

Preparation of Artificial Bone by 3D Printing Technology and Its Application in Clinical Practice

Qiyang Feng*, Zhiping Liu*, Hongyan He, Jiali Mu, Yujia Yang, Lijia Cheng#

Medical School, Chengdu University, Chengdu Sichuan
Email: #chenglijia@cdu.edu.cn

Received: Feb. 10th, 2020; accepted: Feb. 28th, 2020; published: Mar. 2nd, 2020

Abstract

3D printing technology which integrates maintenance digital modeling, mechanical control and other technologies has been widely used in accurate and personalized bone defect disease repair. This paper discusses the clinical application of 3D printing precision and personalized artificial bone in the treatment of bone defects and other related diseases from the aspects of the principle, manufacturing process and characteristics of 3D printing technology and the clinical prognosis of 3D printing technology.

Keywords

3D Printing, Artificial Bone, Precision Production, Personalization, Clinical Application

3D打印制备的人工骨在临床上的应用进展

冯启洋*, 刘志萍*, 何鸿雁, 母嘉莉, 杨雨佳, 程丽佳#

成都大学医学院, 四川 成都
Email: #chenglijia@cdu.edu.cn

收稿日期: 2020年2月10日; 录用日期: 2020年2月28日; 发布日期: 2020年3月2日

摘要

3D打印技术综合了维系数字建模、机械调控等技术, 已被广泛应用于精准、个性化的骨缺损疾病修复中。

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 冯启洋, 刘志萍, 何鸿雁, 母嘉莉, 杨雨佳, 程丽佳. 3D打印制备的人工骨在临床上的应用进展[J]. 生物医学, 2020, 10(1): 1-7. DOI: 10.12677/hjbm.2020.101001

本文从3D打印技术的原理、制造工艺、特点以及3D打印技术应用于临床的预后几个方面，探讨了3D打印技术精准化和个性化制备的人工骨在临床上治疗骨缺损等相关疾病的应用。

关键词

3D打印, 人工骨材料, 精准化, 个性化, 临床应用

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

科技的不断进步极大地推动了医疗事业的发展, 近年来, 3D 打印技术已成为各大行业的应用热点, 常应用于快塑原型层面、手术辅助工具、快速制造、制造具有生物活性的组织器官等方面的研究, 其中, 该技术在临床上打印人体组织器官方面极具魅力。3D 打印技术是集分层制造技术、材料学、计算机辅助设计、数控等先进技术于一体的新型制造技术。该技术基于计算机辅助设计, 利用维系数字信息, 可为不同手术制备出精准、个性化的医疗导板和植入物, 其中, 通过使用个性化医疗导板可确保手术各方位的准确性, 从而提高手术的可预见性和安全性。此外, 与传统的产品生产方式相比, 3D 打印技术大幅度地缩短了其生产设计的周期, 进而降低成本。目前, 3D 打印已发展出多种成型技术, 包括光固化成型 (Stereolithography, SLA), 喷墨 3D 打印 (Ink-jet 3D printing, Ink-iet 3DP), 选择性激光烧结 (Selective Laser Sintering, SLS), 熔融沉积成型 (Fused Deposition Modeling, FDM) 等。3D 打印技术在医学应用中具有良好的前景, 不仅能用于人体器官 3D 模型的制造, 如假肢等, 同时还有助于创口的快速、精准、个性化修复, 即 3D 打印技术在骨组织工程支架损伤修复中的应用是眼下研究制造的主要方向之一。骨骼是支撑和保护人体的重要建构, 较小范围的缺损骨组织可自愈, 但对于大面积的创伤则需借助骨组织工程进行治疗, 骨组织工程可促进骨组织生长、修复骨缺损, 在骨的损伤修复方面起着非常重要的作用。最早的骨组织修复即传统的骨移植, 但由于移植骨的来源有限, 且其在成型、精准、制备等方面存在极大的缺陷, 而 3D 打印技术正好可在一定程度上弥补其中的不足, 因此 3D 打印技术逐渐被广泛应用于临床, 与此同时, 为使该技术下打印的人工骨具有良好的生物相容性及较好的预后, 各种人工骨材料也应运而生。本文主要从 3D 打印技术、人工骨材料选择及其临床应用三个方面进行阐述, 分析其优势与目前存在的局限性, 并对未来 3D 打印技术在临床中应用的发展前景进行展望[1] [2]。

2. 3D 打印技术

2.1. 3D 人工骨打印原理

3D 打印技术中通常使用的是 CAD 数据, 它是一种设计数据, 这些数据利用专业软件分析即可获得, 随后将这些数据输入机器获得一个实物或者实体的数字模型, 再对这一数字模型进行分层、切片处理, 得到每层切片的二维轮廓, 最后生成控令数据; 接着在获取二维数据的条件下, 选取合适的材料和制作方法, 从最底层对所使用的材料进行物理层积, 经过几个小时后得到一个实物, 即为最后的 3D 打印模型, 取出后便可使用。3D 打印技术从原理上可分为三个步骤, 第一, 切片方向不同会导致最后获得的实物模型形状不同, 如圆柱体横切和竖切最后获得的形状分别为圆形和长方形; 第二, 其分层的厚度不

同影响其所得模型的精度；第三，任何的模型均可以通过物体分析获取二维数据然后通过 3D 打印技术进行层层堆积建造模型。以上分析均可得出 3D 打印技术能够打印出任意形状的实体模型。3D 打印技术起源于上世纪 80 年代的美国，当时被称为 Rapid Prototyping，在引入中国后被称为“快速成型技术”。引入该技术的主要目的在于响应市场消费者的个性化需求，其工序精细对工期也有一定的限制，较传统工业相比，3D 打印技术无需借助磨具、铸造以及各种繁琐的加工程序，只需在扫描相应物体并获取其二维数据后，利用原料直接制作出对应模型，即“增材制造”，是一种将物理信息转化为物理实体的新兴技术[3] [4] [5]。

2.2. 3D 人工骨打印特点

当前，随着该技术在医学中的发展，临床上对较大面积骨缺损的治愈标准已从最初的“爬行替代”变为了现今的“诱导成骨”，即不仅要求人工骨的安全植入，还需要植入材料能够在患者体内诱导骨缺损处的修复和再生，这都源于 3D 打印技术较高的精度和打印材料的特性。3D 打印技术可快速制造复杂几何结构的优势较好地满足了不规则骨缺损治疗中对植入物的高要求。此外，由于该技术主要通过借助患者骨缺损处的 CT 数据来制备相应的人工骨，使得移植体与对应的缺损处能够更好地吻合，有利于手术的预后。3D 打印技术在术前模拟中的应用也在一定程度上提高了手术的精确度、降低了手术风险。综上，3D 打印技术制备的人工骨能够充分考虑病患的个体特征，满足不同个体的需要，提升治疗的高效性、针对性和准确性，同时达到良好的治疗效果[6]。

2.3. 3D 人工骨打印技术的工艺

3D 打印技术中的热设计功耗(Thermal Design Power, TDP)技术是最常见的快速成型技术。其打印过程如下：首先对骨缺损部分进行断层扫描(Computer Tomography, CT)获得二维数据，将切片数据传递给 3D 打印机内进行三维重构、实际受力等研究，再利用 3D 技术打印出假体模型，从而建立仿生人工骨宏观结构。接着再对人工骨的微观结构进行设计，最后将这些信息和加工参数结合，根据要求材料(羟基磷灰石或磷酸三钙)打印成型，制作出仿生人工骨[7]。其技术路线图见图 1。

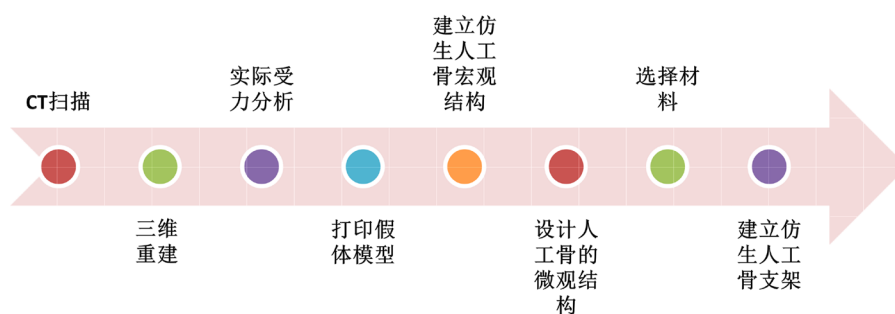


Figure 1. Technology roadmap
图 1. 技术路线图

3. 3D 打印材料

迄今为止，已报道的可用于 3D 打印的人工骨材料多种多样。根据不同的分类方法，不同的材料可被列入不同的类别，其中，可根据其来源不同分为天然生物材料和人工合成材料。3D 打印技术中常用的人工骨材料有生物陶瓷材料、金属材料、高分子聚合物、天然生物材料。其中，金属材料以其优异的机械性能、高强度等特点，常被应用于承重部位的骨修复，但由于其在体内表现出一定的细胞毒性和较差

的生物相容性，且与人体骨骼的弹性模量相差较大，使得其在临床中的应用受限，常用的金属材料有钛合金、不锈钢合金等[8]。磷酸钙是一种最为常见的生物陶瓷材料，其在生物相容性及成骨等方面明显优于其他生物材料，主要有两种形式：磷酸三钙 Tricalcium (TCP)和羟基磷灰石 Hydroxyapatite (HAP)。磷酸钙的比重、摩擦系数、导热性等诸多方面也与骨组织十分接近。磷酸钙人工骨在修复缺损时，主要作为充填材料充当新骨形成的支架发挥骨传导作用。多孔 TCP 和 HAP 能起到良好的支架作用，可较好地引导宿主新骨覆盖与人骨紧密地结合为一体，最终充满整个缺损区，完成修复过程，使得骨缺损区的力学强度恢复到正常[9] [10] [11]。虽然磷酸钙等生物陶瓷材料已逐渐进入临床，但此类材料质地较脆，在抗压和抗折强度等方面不如金属材料。

在骨组织工程的应用中，许多聚合物如聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)、聚丙烯(PP)等因其良好的生物相容性、可降解性和骨诱导性，常被用作 3D 打印骨组织工程支架的原料。聚醚醚酮(PEEK)作为一种高性能热塑性特种工程塑料，具有良好的生物相容性，且其弹性模量与人体骨极为相近，也是极好的骨替代物。目前，在 3D 打印技术的支持下，人工骨材料的选择直接关系到其在临床中的应用，如植入到活体中的骨组织工程支架通常需要满足相应的条件，如生物相容性、可降解性、无菌、无毒等[12]。四种主要 3D 打印技术的材料见表 1：

Table 1. Materials commonly used in four common 3D printing technologies

表 1. 四种常见 3D 打印技术常用材料

3D 打印技术类型	主要材料
熔融沉积成型(Fused Deposition Modeling, FDM)	热塑性塑料，聚合物
选择性激光烧结(Selective Laser Sintering, SLS)	光敏聚合物
喷墨 3D 打印(Ink-jet 3D printing, Ink-jet 3DP)	水凝胶
光固化成型(Stereolithography, SLA)	热塑性塑料，金属，陶瓷(羟基磷灰石)

4. 3D 打印技术制备的人工骨在临床上的应用

4.1. 医学模型

医学模型在医学教育和临床试验等方面的使用量大，用途广泛，是相当重要的医学工具。传统工艺制造的医学模型使用的原料多为石膏，易在日常临床试验中受到破坏。而使用 3D 打印技术制造的医学模型和模具，常使用塑料和粉末状金属等可黏性材料，能够在极大程度上提升其质量和抗损坏程度，同时减少了制作时间，提高了精细程度，还可以满足在临床教学中的个性化需求，增强医护人员的应变能力，以应对不同情况的患者。Xia Z 等利用 3D 打印技术打印血管环和吊索，精确复制先天性心血管病变，以教育和培训心脏病住院医师，改善了住院医师的手术成功率[13]。总之，3D 打印技术在医学模型制造中的应用可为医护人员和患者带来许多便利[14]。

4.2. 下颌骨

利用快速成型技术制作个性化下颌骨，为下颌骨整形术和下颌骨缺损治疗提供了一种精确和简便的方法。目前下颌角整形术大多采用口内入路，由于手术视野受到限制，对医生的经验技术和手术工具等均有较高要求，且术后易出现双侧下颌骨不对称等现象。在下颌骨缺损修复中，自体骨是最理想的材料，但来源有限，同时还会增加手术时间和额外创伤，出现慢性疼痛等并发症，且手术时间较长。异体骨虽然也具有修复的能力，但极有可能出现免疫反应、疾病传播、低效益等情况，同时也存在着来源有限的

问题。已有相关研究报道，一名患者面容不对称，右侧下颌升支区病变，被确诊为成釉细胞瘤。研究人员利用 CT 扫描等获得下颌骨三维数字化模型，按照术前的设计在数字模型上切除病变下颌骨，使用镜像技术、生物力学分析技术等设计出完善的植入体数字化模型，再通过 3D 打印设备得到个性化植入假体。术中按照之前的设计将个性化重建模板精确置于截骨区，植入游离骨，再对其进行适当塑形，检查外形及咬合关系后固定，最后关闭创口，患者术后恢复状况良好。复查显示人工关节头位于关节窝内，植入体无松动、移位或脱落，髁骨与下颌骨连续性良好，手术成功。Ackland David 等曾报道一例利用 3D 打印的个性化假体治疗一名患有左侧颞下颌骨关节炎的 43 岁女性患者的案例，在该案例中，患者在接受假体移植后，表现出良好的效果[15]。因此，利用个性化人工骨修复下颌骨不对称畸形具有一定的有效性。[16] [17] [18] [19]。

4.3. 颅骨

目前引起颅骨修复的主要原因有颅骨损伤、脑血管疾病、肿瘤等。颅骨是颅内组织结构的重要保护屏障，所以对其力学性能有着较高的要求。在相关动物实验中，人为造成成年新西兰兔颅骨缺损后，植入以羟基磷灰石复合材料为原料打印的人工骨，术后发现动物愈合情况良好，缺损部位可见新生骨组织及纤维组织等，固定牢靠。用传统的方法制备骨修复支架，无法准确的控制孔径的精确性、孔隙的均匀性、以及空间结构的复杂性等，不利于骨组织的再生。3D 打印克服了传统方法的缺点，能够制备出更加完善的骨修复支架。颅骨修复已发展上百年历史，随着科技进步，人们更加注重对功能，美观程度的修复。3D 打印技术结合适宜的材料可治疗复杂、大面积的骨缺失，为颅骨的个性化精准修复提供了新思路 [5] [20]。

4.4. 人工关节

常规置换术主要基于肢体外观、X 线片、CT、MRI 等二维影像数据对肘部病变进行测量并设计，这种方法易受影像重叠和肢体摆放位置等因素的影响；除此之外，术中还存在大量出血率较高、手术时间易超出预期等问题。利用 3D 图像技术可制定个性化肘关节假体，确定截骨的范围，减少假体承载的负荷，在最大程度恢复关节功能，进而使假体使用寿命增长。在此技术的辅助下，精确切除肿瘤的同时避免了假体安装失误，保证了肘关节的稳定性和软组织平衡，提高了假体与大段同种异体骨匹配的精准度，且加速了骨性愈合，一定程度上降低了并发症的发生率，缩短了手术时间以及减少了术中辐射[21] [22] [23]。2014 年，西京医院骨科团队曾在对 3 名骨肿瘤患者的治疗中，实施了 3D 打印钛合金假体植入手术，对他们不同部位的骨缺损进行修复，均取得了良好的疗效[24]。Liu L 等在其一项研究中，曾利用 3D 打印技术直接将藻酸盐凝胶结构打印至肱骨损伤缺陷处，在患者体内显示出良好的成骨效果[25]。

4.5. 义齿

随着社会老龄化越来越严重，无牙颌患者数量持续增长，传统的义齿制作方式如支持式全口义齿有患者复诊次数多、耗时长、基托与组织面贴合不够密切、操作不方便等缺点。而 3D 打印技术制作的全口义齿可改善这些不足，用三维扫描技术获取患者修复前后面部信息、颌位关系数据后，再使用专业软件对其进行定量分析，能让患者虚拟试戴假牙，可更精确个性化地研究患者面部信息特点，甚至可预测修复后的面容，提高义齿制作效果[18]。南京大学医学院对 10 例牙缺患者均进行了可摘支架式局部义齿修复，由于每个患者的口腔缺损情况不同且义齿形状组成复杂，故利用 3D 扫描打印技术建立支架模型，可实现精准个性化。患者在模型建造好后进行口内试戴，发现支架铸件外形美观，患者大部分义齿就位顺利、稳定不松动，牙合支托与基牙密合、与软组织贴合度良好[26]。

5. 讨论

近年来,随着3D打印技术的不断发展,该技术逐渐被应用于多个领域,其中,3D打印技术在医学中的应用意义重大。临床上,骨移植已成为继输血后的第二大最常见的移植,多种因素导致的大面积骨缺损常需借助移植骨进行治疗,而在此过程中,成功移植的关键就在于所用骨材料的性能和移植骨与缺损处的匹配度,3D打印技术正是这样一种可满足关键条件的技术。近年来,随着传统制造工艺不断更新和发展,3D打印等新技术的引进,结合医学影像技术、数字仿真技术、材料科学等,3D打印在医疗领域产生了深远影响。尽管3D打印技术在现阶段还不够成熟,仍存在费用高昂、不易大规模投入生产运用、对力学和生物学材料要求高等问题,同时,材料和设备本身还具有很强的局限性,使之不能完全满足临床实践的需要。但其在术前规划的应用中,可在一定程度上降低手术风险,缩短手术时间;在精确个性化骨缺损修复治疗中,可为患者及顾客提供理想化的预后效果。随着这项技术的不断完善,3D打印技术必将被广泛地应用于临床实践。

致 谢

本文由四川省教育厅高等教育人才培养质量和教学改革项目(JG2018SC-241),四川省卫生健康科研课题普及项目(19PJ161),四川省科技厅项目(2018JY0348)和国家级大学生创新训练计划项目(201911079025,201911079040X)资助。

参考文献

- [1] 党莹,李月,李瑞玉,吴立萍,郭雅静,宋瑞佳.骨组织工程支架材料在骨缺损修复及3D打印技术中的应用[J].中国组织工程研究,2017,21(14):2266-2273.
- [2] 陈继民,张成宇,曾勇,等.骨科数字化3D打印技术及应用[J].激光与光电子学进展,2018,55(1):120-128.
- [3] 阳佳,高广德,郭江洪.基于ObjectARX三维模型切片软件的开发[J].机械,2002,29(4):38-39.
- [4] 李彦生,尚奕彤,袁艳萍,陈继民,李东方,王颖,刘春春,窦阳.3D打印技术中的数据文件格式[J].北京工业大学学报,2016,42(7):1009-1016.
- [5] 卢磊,陈旭义,李一鹏,刚琳,涂悦.颅骨修补材料研究现状及3D打印技术应用前景[J].中国组织工程研究,2016,20(52):7885-7890.
- [6] 胡堃,李路海,余均武,等.3D打印技术在骨科个性化治疗中的应用[J].高分子通报,2015(9):61-70.
- [7] 许学顺.凝胶注模(非水基)成型制备氮化铝陶瓷和模拟3D打印技术制备陶瓷材料[D]:[硕士学位论文].兰州:兰州大学,2016.
- [8] 张钰.聚醚醚酮仿生人工骨3D打印热力学仿真及实验研究[D]:[硕士学位论文].长春:吉林大学,2014.
- [9] 李慧君.壳聚糖包覆聚磷酸钙复合生物陶瓷的制备及其性能研究[D]:[硕士学位论文].济南:山东大学,2018.
- [10] Inzana, J.A., Olvera, D., Fuller, S.M., et al. (2014) 3D Printing of Composite Calcium Phosphate and Collagen Scaffolds for Bone Regeneration. *Biomaterials*, **35**, 4026-4034. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.01.064>
- [11] Woojin, C., Varkey, J.A., Jing, C., et al. (2018) A Review of Current Clinical Applications of Three-Dimensional Printing in Spine Surgery. *Asian Spine Journal*, **12**, 171-177. <https://doi.org/10.4184/asi.2018.12.1.171>
- [12] Wang, X. (2019) Advanced Polymers for Three-Dimensional (3D) Organ Bioprinting. *Micromachines (Basel)*, **10**, 814. <https://doi.org/10.3390/mi10120814>
- [13] Xia, Z.M., Jin, S. and Ye, K.M. (2018) Tissue and Organ 3D Bioprinting. *SLAS Technology: Translating Life Sciences Innovation*, **23**, 301-314. <https://doi.org/10.1177/2472630318760515>
- [14] 王维治,宫玲,李文玉,刘鹏达,陈信子,于佳琪.3D打印技术在医学领域的应用[J].中国社区医师,2018,34(29):14+16.
- [15] Ackland, D., Robinson, D., Lee, P.V.S. and Dimitroulis, G. (2018) Design and Clinical Outcome of a Novel 3D-Printed Prosthetic Joint Replacement for the Human Temporomandibular Joint. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*, **56**, 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.05.006>

- [16] 沈聪聪, 张艳, 李青峰, 等. 3D 打印技术制备人工骨修复下颌角截骨整形术后骨缺损[J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(3): 300-303.
- [17] 赵军. 新型骨生物活性材料的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2011.
- [18] 张云绮, 贾保军, 敖建华, 屈丹阳, 雷鸣. 3D 打印技术在下颌骨缺损修复中应用的初步临床研[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(5): 517-520+523.
- [19] Draenert, F.G., Gebhart, F., Mitov, G. and Neff, A. (2017) Biomaterial Shell Bending with 3D-Printed Templates in Vertical and Alveolar Ridge Augmentation: A Technical Note. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, **123**, 651-660. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.12.011>
- [20] 刘冬, 秦虎, 汪永新, 李亚宾, 高勇, 范国锋, 王增亮. 3D 打印羟基磷灰石/聚乳酸网状复合物修复颅骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(6): 833-837.
- [21] 苗秋菊, 丁焕文, 黄敏强, 等. 3-D 打印导航模板辅助肘关节肿瘤切除及个性化肘关节置换术的初步应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(4): 385-391.
- [22] Claudio, B., Sorin, S., Alessandro, F., Paolo, C., Erica, L., Stefano, D., Andrea, E., Tobias, K. and Alberto, L. (2019) New Comprehensive Procedure for Custom-Made Total Ankle Replacements: Medical Imaging, Joint Modeling, Prosthesis Design, and 3D Printing. *Journal of Orthopaedic Research*, **37**, 760-768.
- [23] 薛文利, 李晓捷. 数字化全口义齿技术的发展和临床应用[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(26): 4258-4264.
- [24] 张宇航, 祖罡, 毕大卫. 3D 打印技术在人工关节假体方面的应用与进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(2): 223-224.
- [25] Li, L., Yu, F., Shi, J., *et al.* (2017) *In Situ* Repair of Bone and Cartilage Defects Using 3D Scanning and 3D Printing. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 9416. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10060-3>
- [26] 黄丽娟, 景双林, 聂蓉蓉, 黄建波, 孙方方. 3D 打印技术制作可摘局部义齿支架的临床应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(10): 1259-1262.