

3D 打印技术在骨组织修复个体化治疗中的应用进展

易超然¹, 罗婕姝², 王文军¹, 王麓山^{1*}

(1. 南华大学附属第一医院脊柱外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第一医院医疗美容科)

摘要: 个体化治疗是未来医学发展的方向,也是骨科领域的重要发展方向之一。随着3D打印技术的不断成熟以及相关基础研究的发展进步,骨组织修复的个体化治疗是解决该类临床病例的最佳方案之一。基于3D打印技术的技术特点、应用范围和应用实践,3D打印技术在骨关节外科、颅颌面外科、脊柱外科、手足外科等领域得到尝试性应用,研究进展令人鼓舞,3D打印技术有望成为解决骨组织修复个体化治疗最有成效的治疗方法之一。本文简要综述了3D打印技术在骨关节外科、颅颌面外科、脊柱外科、手足外科等领域的应用情况及其进展。

关键词: 3D打印; 骨组织修复; 个体化治疗

中图分类号: R68 **文献标识码:** B

临床上治疗因外伤、肿瘤、结核和先天发育畸形等引起的骨缺损,关键是修复缺损的骨组织并恢复正常结构与功能。其中传统的骨组织修复包括自体骨移植、同种异体骨种植、金属支架或假体植入等。常规的骨科植入材料包括金属和非金属两大类,其中金属类大多用于关节或者内固定,目前多采用不锈钢、钴铬钼合金、钛和钛合金等。上述传统治疗均存在不可个体化塑形、应力变形、影响正常骨生长等缺点。近年来,随着影像学及数字化医学的快速发展,3D打印技术已经能够为患者“量身定制”高精度的手术方案和植入体,从而提高骨关节外科、颌面骨外科及脊柱外科中高难度、复杂手术的成功率,使手术过程更轻松、更安全,手术效果更理想。个体化治疗是骨科的一个重要发展方向,个体化的术前设计和植入物能进一步改进植入物与受区的匹配程度,在充分考虑病患的个体特征基础上,满足不同人种、性别、年龄、运动和职业的个体需要,从而实现治疗决策与治疗技术的最优化。

1 3D 打印技术与骨组织修复的个性化治疗

传统的各类骨组织修复材料均需要在术中由手术医生进行调整。由于材料本身性质的限制,人力

难以达到与修复患区所需的形态完全一致,也是术后产生并发症的主要原因。而3D打印技术,可以根据医学影像和组织结构的数字化信息处理,根据个体情况直接一次性成型所需要的假体,不仅可以提供更多的材料选择,还可以实现假体的空间多维化及表面生物孔隙处理,在解决以往假体为大块实体的弊端的同时实现轻量化,更接近生物特性,从而获得更好的相容性,进一步减低了并发症出现的可能,提高患者术后生活质量^[1,2]。

3D打印技术是在20世纪90年代中期出现的快速成型(rapid proto-typing, RP)技术的一种,该技术以数字化模拟为基础,利用虚拟的计算机辅助设计(computer-aided design, CAD)模型,通过逐层打印的方式,运用粉末状可粘合材料来构造物体。3D打印技术可将计算机中的三维设计直接转化为由医用材料制成的植入物,不再需要中间繁复的工艺过程和装备,从而实现结构的最优化。

2 3D 打印技术与骨组织损伤修复重建

虽然3D打印技术成型原理类似,但因成型材质、成型条件、打印精度和打印速度的不同需要而有所不同,目前最常见的骨组织损伤修复中应用的成型方法包括:(1)金属直接熔融技术(选择性激光熔融(selective laser melting, SLM)/电子束熔融技术(electron beam melting, EBM)),通过高功率激光或电子束选择性地定点融化金属粉材;(2)选择性激

光烧结(selective laser sintering, SLS),通过高功率激光定点融化小颗粒热塑性材料(如尼龙等聚合物、青铜合金、钛合金、陶瓷和玻璃粉末);(3)立体光固化成型(stereo lithography apparatus, SLA),通过紫外激光照射来定点固化光敏聚合物;(4)分层实体制造(laminated object manufacturing, LOM),通过激光束逐层实现对薄片材料(如纸张、皮毛及金属薄片等)的轮廓控制;(5)熔融沉积成型(fused deposition modeling, FDM),定点挤压堆积熔融的热塑性材料或共晶金属粉末;(6)立体喷射快速成型(three-dimension injection molding, TDIM),利用喷嘴按指定路径将液态粘结剂喷涂在预先铺好的粉层材料上而成型^[3-5]。

3 3D 打印技术在骨组织个体化修复治疗中的应用

在骨关节外科、颅颌面外科、脊柱外科、整形/矫形外科、手足外科中的治疗中,骨组织修复正日益向个体化方向发展,3D 打印技术为这种发展方向提供了现实可能。

3.1 3D 打印技术在骨关节外科中的应用 目前,常规使用下的标准尺寸的骨科植入物能满足大部分患者需求,但也有少数患者因解剖结构特殊或疾病的特异性往往需要定制个体化植入物,且人数不断增加。因 3D 打印技术具备无需特殊模具、制作迅速、加工精确等特点,使得个体化的假体设计、制备成为可能。植入物的大小、类型及位置等都能利用 3D 打印技术在术前有效确定,有利于术者制定最佳手术方案,从而指导术者开展个体化的关节外科手术,使手术更精准,减少了手术时间和术中使用的工具数量^[6]。

3D 打印技术设计与制备的植入物能够比较完美地解决因传统假体往往不能完全匹配患者骨骼的个体差异,各种疾病导致的骨缺损使骨骼的外形不确定等导致的问题。杜浩等^[7]通过计算机断层扫描(computed tomography, CT)三维重建结合 3D 打印快速制备 6 例股骨头坏死实物模型并将之用于临床,取得了显著手术效果。

3.2 3D 打印技术在颅颌面外科中的应用 颌面外科手术常需植入替代物以修复损坏、切除的组织,而其不规则的解剖结构使得无论采用自体组织还是固定模式制作的替代物,均难以精确契合缺损部位,

尤其是上颌骨缺损的修复重建。而 3D 打印技术可同时仿制物体内部三维结构和外部空间造型,从微观组织到宏观结构均可满足个性化修复的需求。例如,金属 3D 打印技术可实现植入物轻量化,简便地制作各种空间结构和孔隙度的多孔钛实体,使其力学性能与人体骨组织更匹配,生物学多孔表面设计更合理,工艺更精湛。

近年来,国外学者通过激光直接烧结 Ti64 粉末定制个性化骨板、个性化髁状突一下颌骨骨板,进行下颌骨缺损的腓骨瓣游离移植修复术,认为个性化骨板可以避免传统手术中依赖医生临床经验反复修改调整钛板这一过程,减少手术耗时,并且最大程度恢复下颌骨轮廓外形,减少术后并发症^[8-10]。Mazzoni 等^[11]通过比较导板引导手术和传统术式中下颌骨 4 个解剖位点(下颌骨正中点、髁突空间位置、髁突外侧点和下颌骨牙弓曲度)术后位置与术前规划的偏差,认为导板引导下的个性化骨板植入术在缩短手术时间的同时,明显提高手术精度,在下颌骨牙弓曲度和髁突空间位置上作用尤为凸显。上述研究表明个性化骨板可为髁状突正常运动、上下牙列正中咬合等口颌功能重建奠定良好的解剖基础。Levine 等^[12]利用 3D 打印技术制作术中引导装置,在手术中实时提示骨块、截骨线移动的位置信息等,起到指导手术的作用。应用该技术完成的 70 余例手术,包括颌面部创伤修复、正颌手术、下颌骨重建术和颞颌关节重建术,均取得良好的重建效果。

传统的鼻综合整形中,鼻梁位置的假体材料多为硅胶、膨体或肋软骨,需由医生在手术过程中人工雕刻完成,由于整形外科特别的精细度要求,相比骨外科手术过程中的假体塑形,相对较小的手术却花费的时间更长。利用 3D 打印技术,不仅可在术前设计模拟所需要的假体,更可以一次成型打印,在材料选择上也不再局限硅胶膨体等传统材料,或者自体肋软骨移植取材带来的二次手术损伤,多喷头的 3D 打印设备可参考鼻背软骨的生物特性,选用多种生物材料组合制作复合假体。

3.3 3D 打印技术在脊柱外科中的应用 传统脊柱外科手术术前只有二维图像资料可利用,如 X 线片、CT、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等平面材料进行疾病诊断、病情分析、手术设计等,这些二维图像资料在反映脊柱病变位置、畸形情况和严重程度等方面往往不够全面和准确,尤其是缺少直观性,因此临床医生往往是在术中通过探

查、触摸来感觉病变情况,凭借丰富的临床经验和手术技巧来完成手术,但仍然存在对病变部位、病变情况等判断不准确甚至错误的可能,从而影响到手术的精确性和安全性。由于脊柱解剖学结构较复杂,手术中置钉的位置、方向及深度的不准确都有导致损伤神经的危险,因此,充分和全面的术前规划显得尤为重要。利用3D打印技术可在术前按患者病灶1:1建模,术前通过观察实物模型可以发现X线片、CT、MRI等影像学资料隐藏的信息,将病情分析得更精确,提高疾病诊断率,还可以通过精确测量,选择手术中进钉点、螺钉直径和长度,确定棘突钢丝的捆绑方式,从而减少组织的过度分离、降低术中出血量、节省手术时间。国外有运用3D打印技术治疗儿童先天性脊柱侧凸、后凸的病例报道^[13]。戎帅等^[14]利用3D打印技术在腰椎多节段峡部裂中的临床应用,肯定了3D打印技术在脊柱外科手术中的应用及意义。

4 基于组织工程3D生物打印的骨科应用

采用3D生物打印技术制造人工骨有两个显著特点,一是采用可降解支架材料,使得人工骨可成为人体器官的一部分,参与代谢和生长,随着支架材料在体内的自动降解,新骨生成与支架材料的降解速率相匹配;二是所得到的人骨不仅具有与人体骨骼一致的形状和力学性能,同时具有一致的功能梯度^[15]。

应用3D打印制备的生物支架,能够满足生物相容性、生物活性、力学性能等要求,其高孔隙率的三维立体结构更适合种子细胞增殖、分化与诱导成骨修复缺损,具有重大的应用价值。孙梁等^[16]通过3D打印技术制备的聚乳酸—聚羟乙酸/磷酸三钙生物支架复合骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)成功修复了兔15 mm的骨缺损,成骨的速度与支架的降解速度得到完美的匹配。Samar等^[17]成功应用3D打印技术制备抗张力与松质骨相似的聚丙烯—磷酸三钙支架。

5 存在的问题及展望

3D打印技术作为一项革命性技术,它可以直接将三维数字模型打印为更直观、立体的实物模型,方

便医生在个体化的模型上进行疾病的诊断并加强针对性的操作练习等。然而,3D打印技术应用于骨组织修复尚存在以下几方面的问题:(1)3D打印技术规范与评估的完善:以“激光快速成型术的制作工艺和应用技术”为例,相关的行业标准尚未出台,无法评估激光成型过程中是否破坏植入物内部三维结构、外部精度以及力学性能(如强度、构件疲劳、断裂韧性)等。(2)材料的研发需求:3D打印技术对打印材料要求较高,因该技术是将原材料逐层打印,然后黏合在一起,所以制造生产出来的模型机械强度差,是否能适应长期的高强度使用尚不得而知。因此,选择制造合适的材料成为3D打印技术能否被顺利应用于临床的关键环节,开发能够适合医学应用的3D打印材料是当务之急。(3)相关政策法规滞后:3D打印技术涉及到知识产权、人类伦理、危险品制造等多方面领域,目前尚无明确的相关政策及法律与之相辅相成。(4)费用偏高:3D打印设备大都价格昂贵,且设备的运行、打印材料的购买及专业人员的相关费用均是一笔不菲的开销,并且由于是个体化模型制造,因此难以用于批量生产以降低成本。(5)时效性偏低:虽然3D打印技术是一种快速成型技术,且能有效缩短手术时间、提高手术安全性及精确性,然而从影像学资料的建立到实物模型打印及个性化假体与内植物的制造,整个过程耗时却不少。根据打印技术的不同及模型大小和复杂与精细程度,整个过程耗时少则数小时,多则数天,因此很难被运用到急诊手术当中。(6)应用条件与推广应用的限制:3D打印技术在医院的使用仍然受到诸多条件限制。目前已经将3D打印运用到临床上的医院,往往是一些大型医院,且为此专门建立了3D打印实验室,由生物材料、生物工程、影像学处理等领域的专业人士组成,而这些人力资源大部分医院是不具备的。

集医学影像技术、计算机辅助技术与制造于一身的3D打印技术,有望便捷、快速地为患者量体裁衣,制备个性化的植入物,使患者告别过去那种“削足适履”的传统治疗方式。3D打印技术的应用还可以有效促进医患沟通,在与病人的谈话中,在利用3D打印技术制好的模型上生动、形象地向患者及家属描述病情并告知其手术中的操作等,真正的让病人感觉“明明白白”治病,有效缓和医患之间紧张的关系,具有显著的临床效益。利用3D打印技术制造的医用植入体比传统更轻、更坚固,满足个性化要

求,独特的空间成型技术,可按治疗需求形成空间支架,表面仿生孔隙,从而具有更佳生物相容性,尽可能接近生理功能要求,给骨组织修复的个体化治疗带来了革命性的改变。

参考文献:

- [1] 王燎,戴赓戎.骨科个体化治疗与 3D 打印技术[J]. 医用生物力学,2014,29(3):193-199.
- [2] 秦勉,刘亚雄,贺健康,等.数字化设计与 3-D 打印技术在个性化医疗中应用[J]. 中国修复重建外科杂志,2014,28(3):286-291
- [3] 王成焘.硬组织外科临床数字技术系统研究[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志,2010,2(2):87-91.
- [4] Olszewski R. Three-dimensional rapid prototyping models in craniomaxillofacial surgery: systematic review and new clinical applications [J]. P Belg Roy Acad Med,2013,11(2):43-77.
- [5] Seol YJ, Kang TY, Cho DW, et al. Solid freeform fabrication technology applied to tissue engineering with various biomaterials [J]. Soft Matter,2012,8(6):1730-1735.
- [6] Zhang S, Liu X, Xu Y, et al. Application of rapid prototyping for temporomandibular joint reconstruction [J]. J Oral Maxillofac Surg,2011,69(2):432-438.
- [7] 杜浩,赵致良,王丹,等.三维重建结合快速成型术制备制备模板定位髁白假体的临床应用[J]. 中国矫形外科杂志,2009,17(10):737-740.
- [8] Weitz J, Deppe H, Stopp S, et al. Accuracy of templates for navigated implantation made by rapid prototyping with DICOM datasets of cone beam computer tomography (CBCT) [J]. Clin Oral Investig, 2011, 15 (6): 1001-1006.
- [9] Ciocca L, Mazzoni S, Fantini M, et al. CAD/CAM guided secondary mandibular reconstruction of a discontinuity de-

fect after ablative cancer surgery [J]. J Craniomaxillofac Surg,2012,40(8):e511-515.

- [10] Leiggener C, Messo E, Thor A, et al. A selective laser sintering guide for transferring a virtual plan to real time surgery in composite mandibular reconstruction with free fibula osseous flaps [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2009,38(2):187-192.
- [11] Mazzoni S, Marchetti C, Sgarzani R, et al. Prosthetically guided maxillofacial surgery: evaluation of the accuracy of a surgical guide and custom-made boneplate in oncology patients after mandibular reconstruction [J]. Plast Reconstr Surg,2013,131(6):1376-1385.
- [12] Levine JP, Patel A, Saadeh PB, et al. Computer-aided design and manufacturing in craniomaxillofacial surgery: the new state of the art [J]. J Craniofac Surg,2012,23(1):299-293.
- [13] Guarino J, Tennyson S, McCain G. Rapid prototyping technology for surgeries of the pediatric spine and pelvis: benefits analysis [J]. Pediatr Orthop,2007,27(8):955-960.
- [14] 戎帅,滕勇,乌日开西,等.基于 3D 打印技术的腰椎多节段峡部裂个性化手术治疗 [J]. 中国矫形外科杂志,2013,21(21):2222-2226.
- [15] Derby B. Printing and prototyping of tissues and scaffolds [J]. Science,2012,338(6109):921-926.
- [16] 孙梁,熊卓.快速成型聚乳酸—聚羟乙酸/磷酸三钙支架修复兔桡骨缺损[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(12):2091-2094.
- [17] Samar JK, Bose S, Hosick HL, et al. Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via dused deposition modeling [J]. Mater Sci Eng,2003,23(5):611-620.

(此文编辑:朱雯霞)