

3D打印技术辅助耳修复手术的研究进展

钟静, 黄文华

南方医科大学基础医学院人体解剖国家重点学科, 广东 广州 510515

【摘要】3D打印技术在医学领域的应用是与CT、MRI、激光扫描数据的3D重构技术相结合,使其形成精度极高、外形极其逼真的结构模型,从而实现个体化的植入材料制造。由于不同病例的情况千差万别,这种个体化的制造对于整形外科耳廓再造是非常重要的,同时也是制备组织工程细胞外支架结构的一个理想解决途径。在耳缺损修复手术中,3D打印技术重建缺损耳的3D立体结构,用于术前建模指导手术、耳廓支架的雕刻,将天然生物材料和高分子材料通过3D打印构建成具有复杂外部形状和精细内部结构的外耳廓支架,减少手术次数的同时也减轻了患者取自体肋软骨带来的痛苦。本文就3D打印技术及应用、耳廓再造术的发展,以及耳支架的高分子材料及生物材料方面作一综述。

【关键词】3D打印;耳廓再造术;组织工程;生物材料;综述

【中图分类号】R319

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)12-1286-05

Advance in the research on three-dimensional printing technology assisting in auricle reconstruction surgery

ZHONG Jing, HUANG Wenhua

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

Abstract: Three-dimensional (3D) printing technology which is combined with CT, magnetic resonance imaging (MRI), and 3D reconstruction of laser scan data in the field of medicine constructs the structural model with high precision, extremely realistic appearance to achieve individualized implant material. Due to the different circumstances of cases, the individualized implant material which is an ideal solution to prepare tissue engineering scaffold is very important for the individualized orthopedic auricle reconstruction. In the ear surgery to repair the defect, the 3D structure of defect ear reconstructed by 3D printing technology is used for preoperative surgical modeling guidance and ear bracket carving. The natural biological materials and polymer materials were constructed into auricle scaffold with complex external shape and fine internal structure, reducing the number of operations and relieving the pain of taking rib cartilage from patients themselves. The development and application of 3D printing technology, auricle reconstruction, polymer materials and biomaterials of auricle scaffold were introduced in the paper.

Keywords: three-dimensional printing; auricle reconstruction; tissue engineering; biological material; review

前言

目前全世界的小耳畸形发病率显著增高,耳廓畸形不仅包括许多严重的先天性小耳畸形,而且还

有很多因创伤、烧伤、肿瘤、穿孔缺陷、瘢痕和炎症等后天因素导致的小耳畸形,常常伴随着外耳道闭锁、中耳畸形,甚至有些同面部畸形一样还会导致面神经受到影响,容易影响患者正常的心理、生理发育,给家庭、社会带来极大的负担和经济压力。随着人们对颜面部塑性及生活质量的提高,一个令人满意的外耳廓是病人和整形外科医生的最终目标。Brent法和Nagata法认为自身肋软骨才是最佳的耳廓支架材料来源,至今一直被广泛应用,也有学者使用经过5%醋酸溶液脱钙后的异体软骨进行耳廓再造,但是

【收稿日期】2016-07-15

【基金项目】广东省重大科技专项(2015B010125005);广东省科技计划项目(2014A020212176);中国南方智谷引进创新团队项目(2015CXTD05)

【作者简介】钟静,硕士,研究方向:数字医学, E-mail: 50934334@qq.com

【通信作者】黄文华,教授,博士生导师,研究方向:数字医学、临床应用解剖, E-mail: 13822232749 @139.com

由于非自身组织原因,后期免疫排斥及吸收明显等未被大多数人采用。之后整形外科医生为了减轻取自身肋软骨带来的创伤及并发症,开始尝试各种不同的耳支架。随着外科技术和3D打印技术的进步,对自身肋软骨取材范围越来越局限,所有用于整形方面的材料、假体逐渐被广泛应用,除此以外组织工程技术对软骨细胞的培养也受到越来越多临床医生的关注。

1 3D打印技术及其在医学领域中的应用

3D打印技术产生于20世纪80年代,1982年赫尔完成了紫外光固化3D成型技术的试验,同一时期,美国的克伦普提出了熔融沉积3D成型技术。20世纪90年代初南美国麻省理工学院率先提出激光快速成型技术,用树脂做零件,通过分层制造叠加成型的方式逐层增加材料将计算机模型数据“打印”成3D实物,其原理就是离散堆积。3D打印技术的目的是开发一套简单、廉价、便携、功能强大,并可运用在医学各个领域的工具。目前常用的医用3D打印技术有:熔融沉积造型术、选区激光融化技术、选择性激光烧结技术(SLS)、三维喷印成型技术、激光固化成型、气动挤出技术。

在医学领域中,3D打印技术主要用途有手术器械制定、个性化定制药片、构建3D肿瘤模型、手术策划及定制医学植入物等。英国皇家工程院院士杨广中教授以蛇为理念,利用3D金属打印机打印出具有刚柔并用的手术器械机器人达芬奇系统,通过对机器人的控制实现精细的手术操作。千人计划康裕健教授的团队2001年打印出首例人工心脏,病人存活18个月,之后又研究出一种生物砖的细胞培养体系,与3D打印技术巧妙结合成功打印出人工血管并移植于动物身上。南方医科大学黄文华教授团队多年来一直将3D打印与骨科临床应用相结合,2011年利用CAD软件快速成模构建颌面部骨性结构及其周围血管,为颌面部的手术设计与实施提供了快速可靠的形态学依据,随后又建立3D打印导航模板应用在髌臼骨折、腰椎椎弓根螺钉精确植入、重建膝关节动态仿真等方面,指导术前手术操作。近期更是利用3D打印技术导出骨折复位模型以及钢板模型,在3D模型上按照数字化设计内固定方案进行体外模拟内固定术,使手术更加精准、安全、完美^[1-4]。2015年,丁继平等^[5]为保护舌癌术后放疗的患者,利用3D打印口腔支架保护放疗区域,实验证明植入支架可明显降低上唇、上颊等周边组织的受照剂量及体积,从而减轻口腔粘膜炎症、口干症等不良反应。Waran等^[6]利用3D打印技术创建了一个更真实的神经外科模型,模仿患者脑及周围组织和一个内置的肿瘤实体,医生

可以使用这个模型进行局部手术的导航和规划,也可以在模拟术前脑部肿瘤环境下提高手术技巧。而随着近年来材料技术的不断发展,3D打印医学运用的材料也在不断研发和改进,各种复合材料、凝胶、细胞等也被运用于不同的领域,3D打印在医学领域的作用也在不断拓宽,如生物打印与组织工程。Zhao等^[7]利用3D打印技术将明胶、海藻酸钠、水凝胶打印出3D立体结构,并将卵巢癌细胞放入结构中生长,3D模型中的卵巢癌细胞会随着培养时间的增加成团生长,与体内肿瘤细胞的生长方式类似,可用于研究相关肿瘤抑制基因和细胞增殖相关基因。Zopf等^[8]报道了通过植入3D打印可降解材料聚己内酯人造气管缓解气管软化症的病例,由于材料的可吸收性,人造气管逐渐降解,患儿正常的气管发育也未受影响。这些案例告诉我们,通过高分辨率成像、计算机辅助设计和生物材料打印可以创造出对特定人体解剖部位的有利条件,可以精准设计出符合人体解剖部位的装置。

2 耳廓再造术

1959年,Tanzer首次报道了应用肋软骨进行耳支架的雕刻方法,将其分为IV期并达到了良好的效果。1984年,Brent在Tanzer的基础上,将耳再造的方法进行改良,第一步包括了耳垂的转位、抬高颅耳角并于筋膜覆盖,第四步重建耳屏和耳甲腔。同一时期,Nagata提到将Brent的IV期耳再造的方法缩短为II期,将耳屏成形放在I期手术中,II期手术中采用颞顶筋膜重建颅耳角,缩短了整个手术时期的同时又使术后效果更完美。后续报道中更有临床医生将Nagata法与Brent法结合,即先构建耳轮和耳廓支架主体,II期手术再构建颅耳角。通常为了避免再次采集肋软骨构建颅耳角,在第一次采集肋软骨时医生就会将一小块肋软骨储存在腹部或头部皮下层次。目前大部分医生采用I期制造耳支架剩余的肋软骨制造颅耳角,也有人取自身肋骨植入颞深筋膜制造颅耳角^[9]。但笔者认为无论是采用肋软骨或是肋骨重建颅耳角的效果却一直不够理想,原因主要有:(1)软骨块本身质地具有弹性无法承受移植皮片的强大收缩力,最终的颅耳角角度往往明显小于健侧甚至完全消失;(2)肋软骨取材的量受到一定的限制,无法保证能够填充到与健侧一致的高度,肋骨取材并发症较多且质地硬难以雕刻;(3)对软骨块的塑形完全是凭借主观的操作,无法满足个性化的要求。Shan等^[10]认为是否能重建一个美观的耳朵和软骨框架、具有持久高度的颅耳角有关,在其46例耳重建患者中运用Medpor重建颅耳角高度无一例出现破溃等并发症。

综上所述,无论是Brent还是Nagata均采用了自体的肋软骨作为耳软骨支架和颅耳角支撑体的雕刻材料。也有学者使用异体软骨代替自身肋软骨,虽然偶有成功的病例,但是由于非自身组织原因,后期免疫排斥及吸收明显等未被大多数人采用。Brent法和Nagata法至今一直被广泛应用,但是切取自体肋软骨增加患者痛苦、创伤较大。之后临床医生开始利用3D打印技术辅助耳修复手术,最初利用3D打印耳模型指导术中雕刻,之后开始尝试打印各种不同的耳支架,包括耳廓复体、金属支架、硅橡胶支架、聚氨酯、Medpor等人工合成支架。

3 3D打印耳模型辅助术前、术中、术后雕刻耳廓支架

3D打印技术可用来指导雕刻耳支架模型,医生根据3D硅胶打印出患者6~9肋软骨模型辅助术前雕刻,不仅锻炼了医生的手术雕刻能力,对审美也有极大的提高^[11]。在既往手术中,医生在操作以前会用胶片创建一个包括耳轮、对耳轮、耳轮脚、三角窝、耳屏、对耳屏的平面模板结构,但已经远远不能满足外耳廓的精准雕刻。3D打印辅助耳模型能够逼真、精准地再现耳廓的各个亚单位解剖结构,实现点、线、面的3D立体结构测量,树脂实体模型还可经高温高压消毒后在手术台上直接指导耳廓支架的雕刻,克服了二维胶片模型的不足。3D打印技术还可以根据耳廓的亚单位开发一个用于病人特异性支架设计的生产平台,医生通过简单的数据就可创建一个匹配的耳支架同时也可调整局部解剖优化重建,大大减少了临床医生的操作时间,可用于术前、术后的评估^[12]。

4 3D打印耳廓复体修复耳支架

耳廓复体修复是一种良好的替代自体重建的方法。即使在自体、异体耳重建失败的情况下,假体修复可以作为第二线治疗。3D打印假体修复的适应症:(1)肿瘤切除术后;(2)局部放射治疗后;(3)周边组织严重受损;(4)部分不愿意接受多次手术和植入自体、异体耳支架的患者;(5)重建手术失败的患者;(6)存在潜在的颅脑畸形的患者;(7)手术风险高的患者,以上患者通过假体修复后仍然可以获得具有美学的外耳^[13]。但是耳廓复体需要在患者的颅骨上植入几个金属基座,难护理、易感染。Mevio等^[14]通过一个有效、优良的方法利用钛种植体系统来连接耳廓复体,并且安全、可靠、可重复使用、不需要胶粘剂,术后随访耳廓再造患者生活质量明显提高,没有

不良的心理反应,还能够恢复他们平时的日常活动。

纵观3D打印技术和耳廓再造的发展历程,不难发现,3D打印从数字创建对象模型,充分提供了打印组织内部和外部体系结构,减少制造业的一些处理,是一个重要的驱动迈向数字化制造的转变模式,现在常被称为“第3次工业革命”。当今整形外科医生将3D打印技术与组织工程、生物工程相结合,探索一种可植入且并发症少的耳支架来取代自身肋软骨支架。

5 3D技术构建组织工程耳廓支架

随着现代材料科学技术的发展,各种耳支架的建立逐渐被研发,尽管材料不断改进,假体再造的人工耳支架仍有很多限制。20世纪90年代初,美国POREX公司生产的多孔线状的聚乙烯聚合物Medpor开始应用并通过美国FDA认可。之后Reinisch等^[15]因该材料组织相容性较好,性质稳定而逐渐应用于临床也取得了良好的效果。但Medpor材料质地偏硬,陆续有出现关于Medpor术后支架外露的报道,且一旦外露,均不易愈合,严重的甚至需要将材料完全取出,因此一定程度上限制了其在临床的应用。栾杰等报道以医用级聚氨酯为材料制备耳支架,并进行了疲劳性能和弹性模量的测试,认为聚氨酯具有优良的组织相容性和物理性能,实际制作的软骨支架的手感也很接近天然耳软骨,其微孔结构有利于组织粘附和长入。许枫等^[16]利用3D生物打印骨水泥来解决支撑物取材的问题,弥补了肋软骨块作为支撑物不够稳定和取材受限的缺陷,通过3D打印获得了支撑物的实体原型。但笔者认为羟基磷灰石又名骨水泥,质地硬,难解决材料的个性化塑形,易导致皮肤破溃,且很难模拟软骨细胞外基质。除了人造高分子材料外,天然高分子材料也被3D打印技术广泛利用于耳廓支架上。Ou等^[17]认为水凝胶作为3D打印支架具有极高的含水量、生物相容性和机械性,水凝胶可作为细胞生长和功能的支持结构,能用于骨、软骨、血管的组织工程。Cervantes等^[18]用水凝胶将改良后的钛线支架包裹并将其放入裸鼠背部进行观察12周,植入耳支架没有出现感染、异物、排斥等反应,形态保持良好,钛丝没有磨平及过度扭曲,将耳支架取出发现其外面有一层类似天然软骨的细胞外基质,组织相容性好。2016年Kang等^[19]利用多喷头气动挤压3D打印机以PCL作为支撑支架,将细胞种子种植于支架上,并利用复合水凝胶与凝血酶交联稳定耳廓的机械性能,但也只在实验阶段。笔者认为水凝胶可以用于制作简单的组织和细胞支架,其高含水量使得它们能够模仿生物组织的柔性,但是遗

憾的是除此之外水凝胶的强度太低、容易变形、降解,用3D打印水凝胶制造出耳支架后,保持时间一般为2个月左右,并且不能进行高温消毒,很难实际运用到临床上。杜晓扬等^[20]认为随着固体硅橡胶材料工艺的进步,柔韧性和硬度可供更多的选择,而且更易雕刻成形、价格便宜,是耳支架的颅耳角支撑物较为理想的材料。尚建忠等^[21]运用3D技术将硅橡胶耳支架设计成密集、多孔形状、减薄量为1.5 mm的外耳支架,采用高温高压硫化硅胶使其具有大约470%的伸长率,为植入人体支架的制作提供参考。但硅橡胶由于硬度太大、可塑性差、易捅穿皮瓣、术后支架外露等并发症多,难以获得理想效果。Nayyer等^[22]针对Medpor提出了一种新的POSS-PCU复合耳廓支架,通过模仿人耳的弹性模量,降低挤出速率并获得细胞之间较好的组织相容性。因此,应用组织工程中的纳米材料能提高骨细胞和软骨细胞功能的纳米结构,而且能支持成纤维细胞的增殖,是一种非常有力的支架。近年来随着3D打印高分子材料的研发,临床医生们更希望构建具有软骨功能的耳支架,目前生物技术加上3D打印技术已经彻底改变了耳修复植入制备耳支架的方法。

6 3D技术构建生物分子耳支架

3D打印耳支架作为种子细胞的载体,不仅仅是需要构建耳廓外部精细的形态学,还需要作为种子的物理载体,指导新生软骨的形成并具有一定的生物力学。1997年,曹谊林首次在裸鼠背上形成了具有精细3D结构和皮肤覆盖的人形耳廓软骨,之后的研究是在体外构建支架,采用聚羟基乙酸(PGA)和聚乳酸复合支架并将种子细胞种植在可降解支架上,既能增加支架材料力学性又可延缓其降解速率,但该项技术至今未运用于临床,主要原因在于软骨的体外构建和植入物体内的排斥反应未解决。2009年,日本学者Yanaga等^[23]报道取患耳的软骨细胞在腹部皮下注射培养,6个月后代软骨细胞培养成体积足够大的软骨块时,再行耳廓支架雕刻,且成功应用于4例患者。2012年,Yanaga等^[24]再次报道将一小块残耳用0.3%胶原酶II使其传代培养,并加入成纤维细胞生长因子(FGF2),在体外增殖形成多层软骨细胞,随后被移植到活体(腹部皮下区域),通过动态力学分析表明,再生软骨与正常耳软骨具有相同的弹性模量。2013年,Von Bomhard等^[25]将兔子的软骨细胞种植于聚己内酯和聚氨酯的复合支架上,将构建好的3D软骨支架通过显微外科手术和血管吻合植入放置兔子腹部,经过21 d,培养的3D预制皮瓣的耳软骨结构可以被自由地移植到需要修复的部位。此方法

能有效地吻合血管,将皮瓣与耳支架融为一体,在保证支架血运的同时也大大提高了组织相容性。但是对手术医生的血管吻合技术有一定要求,且3D预制皮瓣的薄厚度直接关系到再造耳廓的外形,如果运用到人体上首先需要找到合适厚度的皮瓣及供应血管才能既保证了耳支架的血运又使其达到具有美学的立体结构。Reiffel等^[26]将牛耳活细胞的I型蛋白凝胶注入支架,再置入裸鼠皮下,软骨逐渐增多并取代凝胶,形成耳软骨模型,这种软骨在形态学上非常接近人耳软骨。Markstedt等^[27]将人软骨细胞打印在纳米与纤维素海藻酸钠、水凝胶交联的支架上,成功打印出了人软骨细胞。由此可见,耳软骨组织工程支架已由先前的单一材料逐渐向复合材料转变,通过一些可降解材料用于耳廓再造中,再将体外培养扩增的细胞吸附于支架上,从而达到耳廓修复重建的目的。但是用于细胞转化的软骨细胞缺乏生物力学稳定性,新生的软骨细胞易被吸收导致耳支架降解;如果将关节软骨、肋软骨、鼻中隔软骨分化后种植于可降解支架上,也会因其转化后不产生弹性蛋白的生理和生物力学,最终使耳支架出现钙化。

7 展望

尽管3D打印耳支架技术不断改进,但是为了避免耳支架外露、降解、排斥、感染等因素,外科医生依然首选自体肋软骨进行全耳再造,偶尔会因软骨量不足采用一些高分子材料。但是目前经过FDA认证用在耳支架上的高分子材料仍然只有Medpor,也有人用硅胶、聚氨酯、钛合金、骨水泥等其他材料做实验,但均未普及临床。临床医生使用自体肋软骨再有效也是极度复杂和耗时的,需要多次手术和足够的软骨量来创建一个外形完美的耳廓。随着3D打印技术的不断改进,医用高分子材料仍然具有越来越大的潜在临床适用性,尤其是在整形外科面部植入假体方面,聚四氟乙烯复合材料取代硅胶用于填充面部足以证实这一点。但是对于耳廓支架来说高分子材料的要求就更高了,不仅需要非常好的组织相容性,还需要解决类似于软骨的生物力学,包括弹性模量、机械强度、抗压强度、应力应变等,还要解决3D打印过程中如何保持材料的特性和其微孔结构等都对3D打印耳支架高分子材料提出了挑战。其次,3D生物打印的创新也为软骨组织再生提供了很多帮助。特别是3D生物打印材料设计可降解耳支架让软骨细胞附着生长、运用生物因子促进软骨分化、利用水凝胶交联稳定其生物力学上,都将为临床医生及患者提供更好的选择。

3D打印技术的不断成熟催生了整形外科耳修复

领域的应用需求,且有广泛的应用前景。基于影像学数据对内部结构的精确还原使其在术前练习、术中指导、术后评定等方面的应用迅速发展;而外形的逼真复制使其在耳假体修复方面可取代传统的制作模式;组建一个由整形外科医生、3D生物学打印和材料与制造方面的研发团队,从临床应用出发、整合多方资源,为面部整形耳修复提供更加个性化的治疗方案,并将为临床医生及患者提供更好的选择。

【参考文献】

- [1] 曲戎梅,焦培峰,邓伟,等.颌面部骨性结构及其周围血管的快速重建[J].中国临床解剖学杂志,2011,29(3): 275-277.
QU R M, JIAO P F, DENG W, et al. Fast reconstruction of bones and blood vessels in maxillofacial region [J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2011, 29(3): 275-277.
- [2] 严斌,张国栋,吴章林,等.3D打印导航模块辅助腰椎椎弓根螺钉精确植入的实验研究[J].中国临床解剖学杂志,2014,32(3): 252-255.
YAN B, ZHANG G D, WU Z L, et al. Experimental study on accurate placement of the lumbar pedicle screws assisted by 3D printing navigation module [J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2014, 32(3): 252-255.
- [3] HUANG H, ZHANG G, OUYANG H, et al. Internal fixation surgery planning for complex tibial plateau fracture based on digital design and 3D printing[J]. J South Med Univ, 2015, 35(2): 218-222.
- [4] ZENG C J, TAN X Y, HUANG H J, et al. Clinical effect of 3D printing-assisted minimal invasive surgery through a small incision lateral to the rectus abdominis for pelvic fracture[J]. J South Med Univ, 2016, 36(2): 1221-1225.
- [5] 丁继平,涂文勇,胡海生,等.3D打印口腔支架对舌癌术后调强放疗危及器官的剂量学影响[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(15):1221-1225.
DING J P, TU W Y, HU H S, et al. Influence on normal tissue dosimetry in intensity-modulated radiotherapy of post-operative lingualcarcinoma patients with 3D intraoral stent [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2015, 22(15): 1221-1225.
- [6] WARAN V, NARAYANAN V, KARUPPIAH R. Utility of multi-material 3D printers in creating models with pathological entities to enhance the training experience of neurosurgeons[J]. J Neurosurg, 2014, 120(2): 489-492.
- [7] ZHAO Y, YAO R, OUYANG L, et al. Three-dimensional printing of Hela cells for cervical tumor model *in vitro* [J]. Biofabrication, 2014, 6(3): 035001.
- [8] ZOPF D A, HOLLISTER S J, NELSON M E, et al. Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer [J]. Engl J Med, 2013, 368(21): 2043-2045.
- [9] KIM T, HAN J, LEE Y. Onlay rib bone graft in elevation of reconstructed auricle: 17 years of experience[J]. Arch Plast Surg, 2013, 40(3): 209-213.
- [10] SHAN J, GUO Y, CHANG K W, et al. A modified technique for firm elevation of the reconstructed auricle [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(10): 3019-3024.
- [11] WILKES G H, WONG J, GUILFOYLE R. Microtia reconstruction [J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 134(3): 464-479.
- [12] BOS E J, SCHOLTEN T, SONG Y, et al. Developing a parametric ear model for auricular reconstruction: a new step towards patientspecific implants[J]. J Cranio-Maxillofacial Surg, 2015, 43(3): 390-395.
- [13] STORCK K, STAUDENMAIER R, BUCHBERGER M, et al. Total reconstruction of the auricle: our experiences on indications and recent techniques [EB/OL]. [2014-04-14]. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/373286>.
- [14] MEVIO E, FACCA L, MULLACE M, et al. Osseointegrated implants in patients with auricular defects: a case series study [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2015, 35(3): 186-190.
- [15] REINISCH J F, LEWIN S. Ear reconstruction using a porous polyethylene framework and temporoparietal fascia flap [J]. Facial Plast Surg, 2009, 25(3): 181-189.
- [16] 许枫,张如鸿.应用三维重建结合快速成型技术实现个性化颅耳角重建[J].组织工程与重建外科杂志,2014,10(1): 34-36.
XU F, ZHANG R H. Personalized auriculocephalic angle reconstruction by three-dimensional reconstruction technology and rapid proto-typing technology [J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2014, 10(1): 34-36.
- [17] OU K L, HOSSEINKHANI H. Development of 3D *in vitro* technology for medical applications [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(10): 17938-17962.
- [18] CERVANTES T M, BASSETT E K, TSENG A, et al. Design of composite scaffolds and three-dimensional shape analysis for tissue-engineered ear[J]. J R Soc Interface, 2013, 10(87): 20130413.
- [19] KANG H W, LEE S J, KO I K, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity [J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(3): 312-329.
- [20] 杜晓扬,褚燕军,水庆付,等.固体硅橡胶联合肋软骨支架行全耳再造术[J].安徽医科大学学报,2011,46(8): 833-835.
DU X Y, ZHU Y J, SHUI Q F, et al. Total auricular reconstruction with solid silicone rubber combined with rib cartilage [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2011, 46(8): 833-835.
- [21] 尚建忠,蒋涛,唐力,等.可移植人体外耳支架的3D打印关键技术[J].国防科技大学学报,2016,38(1): 175-180.
SHANG J Z, JIANG T, TANG L, et al. Key technology of transplantable human auricular scaffold based on 3D printing [J]. Journal of National University of Defense Technology, 2016, 38(1): 175-180.
- [22] NAYYER L, BIREHALL M, SEIFALIAN AM, et al. Design and development of nanocomposite scaffolds for auricular reconstruction[J]. Nanomedicine, 2014, 10(1): 235-246.
- [23] YANAGA H, IMAI K, FUJIMOTO T, et al. Generating ears from cultured autologous auricular chondrocytes by using two-stage implantation in treatment of microtia [J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 124(3): 817-825.
- [24] YANAGA H, IMAI K, KOGA M, et al. Cell-engineered human elastic chondrocytes regenerate natural scaffold *in vitro* and neocartilage with neoperichondrium in the human body posttransplantation [J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(19-20): 2020-2029.
- [25] VON BOMHARD A, VEIT J, BERMUELLER C, et al. Prefabrication of 3D cartilage constructs: towards a tissue engineered auricle--a model tested in rabbits [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71667.
- [26] REIFFEL A J, KAFKA C, HERUANDEZ K A, et al. High-fidelity tissue engineering of patient-specific auricles for reconstruction of pediatric microtia and other auricular deformities [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56506.
- [27] MARKSTEDT K, MANTAS A, TOURNIER I, et al. 3D bioprinting human chondrocytes with nanocellulose-alginate bioink for cartilage tissue engineering applications [J]. Biomacromolecules, 2015, 16(5): 1489-1496.

(编辑:陈丽霞)