

基于 VOSviewer 生物医学领域 3D 打印的知识图谱分析

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3818>宋涯含¹, 吴云霞², 范道洋²

2095-4344.3818

投稿日期: 2020-06-15

送审日期: 2020-06-19

采用日期: 2020-07-23

在线日期: 2020-11-20

中图分类号:

R456; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2021)15-02385-09

文献标识码: B

文章快速阅读:

文章特点—

△采用 VOSviewer 软件绘制医学领域 3D 打印知识图谱。

△通过知识图谱直观展示该领域研究结构, 发现研究热点, 有助于研究人员掌握 3D 打印技术在医学及组织工程学的学术发展框架, 把握研究方向。

结论:

- (1) 依据文献共被引和关键词共现聚类结果, 将医学领域 3D 打印的研究方向分为 4 大类: 临床应用、组织工程支架、药物制剂领域的应用和 3D 生物打印;
- (2) 组织工程支架材料的选择、支架微观结构设计、个性化药物定制和具有细胞活性的生物墨水是近年来的研究重点和热点。

文题释义:

3D 打印技术: 是一种增材制造快速成型技术, 以数字模型文件为基础, 运用粉末状金属、陶瓷和高分子等可黏合材料, 通过逐层打印的方式来构造物体。随着生命科学与制造科学的发展, 3D 打印在生物医学领域也获得了广泛应用研究。

VOSviewer: 是一款文献分析和知识可视化软件, 分析功能较为全面, 如共词分析、共被引分析和合作网络分析等, 且分析文献数据量大, 通过绘制科学知识图谱将其结果进行可视化展示, 可用于展现某研究领域的研究结构及研究热点。

摘要

背景: 近年 3D 打印技术在各个领域广泛应用, 在医学领域的应用也日趋增多, 为医学研究的发展提供了新的方向。

目的: 对近 5 年生物医学领域 3D 打印的相关文献进行可视化分析, 探讨该领域的研究现状、热点和发展趋势。

方法: 检索 PubMed 数据库获取 2015 至 2020 年关于生物医学领域 3D 打印的相关文献, 并通过文献 PMID 号在 Web of Science 核心集数据库获取这些文献的引用数据。用文献计量学方法对来源数据进行统计分析, 利用 VOSviewer 软件对作者、机构、国家/地区及关键词进行分析, 并绘制可视化图谱。

结果与结论: ①共纳入 3 471 篇文献, 近 5 年论文数量呈逐年上升趋势, 根据指数趋势线可预测, 发文量将保持增长, 未来生物医学领域 3D 打印的研究将持续受到研究者关注; ②共确定 22 种核心期刊, JCR 分区 Q₁ ≥ 2 以上的期刊占比 81.8%, 期刊质量级别较高; ③根据关键词共现聚类结果可把目前医学领域 3D 打印的研究方向分为临床应用、组织工程支架、药物制剂领域的应用和 3D 生物打印共 4 类; ④ VOSviewer 可视化知识图谱分析显示, 3D 打印组织工程支架的材料选择和微观结构设计是近年研究热点, 是拓展组织工程在临床应用的基础; ⑤支架材料呈现出从单一同种向多种复合的发展趋势, 支架的三维微观结构, 包括孔隙率、孔径和相互连接的孔结构, 在增强细胞活力和促进组织生长方面发挥着关键作用; ⑥制备具有细胞活性的生物墨水是 3D 生物打印研究重点, 具体热点包括: 水凝胶、海藻酸盐和细胞外基质等生物支架材料性能、支架材料的交联和刚度以及干细胞打印等; ⑦在 3D 打印药物制剂领域的应用方面, 通过药物制剂打印技术、聚合物、纳米粒子和微流控芯片等热点研究, 可实现药物释放系统的个性化设置。

关键词: 生物材料; 3D 打印; 知识图谱; 文献计量学; 聚类; 组织工程; 墨水

Knowledge mapping of three-dimensional printing in biomedical field based on VOSviewer

Song Yahan¹, Wu Yunxia², Fan Daoyang²¹Library, ²Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Song Yahan, Master, Library, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Song Yahan, Library, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, three-dimensional (3D) printing technology is widely used in various fields, and its application in the medical field is also increasing, which provides a new direction for the development of medical research.

北京大学第三医院, ¹图书馆, ²骨科, 北京市 100191

第一作者: 宋涯含, 女, 1975 年生, 山西省人, 汉族, 2006 年中国科学院文献情报中心毕业, 硕士, 主要从事医学信息分析及科技查新工作。

通讯作者: 宋涯含, 北京大学第三医院图书馆, 北京市 100191

<https://orcid.org/0000-0002-5707-6634> (宋涯含)

引用本文: 宋涯含, 吴云霞, 范道洋. 基于 VOSviewer 生物医学领域 3D 打印的知识图谱分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(15):2385-2393.



OBJECTIVE: To analyze the literature of 3D printing in biomedical field in recent 5 years, and illustrate the current research status, hot spots and development trends by using knowledge mapping analysis.

METHODS: PubMed database was retrieved for related literature on 3D printing in biomedical field published from 2015 to 2020, and the citation relationship between articles was obtained from the core collection of Web of Science by PMID. The tool of bibliometrics and VOSviewer were used to analyze the author, organization, country and key words, and draw knowledge mapping.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) A total of 3 471 articles were included. A trend toward an increasing number of publications in recent 5 years was evident. According to the index trend line, the number of papers will keep growing. In the future, the research of 3D printing in biomedical field will continue to attract the attention of researchers. (2) Among the 22 core journals identified, the percent of journals with JCR $Q \geq 2$ was 81.8%, and the quality of journals was high. (3) According to the keyword co-occurrence clustering results, the current research was divided into four categories: clinical application, tissue engineering scaffold, application in the field of pharmaceutical preparations, and 3D bioprinting. (4) VOSviewer knowledge mapping analysis showed that the selection of biomedical 3D printing tissue scaffold materials and scaffold microstructure design were the focus and hotspot in recent years and the basis of expanding clinical application of tissue engineering. (5) It was a trend from single to multiple composite materials in scaffold materials. The 3D microstructure of scaffolds, including porosity, pore size and interconnected pore structure, played a key role in enhancing cell viability and promoting tissue growth. (6) The preparation of bioink with cell activity was the focus of 3D bioprinting research, including the properties of biomaterial scaffolds, such as hydrogel, alginate and extracellular matrix, cross-linking and stiffness of scaffolds, and stem cell printing. (7) In the application of 3D printing pharmaceutical preparations, the personalized setting of drug delivery system is realized through the hotspot research, such as drug preparation printing technology, polymer, nanoparticles, and microfluidic chip.

Key words: biomaterial; 3D printing; knowledge mapping; bibliometrics; co-occurrence; tissue engineering; bioink

How to cite this article: SONG YH, WU YX, FAN DY. Knowledge mapping of three-dimensional printing in biomedical field based on VOSviewer. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(15):2385-2393.

0 引言 Introduction

3D 打印技术 (3D Printing) 即增材制造技术, 以数字模型文件为基础, 运用粉末状金属、陶瓷和高分子等可黏合材料, 通过逐层打印的方式来构造物体^[1]。随着生命科学与制造科学的发展, 3D 打印在生物医学领域也获得了广泛应用研究, 包括外科、口腔、组织工程和再生医学、药物制剂等方面^[2-5]。3D 打印技术依据计算机辅助成像, 打印的个性化支架能够精准模拟缺损组织和器官的复杂三维结构, 同时能将种子细胞与支架材料混合打印, 使支架具有生物活性, 因此在组织工程领域得到广泛关注。

文献计量学研究是采用数学与统计学等定量方法对文献特征进行分析和处理, 可以在一定程度上描述、评价和预测科学技术的现状与发展趋势, 反映出当前学科的研究现状和前沿。近年来文献计量学研究通过知识图谱绘制工具将文字数据表格分析转化成更加形象易读的可视化图谱, 如 VOSviewer, CiteSpace, SPSS 和 TDA 等软件。VOSviewer 是由荷兰莱顿大学科学技术研究中心的 VAN ECK 和 WALTMAN 博士在 2010 年联合开发的一款文献分析和知识可视化软件, 分析功能较为全面, 如共词分析、共被引分析和文献耦合分析等, 并可将其结果进行可视化展示, 聚类分析的可视化显示功能占有独特优势^[6]。

文章以文献计量学分析为基础, 选用 VOSviewer 软件对生物医学 3D 打印文献的作者、机构和国家的分布合作情况以及关键词等进行系统分析, 绘制知识图谱, 通过数据挖掘近年的研究热点和趋势, 并利用图像进行可视化展示。目前有对生物医学 3D 打印进行文献定性分析, 尚未有采用 VOSviewer 软件进行文献计量学研究的论文。通过定量研究及绘制知识图谱, 能够准确且直观地梳理该领域的研究结构, 发现研究热点以及合作网络, 有助于研究人员掌握 3D 打印技术在医学及组织工程学的学术发展框架, 把握研究方向, 增强该领域研究人员之间的交流和协作, 为促进组织工程学科发展提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 选取生物医学文献数据库 PubMed, 检索时间为 2020-03-22。由于主题词 (MeSH) 是一种能准确表达文献内容的规范化检索语言, 因此以主题词为检索途径, 检索式: “Printing, Three-Dimensional [Mesh]”, 时间限定为 2015 至 2020 年。共检出 4 626 篇文献。利用 4 626 篇文献的 PubMed 文献号 (PMID 号) 在 Web of Science 核心合集获取这些文献的引用数据, 限定论文类型为 “article”, 得到 3 471 篇文献, 并将 “全记录与引用的参考文献” 以 txt 格式导入 VOSviewer (Version 1.6.13) 软件。

1.2 数据分析 文章以文献计量学分析为基础, 对生物医学 3D 打印相关文献的年代、期刊、作者、国家 / 地区、文献被引以及关键词等信息进行分析, 利用 Microsoft Excel 2016 软件分析文献年代、期刊, 选用 VOSviewer 软件对作者、机构、国家分布及合作情况, 文献共被引以及关键词等进行系统分析, 并绘制可视化图谱。

关键词是对文献内容的浓缩和精炼, 共同出现在 1 篇文献中的 2 个关键词之间存在一定的内在联系, 且共同出现的次数越多关联强度就越大。因此在对共现关键词进行聚类的基础上, 对核心关键词之间的关系进行梳理和整合, 能够识别出该领域的知识结构和研究热点^[7]。如果 2 篇文献被同 1 篇文献引用, 说明此 2 篇文献在内容上相关, 共被引次数越高关联度越大。文献共被引是用来研究文献的内在联系以及描绘学科发展动态结构的一种文献计量学方法。

文章主要采用文献共被引和关键词共现的聚类方法对热门研究主题进行挖掘, 然后通过 VOSviewer 可视化工具将聚类结果展示出来, 包括聚类图、时间叠加图及密度图。每个节点对应 1 个关键词或 1 篇文献, 在聚类图中, 节点颜色代表关键词或文献所在的类别, 依据聚类图可以得到该领域的研究结构。将文献发表时间叠加到聚类图中生成时间叠加图, 此时节点颜色对应着关键词在文献中出现的平均年份, 依据节点颜色发现该领域研究演化趋势。而密度图谱上每个

节点都会根据该点周围元素的密度来填充颜色，密度高的区域代表该领域的主要研究内容。文章主要采用文献共被引和关键词共现的聚类方法对热门研究主题进行挖掘，然后通过VOSviewer可视化工具将聚类结果展示出来，有助于科研人员能够直观地了解近些年来该领域的研究方向和研究热点集中在哪里，帮助刚入门的学者选择自己的研究课题。

1.3 主要观察指标 主要观察文献发表年代，期刊分布、论文作者、机构及国家分布及合作网络的变化，以及文献共被引和关键词共现聚类指标的变化。

2 结果 Results

2.1 文献发表年代分布 统计3 471篇文献的发表年代见图1，近5年生物医学领域3D打印论文数量呈逐年上升趋势，其中2015年收录369篇，2017年723篇，增长比率为95.93%，增长速度最快，研究进入高潮期。由于2020年刚刚开始，且PubMed数据库2019年数据尚未完善，因此对2015至2018年文献量进行回归分析，结果见图1，通过相关系数 $R^2=0.9969$ ，其数值接近1，描绘的指数趋势线 $y=1E-280e^{0.3228x}$ 相对可靠。根据指数趋势线可预测，未来生物医学领域3D打印的研究将继续受到研究者的关注，发文量将保持增长趋势。

2.2 期刊分布 统计分析3 471篇文献分布在727种期刊上，各期刊载文量存在很大差异，根据布拉德福定律确定该领域核心期刊。依据载文量的多少，将727种期刊分成3个区，使每区期刊论文总数大体相等，计算各区期刊数为22 : 114 : 591。该领域核心期刊有22种，见表1，其中JCR分区Q ≥ 2以上的期刊占比81.8%，期刊质量级别较高。期刊主题以材料、生物工程、药学、外科、口腔、神经外科及综合性学科为主。

表1 | 生物医学3D打印领域核心期刊分析

Table 1 | Analysis of core journals

序号	核心期刊	发文量	影响因子 (IF)	分区 (Q)
1	Biofabrication	152	7.236	1
2	PLoS One	102	2.776	2
3	Scientific Reports	94	4.011	1
4	Acs Applied Materials Interfaces	74	8.456	1
5	International Journal of Pharmaceutics	73	4.213	1
6	Journal of Craniofacial Surgery	61	0.785	4
7	Materials Science Engineering C Materials For Biological Applications	60	4.959	1
8	World Neurosurgery	54	1.723	3
9	Biomaterials	52	10.273	1
10	Journal of Prosthetic Dentistry	51	2.787	1
11	Lab On A Chip	45	6.914	1
12	Acta Biomaterialia	42	6.638	1
13	Advanced Healthcare Materials	42	6.27	1
14	Advanced Materials	38	25.809	1
15	Biomedical Materials	37	3.44	2
16	Annals of Biomedical Engineering	32	3.474	1
17	Journal of Oral And Maxillofacial Surgery	32	1.781	2
18	Analytical Chemistry	30	6.35	1
19	Medical Physics	30	3.177	2
20	Jove Journal of Visualized Experiments	28	1.108	3
21	Biomed Research International	27	2.197	3
22	Journal of Cranio Maxillofacial Surgery	26	1.942	2

2.3 论文作者、机构及国家分布及合作网络分析 发文量排名前5位的作者分别是韩国浦项科技大学的CHO, DONG-WOO, 英国伦敦大学学院药学院的BASIT, ABDUL W、GAISFORD, SIMON 和 GOYANES, ALVARO, 哈佛医学院的KHADEMHOSEINI, ALI。各学者之间相互合作逐渐成为一种趋势，可在一定程度上促进该学科的发展。利用VOSVIEWER绘制作者共现图谱发现作者合作关系，见图2。通过图谱可以看出在生物医学3D打印领域，形成了以上述作者为核心的多个合作子网络，子网络内各学者之间均有较强的学术联系，但子网络外存在强度不一的合作关系，以BASIT, ABDUL W作者为核心的子网络与其他子网络合作较少，该子网络研究以药物制剂为主。通过作者合作网发现某领域的研究小团体，有助于拓展与自身研究方向不同的其他研究人员交流与合作。

发文量较多的科研机构除哈佛大学、伦敦大学学院、加州大学等顶级研究机构外，中国的上海交通大学、中国科学院、北京大学等也位居前列，科研机构发表学术论文数量可代表其领域的研究能力。机构合作网络图谱分析显示各科研机构之间合作较多，见图3，跨地域、跨机构合作可促进该领域的深入研究。

统计的3 471篇文献中共涉及59个国家或地区，按发文量列出排名前10位的国家，比较这些国家的发表论文量、h指数、篇均被引频次和合作度，以考察和分析这些国家在医学3d研究中的科研实力及国际影响力，见表2。美国的论文数量、h指数、篇均被引频次以及合作国数量相比其他国家/地区有明显的优势，可见其雄厚的科研实力及较高的科研投入。中国虽然发文量排名第2位，但篇均被引频次较低，说明中国论文在质量上还有待提高，应引起国内研究者的重视，在注重论文数量的同时，也要着力提高论文质量。韩国与英国虽然发文量不及中国的一半，但h指数相当，篇均被引频次远高于中国，说明了这2个国家在该领域的深远学术影响力和一流科研水平。绘制国家合作图谱见图4，可看出中国与多国/地区之间建立了国际合作，根据连线粗细，与美国合作最多，依次是英国、韩国、德国、澳大利亚、新加坡、瑞士和加拿大等。

表2 | 生物医学3D打印领域发文量列出排名前10位的国家

Table 2 | Top 10 countries listed by number of papers issued

序号	国家/地区	发文量	指数	篇均被引	合作国家数量
1	美国	1 211	72	20.92	35
2	中国	648	45	13.72	29
3	韩国	294	32	16.15	26
4	英国	280	42	22.44	35
5	德国	266	31	14.89	29
6	澳大利亚	147	28	19.45	24
7	意大利	146	24	18.1	30
8	加拿大	140	22	14.92	20
9	日本	130	19	11.98	20
10	瑞士	108	23	18.73	22

2.4 文献共被引分析 利用VOSviewer分析所有参考文献共82 321篇，设定最低被引次数为30次，对纳入的112篇参

考文献进行共被引关联度分析和绘制可视化图谱, 见图 5。VOSviewer 软件将上述参考文献分为 4 类, 每类用不同的颜色表示。红色为聚类 #1, 包括 45 篇文献, 主要研究内容为 3D 生物打印; 绿色为聚类 #2, 包括 35 篇文献, 主要研究内容为 3D 打印在临床外科中的应用; 蓝色为聚类 #3, 包括 19 篇文献, 主要研究内容为 3D 打印在药物制剂领域应用; 黄色为聚类 #4, 包括 13 篇文献, 主要研究内容为组织工程支架制造。选取每个聚类中关联强度和被引次数排名前 3 的非综述类文献为重点文献, 见表 3。表中的年代分布能大致展现出医学 3D 打印研究的发展进程, 组织工程应用 3D 打印技术研究较早, 并逐渐应用到临床, 而 3D 生物打印和药物制剂领域应用则是近年的主要研究内容。其中, 组织工程支架制造重点文献年代跨度从 2002 到 2014 年, 说明持续不断的技术改进贯穿在整个研究过程中。

表 3 | 生物医学领域 3D 打印共被引聚类重点文献列表
Table 3 | List of key literature of co-cited clustering

研究方向	作者	发表年	重点内容
#1 3D 生物打印	KOLESKY 等 ^[8]	2014	提出 3D 生物打印方法用于制造血管化组织、含多种类型细胞和细胞外基质的组织结构。为药物筛选、伤口愈合以及血管生成和干细胞基础研究提供新途径
	PATI 等 ^[9]	2014	开发利用新型脱细胞外基质生物墨水打印载有细胞的结构结构的 3D 生物打印方法, 提供有利于结构组织生长的微环境, 重建细胞形态和功能
	KANG 等 ^[10]	2016	提出一种集成的组织器官打印机 (ITOP) 可制造任何形状且稳定的人类组织器官。并通过打印下颌骨和颅骨, 软骨和骨骼肌以证实其功能
#2 在临床手术外科的应用	MANNOR 等 ^[11]	2013	利用 3D 打印将生物学和纳米电子功能融合, 将具有种子细胞的水凝胶基质和纳米银颗粒导电聚合物注入人耳模型中, 成功打印仿生耳
	ZOPF 等 ^[12]	2013	用 3D 打印可生物吸收的气道夹板治疗患有局部支气管软化症的婴儿
	ZEIN 等 ^[13]	2013	首次利用 3D 打印包括复杂血管和胆管结构的肝脏, 用于术前模拟解剖结构
#3 药物制剂领域应用	GOYANES 等 ^[14]	2015	探索热熔挤出与 3D 打印技术相结合生产其他形状药片的可行性。片剂药物释放取决于表面积与体积的比率, 几何形状对药物释放具有影响
	GOYANES 等 ^[15]	2015	探索熔融沉积 3D 打印生产载有控释药物的片剂的潜力。热分析技术在 3D 打印过程中可预测药物降解。药物的释放曲线取决于药物本身以及打印过程中片剂的填充百分比
	GOYANES 等 ^[16]	2014	使用熔丝 3D 打印制作单个药片, 为制造具有控释特性的个性化药物或单位剂型提供新的解决方案
#4 组织工程支架	ZEIN 等 ^[17]	2002	采用熔融沉积成型技术, 以可生物吸收的聚合物聚己内酯为材料, 制备蜂窝状、互联的网络通道、孔隙率和孔道尺寸可控的新型支架。支架孔隙率与抗压性能之间存在相关性
	INZANA 等 ^[18]	2014	通过优化 3D 打印磷酸钙支架材料参数, 使支架具有良好的机械性能、生物相容性和骨传导性。同时添加胶原蛋白可增强材料性能
	WILLIAMS 等 ^[19]	2005	设计并制造具有多孔结构的聚己内酯支架, 该支架具有足够的机械性能和微观结构。通过选择性激光烧结技术制造的聚己内酯支架适用于骨组织工程

2.5 研究热点主题分析 文章获取了 3 471 篇文献, 共获取 13 036 个关键词。关键词的准确性和频次是影响共现方法识别领域研究热点结果准确性的两个重要因素^[20]。为使分析结果更准确, 先对文献中的关键词进行清洗整理, 主要包括对词的大小写及单复数, 全称与缩写及同义词进行统一。

2.5.1 关键词聚类 通过 VOSviewer 对清洗整理后的关键词进行统计, 设定频次大于等于 20 次为高频关键词, 取消频次最高但无分析意义的关键词“3D printing”, 建立共词矩阵并绘制关键词共现网络图谱, 包括聚类图、时间叠加图及密度图, 见图 6-8。根据关键词共现聚类可把目前医学领域 3D 打印的研究方向分为 4 大类, 分别为红色区域 #1 临床应用; 绿色区域 #2 组织工程支架; 蓝色区域 #3 药物制剂领域的应用; 黄色区域 #4 3D 生物打印。

将文献发表时间叠加到关键词共现网络中获取关键词时间叠加图见图 7, 即不同的颜色对应着关键词在文献中出现的平均年份, 从图 7 可发现该领域研究演化趋势, #1 临床应用和 #3 药物制剂领域的应用聚类中黄色节点较多, 是医学领域 3D 打印最新研究热点。关键词密度图谱上每一点都会根据该点周围元素的密度来填充颜色, 密度大小依赖于周围元素的数量以及这些元素的权重大小, 蓝色表示密度低端区域, 红色代表密度高的区域。密度视图可以快速发现某一研究领域的主要研究内容, 从图 8 可以看到医学领域 3D 打印研究重点包括外科、支架、水凝胶、聚合物、再生、骨、间充质干细胞和机械性能等方向。

2.5.2 3D 打印在临床应用 红色区域为 #1 聚类, 共 74 个词, 以“模型”和“外科手术”为核心主题, 主要研究 3D 打印的临床应用, 包括关节置换术、下颌骨重建、颅骨成形术、正颌外科、钛、植入、癌症、放射治疗、术前计划、立体光刻、快速成型和教育等关键词。3D 打印假体和植入物的研究起步较早, 且发展迅速, 已应用于骨科、颌面外科、颅外科和脊柱等外科手术中, 包括用于重建颅骨和面部骨骼的颅面植入物, 下颌假体和钛髌关节^[21-23]。由于钛及钛合金具有良好的机械性能和生物相容性, 成为植入物的主要打印材料。如何通过改变打印材料的各种参数来调节植入物的性能, 使植入物从外形到力学性能与人体自身骨达到双重适配, 需要进一步的深入研究^[24-26]。在解剖模型方面, 由于人体结构复杂且个体差异大, 外科手术风险极高, 利用 3D 打印可准确再现病变局部的复杂解剖结构及其空间关系, 利于医生做充分的术前规划^[27]。此外, 3D 打印解剖模型也逐渐应用于医学生的基础教育^[28-30], 3D 打印解剖模型在术前规划及教育的应用效果有待于进一步评估。3D 打印的个性化导航模板可用于引导穿刺、切割、固定和重建等, 临床医生根据手术导航的导向作用精确进行手术操作, 缩短手术时间并降低手术风险^[31-33]。在近距离治疗恶性肿瘤过程中, 利用 3D 打印模板联合 CT 引导可增强¹²⁵I 放射性粒子组织间植入的准确性和安全性^[34-35]。建立模型结构是打印模型的基础, 可以通过计算机辅助设计软件 (CAD) 直接绘制, 或者基于核磁共振成像 (MRI)

或计算机断层扫描(CT)技术获取医学影像,再利用三维重建软件建立打印结构模型^[36]。3D打印的解剖模型彻底改变了外科医生手术方式,各种植入物及假体的应用,提升了临床诊疗效果。随着新材料的开发与打印技术的发展,3D打印将能够解决更多的临床疑难问题。

2.5.3 组织工程支架 绿色区域为#2聚类,共49个词,以“组织工程”和“支架”为核心主题,主要研究3D打印组织工程支架材料及应用,包括机械性能、多孔支架、间充质干细胞、羟基磷灰石、聚己内酯、胶原蛋白、细胞外基质、石墨烯、纳米纤维、骨组织工程、血管生成和再生等关键词。支架是组织工程的核心内容之一,3D打印支架技术是一个正在快速发展的研究领域。打印的组织工程支架既要有结构支撑作用,还要有利于细胞的黏附、增殖和分化,诱导缺损组织的修复或再生。因此支架的材料选择和设计是研究核心。近年来,支架材料呈现从单一同种向多种复合的发展趋势,通过取长补短的材料性质来改善其生物学性能和力学性能,且不同组织亦需要选择不同的支架材料。以羟基磷灰石和磷酸钙为主的生物陶瓷支架具有良好的生物相容性、生物降解性、高机械强度和固有的骨诱导能力,被广泛用于3D打印。纳米羟基磷灰石/壳聚糖/聚己内酯多孔复合支架材料,具有适度的抗压强度、一定的孔隙率、适宜的降解速度和吸水率,具备细胞生长的环境要求^[37]。羟基磷灰石/聚己内酯支架内部经扫描电镜显示为整齐排列的纤维网状结构,纤维粗细均匀,并具有三维立体结构,支架具有适当的结构参数,包括最佳的孔隙率和孔径,以及孔的连通性,以促进细胞迁移和营养物质流通。这些特点都与3D打印技术能够精确调控支架内部结构密不可分^[38-39]。基于石墨烯的3D复合支架具有良好的生物相容性、机械性能、比表面积高,能促进细胞黏附、增殖和分化等特点,近年来成为了骨组织工程领域的研究热点。氧化石墨烯与天然聚合物壳聚糖、聚己内酯的复合支架均能够改善支架的生物相容性,增强细胞迁移及整体分布,从而影响细胞的附着和渗透,促进前成骨细胞增殖和分化^[40-42]。大量研究表明,支架的微观结构,包括孔隙率、孔径和相互连接的孔结构,在增强细胞活力和促进组织生长方面发挥着关键作用。有足够孔隙率的支架在保持力学性能的同时能够促进骨生成^[43]。孔径350 μm和500 μm的植入物在细胞生长、迁移和黏附方面有较好的生物相容性,但350 μm孔径支架在成骨基因的表达水平上有所增加^[44]。在增加孔隙率和孔径加速细胞生长的同时,还要保障支架的机械性能,以达到良好的平衡。组织工程支架正在从实验研究向临床应用不断发展,3D打印支架的材料选择和微观结构设计仍将是组织工程的研究热点。

2.5.4 3D打印在药物制剂领域的应用 蓝色区域为#3聚类,共38个词,以“药物输送”和“药物释放”为核心主题,主要研究3D打印在药物制剂领域的应用,包括热熔挤出(HME)、熔融沉积成型(FDM)、个性化医疗、控制释放、剂型、聚合物、纳米粒子、微流体元件、形状和稳定性等关键

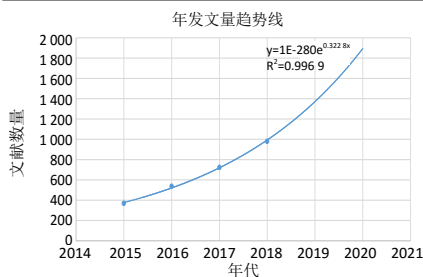
词。2015-08-03 首款由3D打印技术研发制造的左乙拉西坦(levetiracetam, SPRITAM)速溶片获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准于2016年正式上市,加快了3D打印技术在药物制剂领域的应用研究^[45]。3D打印技术可以打印出不同几何形状、支架孔洞通道与强度密度、药物浓度梯度或离散分布、多药在同一药剂中准确定位的各类型片剂,从而实现准确控制药物释放速率、释放时间、释药量及体内释药位置。热熔挤出(HME)、熔融沉积成型(FDM)是高频关键词,是药物制剂打印技术主要研究方向。通过FDM打印技术可以实现药物释放速率的控制,同时可根据患者个人特点来调整片剂释药速率,实现个性化药品设计^[46-47]。

近年来,各种研究通过控制3D打印产品的形状、大小及孔隙来进行缓、控释制剂的进一步开发^[48-49]。此外,聚合物、纳米粒子、微流控做为较高频关键词,也是3D打印药物领域的研究重点。聚合物是3D打印药品所需的关键材料,有研究通过改变材料来获取不同的药物释放行为^[50]。这就需要在了解聚合物或聚合物活性药物成分组合性能的基础上,研发更多适于基于挤出的3D打印药物的聚合物。将3D打印和纳米技术同时应用在药物制剂领域,生产载有药物的纳米胶囊的固体剂型,开发新型药物递送系统,是个性化药物发展新方向^[51]。在药物分析领域,3D打印技术片可明显缩短传统制备微流控芯片的时间,并且能批量制造^[52]。由此可见,在精准医疗模式下,定制个性化药物将是3D打印药物的长期研究方向。

2.5.5 3D生物打印 黄色区域为#4聚类,共15个词。以“3D生物打印”和“生物墨水”为核心主题,包括水凝胶、海藻酸盐、交联、刚度和干细胞等关键词。3D生物打印基于3D打印技术,是将活细胞与凝胶类支架材料混合成“生物墨水”同时置于打印机的喷头中,在数字三维模型驱动下,按照增材制造原理定位打印。3D生物打印对生物墨水要求较高,需具备稳定的生物相容性和合适的力学性能、可降解性及生物功能等。生物墨水既要满足所打印支架的要求,还需要确保支架中细胞的活性。

目前研究的3D生物打印支架材料主要可分为:①天然材料,如海藻酸盐、明胶、纤维蛋白、胶原、丝素蛋白、透明质酸钠、壳聚糖和脱细胞外基质等;②合成材料,如聚己内酯、聚乙二醇及聚乳酸-羟基乙酸共聚物等;③复合支架材料,如聚乳酸/壳聚糖、磷酸钙/纤维蛋白胶原等;④新型材料,如纳米生物材料及可控性智能材料等^[53-55]。

水凝胶具有良好亲水性、锁水性、组织黏附性和生物降解性,并可以给细胞提供良好的生长环境,是常用的打印材料之一,包括天然的海藻酸盐水凝胶以及人工合成的聚乙二醇和丙烯酰胺等。海藻酸盐与其他材料交联可提高其性能,将海藻酸钠与聚乙二醇交联,打印的支架具有更好的弹性^[56]。相比海藻酸盐和海藻酸盐/明胶,纤维蛋白和胶原蛋白具有适合的降解性及可打印性,支持与血管生成相关的内皮细胞增殖,这类水凝胶最适合内皮细胞的生物打印^[57]。此外,藻酸盐溶液的浓度和水凝胶的刚度也是影响细胞迁移和形态的

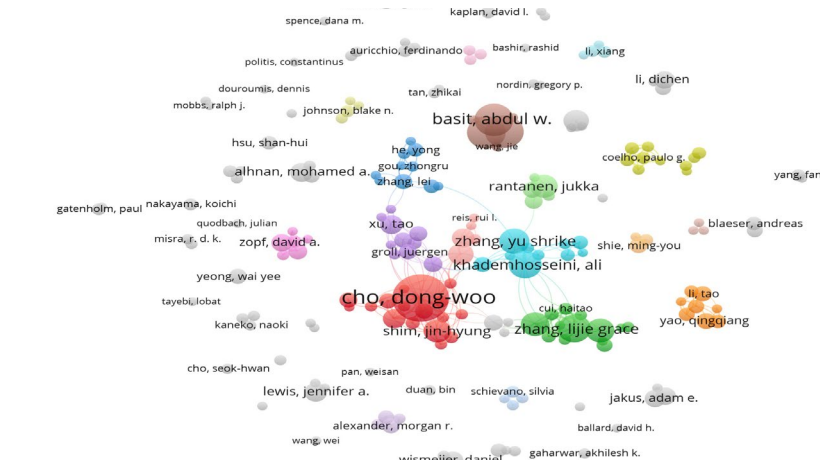


2015 至 2019 年发表论文数量

发表年	2015	2016	2017	2018	2019	2020
文献(篇)	369	537	723	980	822	40

图 1 | 依据 2015 至 2018 年文献量绘制生物医学领域 3D 打印年发文量趋势线
Figure 1 | Trend line of the annual publication volume based on the literature volume from 2015 to 2018

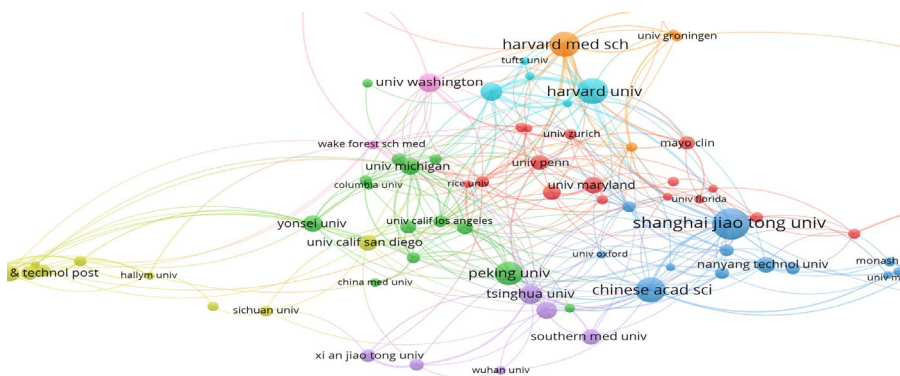
因素^[58]。应用 3D 生物打印已制造出具有一定结构和功能的组织器官。以生物相容性较好的静电纺纳米纤维和壳聚糖为材料打印了人工血管支架^[59]。以胶原、水凝胶为支架材料,人脐静脉内皮细胞为种子材料打印出具有灌注功能的血管模型,支持邻近组织活力,并显示出对血浆蛋白和高分子量葡聚糖分子的屏障功能,可较好地模仿人体内微循环、血液渗透等生命过程^[60]。海藻酸盐与纳米纤维素交联可以提升黏度,更加有利于细胞黏附。这两种材料形成的生物墨水加入软骨细胞可以打印出人耳和半月板^[61]。将干细胞作为种子细胞种植在多孔生物材料支架中,能促进软骨细胞增殖^[62]。3D 生物打印干细胞是新的研究焦点,现阶段主要是体外研究。目前可用于 3D 生物打印的材料有限,合理选取材料并加工成适于打印的生物墨水、打印的支架材料可以成形并具有一定力学性能和精细结构、种子细胞可以黏附于支架并存活和发挥作用是 3D 生物打印的研究热点,并且要进一步研究打印后的组织器官随着时间变化而产生的结构、力学性能变化。



图注:节点大小与作者发文量成正比,节点间连线粗细为作者合作强度

图 2 | 生物医学领域 3D 打印研究作者合作网络图谱

Figure 2 | Author's cooperation network map of 3D printing in biomedical field



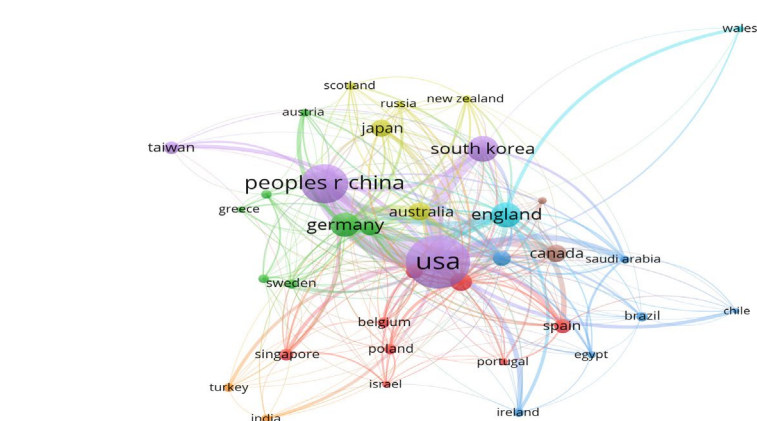
图注:节点大小与机构发文量成正比,节点间连线粗细为机构合作强度

图 3 | 生物医学领域 3D 打印研究机构合作网络图谱

Figure 3 | Network map of institutional cooperation of 3D printing in biomedical field

3 讨论 Discussion

3.1 生物医学 3D 打印发展趋势 生物医学 3D 打印研究的发文量逐年增长,文献发表的年代分布在一定程度上反映了该学科的研究水平和程度。通过回归分析预测 2020 年文献将持续增长,未来生物医学领域 3D 打印的研究将继续受到研究者的关注,且研究更加深入。根据布拉德福德定律确定该领域核心期刊 22 种,其中 JCR 分区 Q ≥ 2 以上的期刊占比 81.8%,期刊质量级别较高。期刊主题以材料、生物工程、药学、外科、口腔、神经外科及综合性学科为主。研究人员可通过阅读核心期刊,快速掌握该领域的主要研究内容和研究方向。从国家发文量、h 指数和合作度看,美国无论在发文数量和发文质量上都遥遥领先。中国发文数量位列第 2 位,说明中国在生物医学 3D 打印领域具有一定的科研实力和优势,但需要提高发文质量,同时加强与其他科研强国多方面的



图注:节点大小与国家/地区发文量成正比,节点间连线粗细为国家/地区间合作强度

图 4 | 生物医学领域 3D 打印研究国家/地区合作网络图谱

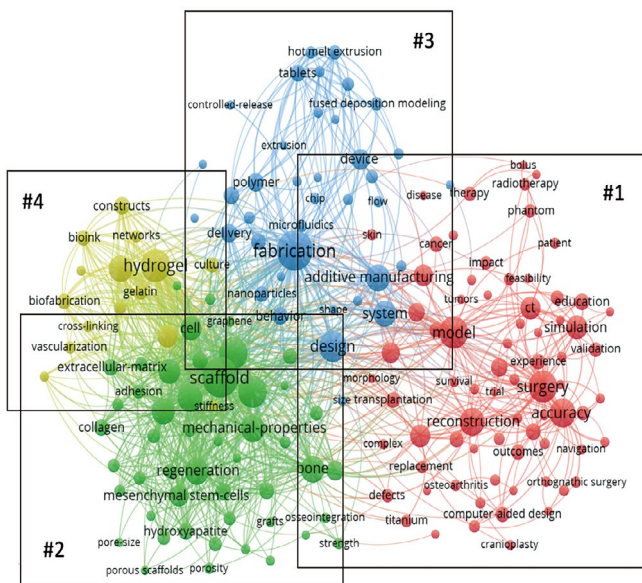
Figure 4 | National/regional cooperation network map of 3D printing in biomedical field



图注：图中的每 1 个节点代表 1 篇文献，节点大小与文献被引频次正相关，每 1 种颜色代表 1 个聚类，节点连线粗细与共被引频次正相关。红色为聚类 #1：3D 生物打印；绿色为聚类 #2：3D 打印在临床外科中的应用；蓝色为聚类 #3：3D 打印在药物制剂领域应用；黄色为聚类 #4：组织工程支架制造

图 5 | 生物医学领域 3D 打印相关文献共被引聚类图谱

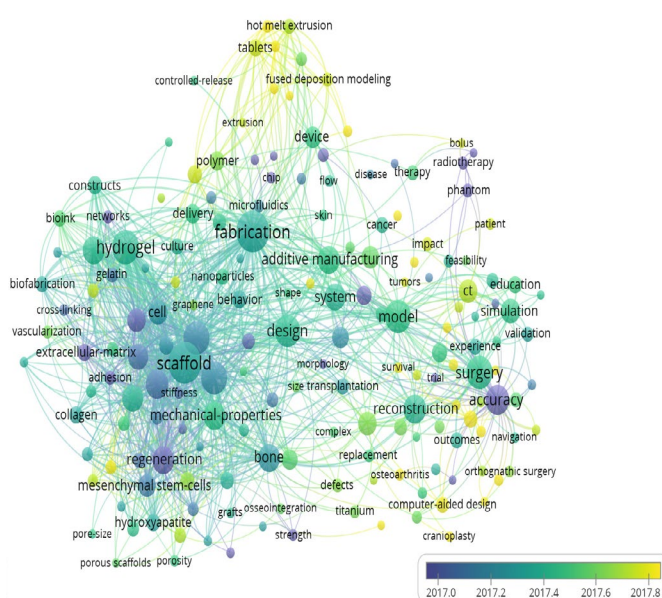
Figure 5 | Document co-citation cluster map of 3D printing in biomedical field



图注：每 1 个节点代表 1 个关键词，节点大小与关键词频次正相关，每 1 种颜色代表 1 个聚类，节点连线粗细与关键词共现频次正相关。红色为聚类 #1：3D 打印在临床外科中的应用；绿色为聚类 #2：组织工程支架制造；蓝色为聚类 #3：3D 打印在药物制剂领域应用；黄色为聚类 #4：3D 生物打印

图 6 | 生物医学领域 3D 打印相关关键词共现聚类图谱

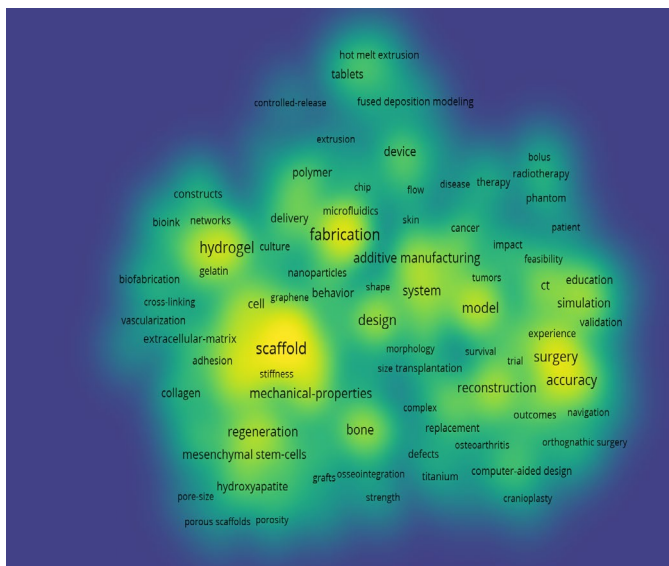
Figure 6 | Keyword co-occurrence clustering map of 3D printing in biomedical field



图注：右下角为颜色与时间对应关系标识，颜色越蓝表示关键词出现的时间越早，越黄表示关键词出现的时间越晚

图 7 | 生物医学领域 3D 打印相关关键词时间叠加聚类图谱

Figure 7 | Keyword time overlay clustering map of 3D printing in biomedical field



图注：图中密度越大，越接近红色；密度越小，越接近蓝色

图 8 | 生物医学领域 3D 打印相关关键词密度图

Figure 8 | Keyword density map of 3D printing in biomedical field

合作。通过 VOSviewer 软件绘制出作者、机构及国家的合作网可发现该领域的研究团体、有助于拓展与自身研究方向不同的其他研究人员交流与合作。生物医学 3D 打印领域存在多个作者合作子网络，每个子网络有其核心研究方向，如以英国伦敦大学药学院 Goyanes, Alvaro 为核心作者的 3D 打印药物制剂研究领域，以韩国 CHO, DONG-WOO 为核心作者的 3D 打印组织材料工程研究领域。合作研究是促进科研进步的巨大动力，已成为当今科学研究的重要趋势。

3.2 生物医学 3D 打印知识图谱与研究热点 文章利用 VOSviewer 软件对文献共被引和关键词共现的关联度进行聚类运算，绘制聚类图以直观解释生物医学 3D 打印的主要研究方向和热点问题。基于对检索数据的文献计量分析，依据文献共被引和关键词共现得到的聚类结果基本一致，从聚类图中发现目前医学领域 3D 打印的研究方向大致分为 4 类：组织工程支架研究、3D 打印在临床外科手术的应用、3D 生物打印、药物制剂领域的应用。共被引论文的年代分布展示研究主题的发展脉络，结合关键词聚类时间叠加图中节点颜色，颜色越接近黄色，研究方向越新颖，发现该研究方向的研究热点。

组织工程研究起步较早,其发展过程中面临许多难题,支架材料及三维结构需要不断完善,3D打印为其发展带来技术支撑。关键词聚类结果显示支架材料呈现出从单一同种向多种复合的发展趋势。复合材料支架通过改善生物学性能和力学性能来满足不同组织工程支架的需要。支架的三维微观结构,包括孔隙率、孔径和相互连接的孔结构,在增强细胞活力和促进组织生长方面发挥着关键作用。支架的材料选择和微观结构设计仍是组织工程近年研究热点。

3D打印技术促进组织工程从实验研究转化为解决临床实际问题,假体植入物在骨科、颌面外科、颅外科和脊柱等临床外科手术中应用较早。3D打印以其耗时短、耗材量低、按需定制、可个体化制造精准复杂的产品等优点,在临床应用范围不断扩大,如打印个性化模型进行术前规划,以及打印结构复杂的模型用于解剖和手术教学。3D生物打印基于3D打印技术,是以活细胞、生物活性因子及生物材料制成生物墨水,设计打印出具有生物活性及具备正常组织器官功能的人工器官、植入物或细胞三维结构,有利于组织工程在解决组织或器官损伤过程中存在的器官排异、仿生性能等临床疑难问题,已初步应用于血管、神经、肌肉及软骨等组织的修复。

3D生物打印是3D打印技术研究的前沿领域。水凝胶、海藻酸盐和细胞外基质等生物支架材料性能、支架材料的交联和刚度,以及干细胞打印等方向是3D生物打印的研究热点。由于3D打印技术可以打印出不同几何形状、支架孔洞通道与强度密度、药物浓度梯度或离散分布、多药在同一药剂中准确定位的各类型片剂,从而实现准确控制药物释放速率、释放时间、释药量及体内释药位置。3D打印用于药物制剂领域是全新的发展方向,组织工程技术、抗菌药物和可吸收性生物材料的完美契合将开启临床治疗新途径。药物制剂打印技术、聚合物、纳米粒子、微流控芯片等是3D打印药物领域的研究重点。

3.3 研究局限性 文章尚存在不足之处:首先,为保证数据准确性,文章检索PubMed数据库后再从Web of Science核心合集获取这些文献的引用数据进行分析,由于后者收录更新较前者慢,收录生物医学类期刊较前者少,因此造成少量数据丢失,影响分析结果;其次,文献计量分析来源于已发表文献,在反映最新研究上有一定的延迟。不足之处,有待于进一步研究改进。

3.4 结论 未来生物医学3D打印的发文量将持续增长,研究更加深入,多作者跨学科合作模式将促进该领域的快速发展。3D打印在生物医学领域有着潜在的优势和广泛的应用前景,无论在临床应用、药物制剂还是组织工程,3D打印技术都将推动个性化医疗、精准医疗及再生医学的快速发展,其中,适用于医学领域的组织支架材料的选择、支架微观结构设计、个性化药物定制及生物墨水分别是生物医学3D打印的重点研究内容。

作者贡献: 宋涯含进行研究设计并撰写论文。吴云霞和范道洋进行文献检索和结果分析。宋涯含和范道洋进行审核。

经费支持: 该文章未接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- BERMAN B. 3-d printing: the new industrial revolution. *Bus Horiz.* 2012;55(2):155-162.
- CAI H, LIU Z, WEI F, et al. 3D printing in spine surgery. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1093:345-359.
- DAWOOD A, MARTI MB, SAURET-JACKSON V, et al. 3D printing in dentistry. *Br Dent J.* 2015;219(11):521-529.
- ZHU W, MA X, GOU M, et al. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Curr Opin Biotechnol.* 2016;40:103-112.
- TRENFIELD SJ, AWAD A, MADLA CM, et al. Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019;16(10):1081-1094.
- VAN ECK NJ. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics.* 2010;84(2):523-538.
- 刘金花, 崔金梅. 基于VOSviewer的领域性热门研究主题挖掘[J]. *情报探索*, 2016(2):13-16.
- KOLESKY DB, TRUBY RL, GLADMAN AS, et al. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. *Adv Mater.* 2014;26(19):3124-3130.
- PATI F, JANG J, HA DH, et al. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nat Commun.* 2014;5:3935.
- KANG HW, LEE SJ, KO IK, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol.* 2016;34(3):312-319.
- MANNOOR MS, JIANG Z, JAMES T, et al. 3D printed bionic ears. *Nano Lett.* 2013;13(6):2634-2639.
- ZOPF DA, HOLLISTER SJ, NELSON ME, et al. Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer. *N Engl J Med.* 2013; 368(21):2043-2045.
- ZEIN NN, HANOUNEH IA, BISHOP PD, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(12):1304-1310.
- GOYANES A, ROBLES MP, BUANZ A, et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm.* 2015;494(2):657-663.
- GOYANES A, BUANZ AB, HATTON GB, et al. 3D printing of modified-release aminosalicilate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;89:157-162.
- GOYANES A, BUANZ AB, BASIT AW, et al. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014;476(1-2):88-92.
- ZEIN I, HUTMACHER D W, TAN K C, et al. Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials.* 2002;23(4):1169-1185.
- INZANA JA, OLVERA D, FULLER SM, et al. 3D printing of composite calcium phosphate and collagen scaffolds for bone regeneration. *Biomaterials.* 2014;35(13):4026-4034.
- WILLIAMS JM, ADEWUNMI A, SCHEK RM, et al. Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering. *Biomaterials.* 2005;26(23):4817-4827.

- [20] 潘玮, 郑鹏, 黄锦泉, 等. 基于数据清洗“DEAN”流程的健康信息领域研究热点探测 [J]. 现代情报, 2018,38(10):73-77.
- [21] PARK EK, LIM JY, YUN IS, et al. Cranioplasty enhanced by three-dimensional printing: custom-made three-dimensional-printed titanium implants for skull defects. *J Craniofac Surg.* 2016;27(4):943-949.
- [22] RACHMIEL A, SHILO D, BLANC O, et al. Reconstruction of complex mandibular defects using integrated dental custom-made titanium implants. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(4):425-427.
- [23] PERTICARINI L, ZANON G, ROSSI S M, et al. Clinical and radiographic outcomes of a trabecular titanium acetabular component in hip arthroplasty: results at minimum 5 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:375.
- [24] SHAH FA, SNIS A, MATIC A, et al. 3D printed Ti6Al4V implant surface promotes bone maturation and retains a higher density of less aged osteocytes at the bone-implant interface. *Acta Biomater.* 2016;30:357-367.
- [25] 沃金, 袁峰, 李威, 等. 钛支架微孔参数对成骨细胞黏附、增殖、分化的影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2019,36(3):499-501.
- [26] ARABNEJAD S, JOHNSTON B, TANZER M, et al. Fully porous 3D printed titanium femoral stem to reduce stress-shielding following total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2017;35(8):1774-1783.
- [27] MACKAY A, NG JI, CORE J, et al. Three-dimensional-printed uterine model for surgical planning of a cesarean delivery complicated by multiple myomas. *Obstet Gynecol.* 2019;133(4):720-724.
- [28] GARAS M, VACCAREZZA M, NEWLAND G, et al. 3D-Printed specimens as a valuable tool in anatomy education: a pilot study. *Ann Anat.* 2018;219:57-64.
- [29] PLOCH CC, MANSI C, JAYAMOHAN J, et al. Using 3D Printing to Create Personalized Brain Models for Neurosurgical Training and Preoperative Planning. *World Neurosurg.* 2016;90:668-674.
- [30] 田晓军, 邱敏, 颜野, 等. 3D 打印肾脏模型和 CT 影像在住院医师教学过程中的对比应用 [J]. 中国高等医学教育, 2018,(9):74-75.
- [31] LI P, XUAN M, LIAO C, et al. Application of intraoperative navigation for the reconstruction of mandibular defects with microvascular fibular flaps-preliminary clinical experiences. *J Craniofac Surg.* 2016;27(3):751-755.
- [32] HUANG H, HSIEH M F, ZHANG G, et al. Improved accuracy of 3D-printed navigational template during complicated tibial plateau fracture surgery. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2015;38(1):109-117.
- [33] WEISSLER J M, SOSIN M, DORAFSHAR A H, et al. Combining virtual surgical planning, intraoperative navigation, and 3-dimensional printing in prosthetic-based bilateral microtia reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(7):1491-1497.
- [34] JIANG Y, JI Z, GUO F, et al. Side effects of CT-guided implantation of (125) I seeds for recurrent malignant tumors of the head and neck assisted by 3D printing non co-planar template. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):18.
- [35] LIU JY, MAN QW, MA YQ, et al. I(125) brachytherapy guided by individual three-dimensional printed plates for recurrent ameloblastoma of the skull base. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(7):e38-e40.
- [36] 鞠尔男, 力武, 李欣芯, 等. 生物医疗领域三维打印的研究与应用 [J]. 中国组织工程研究, 2018,22(30):4906-4912.
- [37] 余和东, 张丽, 夏凌云, 等. 3D 打印成型纳米羟基磷灰石 / 壳聚糖 / 聚己内酯三元复合支架材料的构建及表征 [J]. 中国组织工程研究, 2020,24(10):1496-1501.
- [38] 余程, 刘凯, 侯长江, 等. 3D 打印纳米羟基磷灰石 / 聚己内酯支架生物相容性 [J]. 青岛大学医学院学报, 2017,53(1):1-4.
- [39] HASSANAJILI S, KARAMI-POUR A, ORYAN A, et al. Preparation and characterization of PLA/PCL/HA composite scaffolds using indirect 3D printing for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;104:109960.
- [40] JAKUS AE, SHAH RN. Multi and mixed 3D-printing of graphene-hydroxyapatite hybrid materials for complex tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(1):274-283.
- [41] HERMENEAN A, CODREANU A, HERMAN H, et al. Chitosan-graphene oxide 3d scaffolds as promising tools for bone regeneration in critical-size mouse calvarial defects. *Sci Rep.* 2017;7(1):16641.
- [42] UNAGOLLA JM, JAYASURIYA AC. Enhanced cell functions on graphene oxide incorporated 3D printed polycaprolactone scaffolds. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;102:1-11.
- [43] CAVO M, SCAGLIONE S. Scaffold microstructure effects on functional and mechanical performance: Integration of theoretical and experimental approaches for bone tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;68:872-879.
- [44] YANG F, CHEN C, ZHOU Q, et al. Laser beam melting 3D printing of Ti6Al4V based porous structured dental implants: fabrication, biocompatibility analysis and photoelastic study. *Sci Rep.* 2017;7:45360.
- [45] ANONYMOUS. Spritam-a new formulation of levetiracetam for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther.* 2016;58(1497):78-79.
- [46] ARAFAT B, QINNA N, CIESZYNSKA M, et al. Tailored on demand anti-coagulant dosing: an in vitro and in vivo evaluation of 3D printed purpose-designed oral dosage forms. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;128:282-289.
- [47] GOYANES A, FINA F, MARTORANA A, et al. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *Int J Pharm.* 2017;527(1-2):21-30.
- [48] SKOWYRA J, PIETRZAK K, ALHNAN MA. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *Eur J Pharm Sci.* 2015;68:11-17.
- [49] GOYANES A, ROBLES MP, BUANZ A, et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int J Pharm.* 2015;494(2):657-663.
- [50] KEMPIN W, FRANZ C, KOSTER LC, et al. Assessment of different polymers and drug loads for fused deposition modeling of drug loaded implants. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;115:84-93.
- [51] BECK R, CHAVES PS, GOYANES A, et al. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2017;528(1-2):268-279.
- [52] HE Y, GAO Q, WU WB, et al. 3D Printed Paper-Based Microfluidic Analytical Devices. *Micromachines (Basel).* 2016;7(7):108.
- [53] 张慧, 孟桐辉, 刘琳, 等. 3D 生物打印材料在生物医学领域中的应用及研究进展 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2019,13(2):157-160.
- [54] 史建峰, 王涵, 赵蕾, 等. 3D 生物打印支架材料的研究进展 [J]. 中国药事, 2018,32(10):1406-1411.
- [55] CHIMENE D, LENNOX KK, KAUNAS RR, et al. Advanced bioinks for 3d printing: a materials science perspective. *Ann Biomed Eng.* 2016;44(6):2090-2102.
- [56] HONG S, SYCKS D, CHAN HF, et al. 3D Printing: 3D Printing of Highly Stretchable and Tough Hydrogels into Complex, Cellularized Structures. *Adv Mater.* 2015;27(27):4034.
- [57] BENNING L, GUTZWEILER L, TRONDLE K, et al. Assessment of hydrogels for bioprinting of endothelial cells. *J Biomed Mater Res A.* 2018;106(4):935-947.
- [58] SHI P, LAUDE A, YEONG WY. Investigation of cell viability and morphology in 3D bio-printed alginate constructs with tunable stiffness. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(4):1009-1018.
- [59] LEE SJ, HEO DN, PARK JS, et al. Characterization and preparation of biotubular scaffolds for fabricating artificial vascular grafts by combining electrospinning and a 3D printing system. *Phys Chem Chem Phys.* 2015;17(5):2996-2999.
- [60] LEE VK, KIM DY, NGO H, et al. Creating perfused functional vascular channels using 3D bio-printing technology. *Biomaterials.* 2014;35(28):8092-8102.
- [61] MARKSTEDT K, MANTAS A, TOURNIER I, et al. 3D Bioprinting human chondrocytes with nanocellulose-alginate bioink for cartilage tissue engineering applications. *Biomacromolecules.* 2015;16(5):1489-1496.
- [62] APELGREN P, AMOROSO M, LINDAHL A, et al. Chondrocytes and stem cells in 3D-bioprinted structures create human cartilage in vivo. *PLoS One.* 2017;12(12):e189428.