DOI:10.16016/j.2097-0927.202112120



3D 打印技术在骨关节外科领域的应用与发展

王富友,王浦全 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院关节外科

[摘要] 个性化精准医疗是现代临床医学的核心追求,3D 打印技术以 CT、MRI 等影像数据为基础,以逐层叠加打印为手段,实现与患处的个性化匹配和精准治疗,开创了医工协作攻关的新纪元。本文从仿生打印模型、个性化金属植入物和生物打印 3 个方面阐述 3D 打印技术在骨关节外科领域的典型应用,阐明骨关节仿生模型在手术教学、实践和可视化医患沟通中的显著效果,但影像分辨率和打印精度尚待提高;分析金属植入物尤其是 3D 打印多孔钽在大段骨缺损治疗中的安全性和有效性,以及生物打印骨与软骨的诸多尝试和生物墨水与细胞存活等方面的挑战。3D 打印技术促进了骨关节外科诊疗水平的提高,未来将持续研发仿生超精细模型,深入研究钽金属微观结构特性对生物学功能的影响,制备高品质钽植入物,同时探索骨组织工程打印技术的突破方向。

[关键词] 3D 打印;仿生模型;金属植入物;生物打印

[中图法分类号] R319; R684 [文献标志码] A

Application and development of 3D printing technology in bone and joint surgery

WANG Fuyou, WANG Puquan Center for Joint Surgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] Personalized precision medicine is the core pursuit of modern clinical medicine. Based on CT, MRI, and other image data, 3D printing technology achieves personalized matching and precise treatment with the affected area through layer-by-layer superposition printing and promotes new cooperation between medicine and industry. This paper expounds on the typical application of 3D printing technology in the field of bone and joint surgery from 3 aspects: bionic printing model, metallic implants, and bioprinting. The remarkable effects of a bone joint bionic model are further clarified in surgical teaching, practice, and visual doctor-patient communication, but the image resolution and printing accuracy need to be further improved. We analyze the safety and effectiveness of metal implants, especially 3D printed porous tantalum, in the treatment of large bone defects, and many attempts of bioprinting bone and cartilage, as well as the challenges of biological ink and cell survival. 3D printing technology has promoted the improvement of the diagnosis and treatment of bone and joint surgery. In the future, researches should further study the effect of tantalum microstructure on biological function, prepare high-quality tantalum implants, and explore the breakthrough direction of bone tissue engineering printing technology.

[**Key words**] 3D printing; bionic model; metallic implants; bioprinting

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82172429). Corresponding author: WANG Fuyou, E-mail: wfy731023@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82172429)

[通信作者] 王富友,博士,副主任医师,博士生导师。担任重庆市增材制造产业协会医学 3D 打印分会会长、中国医疗器械行业协会再生医学技术产业专业委员会常务委员、中国医师协会骨科医师分会骨科基础工作委员会委员。主持国家“十三五”重点研发专项分题 1 项,国家自然科学基金面上项目 3 项,获得中国博士后科学基金二等资助和特别资助各 1 项。获军队科技进步二等奖 1 项。发表学术论文 62 篇,其中 SCI 收录期刊论文 28 篇。获得美国专利 1 项,国家发明专利 15 项,实用新型专利 22 项。主要从事生物力学与组织工程、骨关节再生修复与生物 3D 打印等方面的研究。E-mail: wfy731023@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

20 世纪 80 年代,美国人查克·霍尔推出了全球首台“3D 打印机”,并利用数字模型进行快速制造[1]。此后,随着医学数字成像技术和图像处理技术的发展,3D 打印技术将 CT、MRI 等医学影像数字模型,通过重建、设计和打印为患者“私人定制”个性化诊疗方案、实体模型、术中导板、植入物及辅助性器械等。在骨关节外科临床应用中,3D 打印实体模型有助于骨科关节解剖学教育和术前沟通;3D 打印手术导板可辅助医师在关节手术中精准定位和高效施术,提高安全性和治疗效果;3D 打印植入物可精准匹配患者骨缺损部位解剖外形,实现个性化精准治疗,同时生物 3D 打印对组织工程骨软骨修复的发展具有重大影响。本文将从仿生打印模型、医疗植入金属假体和生物打印三个方面阐述 3D 打印技术在骨关节外科领域的应用、不足和发展趋势。

1 仿生打印模型辅助手术诊疗

根据患处影像学数据,3D 打印高精度医疗模型进行手术规划或模拟手术,可更全面和细致地分析病灶解剖结构及病理特征,制定完善的手术方案;手术导板可辅助医师对患处精准施术,提升手术效率,降低风险,减少医护人员术中透视的电离辐射时间;个性化定制支具辅具能更匹配患者进行矫形和康复训练。

1.1 高精度术前诊断医疗模型

高精度 3D 打印模型融合了材料学、电子信息及控制理论、人工智能等多交叉学科技术,可有效呈现常规和个体特异性病理结构,同时具备多材质、多色彩、透明化、弹性可切割、血流动力学等拟人化及智能化效果[2-3],还可满足特殊临床工作需要,有助于提高医务人员的手术规划水平。脊柱腰椎肿瘤切除手术难度及风险较大,术中稍有偏差,可能引发大出血及神经损伤。于贝贝等[4]利用 3D 打印技术,精准呈现出肿瘤与腰椎、神经、腹主动脉和输尿管等重要结构,由此拟定了个性化、安全精准的手术计划并进行模拟试验。最终,整个手术缩短至 1 h,术中肿瘤切除仅耗时 10 min,出血量不足 20 mL,术后第 3 天患者便可下床活动,7 d 后出院。3D 打印使手术更精准、创伤更小,术后恢复更快,减少了病患痛苦和整体治疗费用。“3D 打印+AR 技术”使骨科手术呈现科技感,医师通过 AR 眼镜可透过皮肤观察肿瘤的位置、大小、深度,避开重要血管、神经、组织,病灶结构一目了然,手术安全性提高[5]。病患部位 3D 打印模型为手术成功提供了支撑,提高了骨缺损治疗的精准性,其局限在于高精度模型需要高分辨率影像设备和高精度打印设备支持,且存在额外时间成本和医疗成本,不适用于急诊手术。

1.2 个性化定制术中导板

个性化手术导板是依据患处特点专门定制的执行精准手术的辅助工具,是术前设计和术中操作的有机结合。髋关节置换术中下肢力线的传统判定方法主要是经验和身体标志定位,尤其对于成人先天性髋关节发育不良(developmental dysplaisa of the hip, DDH)的病理特征,髋关节脱位程度和短缩畸形各异,传统 X 线、CT、MRI 等检查在反映髋关节变异性质和程度方面不够全面、精准和直观,手术成功率难以保证。高发维等[6]为患者“量身定制”了应用于内侧开放楔形胫骨高位截骨术的 3D 打印个性化导板,在 12 个月内成功完成 14 例临床案例,成功率达 100%。顾飞等[7]对 18 例膝关节患者的 CT 和 MRI 数据进行测量,并设计个性化截骨导板,术后下肢力线满意,膝关节功能得到明显改善。SUN 等[8]设计了开髓点定位导板,分别于股骨内上髁、外上髁及前髁设置定位孔;此导板能准确定位股骨入髓位置,并且能够确定股骨外旋角度,提高了股骨远端外翻截骨及后髁外旋截骨的准确性。FLÜGGE 等[9]、LI 等[10]分别制作了 3D 打印个性化种植钻孔导板和个性化经皮椎弓根螺钉内固定(percutaneous pedicle screw fixation, PPSF)钻孔导向模板,术后均实现准确植入。个性化 3D 打印导板可提高复杂骨关节手术的效率和成功率,是医师行精准置换和植入术的利器。

1.3 个性化定制支具辅具

支具治疗脊柱侧凸是非手术治疗中较可靠的方法,常规支具设计存在不合理、透气性差、不美观及笨重等问题,导致矫正疗效差。3D 打印根据患者矫形的特异性进行个性化设计和定制化造型,打印精度高、周期短、可选材料众多,还可根据矫正力学强度,设计蜂窝多孔结构减轻质量,兼具美观、透气性高、质量轻、易穿戴和隐形性强等优点。JAKE EVILL 针对骨折患者的治疗和康复训练,扫描患者骨折断裂位置和肢体尺寸,采用聚酰胺(polyamide, PA)和 3D 打印技术设计、制备仿生骨骼网状形态,且精准匹配患者体形的新型骨骼固定支架,具有轻质、透气及可清洗的特点。3D 打印个性化假肢在残疾运动员装备中得以应用,著名公司 WASP 公司为皮划艇运动员 PLEBANI 和冲浪运动员 PASSETTI 分别打印了臂撑和碳纤维假腿,为残奥会和世锦赛做准备。

2 个性化 3D 打印医用金属植入假体

医用植入材料的研发主要涉及金属(钴镍基合金、不锈钢、钛合金、钽金属等)、高分子聚合物[聚醚醚酮、聚乳酸(polylactic acid, PLA)、聚己内酯等]和生物陶瓷[羟基磷灰石、β-磷酸三钙(β-tricalcium phosphate, β-TCP)、硅酸钙等]。其中金属植入材料在临床应用广泛,现阶段骨关节外科常用个性化 3D 打印钛合金和钽金属进行骨缺损治疗,以实现“量体裁衣”、“精准定制”以及微观可调多孔结构促进骨细胞增殖分化,有助于恢复患者生物力学结构。目前,钛合金和钽金属植入物的 3D 打印技术已突破瓶颈且实现临床应用,但在个性化即时打印、打印设备、材料选择以及生物特性研究方面仍有待继续优化和探索。

首先,3D 打印骨科植入物除了精准匹配骨缺损外,还需即时打印且 72 h 内完成假体制造,保证手术顺利开展。在临床应用中,YANG 等[11]率先完成 3D 打印人工定制的枢椎椎体,为 12 岁的小患者实施寰枢椎恶性肿瘤治疗。该研究为肿瘤切除后颈椎结构重建技术提供了新途径。李远辉等[12]深度分析和研究了踝关节慢性骨髓炎病理,最终确定用 3D 打印技术辅助两个阶段的治疗,第一阶段:精准打印和制作含抗生素的骨水泥骨骼支架作为临时占位器,使患者能简单行走;第二阶段:打印钛金属脚踝植入物,术后复查显示,钛金属骨骼支架在体内稳定,生物兼容性也较好。国内已获医疗植入物 FDA 认证的企业如北京爱康医疗、北京春立医疗等利用 3D 打印技术制备了髋臼、脊椎等假体备用,但也造成一定程度的材料损耗和浪费,未能很好体现“按需设计、即时打印”的理念。为提高医工协作效率,未来还需利用大数据和人工智能深度学习减少工程师设计时间,提高效率,并改善设备打印效率,以此实现“个性化即时打印”。

其次,激光和电子束是常用的金属 3D 打印设备,但设备特性和使用场合差异较大。激光功率低、较安全、易控制,但能量密度低,导致在烧结沉积耐高温金属时,往往烧结不致密,内部空泡过多,金属粉表面还会折射与反射激光,致使吸收率进一步下降,整体强度不足。同时,激光器能量转换效率低,若烧结温度至 1 400~1 800 ℃,功率需超过 1 000 W,长时间工作会导致高热,对透镜、电极等精密元器件损害较大;激光器散热系统庞大,持续液态制冷消耗的功率将导致烧结能量降低。因此,激光打印系统的整体制备效率偏低。电子束不同于光子,具有初始质量,在真空环境下加载千伏高压后形成高速电子束射流,温度极高,其能量密度高于激光近一倍,且不会被金属颗粒折射反射,能量吸收率在 60%以上,可直接烧结成致密金属。由于不受冷却系统束缚,电子束能量可持续性好,能以高功率持续进行快速沉积烧结。因此,高能量密度、高效打印、高品质假体将是未来的发展趋势。

第三,钛合金和钽金属均已临床应用。付军等[13]对 3 名骨肿瘤患者实施 3D 打印钛合金假体植入手术治疗,对患者不同部位的骨骼缺损进行修复,均取得良好疗效。杨柳教授团队成功完成了 3D 打印多孔钽金属垫块修复巨大骨缺损膝关节翻修手术,钽金属具有极佳的生物相容性,多孔结构特性与骨相近,在精准修复骨缺损的同时,促进细胞的增殖、分化和骨组织生长,84 岁的老人在术后第 1 天就能辅助活动,4~6 d 就可出院进行后续康复治疗、训练。然而,两者临床疗效和骨整合性能也存在一定差异。VUTESCU 等[14]对 637 例多孔钛及 159 例多孔钽全髋关节置换修复患者进行了至少 2 年的随访研究,发现多孔钽修复效果良好,而多孔钛有失败案例。WEGRZYN 等[15]对 130 例髋关节置换的患者进行了平均 12 年的随访,研究表明多孔钽人工关节组存活率为 100%,但有 2%的患者出现无菌性松动。JAFARI 等[16]研究了 207 例共 214 个钛基髋关节臼杯无水泥翻修手术和 79 例 81 个多孔钽臼杯翻修手术患者的资料,最少随访 24 个月(钛基:24~98 个月;多孔钽:24~63 个月),发现钛和钽在小骨缺损修复中的失败率分别为 6%和 4%,而在大骨缺损中为 24%和 12%,表明多孔钽具有良好的骨整合性和修复大段骨缺损的优势。因此,3D 打印多孔钽植入物具有高孔隙率、与宿主区相匹配的模量、与骨界面整合良好、无细胞毒性等特点,具有优良的力学性能、生物相容性和骨传导性等,可用于全髋关节置换术[17]、髋臼骨缺损[18]、个性化胸肋骨胸壁缺损重建[19]、骨肿瘤切除术后骨缺损[20]、颈椎疾病[21]、肩胛骨关节盂和复杂脊柱疾病等的治疗。

综上所述,以实现“个性化即时打印”为导向,采用电子束等高能量密度、高效打印方式,研制高品质 3D 打印多孔钽或钽涂层假体将是未来金属骨科植入物的重要发展方向之一。

3 骨组织工程生物 3D 打印

器官再生被誉为 21 世纪“医学之巅”,生物 3D 打印将充满细胞、生长因子的生物活性材料,通过高精度逐层堆叠的方式,制造具有高仿生组织微环境、组织结

构、生物体血管化、功能仿生人造器官,从而精确修复或替代人体病变或衰老的组织和器官[22-23],是 3D 打印技术在骨缺损修复和再生医学领域最高层次的应用。

3.1 骨组织支架

骨组织中的有机质与无机质复合成分使其具备自愈合能力,而当大段骨缺损超出自愈临界点时,若无外加干预,机体无法完全愈合,骨组织工程应运而生。其主要是将骨组织支架和种子细胞形成复合物以治疗骨缺损。理想的骨组织工程支架通常具有多孔性、高孔隙率以及与细胞间的相互作用等,而传统制备方法不能很好地满足需求,3D 打印技术将生物材料按照设计结构以逐层叠加的方式进行沉积组装,并可调控支架形状、大小以及内部孔隙率,控制细胞微观排布方式,进而调节细胞间、细胞与材料间的相互作用。

生物相容性良好的骨组织支架材料为细胞的生长提供细胞外基质以实现促骨再生,通常有人工支架和天然支架材料。人工支架聚乳酸(PLA)具有优异的生物降解性、生物相容性和良好的力学性能,是较好的骨修复材料[24];聚己内酯(polycaprolactone, PCL)因其较低的降解速率,适用于构建长期植入给药装置和复合支架;羟基磷灰石、磷酸三钙(tricalcium phosphate, TCP)的生物相容性和骨诱导性良好,常用于 3D 打印骨小梁显微结构支架[25]。ZHOU 等[26] 3D 打印出 $CaSO_4$ 基和磷酸钙粉体复合支架,其压缩强度与磷酸钙比例呈正比。SENATOV 等[27]打印出的 PLA/PCL/HA 支架有良好的生物相容性,与重组蛋白 BMP-2(诱导新骨形成)和 EPO(血管生成)复合可用作非承载区的骨缺损修复。PATI 等[28]制备打印 PCL/PLA-羟基乙酸共聚物(PLGA)/β-TCP 复合支架,试验结果表明其具有促成骨作用。

天然支架材料有胶原、壳聚糖、明胶与丝素蛋白等。胶原是骨骼中主要的有机成分,能增强骨组织韧性、锁住钙质,其良好的骨诱导性能促进种子细胞向成骨细胞分化[29]。WANG 等[30]将矿化处理后的Ⅰ型胶原纤维膜植入鼠颅骨缺损模型中,数周后骨缺损处出现大量新生骨组织,表明矿化胶原纤维膜促骨生长性能良好。另外,采用复合材料改性弥补强度不足。LIU 等[31]制备了不同比例的Ⅰ型胶原与氧化石墨烯复合的气凝胶,发现孔隙率为 1%时的 Ca/P 比最接近天然骨组织,且其生物活性、细胞相容性以及骨修复能力均好于其他组合;壳聚糖主要由葡萄糖胺构成,是一种天然碱性多糖,常作为生长因子载体,其生物相容性强、降解无毒[32]。壳聚糖和羟基磷灰石的复合材料具有较好的骨组织修复潜力,BI 等[33]在壳聚糖和聚乙烯醇的复合水凝胶表面沉积了纳米级羟基磷灰石,兼具高强度、高孔隙率、良好生物降解和骨诱导性;明胶降解速度快,制作简单、经济,常用作复合支架材料。DUAN 等[34]制备了 3D 打印个性化 Ca-P/PHBV 纳米多孔复合支架,并以明胶、肝素进行表面修饰,肝素的生物结合位点形成人骨蛋白 hBMP-2,显著增加间充质干细胞 C3H10T1/2 的碱性磷酸酶活性和向成骨细胞的分化;丝素蛋白主要为蚕丝,其抗拉性能好、溶解度较高,通常用作复合材料三维支架及无纺网。WU 等[35]在丝素蛋白支架表面植入骨形态蛋白 2 肽官能化的氧化石墨烯,改善了亲水性,提升了细胞黏附和增殖,并在鼠颅骨缺损修复实验中体现出成骨分化和再生的优异特性。关于骨组织支架的细胞相容性和成骨诱导方面还有许多未解决的问题,进一步研究细胞及促成骨因子的最佳组合,有利于实现完整的骨再生。

3.2 细胞和促成骨因子

由于宿主免疫反应的原因,自体来源细胞尤其是干细胞是生物打印的研究热点。干细胞具有高增殖性且能够向多类细胞定向诱导分化,同时人体干细胞广泛存在于多种组织,如骨髓、脂肪、脐带脐血及皮肤组织等。更重要的是,通过优化打印工艺参数可保证干细胞的高存活率,且细胞的增殖和分化能力不受打印过程影响[36]。对于复杂组织和器官的再生,不仅需要功能性原代细胞作为支持细胞,还需要干细胞通过控制不同的生物活性因子诱导分化为所需目标细胞[37]。干细胞的促成骨分化因子包括:核心结合因子(Cbfα,成骨细胞特殊促进结合复合体)、Runt 相关转录因子 2(Runtx2,基因参与骨基质蛋白产物,可上调骨基质蛋白基因)、骨形态发生蛋白(BMP,促进成骨细胞等组织和细胞的增殖、分化和凋亡)、转化生长因子(TGF-β,早期促进增殖、晚期促进分化)、碱性成纤维细胞生长因子和胰岛素样生长因子(bFGF 和 IGF,均能促进 BMSCs 增殖及向成骨细胞分化)、Osterix(OSX,成骨早期必要的转录因子)、瘦素(LEP,促进造血和血管生成、促进胶原合成、促进细胞修复等)、成骨生长肽(OGP,明显的促成骨作用)、人工合成的单链寡聚脱氧核苷酸(ODN,调控破骨细胞的形成和活化)以及甲状旁腺素(PTH,促成骨形成)等。目前,干细胞和促成骨因子的组合为 3D 打印复杂组织和器官提供了有效的途径,但成骨分化机制尚待进一步研究,促成骨分化转录因子之间联合作用机制仍需要深入探索。

3.3 骨关节修复

骨组织支架和干细胞的有机整合,可用于骨关节的修复。NGUYEN 等[38]利用人诱导多能干细胞、受辐射的人软骨细胞、纳米纤维素和海藻酸盐制备生物墨水进行 3D 打印实验,观察结果表明有Ⅱ型胶原的透明软骨生成。复合材料支架整合了各自优势特性对骨关节进行修复,连芩等[39]尝试用聚乙二醇凝胶(PEG)、β-TCP 陶瓷和聚乳酸(PLA)等材料的复合支架修复大面积骨软骨缺损,试验证明该支架在置换初期较好地恢复了缺损关节的力学环境。张维杰等[40]制备了双相聚乙二醇/β-TCP 骨复合 3D 打印支架,并通过调控支架微结构参数,探讨了兔的软骨重建和修复效果,表明软骨下骨微结构影响软骨修复,完整的软骨下骨修复需经历“增殖-重建-再增殖-再重建”的“双峰”过程,且 2、16 周是骨增殖的 2 个关键时期。同时,3D 打印支架与宿主骨区的性能匹配也是促骨生长的影响因素,ZHANG 等[41]打印出凝胶和多孔硅酸钙骨复合支架,并通过调整配比、固化、干燥、脱脂、烧结等过程使孔隙均匀,让孔隙率和抗压强度与人体松质骨相当。WÜST 等[42]将羟基磷灰石、明胶与海藻酸钠混合之后发现,8%羟基磷灰石加入到水凝胶中,杨氏模量明显增加。LAI 等[43]采用低温 3D 打印技术制备了 PLGA/TCP/Mg(PIM)新型复合多孔支架,兔类骨植入实验表明,支架明显促进新骨和血管生长,且力学性能较好。WILLIAMS 等[44]采用激光 3D 打印技术制备基于 PCL 的多孔骨组织工程支架,其抗压强度和模量与松质骨接近,骨组织长入良好。CUI 等[45]研究了喷墨打印 PEG 二甲基丙烯酸酯(PEGDA)水凝胶与人软骨细胞生物墨水的软骨再生能力,结果表明其结构具有良好的生物相容性和机械性能,接近正常软骨组织的强度。生物 3D 打印在创伤骨科的临床应用还处于起步阶段,尽管 dECM 生物墨水已模拟打印了正常组织器官结构成分,但在多细胞、多材料、阵列化喷头高通量打印;打印精度、速度及灵活性;生物墨水研制、材料储存细胞的方式、细胞数量和存活率等方面仍面临诸多挑战。同时,计算机导航和人工智能技术有望将体外生物 3D 打印基础研究转为体内原位打印的临床应用,为骨关节缺损修复甚至组织器官移植带来了美好的前景。

4 总结和展望

随着 3D 打印技术的兴起和数十年发展,其已融入人类社会的方方面面。医学 3D 打印整合了医学、生物及材料学、信息和控制科学等多学科技术,为实现个性化精准医疗、提高诊疗效率提供了新方法。在骨关节外科的应用中,利用患处的 3D 打印模型进行术前规划及模拟手术,可提高骨缺损治疗的精准性,同时亟需提高 CT 或 MRI 等影像分辨率和设备打印精度,改进模型后处理工艺,减少制备时间和医疗成本,最终实现高效、低成本打印高精度、高品质模型;基于患处解剖外形设计的个性化 3D 打印导板辅助医师行精准置换和植入术,可有效提高复杂骨关节手术的成功率,将是未来持续发展和继承的医术;个性化定制支具辅具实现了与患处外形的精准匹配,解决了透气性差、不美观及笨重等问题,未来结合“人工智能+机器人”技术,将进一步拓展在康复医疗领域的应用。

目前,个性化医用金属假体是 3D 打印技术在骨关节外科领域最重要的应用,通过多年的研究探索和技术沉淀,已经形成较为健全的医工协作上下游市场,包括:金属打印材料、金属打印设备、3D 扫描设备、医学影像软件系统、医工协同教育体系等,未来金属骨科植入物的研制将以“个性化即时打印”为导向,采用电子束等高能量密度及高效打印方法,结合“人工智能+云计算+大数据”等科技,朝着个性化 3D 打印高品质多孔钽或钽涂层等金属骨科植入物的方向发展。骨与软骨的生物 3D 打印已研究多年,形成了生物支架+干细胞+促成骨因子的组合,但骨组织支架的细胞相容性、安全可靠性、细胞及促成骨因子的最佳组合等还需进一步研究和探索。同时,在多细胞、多材料、阵列化喷头高通量打印,打印精度、速度及灵活性,生物墨水研制、材料储存细胞的方式、细胞数量和存活率等方面仍面临诸多挑战,而未来计算机导航和人工智能技术有望将体外生物 3D 打印转为体内原位打印,助力骨关节缺损修复。此外,科学制定生物 3D 打印领域的规范标准和产业化发展路径是 3D 打印技术全面医用的基础。3D 打印技术颠覆了传统医疗思维方式,未来将不断创新突破,向超精准化、通用化、智能及便捷化方向发展,融合多元素、多学科的先进技术,制造颠覆性产品,为骨关节修复再生增添利器,为人类健康事业的发展开创新天地。

参考文献:

[1] 钟世镇. 3D 打印技术在神经外科领域的应用与发展方向[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2018, 4(1): 2-4. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2018.01.001.
ZHONG S Z. Application and development direction of 3D

printing technology in neurosurgery [J]. Chin J Neurotraum Surg Electron Ed, 2018, 4(1): 2-4. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2018.01.001.

[2] 张珂, 王倩, 孙逸飞, 等. 3D 打印技术在肾脏医学领域中的应用及展望[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21): 3418-3423. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.21.032.
ZHANG K, WANG Q, SUN Y F, *et al*. Application and prospect of three-dimensional printing technology in the field of kidney medicine[J]. J Pract Med, 2019, 35(21): 3418-3423. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.21.032.

[3] 宫海波, 杨卓璇, 乔树宾, 等. 3D 打印功能化医学模型研究的现状和展望[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3): 591-593. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2020.03.060.
GONG H B, YANG Z X, QIAO S B, *et al*. Physiological simulation *via* 3D printing technology: current studies and future perspectives[J]. Chin J Exp Surg, 2020, 37(3): 591-593. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2020.03.060.

[4] 于贝贝, 荆林凯, 孙振兴, 等. 3D 打印技术在脊柱脊髓神经外科手术中的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26(2): 74-75.
YU B B, JIN L K, SUN Z X, *et al*. Application of 3D printing technology in spinal cord neurosurgery[J]. Chin J Minim Invasive Neurosurg, 2021, 26(2): 74-75.

[5] 潘雯, 宫建. 3D 可视化、3D 打印、虚拟现实、增强现实在医学中作用的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(17): 2969-2971. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.17.042.
PAN W, GONG J. Research progress of 3D printing, virtual reality and augmented reality in medicine[J]. J Pract Med, 2019, 33(17): 2969-2971. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.17.042.

[6] 高发维, 王成功, 胡懿郃, 等. 分体式 3D 打印个性化导板在内侧开放楔形胫骨高位截骨术中的临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(9): 1119-1124.
GAO F W, WANG C G, HU Y H, *et al*. Clinical application of split three-dimensional printing patient-specific instrumentation in medial open-wedge high tibial osteotomy [J]. Chin J Reparative Reconstr Surg, 2021, 35(9): 1119-1124.

[7] 顾飞, 姚庆强, 刘帅, 等. 3D 打印截骨导板在膝关节单髁置换术中的应用[J]. 中国数字医学, 2020, 15(6): 97-100. DOI:10.3969/j.issn.1673-7571.2020.06.032.
GU F, YAO Q Q, LIU S, *et al*. Application of 3D-printed osteotomy guide plate in unicompartmental knee arthroplasty [J]. China Digit Med, 2020, 15(6): 97-100. DOI:10.3969/j.issn.1673-7571.2020.06.032.

[8] SUN M L, ZHANG Y, PENG Y, *et al*. Accuracy of a novel 3D-printed patient-specific intramedullary guide to control femoral component rotation in total knee arthroplasty [J]. Orthop Surg, 2020, 12(2): 429-441. DOI:10.1111/os.12619.

[9] FLÜGGE T V, NELSON K, SCHMELZEISEN R, *et al*. Three-dimensional plotting and printing of an implant drilling guide: simplifying guided implant surgery [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2013, 71(8): 1340-1346. DOI:10.1016/j.joms.2013.04.010.

[10] LI Z H, XU D J, LI F N, *et al*. Design and application of a novel patient-specific 3D printed drill navigational guiding template in percutaneous thoracolumbar pedicle screw fixation: a cadaveric study[J]. J Clin Neurosci, 2020, 73: 294-298. DOI:10.1016/j.jocn.2020.01.083.

[11] YANG J, CAI H, LV J, *et al*. *In vivo* study of a self-stabilizing artificial vertebral body fabricated by electron beam melting[J]. Spine, 2014, 39(8): 486-492. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000211.

[12] 李远辉, 曾勉东, 尹德龙,等. 3D 打印抗生素骨水泥占位器在年老体弱患者髋关节置换后感染中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(19): 3044-3048.
LI Y H, ZENG M D, YIN D L, *et al*. Application of three-dimensional printed antibiotic bone cement spacer in infected hip after hip arthroplasty for senile and infirm patients[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2018, 22(19): 3044-3048.

[13] 付军, 郭征, 范宏斌, 等. 应用 3D 打印假体重建下肢肿瘤性长节段骨缺损[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(7): 433-440.
FU J, GUO Z, FAN H B, *et al*. Application of 3D-printed prosthesis on construction of long segmental bone defect after tumor resection[J]. Chin J Orthop, 2017, 37(7): 433-440.

[14] VUTESCU E S, HSIUE P, PAPROSKY W, *et al*. Comparative survival analysis of porous tantalum and porous titanium acetabular components in total hip arthroplasty[J]. Hip Int, 2017, 27(5): 505-508. DOI: 10.5301/hipint.5000479.

[15] WEGRZYN J, KAUFMAN K R, HANSSEN A D, *et al*. Performance of porous tantalum vs titanium cup in total hip arthroplasty: randomized trial with minimum 10-year follow-up[J]. J Arthroplasty, 2015, 30(6): 1008-1013. DOI: 10.1016/j.arth.2015.01.013.

[16] JAFARI S M, BENDER B, COYLE C, *et al*. Do tantalum and titanium cups show similar results in revision hip arthroplasty[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(2): 459-465. DOI: 10.1007/s11999-009-1090-5.

[17] 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): 1080-1082. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.07.006.
GUAN J Z, LIU Y J, WU M, *et al*. Clinical application of 3D printing technology in adult DDH total hip arthroplasty[J]. Chin J Gen Pract, 2016, 14(7): 1080-1082. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.07.006.

[18] 郭宇, 王凌, 丁育健, 等. 3D打印钛合金骨小梁金属臼杯联合植骨重建髋臼骨缺损的早期疗效[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(6): 491-494. DOI:10.13795/j.cnki.sgkz.2020.06.003.
GUO Y, WANG L, DING Y J, *et al*. Short-term outcomes of 3D printed titanium trabecular metal acetabular cups and bone allograft for revision hip arthroplasty with acetabular bone deficiency[J]. J Pract Orthop, 2020, 26(6): 491-494. DOI:10.13795/j.cnki.sgkz.2020.06.003.

[19] 张豪, 黄立军, 朱以芳, 等. 3D打印钛合金胸肋骨植入物在胸壁重建中的临床应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(3): 268-273.
ZHANG H, HUANG L J, ZHU Y F, *et al*. Clinical application of 3D printed titanium chest and rib implants in chest wall reconstruction[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 27(3): 268-273.

[20] 裴延军, 付军, 李靖, 等. 3D打印个体化钛合金下肢骨肿瘤假体的设计制作与临床应用[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(12): 760-768. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20200410-00241.
PEI Y J, FU J, LI J, *et al*. Biomechanical analysis and clinical application of 3D printed bone tumor prosthesis of lower limb[J]. Chin J Orthop, 2020, 40(12): 760-768. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20200410-00241.

[21] MAI J G, GU C, LIN X Z, *et al*. Application of three-dimensional printing personalized acetabular wing-plate in treatment of complex acetabular fractures *via* lateral-rectus approach[J]. Chin J Surg, 2017, 55(3): 172-178. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2017.03.003.

[22] 张亮, 邱宏. 3D打印技术在医学领域的应用[J]. 中国医学装备, 2018, 15(6): 154-157. DOI:10.3969/J.ISSN.1672-8270.2018.06.041.
ZHANG L, QIU H. The application of 3D printing technique on the medical field[J]. China Med Equip, 2018, 15(6): 154-157. DOI:10.3969/J.ISSN.1672-8270.2018.06.041.

[23] PATI F, JANG J, HA D H, *et al*. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3935. DOI:10.1038/ncomms4935.

[24] 胡伟, 赵军华, 苏达明, 等. 生物支架材料及间充质干细胞在骨组织工程中的研究与应用[J]. 中国医学工程, 2021, 29(2): 100-101. DOI:10.19338/j.issn.1672-2019.2021.02.025.
HU W, ZHAO J H, SU D M, *et al*. Application of bio-scaffold materials and mesenchymal stem cells in bone tissue engineering[J]. China Med Eng, 2021, 29(2): 100-101. DOI:10.19338/j.issn.1672-2019.2021.02.025.

[25] 吴子健, 胡昭端, 谢有琼, 等. 3D打印技术与骨组织工程研究文献计量及研究热点可视化分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(4): 564-569.
WU Z J, HU Z D, XIE Y Q, *et al*. Three-dimensional printing technology and bone tissue engineering research: literature metrology and visual analysis of research hotspots[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(4): 564-569.

[26] ZHOU Z X, BUCHANAN F, MITCHELL C, *et al*. Printability of calcium phosphate: calcium sulfate powders for the application of tissue engineered bone scaffolds using the 3D printing technique[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2014, 38: 1-10. DOI:10.1016/j.msec.2014.01.027.

[27] SENATOV F, ZIMINA A, CHUBRIK A, *et al*. Effect of recombinant BMP-2 and erythropoietin on osteogenic properties of biomimetic PLA/PCL/HA and PHB/HA scaffolds in critical-size cranial defects model[J]. Mater Sci Eng C, 2022: 112680. DOI:10.1016/j.msec.2022.112680.

[28] PATI F, SONG T H, RIJAL G, *et al*. Ornamenting 3D printed scaffolds with cell-laid extracellular matrix for bone tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2015, 37: 230-241. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.10.012.

[29] CHEN G B, LV Y G, DONG C J, *et al*. Effect of internal structure of collagen/hydroxyapatite scaffold on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2015, 10(2): 99-108. DOI:10.2174/1574888x09666140812112631.

[30] WANG Y, HUA Y, ZHANG Q, *et al*. Using biomimetically mineralized collagen membranes with different surface stiffness to guide regeneration of bone defects[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(7): 1545-1555. DOI:10.1002/term.2670.

[31] LIU S K, ZHOU C C, MOU S, *et al*. Biocompatible graphene oxide-collagen composite aerogel for enhanced stiffness and *in situ* bone regeneration[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 105: 110137. DOI:10.1016/j.msec.2019.110137.

[32] 李晓壮, 段浩, 王伟舟, 等. 骨组织工程材料治疗骨缺

损疾病在体内实验中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(4): 626-631.
LI X Z, DUAN H, WANG W Z, *et al*. Application of bone tissue engineering materials in the treatment of bone defect diseases *in vivo*[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(4): 626-631.

[33] BI S C, WANG P J, HU S H, *et al*. Construction of physical-crosslink chitosan/PVA double-network hydrogel with surface mineralization for bone repair[J]. Carbohydr Polym, 2019, 224: 115176. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115176.

[34] DUAN B, WANG M. Customized Ca-P/PHBV nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering: design, fabrication, surface modification and sustained release of growth factor[J]. J R Soc Interface, 2010, 7(Suppl 5): S615-S629. DOI:10.1098/rsif.2010.0127.focus.

[35] WU J N, ZHENG A, LIU Y, *et al*. Enhanced bone regeneration of the silk fibroin electrospun scaffolds through the modification of the graphene oxide functionalized by BMP-2 peptide[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 733-751. DOI:10.2147/IJN.S187664.

[36] OZBOLAT I T, HOSPODIUK M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting[J]. Biomaterials, 2016, 76: 321-343. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.076.

[37] MANDRYCKY C, WANG Z J, KIM K, *et al*. 3D bioprinting for engineering complex tissues[J]. Biotechnol Adv, 2016, 34(4): 422-434. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2015.12.011.

[38] NGUYEN D, HÄGG D A, FORSMAN A, *et al*. Cartilage tissue engineering by the 3D bioprinting of iPS cells in a nanocellulose/alginate bioink[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 658. DOI:10.1038/s41598-017-00690-y.

[39] 连芩, 庄佩, 边卫国, 等. 大尺寸关节支架的3D打印及应用[J]. 中国科学(信息科学), 2015, 45(2): 248-258. DOI:10.1360/N112014-00226.
LIAN Q, ZHUANG P, BIAN W G, *et al*. 3D printing and application of large-size joint scaffolds[J]. Sci China Inf Sci, 2015, 45(2): 248-258. DOI: 10.1360/N112014-00226.

[40] 张维杰, 连芩, 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, 28(3): 318-324.
ZHANG W J, LIAN Q, LI D C, *et al*. Cartilage repair and subchondral bone reconstruction based on three-dimensional printing technique[J]. Chin J Repar Reconstr Surg, 2014, 28(3): 318-324.

[41] ZHANG Z N, SHAO H P, LIN T, *et al*. 3D gel printing of porous calcium silicate scaffold for bone tissue engineering[J]. J Mater Sci, 2019, 54(14): 10430-10436. DOI:10.1007/s10853-019-03626-1.

[42] WÜST S, GODLA M E, MÜLLER R, *et al*. Tunable hydrogel composite with two-step processing in combination with innovative hardware upgrade for cell-based three-dimensional bioprinting[J]. Acta Biomater, 2014, 10(2): 630-640. DOI:10.1016/j.actbio.2013.10.016.

[43] LAI Y X, LI Y, CAO H J, *et al*. Osteogenic magnesium incorporated into PLGA/TCP porous scaffold by 3D printing for repairing challenging bone defect[J]. Biomaterials, 2019, 197: 207-219. DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.01.013.

[44] WILLIAMS J M, ADEWUNMI A, SCHEK R M, *et al*. Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated *via* selective laser sintering[J]. Biomaterials, 2005, 26(23): 4817-4827. DOI:10.1016/j.biomaterials.2004.11.057.

[45] CUI X F, BREITENKAMP K, FINN M G, *et al*. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology[J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(11/12): 1304-1312. DOI:10.1089/ten.TEA.2011.0543.

(**收稿**:2021-12-14;**修回**:2022-03-29)
(编辑 张 维)