

颌面骨再生领域3D打印技术及应用材料的研究进展

张心驰¹ 吴炜²

1.空军军医大学基础医学院 西安 710032;

2.军事口腔医学国家重点实验室，口腔疾病国家临床医学研究中心，陕西省口腔疾病临床医学研究中心，空军军医大学口腔医院颌面外科 西安 710032

[摘要] 颌面骨缺损的再生修复是外科临床亟待解决的问题，目前主要采用的方法有自体移植、异体移植以及人工合成替代物修补的方法。3D打印技术凭借其快速成型、设计精准、个性化等优点，在替代物制造与加工、治疗方案设计与预演、术前指导等方面发挥着重要的作用。通过采用不同材料、不同制造技术获得具有良好机械性能和生物相容性的模具、种植体、移植物，可以进行骨骼和软组织的修补及诱导再生。随着3D打印技术的日益发展，可选择的生物材料种类越来越多，组织工程支架的研究也成为研发的热点。本文就近年来国内外应用于颌面部骨缺损的3D打印材料的研究及发展状况进行总结，并展望3D打印技术的发展前景。

[关键词] 3D打印；骨材料；颌面部缺损；修复重建

[中图分类号] R 782.2+4 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2020073



开放科学（资源服务）

标识码（OSID）

Research progress on 3D printing technology and biomaterials for bone reconstruction in maxillofacial regions

Zhang Xinchil, Wu Wei². (1. Basic Medical College of Air Force Medical University of PLA, Xi'an 710032, China; 2. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shanxi Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Air Force Medical University of PLA, Xi'an 710032, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81771040).

[Abstract] Maxillofacial bone defect reconstruction remains a critical challenge in clinical surgery. With the advantages of rapid prototyping, accurate design and personalisation, 3D printing technology plays an important role in the manufacturing, processing, treatment program design rehearsal and preoperative fabrication of substitutes. Bone replacement with good mechanical properties and biocompatibility could be acquired using different materials and manufacturing techniques for maxillofacial reconstruction. 3D printing technology allows the use of additional biological materials and promotes the scaffolding preparation for tissue-engineered bones. In this paper, the current research and development of 3D printing materials applied in maxillofacial bone defects at home and abroad were summarised, and the developing trend of 3D printing technology was prospected.

[Key words] 3D printing; bone materials; maxillofacial defects; restoration

3D打印又被称为快速增材制造，是一种在计算机辅助下实现目标产物三维堆积成型，完成修

[收稿日期] 2019-11-13; [修回日期] 2020-05-19

[基金项目] 国家自然科学基金 (81771040)

[作者简介] 张心驰，学士，Email: 784788489@qq.com

[通信作者] 吴炜，副主任医师，博士，Email: wuweidds@126.com

复体或组织工程支架个性化设计制造的技术。3D打印可以应用于颌面部硬组织缺损部位修复体的制作。随着再生医学及组织工程的发展，缺损修复的目标已不再停留在修复体代替行使功能的层面，而是希望通过诱导自体组织再生，促进缺损的修复，这使得以生物材料为原料的3D打印技术

应用更为广泛。本文结合近年来国内外有关应用3D打印技术修复颌面部骨缺损的研究进行综述，阐述多种用于制备修复体和组织工程支架的材料的性能及当前3D打印方法的应用优势，对3D打印的发展进行展望。

1 3D打印技术

3D打印技术是一种快速立体成型技术，可依靠目标产物的三维模型计算机辅助设计（computer aided design, CAD）数据直接制造实体模型。该技术具有个性化高、节约成本、精度高等优点，近几年被广泛应用于临床人体硬组织缺损的修复^[1]。

外伤、肿瘤、感染及遗传因素造成的颅颌面畸形产生的颅颌面骨骼缺损当前仍然是临床亟待解决的修复问题，目前主要采用自体移植、异体移植、人工合成替代物修补等方法治疗^[2]。颅颌面部解剖结构复杂，修复过程操作难度大，因此在设计颌面部缺损患者的治疗方案时，可先进行颌面部锥形束计算机断层扫描（cone beam computed tomography, CBCT）检查，模拟进行颌面部重建和修补，再采用3D打印方法对修补材料和缺损模型进行成型备用，用于制定治疗计划、术前模拟和治疗^[3]。

3D生物打印是利用3D打印技术将不同类型的生物材料（合金、生物活性陶瓷、合成高分子材料、天然高分子等）按预先设计的三维结构逐层打印，最终形成具有生物活性的组织与器官，以减少自体移植二次创伤和移植体供体受限带来的问题，提供更优的治疗效果。同时，生物组织工程支架的设计及成型也需要3D打印技术的配合和发展^[4]。

2 3D打印增材材料

2.1 金属材料

2.1.1 钛（Ti）及钛合金 钛和钛合金因其无毒、质轻、强度高、抗腐蚀性能好，同时具有优良的生物相容性，成为医学领域中的理想医用金属材料。由于颌骨解剖结构复杂，个体差异大，依靠传统工艺制备个性化的钛网、钛钉以及人工假体非常困难，但是利用3D打印技术可以实现颌骨缺损修复体的个性化设计、制作，目前已经广泛应

用于颌面部、牙体修复及虚拟外科手术^[4]。有研究者^[5]采用3D打印个性化钛网并通过结合游离皮瓣的方法，修复12例复杂上颌缺损，所有病例均修复成功且外形良好。Chanchareonsook等^[6]将通过3D打印制作的Ti-6Al-4V钛合金材料植入猕猴的下颌骨缺损模型，也取得较好修复效果。

2.1.2 镁（Mg） 镁及含镁离子（Mg²⁺）盐类作为可吸收材料，应用也极为广泛。镁是人体必需元素之一，在体内以Mg²⁺的形式存在。镁作为支架材料，可以被周围肌体组织吸收或通过体液排出体外，实现材料的降解。有研究^[7]证实，Mg²⁺具有多种重要的生物学活性（如激活体内多种代谢酶，从而稳定遗传物质的传递以及细胞膜结构），同时是成骨的重要成分之一，影响着成骨细胞和破骨细胞的活性以及骨质强度。王亮等^[8]先将细胞浸入多孔镁合金支架材料浸提液培养，再将负载细胞的材料植入动物下颌骨缺损模型缺损区，评估其对动物血清及尿液Mg²⁺浓度、血细胞数目和重要脏器等的影响。分析结果显示，多孔镁合金材料无细胞毒性和遗传毒性，不产生溶血现象，在与细胞复合后具有良好的生物相容性。

2.1.3 其他金属 近几年随着对钽（Ta）和铌（Nb）研究的不断深入，发现这2种贵金属具有良好的稳定性和耐腐蚀性，且无毒性反应，可以依赖3D打印技术制备出利于细胞攀附、生长的多孔隙形状，有望替代钛及钛合金。阮建明等^[9]利用钽铌合金新型材料，有望制备出新型的口腔医用多孔修复体，有助于创口血管化以及软组织的附着再生。

2.2 高分子材料

医用高分子材料通常具有热塑性、遇冷迅速固化、生物相容性好以及术后影像学检查方便等特点，可与各种材料（金属、陶瓷、纤维等）复合以提高材料性能。聚乳酸（polylactic acid, PLA）、聚己内酯（polycaprolactone, PCL）、聚醚醚酮（polyetheretherketone, PEEK）等是临幊上目前常用的高分子3D打印材料。

2.2.1 PLA PLA是一种可降解、可塑性强且生物相容性良好的移植用高分子材料。以PLA为基质，复合羟磷灰石（hydroxyapatite, HA）制备的生物相容性复合物研究较为成熟。

日本学者^[10]通过将HA/聚左旋乳酸[poly(L-lactic acid), PLLA]复合膜应用于大鼠颅骨缺损模型，证明该高分子复合材料具有明显的促成骨效

果。在此基础上，张海峰等^[11]以骨髓基质细胞为种子细胞，体外培养于用3D打印熔融沉积成型（fused deposition modeling, FDM）技术制造的PLA-HA材料组织工程支架上，复合自体血管束及骨膜，在体内能构建出功能相对完善的组织工程骨，临幊上可用于颅面部骨缺损的再生诱导和环境支持。PLA除充当组织工程支架材料外，还可以复合其他有机物薄膜形式应用于材料表面以增强其缓释性。

2.2.2 PCL PCL是一种形状维持力强且降解速度缓慢的人工合成高分子材料。临幊研究表明，PCL具有良好的引导骨再生作用，且不良反应及吸收风险明显低于自体骨移植的结果，因此在近几年广泛投入临幊应用。由于其弹性模量与人体骨骼相近，修复后颅骨的应力完整，同时X线透过性能好，方便检测术后的恢复情况。通过对临幊上3D打印PCL材料进行颅骨修补的临幊资料、手术操作方法、安全性及治疗结果进行分析可以获知，3D打印的PCL植入物吻合精度高，可以很好地恢复患者的容貌，同时术后感染发生率明显降低^[12]，对大面积颅骨缺损患者来说是很好的选择。

向声燚等^[13]研制的溶体微分3D打印机可以将PCL和HA颗粒作为直接原料，制备PCL/纳米羟磷灰石复合材料（nano-HA）；力学强度分析结果显示，随着nano-HA质量分数的增加，该复合材料的拉伸强度和弯曲强度呈先增大后减小的趋势，当nano-HA质量分数为20%时，可具有最大拉伸强度（23.3 MPa）与弯曲强度（21.4 MPa），具备临幊应用的潜力。

2.2.3 PEEK 作为一种高强度的工程热塑性塑料，即使在高温条件下，PEEK也具有良好的化学和机械性能。PEEK还具有很高的生物相容性和生物稳定性，长期浸润于体液环境中仍可保持其物理和化学特性^[14]。PEEK的弹性模量与皮质骨的弹性模量相似，可以减少材料植入后产生的应力遮挡，同时由于这种材料非常轻，即使在缺损较大的区域，也可以被设计用来精确恢复解剖结构^[15]。人体皮质骨的弹性模量为17~20 GPa，松质骨的弹性模量为3.2~7.8 GPa，胶原纤维的弹性模量为1.24 GPa。PEEK弹性模量为（3.86±0.72）GPa，弯曲强度为（156±12）GPa；在与碳纤维混合后，其弹性模量可增强到18 GPa，接近骨皮质的弹性模量。有学者^[16]通过压铸得到钛/PEEK复合

材料，然后酸蚀钛丝制备多孔PEEK，得到利于骨细胞生长及体液传播的多孔支架；测得该复合材料的弹性模量为3.0~5.5 GPa，高于人体骨骼弹性模量范围的最低值，因此可选作硬组织植人材料。

PEEK已成为近年来外科医生青睐的颅骨植人材料，甚至成为钛的替代品。穆苍山等^[17]在27例颅骨缺损修复手术中使用了依赖3D打印技术制造的PEEK颅骨缺损的修复体，经术前、术后的CT重建结果对比，疗效确切，27例患者对缺损修补结果满意。Scolozzi^[18]以单侧颅颌面缺损患者的健侧为修复标准，使用PEEK材料通过3D打印技术制作健侧的面部对称性修复假体，分别完成了1例颅骨单侧缺损及1例单侧下颌骨缺损的修复，无论是在骨组织修补重建的外形还是功能上，都有良好的术后效果。

2.2.4 光敏树脂 光敏树脂通常具有流动性好、溶胀程度小、毒性小和生物相容性优良等优点，但因其在固化过程中会产生收缩，会导致目标产品翘曲变形，从而影响精度。材料主要由预聚物、反应性稀释剂、光引发剂及助剂与填料所构成。预聚体作为光敏树脂的主要组分，很大程度上决定了打印产品的力学性能^[19]。常见的预聚体有环氧丙烯酸酯、聚氨酯丙烯酸酯、不饱和聚酯和聚酯丙烯酸酯，可根据患者病情及经济情况选择价格、固化速度、强度、黏度和收缩率等方面最优的原材料。在颌面外科领域，光敏树脂多用于制造术前模型以及个性化修复体设计^[20]。3D打印技术的应用不仅提高了光敏材料的精度，也进一步优化了结构设计，减轻了修复体的重量。

2.3 陶瓷材料

生物陶瓷材料要求具有良好的美观性、生物相容性、内部三维孔隙结构、化学稳定性和可降解性，应用3D打印中的激光烧结方法将粘接剂与陶瓷粉末充分黏合，可提高制作精度和材料利用率。计算机设计和原位生长相结合的方式使陶瓷支架具有有序大孔结构，有利于组织细胞的贴附生长，并且表面原位存在微米/纳米磷酸钙晶体，使细胞的聚集攀附更为紧密，也显著增强支架的力学强度。骨组织工程中常用的3D打印生物陶瓷大致可分为钙磷灰石和生物活性玻璃两类。

2.3.1 钙磷灰石 临床常用的钙磷灰石有HA及β-磷酸三钙。作为人体骨骼的组成成分之一，HA具有极高的生物相容性，具有良好的骨再生能力。

Ciocca等^[21]切除猪下颌髁突作为骨缺损模型，结合CAD/计算机辅助制造（computer aided manufacturing, CAM）及3D打印技术，以HA为材料，制作出完全符合原始形态的下颌髁突假体植入缺损部位，取得了良好的修复效果和骨再生成果。为了增强无机磷灰石材料生物降解性和机械强度，研究者往往采用将钙磷灰石与高分子材料复合的方法综合生物学和力学性能。Smeets等^[22]运用选择性激光熔融（selective laser melting, SLM）技术将聚丙交酯/β-磷酸三钙材料制作成多孔径支架，用于修复标准大小颌骨及颅骨缺损的大鼠模型，实验组大鼠在30 d后进行组织切片分析成骨效果评价，成骨表现优于自体骨修复的对照组。Li等^[23]将纳米HA与聚酰胺复合从而提高机械强度，运用FDM技术，制备个性化修复体，应用于对髁突切除术后面部外形不良的患者，恢复面部外观和稳定的颞下颌关节功能。

2.3.2 生物活性玻璃 生物活性玻璃是一种主要成分为硅酸盐与磷酸盐所构成的人工复合物，在人体内与骨组织接触表面可形成一层磷灰石，具有优良的骨传导反应。临幊上常用的生物活性玻璃主要是无机盐与碱金属或氧化物的复合物45S5，结构为 $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O}\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ 四元系统^[24]。通过3D打印技术，在CAD/CAM技术的辅助下可对生物活性玻璃的外形、大小、精度进行精确控制，实现具有可控孔隙结构的纳米生物活性玻璃制造，具有卓越的力学性能、生物活性和载药性。王晶晶等^[25]在恒河猴的牙槽骨缺损模型中植人纳米生物活性玻璃，观察骨缺损的修复再生情况，确认其在体内具有良好的成骨性能，且与传统生物活性玻璃材料相比，在具有良好力学强度起到支撑作用的同时，还具备良好的降解性，降低了异体组织的潜在免疫危险因素。

2.4 生物墨水

现阶段，无机及金属材料广泛应用于临幊软硬组织缺损，取得了明显成效，但是异体组织终究达不到自体移植所拥有的生物亲和水平，排斥反应的存在依然是临幊亟待解决的问题。因此，直接打印出具备生物活性的细胞、组织、器官是3D打印技术发展的最终目标。在生物3D打印出含细胞组织工程支架的过程中，选用合适的生物打印墨水是一大难题。基于传统水凝胶的生物墨水存在挤出困难、可打印性差、力学强度不足、细胞长期活性难以维持等缺点，研制一种打印性能

良好、形状稳定、不易塌陷、具良好生物相容性的3D打印生物墨水，是生物3D打印领域面临的重大挑战。

Lee等^[26]通过快速改变pH值的方法，使胶原蛋白在精确控制下得以凝固，然后将胶原蛋白在凝胶模具中逐层融积，将凝胶融化后得到胶原蛋白支架，用于血管修复。

细胞外基质（extracellular matrix, ECM）则是更理想的生物墨水。ECM是细胞分泌到细胞外间质中的大分子物质，具备复杂的网架结构，支持并连接各个组织，调节组织的发生和细胞的生理活动^[27]。采用脱细胞技术，将体外培养所得ECM中可能引起机体免疫排斥或炎症的反应原移除，得到脱细胞的细胞外基质（acellular extracellular matrix, AECM）。由于人体每一处组织都有其特定的ECM环境包围，人工合成出拟态的AECM可能具备超出任何组织工程技术在组织缺损修补领域所表现的引导再生能力，也会表现出更高的生物相容性，同时其自身所存在的网架具有促细胞增殖与黏附效果。Kang等^[28]运用人关节软骨AECM构建3D支架，这种支架可以很好地支持间充质干细胞的黏附与增殖，为软骨及结缔组织的再生提供了机械支持。对于AECM强度低这一弊端，目前采用的主要解决方法包括：1) 改善AECM支架制备技术，如采用基于数字光处理的快速3D生物打印和冷冻干燥技术，实现了对打印物体形态的精准灵活设计以及对精确结构的精确控制，从而增加了它的韧性和刚度^[29-30]；2) 改变支架材料的构成以提高其机械性能，比如将AECM与糖胺聚糖、丝素蛋白等天然高分子聚合物或者聚己内酯、聚乙烯醇、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等非天然高分子聚合物复合，这些复合物同样具有良好的生物相容性和良好的机械性能，可弥补AECM支架机械性能不足的缺陷^[31]。

3 不同类型3D打印技术在颌面部骨修复中的应用

目前3D打印的技术类型主要有以下类型。

3.1 FDM技术

FDM的原理是将热塑性材料烧融后在计算机辅助下层层堆积成型，是目前最为广泛使用的打印技术。热塑性原料通常由成型材料和支撑材料两部分组成。成型材料对黏度、粘接性、收缩率均有较高要求，常见有高分子复合物、人造橡胶、

石蜡等^[32]。支撑材料则大多选用可在目标产品成型后易被剥离的物质，在成型过程中提供机械承载力。

有学者采用氯化钠颗粒混合的方法制备热塑性原料，由盐颗粒短暂发挥支架作用，赋予一定机械强度，实现形态的成型，之后洗去盐颗粒得到具有微小孔隙的立体多孔植人体，并同时兼具高分子复合材料的良好弹性、降解性和生物相容性。Yang等^[33]将具有良好生物相容性及热固性的聚葵二酸甘油酯与具有高刚度、可降解性及热塑性的PCL混合制成生物油墨，与盐粒混合后采用FDM技术制备出具备规则纵横交错的细丝和相互连接微孔堆叠结构的生物支架材料，微细结构的改变使这种复合材料具备良好的弹性、柔韧性、疲劳耐久性和抗腐蚀性。FDM技术具备成本低、制造方便等优点，但是支撑材料常常难以去除而损失产品精度。

3.2 光固化成型（stereo lithography apparatus, SLA）技术

SLA是指在计算机辅助下控制紫外线对液态光敏树脂进行逐层轨迹的点状扫描，通过产生光聚合反应使原料固化成型，是应用时间最久、研究最深入的3D增材技术。其优点是成型快速、方便，可以在不直接接触材料的情况下实现三维立体模型的制备。

邹运等^[34]采用SLA技术制备了右下颌支假体，并对相关部位的原始数据及模型数据进行测量、计算、分析，认为SLA-3D打印模型CT的数据与原始数据高度一致，其在骨科及颌面外科疾病诊疗过程中的应用准确、可靠。

综合以上优点，临幊上可将人工骨材料HA与光敏树脂相融合，采用SLA技术制造含生物活性的骨组织工程支架，并通过加热使树脂成分气化后得到多孔隙修复体，可促进血凝块以及成纤维细胞和生长因子的募集及附着，为组织再生提供良好的三维环境。该技术的不足之处是产品精度难以提高，作为组织工程支架的重要孔隙等精细结构难以成型，阻碍了更深度应用。

3.3 选择性激光烧结（selective laser sintering, SLS）技术

SLS技术是利用二氧化碳激光器对金属或无机物粉末进行激光烧结、层层固定的技术。其优点是原料由粉末堆积构成、逐层成型，不需要额外的支撑材料，可以更真实地呈现目标产品。激

光控制精度高，特别适合于制备用于修复、引导再生的精细多孔状结构仿生支架。选择该技术的先决条件是原料必须能以粉末状接受加工。

丁冉等^[35]采用SLS制作的多孔钛合金支架具有良好的骨结合与骨传导性，表现出良好的体外生物相容性，有利于骨缺损的修复。曾浩等^[36]利用SLS制作多孔的双相磷酸钙骨组织工程支架，将小鼠胚胎细胞接种在支架上，检测细胞活力并进行染色观察。结果显示SLS制作的双相磷酸钙支架具有多孔结构以及良好的生物相容性，可作为骨组织工程支架的备选材料。众多材料学研究为SLS技术应用于医用模型、下颌骨骨缺损修复体制作奠定了理论基础。采用SLS技术成型的多孔金属支架，可以设计成与人体骨骼结构相似的组织工程支架，为个体化人工骨仿生制造技术的研究奠定了良好的基础。

3.4 喷墨打印技术

喷墨打印技术是一种通过同时打印活体细胞和生物材料来构建一个含有不同组织的三维生物支架，甚至活体器官的打印技术。为保证所使用细胞的活性及功能，研究人员多使用水凝胶类生物材料起到装载和承担外部支架的作用。水凝胶是水溶性高分子聚合物，具有优良的生物相容性，可以构建承担载体作用的组织支架，或是加工形成可控释放型药物的载体^[37-38]，常见成分为海藻酸盐、胶原蛋白、透明质酸等。

Li等^[39]所在团队研发的双喷头3D打印机（细胞组装仪）可在材料制造过程中同时将水凝胶基质材料与2种细胞相结合，实现水凝胶与细胞的复合。Tappa等^[40]将体外培养的人牙髓干细胞悬浊液与海藻酸钠-明胶水溶液混合制备共混物，利用喷墨打印技术制备组织工程三维支架结构，并证明人牙髓干细胞可耐受生物打印过程，奠定了3D生物打印技术更广泛地应用于牙体组织的基础。李俊达等^[41]将富血小板血浆覆盖于3D打印的PCL支架上，研究对牙髓细胞的生物学影响，结果显示覆盖富血小板血浆的3D打印PCL支架比单纯的支架更有利于牙髓细胞的黏附、增殖和成骨分化。

在技术精细度方面，喷墨嘴所喷出的生物墨水的液体大小可以精确到单细胞水平^[42]，在20~100 μm的高分辨率下可以直接对细胞的立体结构进行设计。这种精准设计开始在骨、软骨、软组织修复再生领域发挥着越来越重要的作用。研究人员在免疫缺陷小鼠模型上进行3D打印人工皮肤

移植，所使用的活性双层皮肤组织包含人血浆、角化细胞和纤维细胞，对这种人工皮肤进行三维结构分析，发现其与人皮肤结构组织更加接近，免疫排斥性也更低^[43]。Kolesky等^[44]将人间充质干细胞和新生儿皮肤纤维细胞混合制成多细胞生物墨水产物，与事先设计好的微通道整合，打印出超过1 cm厚的人造血管，将其动态培养，发现该组织可促进人间充质干细胞的成骨分化。

三维粉末粘接、分层实体制造和无模铸型制造等其他3D增材技术都各具优缺点，应根据患者病情选择性能良好、价格合理、最适合患者的技术个体化制备修复体或医用模型。

组织工程学、影像学、材料科学的飞速发展推动了3D打印技术的更新和优化，促使快速增材技术的临床应用越来越广泛。未来将通过技术革新，最大程度保留原材料的优良性质，在制备过程中除去不利因素，让多种材料的理化性质相互结合、相互支持并配合增强其生物性能。除了用于制造硬组织的修复体和医用模型以外，现阶段3D打印技术还被应用于软骨、血管、皮瓣等领域^[4]。在组织工程支架的研究方面，3D打印技术因其精确性高、个体化以及成型速度快等优点而具有着广泛的应用前景。

4 展望

3D打印技术的应用为口腔医学带来了高精度、低成本的口腔数据及产品。随着社会的进步、人民生活水平的提高，精准化、个性化的微创治疗成为了人们的基本追求，也是医疗事业的发展方向。使用3D打印技术可制备更亲和、更高效、更安全的组织“假体”，用于支撑、促进修复和减少二次手术伤害；可制备医用模型，辅助医务人员诊断、设计、演练治疗过程，以提高治疗效果和精准度。

目前，口腔颌面外科领域的3D打印操作流程需要建立相关的技术标准，从而规范打印的精度和安全性；对于生物材料的安全性、机械性能以及打印技术的研发都需要进一步深入，目标是做到依据病情实现床旁实时加工和修饰。在材料学方面，开发微/纳米生物打印材料，使用与原生骨更接近的力学材料也是提高临床修复效果的迫切要求。随着干细胞技术以及分子生物学的快速发展，常用的金属、高分子以及无机材料的应用将

会逐渐优化或是替换。因此3D打印材料与生物组织、生长因子相互复合，利用彼此的优势实现临床效果最大化也是短期发展的方向之一。

随着3D打印技术的推进，研究人员已经开始研究成形物在时间、空间、功能等方面的延伸，也就是所谓的4D打印。采用形状记忆聚合物、合金、仿生材料作为3D打印工艺原料制备出4D产品，通过影响植人物环境的温度、湿度等理化因素可实现植人体形状及功能的改变。大多数生物组织具有复杂的形状并且时刻进行着组织构象的变化，比如心脏搏动、肺的收缩、血管的伸缩等，材料的临时形状可以在体内自行改变并固定，展现了极大的临床应用前景。除骨骼等硬组织外，4D打印技术制备的目标产物的形状可在外力不直接接触的情况下自行变化，有望在器官打印中发挥重要作用^[45]。

5 参考文献

- [1] 李小丽, 马剑雄, 李萍, 等. 3D打印技术及应用趋势[J]. 自动化仪表, 2014, 35(1): 1-5.
Li XL, Ma JX, Li P, et al. 3D printing technology and its application trend[J]. Process Autom Instrum, 2014, 35(1): 1-5.
- [2] Smith BT, Shum J, Wong M, et al. Bone tissue engineering challenges in oral & maxillofacial surgery [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 881: 57-78.
- [3] Liu YF, Xu LW, Zhu HY, et al. Technical procedures for template-guided surgery for mandibular reconstruction based on digital design and manufacturing [J]. Biomed Eng Online, 2014, 13: 63.
- [4] 党莹, 李月, 李瑞玉, 等. 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.
Dang Y, Li Y, Li RY, et al. Three-dimensional printing technology preparation of bone tissue engineering scaffold materials in bone defect repair[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2017, 21(14): 2266-2273.
- [5] 阮建明, 邹俭鹏, 黄伯云, 等. 生物材料学[M]. 北京: 科学出版社, 2004.
Ran JM, Zou JP, Huang BY, et al. Biomaterials[M]. Beijing: Science Press, 2004.
- [6] Chanchareonsook N, Tideman H, Lee S, et al. Mandibular reconstruction with a bioactive-coated cem-

- entless Ti6Al4V modular endoprosthesis in Macaca fascicularis[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014, 43 (6): 758-768.
- [7] 沈霖, 林燕萍, 王拥军. 骨伤科实验研究[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2005.
- Shen L, Lin YP, Wang YJ. Experimental study on orthopedics[M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2005.
- [8] 王亮, 郭玉兴, 黄华, 等. 颌骨缺损修复用多孔镁合金支架材料的生物安全性评价研究[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(26): 4121-4128.
- Wang L, Guo YX, Huang H, et al. Evaluation of biosafety of porous magnesium alloy scaffolds for jaw defects[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2019, 23(26): 4121-4128.
- [9] 阮建明, 叶雷, 谢健全, 等. 医用金属植入材料多孔铌及制备方法: 中国, CN201010186291.X[P]. 2011-11-30.
- Ran JM, Ye L, Xie JQ, et al. Porous niobium and its preparation method: China, CN201010186291.X[P]. 2011-11-30.
- [10] Ikumi R, Miyahara T, Akino N, et al. Guided bone regeneration using a hydrophilic membrane made of unsintered hydroxyapatite and poly(L-lactic acid) in a rat bone-defect model[J]. Dent Mater J, 2018, 37(6): 912-918.
- [11] 张海峰, 杜子婧, 毛曦媛, 等. 3D打印PLA-HA复合材料构建组织工程骨的实验研究[J]. 国际骨科学杂志, 2016, 37(1): 57-63.
- Zhang HF, Du ZJ, Mao XY, et al. Experimental research of constructing tissue engineered bone using three-dimensional printed polylactic acid-hydroxyapatite composite scaffolds[J]. Int J Orthop, 2016, 37 (1): 57-63.
- [12] 陈智谦, 穆雄铮. 颌骨缺损修补材料应用的Meta分析[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(30): 4913-4920.
- Chen ZQ, Mu XZ. A meta-analysis of repair materials used in cranioplasty[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2018, 22(30): 4913-4920.
- [13] 向声焱, 焦志伟, 马昊鹏, 等. 聚己内酯/纳米羟基磷灰石复合材料的3D打印及性能[J]. 工程塑料应用, 2018, 46(8): 122-125, 130.
- Xiang SY, Jiao ZW, Ma HP, et al. 3D printing and properties of PCL/nano-HA composites[J]. Eng Plast Appl, 2018, 46(8): 122-125, 130.
- [14] Foletti JM, Lari N, Dumas P, et al. PEEK customized implant for skull esthetic reconstruction[J]. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2012, 113(6): 468-471.
- [15] 林柳兰, 周建勇. 3D打印聚醚醚酮及其复合材料修复骨缺损的应用现况[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(10): 1622-1628.
- Lin LL, Zhou JY. Application status of 3D printed polyetheretherketone and its composite in bone defect repair[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(10): 1622-1628.
- [16] Li QY, Zhang YX, Wang D, et al. Porous polyether ether ketone: a candidate for hard tissue implant materials[J]. Mater Des, 2017, 116: 171-175.
- [17] 穆苍山, 斯欢, 金永健, 等. 3D打印聚醚醚酮修补材料在颅骨缺损修补手术中的应用效果分析[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(7): 774-776.
- Mu CS, Jin H, Jin YJ, et al. Analysis of the application effect of 3D-printed polyether ketone repair material in cranial defect repair surgery[J]. J Aerosp Med, 2019, 30(7): 774-776.
- [18] Scolozzi P. Maxillofacial reconstruction using polyetheretherketone patient-specific implants by “mirroring” computational planning[J]. Aesthetic Plast Surg, 2012, 36(3): 660-665.
- [19] 陈小文. 快速成型光固化树脂体系的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2011.
- Chen XW. Study on photocurable resins used in stereolithography[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2011.
- [20] 胡敏, 谭新颖, 鄢荣曾, 等. 3D打印技术在口腔颌面外科领域中的应用进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(6): 335-339.
- Hu M, Tan XY, Yan RZ, et al. Application progress of 3D printing technology in the field of oral and maxillofacial surgery[J]. Chin J Pract Stomatol, 2014, 7(6): 335-339.
- [21] Ciocca L, De Crescenzo F, Fantini M, et al. CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: a pilot study[J]. Comput Med Imaging Graph, 2009, 33(1): 58-62.
- [22] Smeets R, Barbeck M, Hanken, et al. Selective laser-melted fully biodegradable scaffold composed of

- poly(D,L-lactide) and β -tricalcium phosphate with potential as a biodegradable implant for complex maxillofacial reconstruction: *in vitro* and *in vivo* results [J]. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*, 2017, 105(5): 1216-1231.
- [23] Li JH, Hsu Y, Luo E, et al. Computer-aided design and manufacturing and rapid prototyped nanoscale hydroxyapatite/polyamide (n-HA/PA) construction for condylar defect caused by mandibular angle ostectomy[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2011, 35(4): 636-640.
- [24] 史舒雅, 陈亚明. 生物活性玻璃在口腔医学中的应用[J]. *口腔生物医学*, 2013, 4(1): 44-47.
Shi SY, Chen YM. Application of bioactive glass in stomatology[J]. *Oral Biomed*, 2013, 4(1): 44-47.
- [25] 王晶晶, 施亮, 徐婧, 等. 溶胶凝胶微纳米生物活性玻璃对恒河猴牙槽骨缺损的修复作用[J]. *广东医学*, 2016, 37(11): 1610-1612.
Wang JJ, Shi L, Xu J, et al. Repair of alveolar bone defects in Ganges River monkeys by sol gel micronano bioactive glass[J]. *Guangdong Med J*, 2016, 37(11): 1610-1612.
- [26] Lee A, Hudson AR, Shiawski DJ, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart[J]. *Science*, 2019, 365(6452): 482-487.
- [27] Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines[J]. *Cell*, 2002, 110(6): 673-687.
- [28] Kang HJ, Peng J, Lu SB, et al. *In vivo* cartilage repair using adipose-derived stem cell-loaded decellularized cartilage ECM scaffolds[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2014, 8(6): 442-453.
- [29] Ma XY, Yu C, Wang PR, et al. Rapid 3D bioprinting of decellularized extracellular matrix with regionally varied mechanical properties and biomimetic microarchitecture[J]. *Biomaterials*, 2018, 185: 310-321.
- [30] Xu YY, Guo X, Yang ST, et al. Construction of bionic tissue engineering cartilage scaffold based on three-dimensional printing and oriented frozen technology[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(6): 1664-1676.
- [31] Yang Q, Teng BH, Wang LN, et al. Silk fibroin/cartilage extracellular matrix scaffolds with sequential delivery of TGF- β 3 for chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 6721-6733.
- [32] Lin KF, He S, Song Y, et al. Low-temperature additive manufacturing of biomimetic three-dimensional hydroxyapatite/collagen scaffolds for bone regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(11): 6905-6916.
- [33] Yang Y, Lei D, Huang SX, et al. Elastic 3D-printed hybrid polymeric scaffold improves cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Adv Health Mater*, 2019, 8(10): e1900065.
- [34] 邹运, 韩青, 徐晓麟, 等. 骨科和口腔颌面外科3D打印模型的精度验证和可靠性分析[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(5): 996-1001, 1074.
Zou Y, Han Q, Xu XL, et al. Accuracy verification and reliability analysis of three-dimensional printing model in orthopedics and maxillofacial surgery[J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2017, 43(5): 996-1001, 1074.
- [35] 丁冉, 吴志宏, 邱贵兴, 等. 选择性激光烧结技术的多孔钛合金支架的骨组织工程学观察[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(19): 1499-1502.
Ding R, Wu ZH, Qiu GX, et al. Selective laser sintering-produced porous titanium ahoy scaffold for bone tissue engineering[J]. *Nat Med J China*, 2014, 94 (19): 1499-1502.
- [36] 曾浩, 王敏, 陈冬, 等. 选择性激光烧结技术制作的双相磷酸钙骨组织工程支架的工艺和生物学性能[J]. *口腔医学研究*, 2018, 34(2): 165-168.
Zeng H, Wang M, Chen D, et al. Preparation of biphasic calcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering by selective laser sintering[J]. *J Oral Sci Res*, 2018, 34(2): 165-168.
- [37] 刘许, 宋阳. 用于3D打印的生物相容性高分子材料[J]. *合成树脂及塑料*, 2015, 32(4): 96-99, 102.
Liu X, Song Y. Biodegradable polymer material for three-dimensional printing technology[J]. *China Synth Resin Plast*, 2015, 32(4): 96-99, 102.
- [38] 葛建华, 王迎军, 闵少雄. 含乙二醇-乳酸共聚物的聚乳酸组织工程支架体内外降解和生物矿化性能研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2010, 27(5): 1070-1075.
Ge JH, Wang YJ, Min SX. Degradable performance and bio-mineralization function of PLA-PEG-PLA/PLA tissue engineering scaffold *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Biomed Eng*, 2010, 27(5): 1070-1075.

- [39] Li SJ, Yan YN, Xiong Z, et al. Gradient hydrogel construct based on an improved cell assembling system[J]. *J Bioact Compatible Polym*, 2009, 24(1_suppl): 84-99.
- [40] Tappa K, Jammalamadaka U. Novel biomaterials used in medical 3D printing techniques[J]. *J Funct Biomater*, 2018, 9(1): E17.
- [41] 李俊达, 陈美霖, 韦晓英, 等. 覆盖富血小板血浆3D打印聚己内酯支架对牙髓细胞体外生物学行为的影响[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2017, 11(3): 149-156.
Li JD, Chen ML, Wei XY, et al. The influence of 3D-printed polycaprolactone scaffolds coated with platelet-rich plasma on the biological functions of dental pulp cells[J/OL]. *Chin J Stomatol Res (Elec-*
- tron Ed)
- [42] Barry RA III, Shepherd RF, Hanson JN, et al. Direct-write assembly of 3D hydrogel scaffolds for guided cell growth[J]. *Adv Mater*, 2009, 21(23): 2407-2410.
- [43] Cubo N, Garcia M, Del Cañizo JF, et al. 3D bioprinting of functional human skin: production and *in vivo* analysis[J]. *Biofabrication*, 2016, 9(1): 015006.
- [44] Kolesky DB, Homan KA, Skylar-Scott MA, et al. Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(12): 3179-3184.
- [45] Wu JT, Yuan C, Ding Z, et al. Multi-shape active composites by 3D printing of digital shape memory polymers[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24224.

(本文编辑 胡兴戎)

《国际口腔医学杂志》投稿须知

- 接受文章的类型：论著、综述、病例报告等。具体要求详见官网“下载中心—论文格式”。栏目设置：专家笔谈、专家共识、专家病例展示、中青年专家论坛、争鸣、流行病学调查、循证医学、Meta分析、方法介绍、学科专栏等。
- 请提供全部作者的中英文单位名称（须具体到科室）。
- 基金项目须双语注录。基金项目的中、英文正式名称请分别置于中、英文关键词下方。
- 作者在投稿时须注明涉及利益冲突的内容：①与研究工作相关的直接或间接的资金支持，即作者是否接受除工作单位之外任何第三方提供的资金；②在研究内容的直接或相关领域内，是否与任何商业机构有利益关系；③是否与研究内容存在非经济利益关系（个人的、职业的、政治的、单位的、宗教的等）。
- 作者贡献声明：作者在投稿时须注明每位作者对文章的具体贡献。
- 文后参考文献为中文时须双语著录，中文著录在前，英文著录在后。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示，姓的首字母大写，名按音节首字母大写的缩写形式。中文刊名使用其刊名的规范英文简称，不能使用汉语拼音名称，无规范英文简称者著录完整英文刊名。
- 因本刊采用双盲审稿，请在投稿时将所有作者的姓名、学历、职称、联系电话、Email、地址、单位信息、利益冲突及作者贡献声明等内容另页附于正文前。
- 本刊投稿网址：www.gjkqyxzz.cn，从“作者登录”进入，注册后投稿，请勿从其他途径投稿。
- 本刊官网：www.gjkqyxzz.cn；官方微信：gjkqyxzz。
- 本刊不收取审稿费。