

3D打印技术在骨科关节中的应用进展

林林¹, 陈莉智², 黄文华^{1,2,3}, 曾春¹

1. 南方医科大学第三附属医院, 广东 广州 510630; 2. 南方医科大学基础医学院人体解剖学国家重点学科, 广东 广州 510515;

3. 广东省医学3D打印应用转化工程技术研究中心, 广东 广州 510030

【摘要】随着新材料技术的不断发展,3D打印技术在骨科关节领域中的应用越来越广泛。本文综述了3D打印技术在骨科关节中的研究进展,分别介绍了3D打印在解剖学教育、医生和患者及其家属的术前沟通、临床治疗方案设计的应用,并对关节置换和骨关节软骨修复在组织工程领域的进展进行了阐述。最后,对3D打印技术在该领域未来的机遇和挑战进行了预测。

【关键词】3D打印;骨科关节;关节置换;骨关节软骨修复;综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)01-0121-04

Application progress of three-dimensional printing in orthopedic joints

LIN Lin¹, CHEN Lizhi², HUANG Wenhua^{1,2,3}, ZENG Chun¹

1. The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China; 2. National Key Disciplines of Human

Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Guangdong Province

Medical 3D Printing Application Transformation Engineering Research Center, Guangzhou 510030, China

Abstract: With the continuous development of novel material and technology, three-dimensional (3D) printing has been more and more widely applied in orthopedic joints. Based on the research progress of 3D printing in orthopedic joints, the applications of 3D printing in anatomy education, preoperative communication among doctors and patients and their families, and planning of treatment strategies are introduced. Furthermore, the developments of joint replacement and osteoarticular cartilage repair in the tissue engineering are prospected. Finally, the opportunities and challenges of 3D printing in this field are predicted.

Keywords: three-dimensional printing; orthopedic joint; joint replacement; osteoarticular cartilage repair; review

前言

近年来,3D打印技术凭借创新的快速成型技术在制造领域和医疗领域迅速发展。3D打印技术在骨科关节手术前,可以根据患者的骨密度和植入的解剖部位来制造个性化的植入物和支架,更是可以通过该技术来使用一系列材料打印出满意的实体模型,这对于骨科医生来说是极具吸引力的。此外,3D打印技术所打印出来的支架模型,可为组织工程细胞在修复受损组

织时的生存和成长提供附着结构,将在未来的关节置换和关节骨软骨修复的发展中影响深远^[1]。

1 3D打印技术的定义及成型类型

作为一种创新的快速成型和增材制作技术,3D打印技术是一种将3D数字技术和分层打印技术相联合的新兴技术,通过分层添加各种可粘合材料而打印出3D实体模型。3D打印技术主要有立体光刻成型(Stereolithography, SLA)、选择性激光烧结(Selective Laser Sintering, SLS)、熔融沉积成型(Fused Deposition Modeling, FDM)、喷墨打印技术等^[2]。

1.1 SLA

SLA是目前研究比较深入的一种类型,它的工作思路是借助计算机操作下的紫外激光束透过光固化树脂的液面进行反复扫描得到三维产品。SLA是以液态光敏树脂为加工材料,将液态树脂在紫外激

【收稿日期】2018-06-11

【基金项目】国家重点研发计划(2017YFC1103403);广东省科技计划项目(2017B090912006,2016B090917001)

【作者简介】林林,硕士在读,研究方向:医学3D、打印骨科关节,E-mail: 245823771@qq.com

【通信作者】曾春,副教授,研究生导师,研究方向:数字医学、骨科关节,E-mail: zendavid@126.com

光透射下固化成固体树脂。SLA具有尺度精度高、表面质量优良等优点,但局限性在于光敏树脂的生物相容性与降解性较差,且光敏树脂在打印过程中可能膨胀或皱缩^[3]。

1.2 SLS

SLS的原理是利用产生高温的激光束,对熔融粉末类的材料冷却后再固化。激光束的轨迹在计算机的控制下以设定的速度和能量密度扫描,并且在逐个扫描之后执行固化,直到形成相应的3D模型实体。SLS的特点是材料使用率较高、无需支撑结构,但缺点是成型产品的表面粗糙,粉末或者材料在熔化时会有异味气体挥发^[4]。

1.3 FDM

FDM使用丝状热熔性材料为原料,虽然FDM的机理与SLA技术相似,但是材料需要先被加热至半流体状态才能继续打印。熔融状态的材料将会在3D模型的层面下被计算机遥控的喷头喷出,之后材料将迅速冷却至凝固。如此层层重复直到3D模型打印成型为止。FDM的技术特点是可以成型具有复杂的内腔、孔等材料、成型产品精确度较高、系统操作相对简单等。其不足是成型过程中加热的温度高于其他打印技术^[5]。

1.4 3D生物打印

喷墨打印技术也被称为3D生物打印技术,其基础是利用生物材料或活细胞作为“生物墨汁”,首先借助3D数字技术构建相应的三维模型,打印机依据得到的图层文件进行逐层叠加后打印出完整的3D实体模型,再经过人工精心培养,最后生成具有生物活性的组织或器官。优势是其具有高度的分辨率,同时能把细胞和支架材料一起用来制备组织模型,较难产生排斥现象^[6]。但是,活细胞的来源和它们的生存能力在3D打印的支架模型上仍然需要进一步探索。Kim等^[7]认为去细胞化的细胞外基质可以提供一個合适的支持活细胞活动的微环境。

2 3D打印技术在骨科关节中的应用

2.1 骨科关节的解剖学教育

当今社会对医学界的解剖学教育持有广泛争议,主要争议在于利用人类尸体对学生进行解剖学知识指导面临着众多的人文和道德问题;另外,人类尸体来源极其短缺,学生和工作人员长期呆在福尔马林防腐剂的环境中,其安全健康问题也需要被重视。3D打印技术不仅可以解决上述的伦理和健康问题,还可以制作出人类尸体的解剖样本和复制品,这些制造品具有较高的辨别率并能还原出人体器官各

个解剖结构真实位置和颜色^[8]。相对于传统的尸体解剖教育,3D打印有着突出的优势,可以利用相对容易获得的医学资源和伦理化的3D打印解剖模型来提高医学生们的解剖知识水平,使他们更好地学习人体骨骼,为日后有志踏入骨科关节领域的医学生们学习骨科关节知识奠定扎实的基础。

2.2 骨科关节医生和患者及其家属的术前沟通

3D打印的定制性对于骨科关节医生术前与患者及其家属的术前沟通来说更是个福音,可大大缓解当今紧张的医患关系。以关节置换为例,3D打印能够打印出匹配病人的关节支架假体,可以不再需要像以往那样从各种不同型号的支架中挑选。此外,病人也能依据打印的3D实体模型直观地了解医生的确诊,有助于打破双方交流妨碍、改善医患关系、降低医患纠纷,也意味着“定制健康离我们不再遥远”。不过,3D打印行内专家与骨科关节医生共同以为,其临床实践中仍面临着各种难题,如患者信息的收集、生物材料和活细胞的选取、打印设备昂贵等,而这些需要患者的配合和医院的大力支持^[9-10]。

2.3 骨科关节术前的临床治疗方案

骨科关节的手术中,使用3D打印技术可为每个患者在术前设置个性化和精确化的术中植入物,明显缩短手术时间、减少失血量,使患者更满意、更安全^[11]。Benum等^[12]使用此技术为两例骨质疏松症患者制备独特的股骨假体和股骨髓腔导引装置,成功地完成了全髋关节置换术,相对于以往规格的假体,利用3D打印技术来设置个体化假体可精确对应患者的缺损骨骼,使得患肢痊愈更快。杜浩等^[13]先利用三维重建技术在术前对假体和病变侧的髌臼凹面构建出定位模板,再在术中对假体置入髌臼凹面方向进行精确定位成功后,最后提出在髋关节置换中可以通过定位模板的术前设计和构建来完成假体植入髌臼凹面的精确定位。另外,大多数骨科关节的医师同意进行关节模型预演^[14],这表明手术医师可以利用术前演练3D打印出来的关节模型来降低术中受损关节的破坏程度,同时它还减少了术后感染和其他并发症,使病人对术后效果的满意度增加。

3 3D打印技术在骨科关节领域中的进展

3.1 3D打印在关节置换中的进展

借助生物力学的支持,骨关节的稳定性得到提高,所以3D打印技术在骨关节置换术中有着良好的发展前景。利用3D打印技术将组织工程支架材料复合,保留它们的生物活性,最终使骨关节受损的修复再生更加满意,而关节感染、患肢疼痛等术后不适症状将大大减

少。在某些骨关节损伤中,受损关节的假体置换是其最终治疗方案,然而在一些比较复杂的损伤关节置换中,患者对传统的关节置换手术效果不甚满意,术后病人呈现假体松动而导致脱位或假体失用等所带来的需要重新翻修等问题在临床中并不少见。这一方面不仅与医生的手术操作水平有极大关系,另一方面也可能是由精确化的假体与特异化的个体损伤之间相互冲突所导致的,这些引起了骨科关节的医生们的重视,并寻求解决方案^[15]。许志庆等^[16]先在计算机上利用CAD三维模型对一名双膝骨关节炎病人的3D打印关节模型进行手术过程设计和仿真模拟来检验手术计划的可行性,然后再对实物进行试演手术过程来进一步检验手术计划的可行性,最后制造个性化导引模板及设置人工膝关节假体来精确实施手术,术后影像学检查显示假体位置良好、无松动脱位等,而且患者对术后效果也较满意。Won等^[17]利用该技术得到关于髌臼假体在患者严重髌臼畸形中的尺寸和位置的信息,成功开发了21例严重髌关节畸形患者的全髌关节置换个性化手术方案,术后CT三维重建复查显示假体植入物均按术前策划准确植入,而且明显减少了术中出血,并因术后效果良好而缩短了术后住院时间。随着新材料的陆续涌现和打印技术的不断创新,3D打印技术开始在骨科关节手术中崭露头角,关节假体在术中的精确应用使得患肢解剖复位率提高、功能恢复时间缩短^[18]。

3.2 3D打印在骨关节软骨修复中的进展

3D打印技术于20世纪90年代开始应用于软骨组织工程这项新兴技术,该技术主要是让种子细胞生物在加工出来的可降解支架材料上繁殖,而该支架利用三维多孔结构来供给种子细胞营养,通过人工培植处理,以生成具有生物活性的软骨或软骨样组织结构,最终进行骨关节软骨修复。组织工程技术含有创伤轻,自体移植的特点,能够使原有软骨的组织结构再现和功能复原,成为软骨损伤后进行人工修复的一种崭新的手段。由于关节软骨损伤后自我修复能力差,利用组织工程技术对缺损软骨进行软骨修复已成为研究热点。数十年来,3D生物打印技术一直在稳步发展,制造出来的组织显示出良好的再生能力。3D生物打印技术与干细胞的整合在组织工程领域具有重大潜力。目前,使用3D打印技术来帮助组织工程软骨修复的种子细胞最常见于骨髓间充质干细胞和软骨细胞中^[6,19]。其中脂肪来源干细胞(ADSCs)已作为理想的种子细胞与3D打印的支架复合,有望修复受损组织并重建其功能,但支架对接ADSCs后的生长发育和功能形成所发挥的作用有待进一步研究^[20]。袁清献等^[21]以丝素蛋白和Ⅱ型胶原为支架材料打印网格状的3D支架模型,通过力

学性能试验测得支架弹性模量具有率相关性,在支架接种软骨细胞后,细胞能够在支架上粘附增殖,这表明3D打印的网格状结构的丝素蛋白-Ⅱ型胶原支架是适合软骨细胞生长的,满足组织工程中骨关节的软骨修复要求。连芩等^[22]以引导受损组织再生为方向,通过选择生物材料如聚乙二醇凝胶(PEG)、 β -磷酸三钙陶瓷(β -TCP)、聚乳酸(PLA)来开发新的支架,验证了该支架在植入不久后使受损关节的生物力学环境明显改善,有望为将来广泛面积的骨关节软骨缺损的再生恢复提供一种新的修复计划。张维杰等^[23]以双相聚乙二醇/ β -磷酸三钙骨作为3D打印出来的复合支架材料,使用统计学方法来研究软骨下骨重建时微结构参数变化及其重建时与软骨修复的关系,它为修复骨关节缺损后的组织工程软骨修复和软骨下骨重建奠定基础。使用3D打印技术在体外培养软骨可明显弥补以往软骨修复的缺陷,为骨关节软骨修复组织工程的发展提供了支持^[24]。

4 3D打印技术在骨科关节中的机遇与挑战

作为一种创新技术,3D打印技术在医学领域具有明显的优势,特别是在骨科关节的临床实践中,有效整合骨科关节的医学解剖学教育、医患沟通、临床治疗方案设计、关节置换的术后效果、骨关节软骨修复的指导等多个环节。但同时也出现许多技术问题:首先,在体外培养细胞的3D生物打印中,理想的“墨汁”不仅需要具有良好的可分解性和生物相容性,而且其支架还需要在打印成型后仍保留相宜的力学性能和较高的生物活性,但至今可以同时符合这些性质要求的新型生物材料较难选择;其次,3D打印技术中还存在以下问题:打印机的局限性、打印过程的无菌问题、伦理道德的挑战。Wen等^[25]认为新型生物陶瓷具有良好的生物相容性、物理稳定性、抗血栓效应等性能,通过不同陶瓷材料来创造性结合成多孔陶瓷支架,可以高效和安全地修复软骨缺损。此外,Pekkanen等^[26]认为3D打印模型结合超分子的聚合物可以增强支架模型的层间粘合力 and 细胞的感应能力,使得支架的机械性能和细胞的生物活性得以提高。所以3D打印仍是其他成型方式难以企及的技术,是未来组织工程技术探索的热门研究之一。随着3D打印技术研究的不断创新,其在骨科的关节置换等临床实践中有着非常广阔的应用前景。此外,许多国际相关研究中心早已使用3D打印技术来设计各类个性化的软骨支架植入体,其在骨与软骨组织工程领域的部分研究成果已应用于骨科临床中。这意外着,随着我们在临床中逐步克服组织工程技术在骨科关节的种种挑战,3D打印将在骨科关节领域中大放异彩。

【参考文献】

- [1] MUMITH A, THOMAS M, SHAH Z, et al. Additive manufacturing [J]. Bone Joint J, 2018, 100B(4): 455-460.
- [2] 陈绍军, 叶旋, 钟燕辉. 3D打印技术在生物医用高分子材料制备领域的应用进展[J]. 广东化工, 2018, 45(4): 123-124.
CHEN S J, YE X, ZHONG Y H. The application of 3D printing technology in the preparation of biomedical polymer materials[J]. Guangdong Chemical Industry, 2018, 45(4): 123-124.
- [3] REBONG R, STEWART K, UTREJA A, et al. Accuracy of three-dimensional dental resin models created by fused deposition modeling, stereolithography, and polyjet prototype technologies: a comparative study[J]. Angle Orthod, 2018, 88(3): 363-369.
- [4] 李志超, 甘鑫鹏, 费国霞, 等. 选择性激光烧结3D打印聚合物及其复合材料的研究进展[J]. 高分子材料科学与工程, 2017, 33(10): 170-174.
LI Z C, GAN X P, FEI G X, et al. Research progress of selective laser sintering 3D printed polymers and their composites[J]. Polymer Materials Science and Engineering, 2017, 33(10): 170-174.
- [5] 刘洋子健, 夏春蕾, 张均, 等. 熔融沉积成型3D打印技术应用进展及展望[J]. 工程塑料应用, 2017, 45(3): 130-133.
LIU Y Z J, XIA C L, ZHANG J, et al. Progress and prospect of application of fused deposition 3D printing technology [J]. Engineering Plastics Application, 2017, 45(3): 130-133.
- [6] 廖俊琳, 王少华, 陈佳, 等. 3D生物打印在组织工程软骨再生与重建应用中的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(2): 221-225.
LIAO J L, WANG S H, CHEN J, et al. Progress in application of 3D bioprinting in cartilage regeneration and reconstruction for tissue engineering [J]. Journal of Central South University (Medical Science), 2017, 42(2): 221-225.
- [7] KIM B, KIM H, GAO G, et al. Decellularized extracellular matrix: a step towards the next generation source for bioink manufacturing[J]. Biofabrication, 2017, 9(3): 34104.
- [8] 刘凤珍, 刘明信, 王运华, 等. 3D打印技术在医学领域中的应用研究进展[J]. 中国材料进展, 2016, 35(5): 381-385.
LIU F Z, LIU M X, WANG Y H, et al. Research progress on application of 3D printing technology in medical field [J]. Materials China, 2016, 35(5): 381-385.
- [9] GUARINO J, TENNYSON S, MCCAIN G, et al. Rapid prototyping technology for surgeries of the pediatric spine and pelvis: benefits analysis[J]. J Pediatr Orthop, 2007, 27(8): 955-960.
- [10] 刘伟, 黄健. 3D打印技术在关节置换方面的应用研究及进展[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(7): 1123-1130.
LIU W, HUANG J. Applied research and progress of three-dimensional printing technology in joint replacement[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2017, 21(7): 1123-1130.
- [11] RANKIN T M, WORMER B A, MILLER J D, et al. Image once, print thrice? Three-dimensional printing of replacement parts [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1083): 20170374.
- [12] BENUM P, AAMODT A, NORDSLETTEN L. Customised femoral stems in osteopetrosis and the development of a guiding system for the preparation of an intramedullary cavity: a report of two cases[J]. J Bone Joint Surg Br, 2010, 92(9): 1303-1305.
- [13] 杜浩, 赵致良, 干阜生, 等. 三维重建结合快速成形术制作模板定位髌臼假体的临床应用[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(10): 737-740.
DU H, ZHAO Z L, QIAN F S, et al. Clinical application of three-dimensional reconstruction combined with rapid prosthesis for template positioning of acetabular prosthesis[J]. China Orthopedic Journal, 2009, 17(10): 737-740.
- [14] 王彩梅, 张卫平, 李志疆, 等. 3D打印在医疗器械领域的应用[J]. 生物骨材料与临床研究, 2013, 10(6): 26-28.
WANG C M, ZHANG W P, LI Z J, et al. Application of 3D printing in the field of medical devices [J]. Orthopaedic Biomechanics Materials and Clinical Study, 2013, 10(6): 26-28.
- [15] 孙迎放. 骨与关节损伤修复的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2014, 9(5): 478-481.
SUN Y F. Research progress in the repair of bone and joint injury[J]. Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2014, 9(5): 478-481.
- [16] 许志庆, 张怡元, 王武炼. 应用3D打印技术治疗假性软骨发育不全双膝骨性关节炎1例[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(27): 4360-4365.
XU Z Q, ZHANG Y Y, WANG W L. A patient with pseudoachondroplasia undergoing bilateral total knee arthroplasties using three-dimensional printing technology [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2017, 21(27): 4360-4365.
- [17] WON S H, LEE Y K, HA Y C, et al. Improving pre-operative planning for complex total hip replacement with a rapid prototype model enabling surgical simulation[J]. Bone Joint J, 2013, 95B(11): 1458-1463.
- [18] 刘泽, 赵建勇. 3D打印技术在骨科临床应用中的研究现状[J]. 河北医药, 2017, 39(2): 288-293.
LIU Z, ZHAO J Y. Research status of 3D printing technology in clinical application of orthopedics [J]. Hebei Medical Journal, 2017, 39(2): 288-293.
- [19] CHOI Y J, YI H G, KIM S W, et al. 3D cell printed tissue analogues: a new platform for theranostics[J]. Theranostics, 2017, 7(12): 3118-3137.
- [20] 王植, 田晓红, 柏树令. 脂肪来源干细胞复合3D打印支架构建工程化组织的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2016, 30(3): 320-322.
WANG Z, TIAN X H, BAI S L. Research progress of adipose-derived stem cells compound with three dimensional printing scaffold for engineered tissue [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2016, 30(3): 320-322.
- [21] 袁清献, 高丽兰, 李瑞欣, 等. 3D打印丝素蛋白-II型胶原软骨支架[J]. 山东大学学报(理学版), 2018, 53(3): 82-87.
YUAN Q X, GAO L L, LI R X, et al. Silk fibroin-type II collagen cartilage scaffold fabricated by 3D printing technology[J]. Journal of Shandong University (Natural Science), 2018, 53(3): 82-87.
- [22] 连芬, 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.
LIAN Q, ZHUANG P, BIAN W G, et al. 3D printing and application of large-size joint scaffolds[J]. Scientia Sinica (Informationis), 2015, 45(2): 248-258.
- [23] 张维杰, 连芬, 李涤尘, 等. 基于3D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]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2014, 28(3): 318-324.
- [24] 吕超凡, 朱莉娅, 李容楼, 等. 3D打印在软骨组织损伤修复中的应用进展[J]. 南京师范大学学报(工程技术版), 2017, 17(1): 12-17.
LÜ C F, ZHU L Y, LI K L, et al. Application of 3D printing in cartilage tissue injury repair [J]. Journal of Nanjing Normal University (Engineering and Technology), 2017, 17(1): 12-17.
- [25] WEN Y, XUN S, HAOYE M, et al. 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review[J]. Biomater Sci, 2017, 5(9): 1690-1698.
- [26] PEKKANEN A, MONDSCHIEIN R, WILLIAMS C, et al. 3D printing polymers with supramolecular functionality for biological applications [J]. Biomacromolecules, 2017, 18(9): 2669-2687.

(编辑: 薛泽玲)