

3D打印在肝脏外科应用的研究进展

方兆山, 刘星星

南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510282

【摘要】简述3D打印技术的基本方法和原理及其在医学应用中的发展, 主要概述3D打印技术在肝脏外科中的应用, 如何应用于术前规划、术中手术和术后评估。观察脉管结构的空间位置、界定肝切除面的切除面、辨认和处理肝切除面内脉管以及关键部位解剖定位, 评估肝体积、脉管直径大小。3D打印模型可对肝静脉和门静脉、胆管等脉管进行空间精确定位, 准确反应脉管正常与变异, 更准确反应肝脏体积, 准确反应脉管直径大小等信息, 准确界定肝切除面, 并有助于辨认和处理肝切除面的内部脉管, 有助于手术操作的顺利完成, 可减少手术时间, 改善预后。

【关键词】3D打印; 3D打印肝脏; 三维重建; 3D物理模型; 肝切除术

【中图分类号】R657.3

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)03-0374-05

Application of 3D printing in liver surgery

FANG Zhao-shan, LIU Xing-xing

Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Abstract: The basic approaches and principles of three-dimensional (3D) printing technology and its medical applications were briefly described in this paper. And its applications in liver surgery, such as 3D-printed liver model in preoperative planning, operation and postoperative assessment, were introduced in details. The 3D-printed liver model could determine the spatial location of vascular structure, define the hepatectomy plane, identify and process the vessels on hepatectomy plane, and obtain the anatomical locations of critical parts. Some indexes, such as liver volume, and vascular diameter, were evaluated. 3D-printed liver model can obtain the accurate spatial locations of hepatic veins, portal vein and bile duct, and accurately reflect the normal and variant conditions of vessel, the liver volume, the vascular diameter and so on. 3D-printed liver model will accurately define the hepatectomy plane to identify and process vessels on hepatectomy plane, which can reduce the operative time, improve the prognosis and ensure that the operation can be smoothly accomplished. 3D-printed liver physical model was applied by CT.

Key words: 3D printing; 3D-printed liver; three-dimensional; 3D physical model; liver resection

前言

20世纪80年代, 3D打印技术开始应用于医学领域, 那时仅可打印简单医学模型。之后, 3D打印医学应用逐渐成为可行。近年来, 3D打印在医学的应用迅猛发展, 并可能会在医疗行业中兴起一场变革^[1]。3D打印在医学的应用广泛, 包括组织和器官制造、假

体定制、植入物和解剖模具制作, 以及药学领域研究如药物剂量、载体和药物毒理学及新药研制。3D打印在医学领域的应用具有很多优点: 个性化医疗产品、药品和设备定制; 高性价比; 提高生产效率; 设计和制造的民主化; 增强协作^[2]。在医学领域, 3D打印物理模型有助于医师提高疾病诊断准确率、复杂外科术前规划的精确评估, 以及改善医学生和住院医师理解疾病, 特别对于不易于在二维CT或MRI图像上理解的复杂解剖结构和疾病, 通过3D打印物理模型更容易理解^[3]。

越来越多的研究表明, 3D打印在外科医学领域, 如在头颈外科、颅面畸形和颌面部整形外科、骨科、

【收稿日期】2015-02-03

【基金项目】广东省自然科学基金(2014A030310393)

【作者简介】方兆山(1981-), 在读硕士, Tel: 15625067930, E-mail: fzs-fzs88@smu.edu.cn。

【通信作者】刘星星(1983-), 博士, Tel: 18620819903, E-mail: alpha_12129@163.com。

口腔修复外科等临床外科领域中发挥着重要作用^[4-7],其主要是帮助医师术前诊断,解剖精确定位、模拟手术等术前规划,以及指导实时术中操作。肝脏是具有复杂脉管结构的不透明实质脏器,原发性肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,每年新发病例至少100万,进行肝切除术是目前治愈肝癌一个主要手段^[8],因此,我们对3D打印技术在肝脏外科领域的研究进展进行综述。

1 3D打印相关概念

3D打印是一种采用计算机辅助设计(CAD)三维重建数据集的方法,用于制造具有触觉反馈的物理模型,依据不同的制造方法也被称为快速成型技术,固体自由成型,计算机自动化和叠层制造。快速成型的原理是采用三维数字化模型通过逐层添加制造的方法重构3D物理模型^[1,9]。3D打印,也叫“增材制造”(Additive Manufacturing),根据美国材料与试验协会(ASTM)2009年成立的3D打印技术子委员会F42公布的定义,3D打印是指一种与传统的材料去除加工方法相反的、基于三维数字模型的、通常是采用逐层制造方式将材料结合起来的工艺^[5,10]。主要的3D打印技术包括光固化立体印刷(SLA)、熔融沉积制造(FDM)、选择性激光烧结(SLS)和三维喷印(3DP)等^[11-12]。医学应用的3D打印可包括4大方面:生物模型制造(通常用于手术规划人体解剖学物理模型或试验的生物结构);植入物定制设计和制造(用于假体手术、康复和整形手术);组织工程多孔支架制造;药物载体和微型医学设备制造。医学3D打印过程涉及3个阶段:获取感兴趣人体部位的CT或MRI薄层二维图像(DICOM)数据;采用计算机三维模型软件将二维图像转化为STL(Standard Template Library)格式文件;STL导入3D打印机打印^[12]。3D打印材料可以是塑料、金属、陶瓷、粉末、液体,也可以是活的细胞^[2]。

2 肝脏3D打印方法

肝脏3D物理模型打印基本步骤:肝脏二维图像(CT/MRI)薄层DICOM数据获取,数字化准备(3D重建,获取STL(Standard Template Library)文件)、3D打印和3D打印后续工作^[13-15]。

2.1 肝脏2D图像DICOM数据获取

通过多排螺旋CT(MDCT)增强扫描或MRI增强扫描获取薄层CT(1.0 mm~1.5 mm)DICOM多期数据。

2.2 数字化准备阶段

采用三维重建软件(如Mevis,德国;或MIMICS,Materialise,比利时)对DICOM数据进行数字化分割、配比进行3D重建,获取肝脏和肝脏病灶,以及脉管结构如肝动脉、肝静脉、门静脉和胆管等3D图像模型,并以STL格式文件保存,或以其他文件格式保存,如VRML、PLY等,用于3D打印。

STL格式文件获取后,采用Magics软件(Materialise公司)完成,目的:(1)评估源于CT/MRI图像分期精确时间或交互位置脉管和胆管的精确性,以便获得不叠加的几何图形;(2)进行肝脏实质的血管和胆管结构中空化;(3)将肝脏“蒙版”(Mesh-Type, STL)按基于外科预切除平面进行拆分为移植物和保留元件。

2.3 3D打印肝脏物理模型

将3D图像模型STL格式文件采用软件建模后,导入到3D打印机(如Connex 350 3D printer,Stratasys;或3D Printer,AGILISTA-3100,Keyence Co.;Spectrum ZTM 510 3D Printer,Z Corporation)进行打印肝脏3D物理模型。肝脏实质可采用如Tango或Vero透明材料,或果冻蜡;肝静脉结构采用Tango黑色或Vero蓝色,其他脉管可采用Tango或Vero透明材料混合;也可采用ZP 150粉末打印等。

2.4 3D打印后处理

3D打印肝脏模型后处理,涉及到支撑材料和肝脏脉管的再处理。比如Connex 350 3D打印后处理需清除支撑材料,脉管采用水枪注射彩色染料染色优化处理,并对肝脏表面进行涂层等优化处理,可获得透明肝脏及可视化的胆管和血管结构;如Spectrum ZTM 510 3D打印肝脏脉管完成后,除去实体模型表面粉末后,采用固化胶水Zbond 90(3D Systems,美国)对模型表面进行渗透固化;将肝实质外壳模具实体模型与肝管道实体模型进行装配,形成铸型模具,将液体状的透明蜡注入模具,待固化后,去除肝脏外壳即可获得透明肝脏3D物理模型。

3 3D打印在肝脏外科领域的应用

3.1 3D打印在肝切除术的应用

一般来说,肝切除术是目前唯一治愈肝恶性肿瘤的方法。手术过程中对肝脏血管结构(肝静脉和门静脉树)和肝肿瘤进行精确定位是非常重要的。因为手术指征和手术切除过程都非常依赖这些结构的空位位置关系^[16]。Igami等^[14]采用肝脏3D打印辅

助肝脏切除术,即对术中超声未能发现的肝脏微小直肠多发转移瘤进行了精准肝脏切除术,并获得了阴性切缘,说明肝脏3D打印模型指导实时肝切除术是非常有帮助的。该作者认为,通过基于患者MDC-T数据重建的3D图像在二维(2D)显示器显示,不同医师对脉管和肝肿瘤空间解剖关系理解还是有差别的,但通过对基于3D图像打印的3D物理模型观察,医师们可无差别地获取脉管和肝肿瘤的精确空间解剖关系。在手术操作过程中,尽管术中B超未能发现肝脏小肿瘤,但该作者通过借助3D肝脏物理模型进行肝脏预切除线划定,并反复观察脉管空间关系,最终成功进行了肝肿瘤根治性切除术。根据该作者经验,手术中参照肝脏3D物理模型进行肝脏切除线(面)的划定,与借助计算机3D图像和术中超声进行划定应是无区别的,一定程度上可取代术中B超在肝切除术中的应用。原因在于,术中B超非常依赖外科医生的B超技术水平,同时术中B超探头的放置角度不同也影响对肝内血管的判断,而可能导致对肝预切除平面的误导。Takagi等^[17]采用肝脏血管3D成像原理进行3D肝脏打印,用于术中指导对肝内胆管癌患者进行大块肝切除术,说明基于患者CT的3D图像进行打印的3D模型可清晰显示肝脏血管结构,并认为在不久的将来采用该技术进行术前肝脏虚拟手术将会有明显改观。3D打印肝脏模型用于肝肿瘤的解剖性肝切除术^[18]应当是对手术非常有帮助的,原因在于3D模型有助于肝脏深部脉管结构关键部位的定位,从而有助于肝脏手术的顺利进行。如进行位于右膈顶下(深部位置的)肝段Ⅶ、Ⅷ切除术,需进行完全游离右肝脏韧带并解剖该肝段的深部脉管结构才能完成该肝段切除术^[19],对于这样的复杂肝切除术是有帮助的。Silberstein等^[20]采用3D打印技术打印5个高保真肾脏恶性肿瘤物理模型,并很好指导肾脏肿瘤根治性切除。说明3D打印模型有助于肾脏肿瘤与肾脏周围组织关系精确定位,以及帮助熟悉肾蒂组织结构,可提高手术治疗预期目标。同时也指出:术前3D打印物理模型有助于与患者沟通,帮助患者理解其肾脏肿瘤疾病;也有助于年青医师学习掌握肾脏肿瘤疾病,并可能缩短他们的成长学习曲线,也有助于肾脏肿瘤切除手术,并可能改善预后。最后,该研究指出该个体化物理模型不仅适用于辅助肾脏肿瘤手术,也同样适用于辅助肝脏和肺部恶性肿瘤手术。

3.2 3D打印在活体肝移植术中的应用

Zein等^[12]进行了3D打印肝脏物理模型在活体肝

移植中的应用研究,分别对肝脏移植术的3个供体肝脏和3个受体肝脏进行半透明3D打印,并用于术前规划、术中指导实时手术。该研究指出:肝脏3D物理模型对于理解肝脏的血管和胆管空间解剖关系非常有帮助,同时也有助于实时肝脏手术和减少手术并发症。进行肝脏模型与切除的相应实体肝脏对比,平均3D模型(长度、宽度、高度)偏差 $<4\text{ mm}$,脉管直径偏差 $<1.3\text{ mm}$ 。随着计算机技术发展,3D重建图像的脉管可视化成为外科复杂手术规划的一个重要辅助工具,比传统2D图像更具优势。但3D图像是在2D计算机显示器观看的,真实的深度感反应是有限的。将计算机3D图像模型转化为3D物理模型还原了肝脏实际空间深度感,真实立体反应了肝脏脉管精确空间位置关系,为实时手术提供更详细的信息,可减少手术潜在的并发症,而改善预后;而且,可为肝脏手术关键步骤提供非常直观的导航,通过将肝脏物理模型摆放在一个最合适的位置,可帮助特定区域(难以解剖定位)的定位;再者,在肝脏游离和肝门解剖过程中,同步调整3D打印模型同患者肝脏的解剖位置,可对关键解剖部位进行快速识别和定位。采用透明材料打印肝脏模型,加上不同颜色标识的脉管结构,可为肝脏手术提供详细的脉管空间解剖信息,这对于改善外科预后非常关键。3D打印提供这些详细的信息可减少手术时间和肝移植手术中的冷缺血时间。Ikegami等^[13]认为在活体肝移植中,准确评估肝脏体积和准确划定切除平面非常重要,如果高估了供肝者体积,将可能导致术后发生“小肝综合征”;而肝切除术中偏离预切除平面,可能导致切除的移植物小于预期要移植的,或损伤供肝者剩余肝脏组织将可能增加其术后并发症。但肝脏并不透明,特别肝脏内部血管和胆管并不可见,而3D打印的透明肝脏模型使上述问题在手术中迎刃而解。不仅如此,在小儿肝移植中,肝脏3D打印还可减少潜在供者肝脏组织的损失,通过打印受体的腹腔,可进行评估移植物是否适合该腹腔,从而减少小儿肝移植中的“大肝综合征”,并可减少该综合征所导致血管并发症(如门静脉血栓形成、肝动脉血栓形成和肝静脉狭窄等)的发生,从而改善预后。伴随着医学3D打印技术的进步,基于3D打印肝脏模型可精确评估肝体积和进行可视化肝脏精确解剖定位,非常有助于小儿的活体肝移植手术。3D打印模型已经被广泛应用颅面部整形外科术前规划,以及盆腔手术、脊柱手术、神经手术、心血管手术和内脏手术等治疗

中,采用3D打印模型可极大提高疾病的术前诊治,并辅助外科更好完成手术,因而可减少手术时间、手术并发症,甚至可提高手术室使用效率^[21]。

3.3 3D肝脏物理模型的制作及在外科手术操作培训和解剖教学中的应用

孔祥雪等^[22]报道对1个新鲜尸体肝灌注后,进行CT扫描、3D重建后,进行了3D打印,成功制作出高保真的肝脏3D物理模型,并认为未来可产业化生产,可满足教学、科研及临床应用的多样性需求。近年来,采用尸体进行医学解剖教学越来越饱受伦理争论和社会争议,而3D打印技术的进步,基于MDCT对人体不同部位扫描获取DICOM数据后,通过3D重建软件重建转化为STL、VRML或PLY等文件格式,采用3D打印机可进行对人体器官任何解剖部位(如上肢、手、冠脉血管、气管等)打印物理模型,能提供比2D图像更多的信息,可用于解剖教学等方面,并且避免了尸体解剖等伦理问题^[23]。另外也有研究同样指出,3D物理模型在医学教育具有非常重要的作用,特别是解剖学教学方面,相比于2D计算机3D图形模型、教材二维描绘图像,3D物理模型反应的精确空间解剖关系更容易理解和掌握,学生的学习积极性更高^[24]。

3.4 肝脏3D在药物研发领域的研究

复杂3D器官打印要求更精密的伴有血管网络集成的多细胞结构,显然这是传统方法尚不能完成的^[25]。2013年4月26日,Organovo公司利用3D打印技术打印出深度为0.5 mm、宽度为4 mm的微型肝脏。生物打印机逐层打印肝脏细胞和血管内壁细胞,大约打印了20层。该微型肝脏具备真实肝脏的多项功能,它能够产生蛋白质、胆固醇和解毒酶,并将盐和药物运送至全身各处^[10]。目前,3D打印肝脏细胞模型在药物研制如药物毒理学、新药物研发等方面逐渐凸显其重要性。尽管还有很多问题有待进一步去验证和接受,但伴随着3D打印技术在生物打印领域的提高,未来3D打印在肝脏等组织工程方面将发挥重大作用^[26]。

4 肝脏3D打印存在的问题

(1)CT/MRI扫描的2D图像质量影响3D打印物理模型的质量。尽管3D打印肝脏物理模型比传统的2D图像和计算机3D图像具优势,但是3D打印是基于肝脏2D影像学数据的3D重建后的STL打印,因此有可能出现图像偏差错误。高质量的2D图像可获取

高精度、高保真的3D打印物理模型。(2)打印材料的类型、质地、材料特性,也同样影响着3D物理模型,如影像3D打印肝脏的透明度、组织弹性和稳定性^[14]。(3)费用昂贵及打印耗时。Igami等^[14]认为打印一个约为实际大小70%的肝脏,需花费约18 h和5万日元,如果打印一个同实际大小一样的肝脏需耗时36 h和11万日元,打印后还需2 d~3 d的后续手工操作处理才能完成肝脏模型的制作。肝脏3D打印的耗时、高费用,也可能是限制其在肝脏外科中不能常规应用,而只是适合部分选择病人,也不适合于急诊病人。Zein等^[27]指出打印一个肝脏3D模型大约需要25 h~40 h。李鉴铁等^[22]采用果冻蜡等制作肝脏3D铸型模型约耗时25 h才完成。

5 展望

随着技术的发展,肝脏3D模型打印的效率将大大提高,同时费用也会更低,而其他人体3D物理模型也都可获得高保真快捷的打印^[20],可广泛应用于临床医学,并可能将提供新的研究领域。著名机械人工程师Lipson^[28]非常乐观地指出,3D打印将在医学领域兴起一次变革,伴随着人类基因图谱的绘制完成,个性化医学即将到来,3D打印将在个性化打印方面扮演越来越重要的角色,从个性化营养调配到个性化假体装备、医学植入物制作和生物打印,到外科操作培训,甚至个体化患者的精确药物剂量需求的定制打印,而这个技术还可通过许多途径影响和渗透到临床医学诊治中去。

【参考文献】

- [1] Rengier F, Mehndiratta A, Von Tengg-Kobligh H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications[J]. Int J Comput Ass Rad, 2010, 5(4): 335-341.
- [2] Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses[J]. J Clin Pharm Ther, 2014, 39(10): 704.
- [3] Esses SJ, Berman P, Bloom AI, et al. Clinical applications of physical 3D models derived from MDCT data and created by rapid prototyping[J]. Am J Roentgenol, 2011, 196(6): W683-W688.
- [4] Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing[J]. Materials Today, 2013, 16(12): 496-504.
- [5] Michalski MH, Ross JS. The shape of things to come: 3D printing in medicine[J]. JAMA-J Am Med Assoc, 2014, 312(21): 2213-2214.
- [6] Fielding GA, Bandyopadhyay A, Bose S. Effects of silica and zinc oxide doping on mechanical and biological properties of 3D printed tricalcium phosphate tissue engineering scaffolds[J]. Dental Materials, 2012, 28(2): 113-122.
- [7] Anderson PJ, Yong R, Surman TL, et al. Application of three-dimensional computed tomography in craniofacial clinical practice and research[J]. Aust Dent J, 2014, 59(1Suppl): 174-185.

- [8] Yamashita Y, Tsuijita E, Takeishi K, et al. Trends in surgical results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma: 1 000 consecutive cases over 20 years in a single institution[J]. *Am J Surg*, 2014, 207(6): 890-896.
- [9] Peltola SM, Melchels FP, Grijpma DW, et al. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes[J]. *Ann Med*, 2008, 40(4): 268-280.
- [10] 李鉴轶. 3D打印技术促进临床医学发展[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2014, 32(3): 241-242.
Li JY. 3D printing technology assists the development of clinical medicine[J]. *Chinese Journal of Clinical Anatomy*, 2014, 32(3): 241-242
- [11] 周伟民, 闵国全, 李小丽. 3D打印医学[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2014, 10(1): 1-3.
Zhou WM, Min GQ, Li XL. The 3D printing of medicine[J]. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, 2014, 10(1): 1-3.
- [12] Giannatsis J, Dedoussis V. Additive fabrication technologies applied to medicine and health care: a review[J]. *Int J Adv Manuf Tech*, 2013, 40(1-2): 116-127.
- [13] Ikegami T, Maehara Y. Transplantation: 3D printing of the liver in living donor liver transplantation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(12): 697-698.
- [14] Igami T, Nakamura Y, Hirose T, et al. Application of a three-dimensional print of a liver in hepatectomy for small tumors invisible by intraoperative ultrasonography: preliminary experience [J]. *World J Surg*, 2014, 38(12): 3163-3166.
- [15] 王稼垠, 柴磊, 刘利彪, 等. 人体器官3D打印的最新进展[J]. *机械工程学报*, 2014, 50(23): 119-124.
Wang JY, Chai L, Liu LB, et al. Progress in three-dimensional (3D) printing of artificial organs[J]. *Journal of Mechanical Engineering*, 2014, 50(23): 119-124.
- [16] Dagon B, Baur C, Bettschart V. A framework for intraoperative update of 3D deformable models in liver surgery[C]//*Engineering in Medicine and Biology Society*, 2008. EMBS 2008. 30th Ann International Conference of the IEEE. 2008: 3235-3238.
- [17] Takagi K, Nanashima A, Abo T, et al. Three-dimensional printing model of liver for operative simulation in perihilar cholangio-carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(136): 2315-2316.
- [18] Takamoto T, Hashimoto T, Ogata S, et al. Planning of anatomical liver segmentectomy and subsegmentectomy with 3- dimensional simulation software[J]. *Am J Surg*, 2013, 206(4): 530-538.
- [19] Kishi Y, Hasegawa K, Kaneko J, et al. Resection of segment VIII for hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(8): 1105-1112.
- [20] 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): 268-273.
- [21] Hespel A, Wilhite R, Hudson J. Invited review-applications for 3D printers in veterinary medicine[J]. *Vet Radiol Ultrasoun*, 2014, 55(4): 347-358.
- [22] 孔祥雪, 聂兰英, 肖菊姣, 等. 新型肝脏管道模型的数字化制造研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2014, 32(3): 256-258.
Kong XX, Nie LY, Xiao JJ, et al. Digital production of a novel liver casts using rapid prototyping and mold technologies [J]. *Chinese Journal of Clinical Anatomy*, 2014, 32(3): 256-258.
- [23] 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.
- [24] Preece D, Williams SB, Lam R, et al. "Let's Get Physical": Advantages of a physical model over 3D computer models and textbooks in learning imaging anatomy[J]. *Anat Sci Educ*, 2013, 6(4): 216-224.
- [25] Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends[J]. *IEEE Trans Biomed Engineering*, 2013, 60(3): 691-699.
- [26] Roth A, Singer T. The application of 3D cell models to support drug safety assessment: Opportunities & challenges[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014, 69-70: 179-189.
- [27] Zein NN, Hanouneh IA, Bishop PD, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(12): 1304-1310.
- [28] Lipson H. New world of 3-D printing offers "completely new ways of thinking": Q&A with author, engineer, and 3-D printing expert Hod Lipson[J]. *IEEE Pulse*, 2013, 4(6): 12-14.