968.
- [35] 李志慧, 张彦平, 邢鹏涛, 等. miRNA-145 对白血病 HuT 78 细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(1):104-109.
- [36] ZHAO J, ZHOU K, MA L, et al. MicroRNA-145 overexpression inhibits neuroblastoma tumorigenesis in vitro and in vivo[J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1):219-228.
- [37] GUO L, CAI X, HU W, et al. Expression and clinical significance of miRNA-145 and miRNA-218 in laryngeal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1):764-770.
- [38] MEI L L, WANG W J, QIU Y T, et al. miR-145-5p suppresses tumor cell migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition by regulating the Sp1/NF- $\kappa$ B signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):1833.
- (收稿日期:2020-12-15 修回日期:2021-04-08)
- 
- (上接第 2825 页)
- [14] SOBALLE K, HANSEN E S, B-RASMUSSEN H, et al. Tissue ingrowth into titanium and hydroxyapatite-coated implants during stable and unstable mechanical conditions[J]. *J Orthop Res*, 1992, 10(2):285-299.
- [15] PIJLS B G, NIEUWENHUIJSE M J, FIOCCO M, et al. Early proximal migration of cups is associated with late revision in THA[J]. *Acta Orthop*, 2012, 83(6):583-591.
- [16] JØRGENSEN P B, DAUGAARD H, JAKOBSEN S S, et al. Higher early proximal migration of hemispherical cups with electrochemically applied hydroxyapatite (BoneMaster) on a porous surface compared with porous surface alone; a randomized RSA study with 53 patients[J]. *Acta Orthop*, 2020, 91(1):26-32.
- [17] WANG B, LI Q, DONG J, et al. Comparisons of the surface micromotions of cementless femoral prosthesis in the horizontal and vertical levels; a network analysis of biomechanical studies[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):293.
- [18] 国家药品监督管理局. 外科植入物部分和全髋关节假体第四部分:带柄股骨部件疲劳性能试验和性能要求:YY/Y 0809. 4-2018/ISO 7206-4:2010[S]. 北京:中国标准出版社出版发行, 2018.
- [19] FROST H M. A 2003 update of bone physiology and Wolff's law for clinicians[J]. *Angle Orthod*, 2004, 74(1):3-15.
- [20] COWIN S C. Mechanosensation and fluid transport in living bone[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2002, 2(3):256-260.
- [21] GUO X. Mechanical properties of cortical bone and cancellous bone tissue[M]//COWIN S C. *Bone mechanics handbook*. 2nd ed. Boca Rotan (FL):CRC Press;10. 9-10. 13.
- (收稿日期:2021-01-05 修回日期:2021-05-13)