

3D打印在医学领域的应用进展

邓滨, 欧阳汉斌, 黄文华

南方医科大学基础医学院解剖教研室, 广东 广州 510515

【摘要】三维(3D)打印出现于20世纪90年代,最初应用于模具制造、工业设计等领域。随着打印材料的研发和控制技术的完善,其应用越来越广泛。相较于传统制造技术,3D打印在小批次、设计复杂的物件制造上具有成本和效率优势,这也使得3D打印技术在医学领域中拥有极佳的应用前景。本文简述了3D打印技术的相关概念并综述了3D打印技术在医学领域中四个方面的应用:辅助外科手术,如打印3D模型辅助医生进行术前规划,打印手术导板等;打印个性化医疗器械,如打印助听器、义肢、义齿、新型给药系统和个性化内植入物等;应用于组织工程,如打印组织工程支架以及生物3D打印技术等;应用于医学教育和基础科研,如打印3D模型用于临床教学或者解剖教学,打印3D实体模型用于生物力学研究以及3D打印人工组织器官用于药物测试和肿瘤研究等。最后总结了现有3D打印技术的不足之处,并对其在医学领域的发展前景做出展望。

【关键词】三维打印;计算机辅助手术;定制化医疗器械;组织工程

【中图分类号】R319

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)04-0389-04

Application progress of three-dimensional printing in medical field

DENG Bin, OU-YANG Han-bin, HUANG Wen-hua

Department of Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: The three-dimensional (3D) printing was created in the 1990s and initially applied in mould manufacturing, industrial design and other fields. With the development of printed materials and control technology, 3D printing has been used more and more widely. For the products which are complex to design and produced in small quantity, the 3D printing shows greater advantages than traditional manufacture in the cost and effectiveness, which also make 3D printing have the excellent application prospect in the medical field. Some related concepts about 3D printing and the application in four aspects of medical field were introduced in the paper. The first application of 3D printing was surgical assist, such as printing 3D models to assist doctors in making preoperative planning, and printing surgical template; another one was printing customized medical devices, such as printing hearing aids, prostheses, dentures, new drug delivery systems, customized implantable medical devices. Besides, 3D printing was used in tissue engineering, such as printing scaffolds for tissue engineering, 3D bioprinting technology and so on. 3D printing was also applied in the domains of medical education and basic scientific research, for instance, printing 3D models for clinical education and anatomic teaching, printing 3D entity models for biomechanical research, and printing artificial tissues and organs for drug test, cancer research and so on. Finally, the deficiencies of the existing 3D printing technology were summarized and a development prospect of 3D printing in the medical field was given.

Key words: three-dimensional printing; computer-aided surgery; customized medical device; tissue engineering

【收稿日期】2016-03-31

【基金项目】广东省科技重大专项(2015B010125005);广州市科技计划项目(2014J4100153);中国南方智谷引进创新团队项目(2015CXTD05)

【作者简介】邓滨(1994-),博士在读,研究方向:数字医学,Tel: 15622338558, E-mail: 1508504437@qq.com。

【通信作者】黄文华(1970-),教授,研究方向:数字医学,临床应用解剖,Tel: 13822232749, E-mail: 13822232749@139.com;欧阳汉斌(1985-),博士后,研究方向:医学3D打印,数字骨科学,Tel: 18620544663, E-mail: robin85@163.com。

前言

三维(3D)打印技术又称快速成型技术,是一种根据计算机数据,将金属粉末、光敏树脂等可粘材料逐层打印,最终叠加为3D实体的技术。3D打印工艺主要有3D印刷技术、选择性激光烧结技术、选区激光熔化技术和熔融沉积成型技术等。3D打印技术具有个性化、精准化、远程化等优点,特别适合应用于医学领域^[1]。3D打印技术在医学领域中的应用很广

泛,主要包括在外科手术辅助、个性化医疗器械打印以及组织工程学、医学教育和基础科研等中的应用。

1 3D打印在外科手术辅助中的应用

3D打印技术可以根据术前计算机断层扫描、核磁共振成像等影像学资料打印出病变局部的3D实体模型,使医生全方位地了解病变局部的解剖关系,从而制定手术计划并模拟手术过程。3D打印技术已广泛应用于骨外科、神经外科、整形外科等领域中。Liu等^[2]首先通过CT数据重建了下颌骨缺损的计算机虚拟模型并3D打印了实体缺损模型和修复模型,在计算机上制定治疗计划,选择适宜的胫骨取骨部位并确定钛板尺寸;随后在3D打印实体模型上进行术前模拟;最终,纳入的患者对其外观及语言功能的恢复感到满意,同时3D打印技术也显著提高了手术准确率,缩短了手术时间,该研究表明数字化设计和3D打印相结合有利于提高颌骨缺损治疗手术的精确性和疗效。Dennis等^[3]利用3D打印技术进行术前模拟,成功完成了复杂的颌面部重建手术,该研究认为术前模拟对皮瓣移植和骨板接合具有重要指导作用。

医生可以根据患者病灶的影像学数据进行导板等辅助器械的个性化设计,通过3D打印技术将其打印出来并应用于手术中。Levine等^[4]成功将3D打印技术应用于颅颌面外科手术,3D打印的个性化手术导板有效地提高了骨骼重新定位与替换的准确性,术后效果理想。吴东迎等^[5]在人工全膝关节置换术中应用3D打印截骨导板,发现3D打印截骨导板辅助的全膝关节置换手术的手术时间更短、出血量更少。

应用3D打印技术与数字化设计辅助复杂的外科手术有利于提高手术精度和手术成功率,并可优化手术效果。另外,3D打印的局部病变模型可用于医患交流,降低病人的理解难度,缓解当前日趋紧张的医患关系^[6]。

2 3D打印在个性化医疗器械打印中的应用

3D打印技术在助听器、义肢、义齿、新型给药系统和个性化内植入物等医疗器械的制作方面也得到广泛应用。由于3D打印的助听器可满足不同患者的个性化需求,3D打印助听器在欧洲的生产规模正在以每年30%的速度增加^[1]。同时,约有30 000名欧洲患者使用了3D打印的定制化钛合金义肢;相较于传统义肢,3D打印的义肢在患者匹配度和人体工程学方面具有显著优势^[1]。Bibb等^[7]经临床实验发现3D打印的可摘除局部义齿的功能完整、合适度高,符合患者的个性化需求,并避免传统义齿的不确定性

与重复性。

随着聚合物学和药剂学的不断发展和交叉融合,安全高效的新型给药系统接连出现,然而,由于缺少足够精确的控制技术,对该系统内药物的三维位置、组成以及装置的微观结构的研究难以展开^[8]。而3D打印技术则有效地弥补了这一不足,现已有许多学者利用该技术进行了相关研究。Wu等^[8]应用3D打印技术进行了植入给药系统制备研究;Katstra^[9]等应用3D打印技术进行了口服缓控释给药系统制备研究。

由于个体之间的骨骼存在差异性,标准化骨科植入物无法完全与患者高度贴合,易造成植入物功能受限、生物力学效果不佳和使用寿命偏短等问题。而3D打印技术可以根据不同的骨骼特征定制个性化植入物,从而避免上述问题。另一方面,3D打印技术可以打印多孔类骨小梁假体,促进假体-骨界面的骨性愈合,减少应力遮挡的发生,延长植入物使用寿命^[10]。目前已经有部分学者进行了相关临床实验,并取得了较为理想的实验结果^[11-12]。程文俊等^[11]将3D打印的金属髌臼杯用于9例患者,随访6个月,随访结果显示术后植入髌臼的稳定性佳,且有骨长入现象。Benum等^[12]用3D技术打印的股骨假体进行了两例全髌关节置换手术,并取得较理想的疗效。

3D打印技术的定制性强,在制作个性化医疗器械方面具有显著优势。3D打印助听器、义肢和义齿等的技术已经相对成熟,拥有极佳的市场前景。而应用于体内的医疗器械(如个性化内植入物)的打印尚处于实验研究阶段。3D打印技术在国内外临床应用的报道较少,因为该技术目前还处于临床观察期,存在多项尚未解决的技术难题,如该如何准确打印出适合不同患者的具有不同硬度和密度的骨组织^[13]。

3 3D打印在组织工程学中的应用

3D打印在组织工程中的主要应用之一是打印组织工程支架。早期的支架构建采用传统的铸造技术,易造成多孔结构的孔径大小与细胞体积不相匹配的问题,同时支架内部结构及细胞与孔径间的连接也无法精确控制^[14]。而3D打印技术则可以较好地解决这一问题,有学者应用真空冷冻干燥技术与3D打印技术相结合的方法制作组织工程支架,以脂肪干细胞作为种子细胞进行实验,发现3D打印支架具有较好的细胞黏附性、组织扩展性,可维持支架固有形态,抵御细胞生长对支架材料的侵蚀与挤压^[15]。

虽然3D打印支架已取得较好的效果,但仅利用3D打印技术制备3D多孔支架难以确保细胞精确定

位^[16]。于是有学者根据所需移植器官的CT、核磁共振影像数据和生理结构信息,重构器官的几何模型和生理特征,采用3D打印技术逐层打印天然细胞和细胞基质,从而得到具有器官几何特征和生理功能的人工器官,即3D生物打印^[17]。3D生物打印受到了国内外科研工作者的广泛关注,并在器官修复方面取得了一定的成绩。Zopf等^[18]成功将3D打印的气管支架植入一名患有支气管软化症的婴儿体内,随访1年,患者生活状态良好。

3D生物打印在组织工程中是一种重要的新技术。3D生物打印起步晚,但发展迅速,国内研究水平接近国际先进水准。清华大学和杭州电子科技大学在细胞打印方面已取得了一定的成就。3D器官打印作为3D生物打印的一个重要分支,仍面临许多技术难题,但随着技术的逐步发展完善,3D生物打印将会为器官修复提供新的途径。

4 3D打印在教学和基础科研中的应用

3D打印技术精确地打印出人体器官以及组织的3D模型,将器官组织的构造逼真而直观地显示出来,有利于医学教学的进行,同时有效地解决人体管道铸型标本耗费人体标本以及不能重复再现等问题^[19]。孔金海等^[20]将3D打印模型应用于临床八年制的情景教学中,并进行对照实验,结果表明八年制学员在3D打印模型的情景教学下对肿瘤大小、动脉、周围毗邻神经和肿瘤的边界等认知掌握程度高于使用传统教学法的对照组。Mcmenami等^[21]将3D打印模型应用于解剖教学,有效地避免了传统教学中存在的经济、健康安全和社会伦理等方面的问题,取得了较为理想的效果。

3D打印为病理学及疾病发生机制的研究提供了一个新的工具。通过打印3D实物模型可以展示病理组织的结构形态,或模拟真实人体环境中的血流动力学和组织应力应变等生物力学情况,这为研究疾病发展的生物力学机制提供了工具^[22]。过去肿瘤的体外研究局限于肿瘤细胞培养,而培养液与人体内环境有较大差别,从而限制了对肿瘤的病理发生机制及治疗方法的研究,而3D打印技术的出现改善了这一现状^[23]。Xu等^[24]以成纤维细胞和人体卵巢癌细胞为原料,利用高通量自动化细胞打印系统打印了两种细胞的3D共培养模型,该模型中两种细胞的密度和距离均受到严格控制,细胞在打印和增殖过程中始终保持活性,该方法为癌细胞与正常组织细胞间监督反馈机制的研究开辟了新道路。

现今,药物测试主要通过动物模型来完成,非人

灵长类动物基因与人类相近,但是其使用受到费用和伦理道德等因素的限制;而易获得的实验动物(如小鼠等)与人类生物学差异较大,所得到的实验结果不完全适用于人类。而3D打印技术为上述问题的解决提供了可能,2014年11月,Organovo公司发布了用于临床药物测试的商用3D打印人体肝脏组织 ex-Vive3D™,3D打印的人体器官(如肝脏等)用于新药测试后,不仅可以得到较为准确的测试结果,而且可以降低新药研发成本^[25]。

5 不足与展望

虽然3D打印技术有着各种各样的优点,但其发展仍然受到多种因素的限制,如材料的制约:医用3D打印材料种类受到限制,主要为水凝胶、磷酸钙生物陶瓷材料及钛等,且国内缺乏关于3D打印材料的标准,因此3D打印材料主要依赖进口;成本价格的制约:材料价格限制了3D打印技术的推广,对于钛合金等适合人体特性的金属材料,其金属粉末价格高达200~400美元/kg,而相应配套的3D打印设备价格从数万元到上千万元人民币不等^[26];精度的制约:组织和器官的结构复杂,繁杂的内部结构中含有多种类型的细胞,分辨率在微米级别,因此3D打印的成型分辨率及多喷嘴控制工艺将是医学应用亟待解决的技术难题^[27]。

当前3D打印技术存在的不足制约了其在科研和临床中的推广应用,许多研究尚处于起步阶段,但是随着技术的不断发展,当前的难题有望被一一攻克。随着新材料的不断发现和应用,3D打印的应用范围会越来越广泛;随着技术的逐步完善,3D打印的经济成本也会逐渐下降;随着新打印设备的不断改良升级,3D打印的精度会逐渐提高,直接打印出的个性化的活性器官或组织将有望实现。Huang等^[28]调查发现中国每年大约有150万人因末期器官功能衰竭需要器官移植,但每年能够使用的器官数量不到1万,供求比例约为1:150。同时,中国需要接受器官移植的患者数量还在以每年超过10%的增量增加。因此,随着技术的逐渐完善,3D打印或许会为这些患者提供生存的希望。

3D打印技术在医学领域的应用显著地推动了医学技术的发展,初步显示了其巨大的应用潜力。在临床医学应用领域,3D打印技术定制性强的特点将为个性化医疗的实现提供有利条件,这意味着,随着技术的不断发展与完善,患者将享受到更优质的个性化医疗服务。

【参考文献】

- [1] 周伟民, 闵国全. 3D 打印医学[J]. 转化医学研究(电子版), 2014, 4(3): 58-62.
ZHOU W M, MIN G Q. 3D printing in medicine[J]. Translational Medicine Research (Electronic Edition), 2014, 4(3): 58-62.
- [2] LIU Y F, XU L W, ZHU H Y, et al. Technical procedures for template-guided surgery for mandibular reconstruction based on digital design and manufacturing[J]. Biomed Eng Online, 2013, 13(8): 843-854.
- [3] DENNIS R, RAQUEL G M, PETER B, et al. Importance of patient-specific intraoperative guides in complex maxillofacial reconstruction[J]. J Cranio Maxill Surg, 2013, 41(5): 382-390.
- [4] LEVINE J P, ASHISH P, SAADEH P B, et al. Computer-aided design and manufacturing in craniomaxillofacial surgery: the new state of the art[J]. J Craniofac Surg, 2012, 23(1): 288-293.
- [5] 吴东迎, 袁峰, 吴继彬, 等. 3D 打印截骨导板在人工全膝关节置换术中的应用[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(9): 921-926
WU D Y, YUAN F, WU J B, et al. Clinical application of 3D printing guild plate in total knee arthroplasty[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2015, 35(9): 921-926
- [6] 李新春, 康麟, 庞渊. 3D 打印技术在 Pilon 骨折手术治疗中的应用[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(4): 471-473.
LI X C, KANG L, PANG Y. Application of 3D printing technology in the clinical treatment of pilon fracture[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(4): 471-473.
- [7] BIBB R, EGGBEER D, WILLIAMS R. Rapid manufacture of removable partial denture frameworks[J]. Rapid Prototyping J, 2006, 12(2): 95-99.
- [8] WU B M, BORLAND S W, GIORDANO R A, et al. Solid free-form fabrication of drug delivery devices[J]. J Control Release, 1996, 40(1-2): 77-87.
- [9] KATSTRA W E, PALAZZOLO R D, ROWE C W, et al. Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing[J]. J Control Release, 2000, 66(1): 1-9.
- [10] 王彩梅, 张卫平, 王刚, 等. 电子束熔融快速成型技术在骨科植入物修复过程中的骨诱导能力[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(52): 9055-9061.
WANG C M, ZHANG W P, WANG G, et al. Bone inductive potential of electron beam melting rapid prototyping technology in the repair of orthopedic implants[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17(52): 9055-9061.
- [11] 程文俊, 勘武生, 郑琼, 等. 3D 打印钛合金骨小梁金属白杯全髋关节置换术的短期疗效[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(8): 816-823.
CHENG W J, KAN W S, ZHENG Q, et al. The early-term clinical efficacy of titanium trabecular metal acetabular components produced by E-beam technology in total hip arthroplasty[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2014, 34(8): 816-823.
- [12] BENUM P, AAMODT A, NORDSLETTEN L. Customized femoral stems in osteopetrosis and the development of a guiding system for the preparation of an intramedullary cavity[J]. Bone Joint J, 2010, 92(9): 1303-1305.
- [13] 褚天航, 曹正霖, 王刚. 三维打印技术在脊柱外科的研究与应用[J]. 海南医学, 2015, 26(12): 1807-1809.
XUAN T H, CAO Z L, WANG G. Application and research of 3D printing in spinal surgery[J]. Hainan Medical Journal, 2015, 26(12): 1807-1809.
- [14] 石静, 钟玉敏. 组织工程中 3D 生物打印技术的应用[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(2): 271-276.
SHI J, ZHONG Y M. Three-dimensional bioprinting technology in tissue engineering[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2014, 18(2): 271-276.
- [15] CHEN H P, LIU Y Y, JIANG Z L, et al. Cell-scaffold interaction within engineered tissue[J]. Exp Cell Res, 2014, 323(2): 346-351.
- [16] 杨洪义, 陈立峰, 刘海霞, 等. RP 技术新进展: 细胞打印的初步研究[J]. 电加工与模具, 2004(1): 28-30.
YANG H Y, CHEN L F, LIU H X, et al. A latest development of RP: cell printing[J]. Electromachining & Mould, 2004(1): 28-30.
- [17] VLADIMIR M, THOMAS B, THOMAS T, et al. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering[J]. Trends Biotechnol, 2003, 21(4): 157-161.
- [18] ZOPF D A, HOLLISTER S J, NELSON M E, et al. Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer[J]. N Engl J Med, 2013, 368(21): 2043-2045.
- [19] 廖贵清, 郑广森. 计算机辅助颌骨肿瘤切除与重建[J]. 中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学, 2014, 29(3): 137-141.
LIAO G Q, ZHENG G S. Jaw bone tumor resection and reconstruction with computer[J]. Chinese Ears, Nose and Throat News and Reviews News and Reviews, 2014, 29(3): 137-141.
- [20] 孔金海, 钟南哲, 王君成, 等. 3D 打印模型在临床八年制情景教学中的应用[J]. 基础医学教育, 2015, 17(10): 924-926.
KONG J H, ZHONG N Z, WANG J C, et al. Application of 3D printing model in eight-year program situational teaching[J]. Basic Medical Education, 2015, 17(10): 924-926.
- [21] MCMENAMIN P G, QUAYLE M R, MCHENRY C R, et al. The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology[J]. Anat Sci Educ, 2014, 7(6): 479-486.
- [22] CANSTEIN C, CACHOT P A, STALDER A, et al. 3D MR flow analysis in realistic rapid-prototyping model systems of the thoracic aorta: comparison with in vivo data and computational fluid dynamics in identical vessel geometries[J]. Magn Reson Med, 2008, 59(3): 535-546.
- [23] 李振化, 王桂华. 3D 打印技术在医学中的应用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(7): 1203-1205.
LI Z H, WANG G H. The application of 3D printing technology in the medical research progress[J]. The Journal of Practical Medicine, 2015, 31(7): 1203-1205.
- [24] XU F, CELLI J, RIZVI I, et al. A three-dimensional *in vitro* ovarian cancer co-culture model using a high-throughput cell patterning platform[J]. Biotechnol J, 2011, 6(2): 233-236.
- [25] 张海荣, 鱼泳. 3D 打印技术在医学领域的应用[J]. 医疗卫生装备, 2015, 36(3): 118-120.
ZHANG H R, YU Y. Application of 3D printing technology in medicine[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2015, 36(3): 118-120.
- [26] 余冬梅, 方奥, 张建斌. 3D 打印材料[J]. 金属世界, 2014, (5): 6-13.
YU D M, FANG A, ZHANG J B. 3D printing materials[J]. Metal World, 2014, (5): 6-13.
- [27] 姜杰, 朱莉娅, 杨建飞, 等. 3D 打印技术在医学领域的应用与展望[J]. 机械设计与制造工程, 2014, 43(11): 5-9.
JIANG J, ZHU L Y, YANG J F, et al. Review of 3 dimensional printing technology in the medical field[J]. Machine Design and Manufacturing Engineering, 2014, 43(11): 5-9.
- [28] HUANG J F, MAO Y L, MILLIS J M. Government policy and organ transplantation in China[J]. Lancet, 2008, 372(9654): 1937-1938.

(编辑: 谭斯允)