

高分子材料在 3D 打印生物骨骼及支架中的应用与价值

https://doi.org/10.12307/2022.100

王阮彬¹, 程丽乾¹, 陈凯²

投稿日期: 2020-10-04

送审日期: 2020-10-30

采用日期: 2020-12-30

在线日期: 2021-05-25

中图分类号:

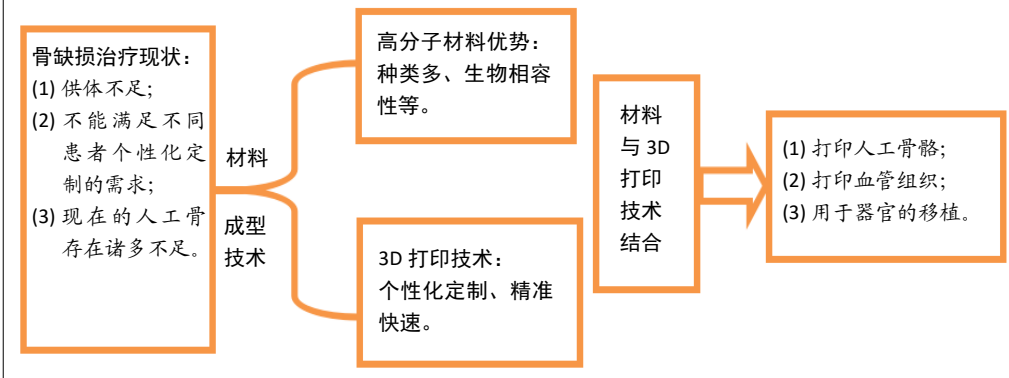
R459.9; R318.08; R-1

文章编号:

2095-4344(2022)04-00610-07

文献标识码: A

文章快速阅读:



文题释义:

3D打印技术:是一种增材制造技术,是将信息技术与制造技术完美的结合起来,以数字模型文件为基础、塑料或者粉末状材料为原料,通过逐层打印的方式来构造三维实体材料的技术,优势主要是精准快速、个性化定制等,目前被应用于医疗、铸造、航空航天等领域。

生物骨骼及支架:骨骼主要由活细胞和矿物质(钙、磷)组成,有密质骨和松质骨两部分,在人体中起到支撑、运动、承重作用,另外为营养物质的运输起到一定的通道与空间支撑作用;支架由金属、高分子、无机材料等组成,植入人体血管内主要起防止血管弹性回缩、保持血管中血流通畅的作用。

摘要

背景:目前制约3D技术发展的主要因素是可打印材料的种类有限,高分子材料因其优异的理化特性及种类的多样性在3D打印生物骨骼及支架领域得到了长足发展。

目的:综述高分子材料在生物领域的应用现状和3D打印技术的优缺点。

方法:检索CNKI中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库及PubMed数据库收录的相关文献,检索时间设置为2000–2020年。中文检索词为“3D打印、熔融沉积成型、光固化成型技术、选择性激光烧结技术、天然高分子、合成高分子、生物医用、人工骨骼、人工骨支架”,英文检索“3D printing; FDM; SLA; SLS; natural polymer; synthetic polymer; biomedical; artificial bone; artificial bone scaffold”,最终选择了56篇文献进行归纳与总结。

结果与结论:高分子材料因其种类繁多、理化性能优异、尺寸精度高、可加工性好等特点在生物领域发挥着越来越重要的作用,将高分子材料与金属、无机材料进行复合可以提高其生物相容性、控制其降解性等,这更加拓展了高分子材料在生物领域的应用空间。3D打印技术主要是将信息技术与制造技术结合起来实现三维实体打印成型,具有快速精准、个性化定制的特点,被广泛应用于生物医疗、铸造、航空航天等领域。将高分子材料与3D打印技术结合起来可以实现人体骨骼、器官、组织的个性化定制,有望解决临床上供体不足的难题,因此研发更加适合3D打印成型工艺的生物医用材料,以及如何将高分子材料与3D打印技术更好地结合成为目前的研究热点。

关键词:3D打印; 高分子材料; 生物医用; 骨骼; 骨支架; 综述

Application and value of polymer materials in three-dimensional printing biological bones and scaffolds

Wang Ruanbin¹, Cheng Liqian¹, Chen Kai²

¹China University of Mining and Technology-Beijing, Beijing 100083, China; ²Qingtao (Kunshan) Energy Development Co., Ltd., Kunshan 215334, Jiangsu Province, China

Wang Ruanbin, Master candidate, China University of Mining and Technology-Beijing, Beijing 100083, China

Corresponding author: Cheng Liqian, Associate professor, China University of Mining and Technology-Beijing, Beijing 100083, China

¹ 中国矿业大学, 北京市 100083; ² 清陶(昆山)能源发展有限公司, 江苏省昆山市 215334

第一作者: 王阮彬, 男, 1994年生, 河北省邯郸市人, 汉族, 中国矿业大学在读硕士, 主要从事3D打印方向的研究。

通讯作者: 程丽乾, 副教授, 中国矿业大学, 北京市 100083

https://orcid.org/0000-0002-8003-7537 (王阮彬)

基金资助: 国家自然科学基金青年基金(51602345), 项目负责人: 程丽乾; 清华大学新型陶瓷与精细工艺国家重点实验室开放课题(KFZD201901),

项目负责人: 陈凯; 清华大学新型陶瓷与精细工艺国家重点实验室开放课题(KF201910), 项目负责人: 程丽乾; 中国矿业大学(北京)越崎青年学者项目(2019QN12), 项目负责人: 程丽乾; 中国矿业大学(北京)煤炭资源与安全开采国家重点实验室开放课题

(SKLCRSM19KFA13), 项目负责人: 程丽乾

引用本文: 王阮彬, 程丽乾, 陈凯. 高分子材料在3D打印生物骨骼及支架中的应用与价值[J]. 中国组织工程研究, 2022,

26(4):610-616.



Abstract

BACKGROUND: At present, the main factors restricting the development of three-dimensional (3D) technology are the limited types of printable materials, and polymer materials have made great progress in the field of 3D printing biological bones and scaffolds due to their excellent physical and chemical properties and variety.

OBJECTIVE: To review application status of polymer materials in the biological field and the advantages and disadvantages of 3D printing technology.

METHODS: CNKI, Wanfang, VIP, and PubMed databases were searched for articles published from 2000 to 2020. The Chinese key words were “3D printing, fused deposition molding, UV curing molding technology, selective laser sintering technology, natural polymer, synthetic polymer, biomedical, artificial bone, artificial bone scaffold”. The English key words were “3D printing; FDM; SLA; SLS; natural polymer; synthetic polymer; biomedical; artificial bone; artificial bone scaffold”. Finally, 56 articles were selected to summarize.

RESULTS AND CONCLUSION: Polymer materials play a more and more important role in the biological field because of their wide variety, excellent physical and chemical properties, high dimensional accuracy, good processability and other characteristics. Not only that, the composite of polymer materials with metal and inorganic can improve their biocompatibility, controllable degradation and other characteristics, which further expands the application space of polymer materials in the biological field. 3D printing technology is mainly through the combination of information technology and manufacturing technology to achieve 3D solid printing, which is with the characteristics of rapid, accurate, personalized customization. 3D printing is widely used in biomedical, casting, aerospace and other fields. The combination of polymer materials and 3D printing technology can realize the personalized customization of human bones, organs and tissues, which is expected to solve the problem of insufficient donors in clinic. Therefore, the research and development of biomedical materials more suitable for 3D printing process and how to better combine polymer materials with 3D printing technology become the current research hotspot.

Key words: 3D printing; polymer materials; biomedicine; bone; bone scaffold; review

Funding: the Youth Fund of National Natural Science Foundation of China, No. 51602345 (to CLQ); the Open Project of State Key Laboratory of New Ceramics and Fine Technology of Tsinghua University, No. KFZD201901 (to CK), No. KF201910 (to CLQ); the Yueqi Young Scholar Project of China University of Mining and Technology-Beijing, No. 2019QN12 (to CLQ); the Open Project of State Key Laboratory of Coal Resources and Safe Mining of China University of Mining and Technology-Beijing, No. SKLCRSM19KFA13 (to CLQ)

How to cite this article: WANG RB, CHENG LQ, CHEN K. Application and value of polymer materials in three-dimensional printing biological bones and scaffolds. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(4):610-616.

0 引言 Introduction

3D 打印技术最早起源于美国,其实质是一种增材制造技术,主要采用数学上的离散堆积原理,利用计算机软件对将要打印的零件进行个性化设计,进而通过层层切片处理,然后 3D 打印机按照程序进行逐层打印,从而形成三维零件。与传统的机械加工不同,3D 打印采用的是增材制造思想与方法,相比于减材制造技术,3D 打印可以实现个性化定制,尤其是针对一些复杂制品的加工具有无可比拟的优势。目前 3D 打印技术已经不单单局限于机械制造领域,它已经在医疗、首饰、文化等多学科多领域发挥着重要的作用。知名市场研究机构 Markets and Markets 在其研究报告《到 2023 年全球共有 3D 打印市场预测》中指出,2023 年全球工业 3D 打印市场总值将达到 56.6 亿美元^[1],2015 年国务院颁布了一份题为《中国制造 2025》的重要文件,该文件规划了未来 10 年中国制造业的发展,在该文件中 3D 打印位居榜首。

3D 打印技术因其独特的优势在生物医疗领域发挥着巨大作用。科研工作者采用细胞和生物医用材料为离散材料,利用 3D 打印个性化定制的特点制备出不同的器官和组织结构,这将在很大程度上解决器官供体不足的问题。尤其在骨骼及骨支架方面的应用,3D 打印技术的问世为复杂骨缺损患者的治疗了解决方案。3D 打印技术与生物医疗领域的交叉必将成为现代医学的一大亮点。

3D 打印在应用过程中除了自身技术的限制之外,打印材料的选择也起到了至关重要的作用。目前应用于 3D 打印生物骨骼及骨支架的材料有金属材料、无机非金属材料、高分子材料等。金属材料具有熔融温度较高、打印难度大,成本较高等缺点;无机非金属材料因其韧性较低、硬而脆、加工成形困难、坯体易开裂等不足,在应用上受到限制;高分子材料的种类繁多且性能优异,可以满足不同技术、设备及用途对材料性能的需求,成为 3D 打印最基础且应用最为广泛的材料^[2]。不仅如此,高分子材料还具有很多优异的特性,如耐热、耐磨、可塑性强、加工性好、尺寸精度优良,在 3D 打印过程中的蜷曲程度、翘曲变形和尺寸收缩都较低,使所得产品能够保持较高的精确度^[3]。高分子材料的耐候性较强,可以在不同的环境下使用。

相对于其他材料,高分子材料具有优异的抗腐蚀性能,这更加拓宽了高分子材料的使用领域。在特定条件下,快速固化、相对低温下的热塑性、良好的热流动性和快速冷却连接性等特点,也是高分子材料能够在 3D 打印技术中得以广泛应用的重要原因。

该文主要从合成高分子和天然高分子两个方面做了概述。合成高分子具有许多优点:如力学性能与理化性能更加优异、耐高温耐腐蚀性能良好、药物释放速度可以通过高分子表面的载体进行调节、通过调节不同的材料配比来调节高分子材料的降解速率、易于对载体表面进行修饰等。天然高分子也具有很多优异的特性:如生物相容性较好、优异的仿生特性、无毒副作用、刺激性小、吸水性与透气性能较好,某些天然高分子还具有免疫特性,可作为生长因子载体和支架材料。在接下来的正文中分别对合成高分子和天然高分子材料的特性,以及利用此种特性在 3D 打印生物骨骼及支架领域的应用情况进行详细介绍,并且指出了目前存在的问题和改进方法。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者于 2020 年 7 月检索 CNKI 中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库及 PubMed 数据库收录的相关文献。检索时间设置为 2000-2020 年。以“3D 打印、熔融沉积成型、光固化成型技术、选择性激光烧结技术、天然高分子、合成高分子、生物医用、人工骨骼、人工骨支架”为中文检索词,以“3D printing; FDM; SLA; SLS; natural polymer; synthetic polymer; biomedical; artificial bone; artificial bone scaffold”为英文检索词。检索的文献类型主要有:研究性论文与著作、综述性论文等。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 通过关键词对文献进行检索,将检索出来的文献根据题目与摘要进行筛选,通过文献阅读后提炼出与该文内容相关的研究论文、著作和综述。

排除标准: 与该文研究无关及重复性文献。

1.3 数据提取 共检索到文献 187 篇,中文文献 129 篇,英文文献 58 篇,排除与该文研究内容相关性差和不相关、质量不高、

重复的文献 131 篇, 符合标准的文献共 56 篇, 对其进行综述, 见图 1。

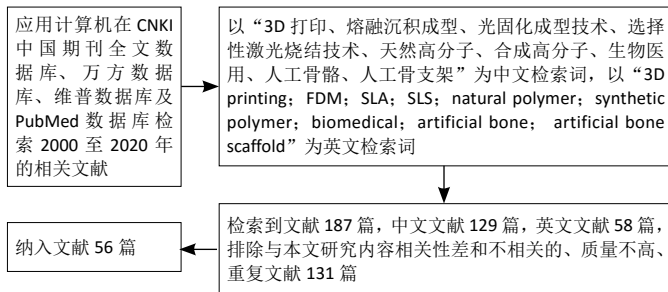


图 1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 合成高分子

2.1.1 聚醚醚酮 聚醚醚酮具有放射线透过性及磁共振扫描不产生伪影等优点, 可以更好地评估术后恢复情况, 目前已被用于人工关节颌骨、颅骨、颈椎腰椎及口腔缺损修复等领域^[4]。不仅如此, 相对于传统植入人体的金属材料(不锈钢、钛合金), 聚醚醚酮具有良好的生物相容性, 其弹性模量与人类皮质骨相当, 植入人体后可以有效减小“应力屏蔽效应”。聚醚醚酮以其优异的特性成为目前最具有应用前景的人工骨基体复合材料, 并可独立作为人工骨替换材料。医用聚醚醚酮是通过美国食品和药物管理局认证的“最佳长期骨移植”材料, 但是聚醚醚酮也具有一些缺点, 例如不具备生物活性、表面成骨效能较低等^[5]。

WILLIAM 等^[6]利用聚醚醚酮和羟基磷灰石为原料分别制备了聚醚醚酮-羟基磷灰石增强组和聚醚醚酮对照组样品, 将其以骨钉的形式植入成年绵羊松质骨和皮质骨中, 发现与羟基磷灰石复合的聚醚醚酮基质结合较好, 可以促进骨的生长与颈椎间融合。郑廷延等^[7]在聚醚醚酮/碳纳米管中加入生物活性玻璃, 结果显示, 在聚醚醚酮/碳纳米管中引入生物活性玻璃后有利于成骨细胞的黏附、铺展和生长, 提高了细胞在复合材料表面的增殖能力。MOHIT 等^[8]对碳纤维进行液氮等离子体处理后将其引入到聚醚醚酮基体中, 发现碳纤维与聚醚醚酮基体之间的结合力得到了增强, 碳纤维/聚醚醚酮复合材料的抗摩擦性得到了提高。冯煜等^[9]制备了聚醚醚酮-羟基磷灰石-碳纤维复合材料, 发现含有短碳纤维的复合材料相对于原有的复合材料具有更加优异的生物相容性、优良的力学性能及更加接近人体骨骼的性能。WU 等^[10]制备了纳米二氧化钛与聚醚醚酮复合材料, 发现成骨细胞更倾向于在粗糙的暴露在外的纳米二氧化钛颗粒表面生长, 认为纳米二氧化钛/聚醚醚酮复合材料可作为一种新型的骨替代材料, 在未来用于骨科与牙科领域。KUO 等^[11]向聚醚醚酮基体中添加不同含量的纳米二氧化硅或纳米三氧化二铝, 制得了纳米二氧化硅-聚醚醚酮和纳米三氧化二铝-聚醚醚酮复合材料, 分别测量其硬度和拉伸性能, 发现添加纳米二氧化硅和纳米三氧化二铝复合材料的性能较原来的基体有了很大提高。

聚醚醚酮与无机非金属材料复合不仅可以提高人工骨骼与人工骨支架的理化性能, 更有利于骨细胞的铺展、黏附及生长。因此在未来的发展中, 聚醚醚酮与无机材料的复合将会成为一个新的方向。

2.1.2 聚酰胺 聚酰胺俗称尼龙, 是一种常见的具备高极性的医用聚合物, 在生物相容性方面表现出优异的性质。

聚酰胺 66/ 纳米羟基磷灰石复合材料结合了两种材料的优

异特性, 不仅具有良好的机械性能, 更兼有羟基磷灰石的生物活性, 在利用 3D 打印方式治疗骨缺损的治疗中具有极大的应用价值^[12]。ZHANG 等^[13]采用共溶液法使得直径 10-30 nm, 长 70-90 nm 的羟基磷灰石均匀地分布在聚酰胺 66 基质中, 制得了一种新型的纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合材料, 当羟基磷灰石含量约 65% 时复合材料具有良好的力学性能。HU 等^[14]对接受单节段前路椎体切除术的 107 例患者进行了跟踪调查, 其中 55 例采用聚酰胺 66/ 纳米羟基磷灰石制成的笼形装置, 其余的则采用钛网笼形装置, 经过长达 8 年的调查研究发现, 聚酰胺 66/ 纳米羟基磷灰石制成的笼形装置在患者体内具有较低的沉降率和更好的临床效果。HU 等^[15]对接受单节段颈椎前路减压融合术的 98 例患者进行跟踪研究, 将纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 仿生笼和聚醚醚酮笼进行对比, 发现纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 仿生笼在沉降率、影像学融合和临床效果方面几乎可以与聚醚醚酮笼相媲美。上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心儿科转化医学研究所的科研工作者, 以聚酰胺为原料、采用 3D 打印技术制备出带孔管状支架, 而后将其与猪耳郭软骨细胞制成的软骨细胞膜片进行复合, 成功制得了复合软骨细胞膜片的 3D 打印聚酰胺支架^[16], 该复合支架有望解决气管软骨缺损的难题。

将聚酰胺与羟基磷灰石复合制备而成的复合材料, 显著提高了骨支架的机械强度和生物活性, 相比于单一材料具有极大的优势, 作为 3D 打印材料在未来治疗骨缺损方面具有很大的市场潜力。

2.1.3 聚乳酸 聚乳酸是一种脂肪族聚酯, 可从再生的植物资源(比如玉米、马铃薯)中提取, 以再生资源中的淀粉为原料, 经生物发酵得到乳酸, 再经聚合而得。聚乳酸在自然界和生物体中均可以转化成二氧化碳和水, 是真正环保的新型生物降解材料。聚乳酸之所以能作为 3D 打印材料, 主要是其具有良好的生物相容性、光泽性和透明度、力学性能、可降解性、熔点低、黏度低等优良性能, 但是其作为 3D 打印材料也具有缺陷: 如脆性较大、抗冲击能力较差。因此, 聚乳酸常通过与其他材料进行复合来制备人工骨支架, 使所制备的支架达到所需的标准。

董丽莉等^[17]以聚乳酸和不同粒度豌豆秸秆粉为原料, 采用熔融沉积成型工艺制得了聚乳酸/豌豆秸秆粉复合材料, 发现添加轻质豌豆秸秆粉的复合材料的密度比纯聚乳酸小, 并且密度值保持在 1.04 g/cm³ 附近; 120 目的豌豆秸秆粉与聚乳酸制成的复合材料力学性能最优, 拉伸强度和拉伸模量分别是纯聚乳酸试样的 86.95% 和 90.70%。陈卫等^[18]通过向聚乳酸基体中添加 JoncrylADR4370S 扩链剂对聚乳酸进行改性, 利用熔融沉积成型工艺制备样品, 发现改性后的聚乳酸力学性能得到很大提升。ZHANG 等^[19]将人脂肪干细胞在不同直径的纳米柱阵列上进行培养, 发现人脂肪干细胞在直径为 200 nm 聚乳酸阵列上的成骨蛋白和基因表达水平最佳, 诱导成骨效果最显著。BEHNAZ 等^[20]将马脂肪干细胞分别接种在涂覆锌硅酸盐与未涂覆锌硅酸盐的左旋聚乳酸支架上, 通过培养发现, 涂覆有锌硅酸盐的左旋聚乳酸支架可以促进马脂肪干细胞的增殖与分化。KARIMI 等^[21]采用等离子技术在左旋聚乳酸表面包覆了一层硅钙石纳米粒子制备出左旋聚乳酸-硅钙石支架, 将脂肪组织来源干细胞分别接种在左旋聚乳酸支架与左旋聚乳酸-硅钙石支架上, 发现左旋聚乳酸-硅钙石支架促进了脂肪组织来源间充质干细胞的分化。张海峰等^[22]采用 3D 打印技术制备了聚乳酸-羟基磷灰石复合骨髓基质细胞的支架, 结果显示聚乳酸-羟基磷灰石支架具有良好的

细胞相容性,可作为骨组织工程支架用于骨修复。CAVO等^[23]利用3D打印技术构建聚乳酸支架并将胶原蛋白涂布于支架表面,成功获得构建组织工程骨相关理论模型。

2.1.4 聚己内酯 聚己内酯是一种可生物降解的聚酯,具有良好的生物相容性,无毒性,作为医用生物降解材料被广泛应用于医学领域;可控降解性、易加工性和足够的力学性能、高结晶性和低熔点性、优异的流变性能和黏弹性等特性赋予其良好的熔融打印能力;不仅如此,聚己内酯还具备存储和恢复变形的能力,能够适应3D打印技术的快速发展,适合用来制作组织工程支架,成为生物3D打印的常用材料。以聚己内酯为原料设计的微结构支架,可提供结构支撑和物质运输通道来诱导组织再生,还可作为细胞黏附、增殖和分化的场所,为新形成组织提供了合适的物理环境。

但是聚己内酯支架也存在不足,如黏附性较差^[12],因此科研人员通过将聚己内酯与其他材料进行复合来改善支架的性能。张国权等^[24]以聚己内酯、聚三甲甲基碳酸酯为原料,将两者按照不同的质量比进行混合,利用静电纺丝技术制备支架,并对所制得支架进行相关的理化实验,结果显示该复合支架具有良好的组织相容性。ZEIN等^[25]采用熔融沉积法制备了聚己内酯支架,孔隙率为48%-77%,孔洞为260-370 μm,压缩强度达到4-77 MPa。黄世兴等^[26]以聚己内酯为原料,通过3D打印成型工艺制备出聚己内酯多级管道支架,并探究其对SD大鼠梗死后心肌修复的作用及潜在机制,发现聚己内酯多级管道支架通过缩小SD大鼠心肌梗死范围及瘢痕区域来促进心肌再血管化,以此达到修复心肌的效果。余程等^[27]利用3D打印技术制备出纳米羟基磷灰石/聚己内酯支架,然后将其与SD大鼠骨髓间充质干细胞复合培养,发现该复合材料具有良好的生物相容性,有望成为一种新型的颅骨缺损修复材料。

2.1.5 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 聚乳酸-羟基乙酸共聚物因具有无毒及良好的生物活性、生物相容性和力学性能等特性被广泛应用于医药、化学、工业等领域。科研人员通过破坏聚乳酸-羟基乙酸共聚物的酯键使其降解,其降解产物与人体代谢的产物相同。通过调整单体比进而改变聚乳酸-羟基乙酸共聚物的降解时间,这种方法已被广泛应用于生物医学领域。聚乳酸-羟基乙酸共聚物在美国已通过食品药品监督管理局认证,被作为药用辅料正式收入美国药典^[28],但是其降解产物会产生酸,具有引发炎症的潜在危险^[29]。

XU等^[30]制备出的聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架可有效解决颅颌面骨缺损的难题,给颅颌面骨缺损患者带来了希望。张彬等^[31]采用低温沉积3D打印技术制备出聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架,并且将脱细胞软骨细胞外基质与该支架复合来探究其理化特性,结果表明聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架无细胞毒性、理化性能优异,具有广阔的应用空间。

2.1.6 光敏树脂 光敏树脂也称光固化实体材料,主要由光引发剂、齐聚物、反应性稀释剂(活性单体)等组成,其实质是由高分子组成的胶状物质,这些高分子类似篱网一样散乱地互相交联在一起,当光敏树脂受到紫外光照射时其中的光引发剂吸收能量,形成激发态分子,并分解出活性基团,使得高分子发生交联形成聚合物,宏观上则表现为胶质树脂转变成坚固物体。3D打印机中的光源通过逐层扫描的方式使得光敏树脂不断交联,从而堆积成一个三维的实体产品。作为一种优异的3D打印耗材,光敏树脂具有成型精度高、固化时间短等优势,适于制造精密器件的加工。

虽然光敏树脂在3D打印领域的应用已经很普遍,但因材料本身的原因,光敏树脂的性能存在一定的缺陷,例如以光敏树脂为原料打印得到的器件力学性能较低,不能耐受高温,科研人员通过表面改性及掺杂等技术来克服这些缺陷。LU等^[32]将水性聚氨酯作为涂层材料涂在感光树脂表面上制备复合支架,将人脐静脉内皮细胞接种在支架上观察其生长情况,发现该复合支架具有良好的生物相容性。ABBADESSA等^[33]以甲基丙烯酸硫酸软骨素和热敏聚合物为基体制备出水凝胶光敏树脂,将此材料作为3D打印耗材,不仅成功打印出了力学性能良好的样件,而且还可以定向控制其孔隙率。

光敏材料在进行固化的同时放出大量热,会使精度降低、机械受损,快速冷却后存在内应力,使结构发生缺陷;而且树脂成型过程中会发生收缩,导致固化速度慢、强度降低等,如何突破这些难点成为光固化增材制造今后的发展方向。不仅如此,受国外技术垄断的制约,国内无法自主生产高性能的光敏树脂,这更加制约了光固化快速成型技术在国内的发展。光敏树脂的短缺已成为限制国内光固化快速成型技术发展的重要因素,因此光敏树脂国产化显得尤为重要^[34]。

2.2 天然高分子

2.2.1 海藻酸钠 海藻酸盐是从海藻中提取出的一种天然多糖类化合物,具有优异的生物黏附性、良好的生物相容性和其他材料无法比拟的生物降解性,因此海藻酸盐在生物医用领域得到了很大的应用与发展。

动物实验证明,高纯度海藻酸钠具有良好的生物相容性,植入动物体内不会发生免疫排斥反应^[35]。HONG等^[36]采用聚乙二醇和海藻酸钠为原料,采用生物3D打印机制备出聚乙二醇/海藻酸钠水凝胶支架,并且将细胞封装进水凝胶支架内,发现该水凝胶支架弹性性能优异,细胞在支架内部保持较高的活性。MARKSTEDT等^[37]利用纳米纤维素优异的剪切减薄能力和海藻酸钠的快速交联能力,进行活体软组织和细胞的生物3D打印,测试发现纳米纤维素基生物墨水表现出优异的生物活性,具有很高的潜在应用价值。魏坤等^[38]以海藻酸钠、纳米氧化锌和生物活性玻璃为原材料,利用挤出沉积成型技术制备出海藻酸钠/生物活性玻璃支架和海藻酸钠/纳米氧化锌/生物活性玻璃支架,经过高温烧结制备得到纯生物活性玻璃及纳米氧化锌/生物活性玻璃支架,纳米氧化锌/生物活性玻璃支架具有三维互通的孔结构,拥有更高的力学性能以及良好的体外抑菌效果。于海悦等^[39]以明胶、海藻酸钠为原料,利用三维生物打印机制备明胶/海藻酸钠凝胶支架,该支架具有良好的生物相容性,具有促进人牙髓细胞增殖的作用,可用作牙再生支架。

2.2.2 胶原 胶原是人体组织中最主要的构造性蛋白质,也是细胞外基质的重要组成部分,是组成软骨基质的主要成分。胶原分子因其弱抗原性、可降解性、优良生物相容性和仿生功能等在生物医学应用领域得到广泛应用^[40]。以胶原蛋白为原料制备的支架,有利于细胞黏附并对细胞起支持保护作用,但胶原蛋白也具有一些缺点,如:无熔点、变性温度低、不溶于水、黏度高、机械稳定性较低、降解速度快及机械强度不足等,目前主要通过将胶原蛋白与其他材料进行复合来解决这些不足。

韩国AHN团队^[41]利用胶原蛋白冻结成型的特性,采用创新的低温分配器系统和挤出式3D打印成型工艺制备出具有精密空隙的3D胶原蛋白支架,经过皮肤组织的培养发现,该支架形成了与人体皮肤类似的致密性组织结构。阿根廷NOCERA等^[42]采用挤出式3D打印技术,以从牛跟腱来源胶原蛋白为原料,在

pH=7 的环境下制备出胶原支架,发现细胞在该胶原支架上的附着与增殖能力较好。袁清献等^[43]以丝素蛋白和II型胶原为原料,按照一定的质量比进行混合,采用挤出式成型方式制备出复合支架,该支架的孔径较为规则、通透性良好,满足软骨组织工程的相关要求。孙开瑜等^[44]通过正交实验找到最佳填充角度与涂覆浓度,利用3D打印技术制备出个性化的骨支架,通过对其进行力学性能和生物性能测试发现,其抗压性能与人体松质骨相似,生物相容性良好,该支架在3D打印人工骨组织工程领域具有广阔的应用前景。

2.2.3 丝素蛋白 丝素蛋白是一种天然高分子纤维蛋白,具有优异的理化性质。丝素蛋白具有以下几种优点:生物相容性良好、无毒、可生物降解、降解产物无毒副作用、在体内的降解速率缓慢,而且还可以通过改变其结构形态来调节其降解速率。丝素蛋白因其独特的优异性能在生物医用领域展现出了巨大的应用前景,但是纯的丝素蛋白机械性能不足,将丝素蛋白与其他材料进行复合对其进行改性可以提高丝素蛋白的性能。

丁希丽等^[45]以石墨烯、丝素蛋白为原料制备复合支架,然后将大鼠骨髓间充质干细胞接种在该支架上,发现该复合支架可以促进大鼠骨髓间充质干细胞的增殖、分化。李宁宁等^[46]以丝素蛋白和海藻酸钠组成的生物墨水为原料,利用生物3D打印和同轴挤出系统制备出具有高度有序排列的可灌注血管结构,细胞在支架中的生长情况良好,细胞存活率高于95%,可见该复合材料可以用于进一步构建血管化功能组织。

2.2.4 壳聚糖 壳聚糖是一种资源丰富且性能优良的生物材料,无毒性,具有优良生物相容性、生物可降解性,是理想的细胞外基质材料,可促进多种组织细胞的黏附和增殖。壳聚糖本身具有生物活性,可促进血管内皮的生长、角质细胞与成骨细胞的增殖,还具有消炎、抗菌、调节免疫功能等特性。壳聚糖作为生长因子载体和支架材料已被用于皮肤、神经、骨和软骨以及肝脏组织工程中,还可被用作伤口敷料、药物缓释剂、缺损填充物等^[47]。

但是以纯的壳聚糖为原料制备的支架也存在许多的不足,如力学性能不佳、材料表面特异性欠缺等。因此,壳聚糖在骨组织工程中应用时通常采用与其他材料复合来达到所需的性能要求。刘爱红等^[48]制备出高孔隙率的羟基磷灰石/羧甲基壳聚糖多孔复合支架,通过调节两种复合材料的比例可以显著提升复合支架的力学性能。张利等^[49]通过共沉淀法制备了纳米羟基磷灰石/硅酸钙复合材料,发现该复合材料的力学性能优于其中任一一种单组分材料,足以满足承重骨的性能要求。

虽然壳聚糖在自然界中的储量丰富、性能优良且对环境友好,但是其自身的力学性能较差,这使得壳聚糖的应用受到了很大限制。壳聚糖具有较为活泼的自由基团,性质较为活泼,采用化学试剂对其进行改性制备相应的复合材料,使得壳聚糖的应用领域得以进一步扩大。

综合天然高分子与合成高分子两部分的内容不难发现,用于生物组织工程的高分子材料需要满足以下的几点要求:①良好的生物相容性:良好的生物相容性是作为生物组织工程支架材料的前提,材料植入人体后本身及之后的降解产物均要求在生物体内具有良好的生物相容性;②可控降解性:降解性是目下组织支架的基本要求之一,随着细胞的生长分化,支架必须可以自行降解,这样可以降低二次手术风险,为患者减轻痛苦;③力学性能:支架在植入生命体后作为细胞的新陈代谢场所,应当具有一定维持形状的能力,不仅如此,采用3D打印制备的

骨支架密度应与被替换部分相近,并且具有很好的“亲和力”;④自生长性能:自生长性能主要是针对一些婴幼儿的患者,植入物应当具有随着儿童患者生长而生长的能力;⑤良好的灭菌性:组织工程支架制备完成后的最终目的是进行临床操作植入人体,因此需要具备良好的灭菌性。

2.3 3D 打印技术

2.3.1 3D 打印技术的主要类型

熔融沉积成型技术:该技术的原理是将要打印的器件利用计算机软件转换成stl格式的图片,然后将其导入3D打印机中;热熔喷头在计算机的控制下保持在合适的温度范围,并且进行X-Y方向上的移动;供丝系统将原料供给热熔喷头,并且在喷头中被加热挤压出来;然后在计算机软件的控制下涂覆在工作台上,当一层涂覆完成后,工作台下降低一个层厚,开启下一轮的涂覆,如此循环,得到需求的3D打印样件。

熔融沉积成型技术的优点有:成本较低,制造简单;材料的应用范围较广,基本适用于所有热塑性高分子聚合物。该技术的缺点主要有:成型精度低、打印速度慢、不适于大件的制备、层间结合力较低。由于可用于医用级打印的高分子材料较少,这限制了熔融沉积成型技术在生物医学领域的应用。HE等^[50]以聚乙烯醇水凝胶与羊椎骨双相陶瓷为原料,利用熔融沉积成型工艺制备出骨支架,分别对其进行力学性能与生物学实验检测,结果发现该骨支架力学性能优异、生物相容性较好、无毒性。

光固化成型技术:该技术的原理是利用计算机对将要打印的零件进行层层切片处理,特定波长和强度的光在计算机的控制下照射到料槽里的光敏树脂表面,使光敏树脂表面特定区域发生固化,当一层固化完毕后,通过升降台的移动开始固化下一层,如此循环固化,最终形成所需的样件。

光固化成型技术的优势:光固化成型技术出现的时间较早,成熟度高;相比于熔融沉积成型技术,光固化成型技术的加工速度快、缩短了时间;可以加工较为复杂的样件。该技术的劣势:成本较高;软件上手较为困难,不利于新人使用;材料一般为光敏树脂一类的液体,对环境要求较为严格;对于含有陶瓷颗粒的原料进行打印时,光线会发生散射,降低了成型精度。高新勇等^[51]以树脂和磷酸三钙为原料,利用光固化成型技术制备人工骨支架,经过生物实验得出,利用光固化成型技术可以制备出生物活性较高的人工骨支架。这项研究为光固化技术在生物领域的应用提供了参考依据。QIN等^[52]以丙烯酸为基体制备了固含量为40%的陶瓷料浆,采用光固化成型技术成功打印出了牙齿冠桥,经过实验测定发现其力学性能优于人体本身的牙齿。

选择性激光烧结技术:该技术的原理是利用激光器做能源,将粉末通过刮刀铺平在基板上,激光器在计算机的控制下有选择性地对基板上的粉末进行烧结,当一层烧结完成后再对下一层的粉末进行烧结,当该零件加工完毕后,去掉周围残余的粉末则可以得到完整的样件。

选择性激光烧结技术的优势:相比于上述两种成型方式,选择性激光烧结技术不需要多余的支撑;因为是激光控制,所以精度较高,适于打印多孔生物支架;可供选择的材料范围较广。该技术的劣势:原料状态受限,只可以采用粉体。丁冉等^[53]利用选择性激光烧结技术制备的多孔钛合金支架,将小鼠细胞植入该合金支架并观察细胞的增殖分化状态,发现该钛合金支架表现出优异的生物相容性与骨传导性。曾浩等^[54]以环氧树脂和双相磷酸钙为原料,采用选择性激光烧结技术制备出多孔磷酸

钙支架,将小鼠胚胎细胞接种其上观察并进行CCK-8检测,结果表明该多孔磷酸钙支架的生物相容性良好。郭凌云等^[55]采用羟基磷灰石和聚己内酯为原料,采用选择性激光烧结工艺来制备不同材料配比的羟基磷灰石/聚己内酯支架,然后对其进行力学实验和MTT检测,发现羟基磷灰石/聚己内酯支架的细胞毒性较低,力学性能较为优异,满足植入体内的要求。CHUA等^[56]以聚乙烯醇和羟基磷灰石为原料,利用选择性激光烧结技术制备复合支架,然后将其放入模拟人体液中,经过实验发现其生物相容性较好、毒性较低。

2.3.2 3D打印技术在生物医疗领域存在问题

材料种类难题:3D打印技术作为一种新兴的增材制造技术具有诸多优势,但是同时也受到很多因素的制约,其中之一就是材料的种类。目前可供用于3D打印的材料主要有塑料、树脂及少部分的金属粉末,尤其在生物医疗领域,可供选择的材料种类更加稀少;3D打印技术的成本较高,目前用于生物医疗领域打印的材料主要依赖进口,而国外的垄断使得打印成本居高不下,从而更加地抑制3D打印技术的发展。为了有效解决这一问题,国家和地方政府应当在经济上加大对增材制造领域的投入,高校和一些科研院所应当充分利用自身的资源优势,建立系统的增材制造体系。

仿生难题:目前3D打印技术的发展还不够完善,只能加工结构简单的组织,对于结构与生理功能复杂的器官或者组织还难以打印。对于功能复杂的器官和组织,如何实现不同的组织之间、组织与神经、细胞与基质之间的信息交流及营养物质的输送是目前亟待解决的问题。不仅如此,当组织器官打印成功后,细胞分化成不同的组织需要一定的周期,在此周期中如何实现组织与器官之间营养物质供应及新陈代谢物质的排出是一大难题。

模块化难题:目前3D打印技术仅适用于打印结构简单的器官和组织,对于结构较为复杂的器官会使得打印时间延长,从而导致细胞存活率的降低。因此,必须对细胞存活率、打印时间及打印的分辨率综合考虑,对复杂器官进行模块化处理,形成统一的标准。

自生长难题:目前利用3D打印技术制备的组织器官无法实现随生命体的生长而生长这一目标,这就限制了其在婴幼儿患者中的使用。有研究显示,当儿童的身高与身体器官随着年龄增长而长大时,植入体的不变性会影响儿童患者的进一步成长,更有甚者会导致移植的失败。

3 总结与展望 Summary and prospects

该文主要从前沿背景、高分子材料(天然高分子和合成高分子)与3D打印技术在生物骨骼与支架的最新应用进展等几个方面来完成综述。近年来随着3D打印技术的发展,应用领域不断增多,作为3D打印技术的基础,打印材料的发展成了影响应用领域的重要因素。高分子材料作为3D打印材料之一具有很多优异的性质:抗腐蚀性与耐高温性较好、可塑性强、加工性好、尺寸精度优等,这成为高分子材料在3D打印领域应用广泛的原因。但是,以高分子材料作为3D打印生物骨组织的原料时会存在以下问题:①单一组分的高分子材料制备的生物骨骼与支架的力学性能往往较低,难以满足骨骼承载人体重量的需要;②如何将特定的骨组织细胞排列在一个高分子三维结构中,从而制备出满足人体需求的生物骨骼与支架;③3D打印设备的精度还存在一定缺陷,在打印过程中会出现卷曲等现象;④高分子

材料的成本较高。

相比于单一的高分子材料,复合材料具有极大的优势,不仅可以保存单一组分材料的优良性能,而且可以通过各种材料的优势性能互补,达到单一材料无法满足的要求:①可设计性:复合材料可以根据人们的需求进行个性化设计,调节各项性能来满足人们的需求;②强度与韧性较好:复合材料通过多种材料复合的方式有效解决单一高分子材料力学性能不佳的难题;③可控降解性:相比于单一的高分子材料,复合材料通过调节组分配比的方式来改变组织支架的生物降解速率,制备出降解速率与人体骨骼生长速率一致的材料,从而满足临床要求;④良好的生物稳定性:复合材料具有良好的生物稳定性,不会受到体液的侵蚀而产生有害的物质。由此可知,单一组分材料的应用并不是主流方向,多种不同材料的复合会是未来的发展大趋势。科研人员通过将高分子与无机复合、高分子与高分子复合、高分子与金属复合的方式来改善使用单一材料存在的问题。

不仅如此,由于生物骨骼与支架结构的功能复杂多样性、骨细胞与生物材料的特殊性,多学科交叉与多喷头3D打印设备的应用必将成为未来发展的趋势,同时也是3D打印骨组织的关键所在。在开发更兼容的打印设备的同时,打印材料的研发也很重要,研发性能更加优异的打印材料,突破材料黏结技术的瓶颈,降低材料的成本是现在的研究热点。未来一个重要的发展方向是利用仿生学通过仿生、负载生物活性因子来改善高分子材料的生物学性能,以及复合其他材料,开发出更加梯度化、降解速度可控的复合材料及规范化的3D打印骨支架的材料标准和工艺规范,相信随着打印材料种类的进一步开发、打印设备及工艺的完善,3D打印在医学领域的应用必将发生革命性的进步。

作者贡献:王阮彬负责综述构思设计、文献收集、文章写作、分析总结;程丽乾负责项目指导、文章修改校对,陈凯参与项目指导。全体作者都阅读并同意最终的文本。

经费支持:该文章接受了“国家自然科学基金青年基金(51602345)、清华大学新型陶瓷与精细工艺国家重点实验室开放课题(KFZD201901, KF201910)、中国矿业大学(北京)越崎青年学者项目(2019QN12)及中国矿业大学(北京)煤炭资源与安全开采国家重点实验室开放课题(SKLCRSM19KFA13)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究与文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南:该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)

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

- [1] 编辑部.到2023年,全球工业3D打印市场总值将达56.6亿美元[J].粉末冶金工业,2018,28(2):77-81.
- [2] 冷洋,许苗军,李斌.3D打印高分子材料的研究进展[J].化工新型材料,2017,45(12):198-201.
- [3] 唐林川.3D打印高分子材料的研究进展[J].当代化工研究,2016(8):102-103.
- [4] 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状[J].中国组织工程研究,2020,24(10):1622-1628.

- [5] 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]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [6] WILLIAM RW, PELLETIER MH, BERTOLLO N, et al. Does PEEK/HA Enhance Bone Formation Compared With PEEK in a Sheep Cervical Fusion Model. *Clin Orthop Relat R*. 2016;474(11):2364-2372.
- [7] 郑延延, 刘吕花, 韩崇涛, 等. 聚醚醚酮 / 碳纳米管 / 生物活性玻璃复合材料的成骨细胞相容性研究 [J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(4):484-487.
- [8] MOHIT S, JAYASHREE B, EDITH M, et al. Strengthening of CF/PEEK interface to improve the tribological performance in low amplitude oscillating wear mode. *Wear*. 2013;301(1):735-739.
- [9] 冯惺, 隋国鑫, 杨锐. PEEK-HA-CF 复合材料的力学性能和体外生物活性 [J]. *材料研究学报*, 2008, 22(1):18-25.
- [10] WU XM, LIU XC, WEI J, et al. Nano-TiO₂/PEEK bioactive composite as a bone substitute material: in vitro and in vivo studies. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1215-1225.
- [11] KUO MC, TSAI CM, HUANG JC, et al. PEEK composites reinforced by nano-sized SiO₂ and Al₂O₃ particulates. *Mater Chem Phys*. 2005; 90(1):185-195.
- [12] 孙阳, 袁峰. 骨修复 3D 打印支架材料的研究进展 [J]. *江苏医药*, 2020, 46(1):87-91.
- [13] ZHANG X, LI YB, ZUO Y, et al. Morphology hydrogen-bonding and crystallinity of nano-hydroxyapatite/polyamide 66 biocomposites. *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf*. 2007;38(3):843-848.
- [14] HU BW, WANG LN, SONG YM, et al. A comparison of long-term outcomes of nanohydroxyapatite/polyamide-66 cage and titanium mesh cage in anterior cervical corpectomy and fusion: A clinical follow-up study of least 8 years. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;10(176):25-29.
- [15] HU BW, YANG X, HU YJ, et al. The n-HA/PA66 Cage Versus the PEEK Cage in Anterior Cervical Fusion with Single-Level Discectomy During 7 Years of Follow-Up. *World Neurosurg*. 2019;123:e678-e684.
- [16] 葛阳, 韩露, 冯蓓. 软骨细胞膜片复合 3D 打印内支撑构建管状软骨的初步研究 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2015, 11(4):225-228, 233.
- [17] 董丽莉, 顾海, 雷文, 等. 豌豆秸秆粉增强聚乳酸基 3D 打印材料性能 [J]. *塑料*, 2019, 48(6):42-45.
- [18] 陈卫, 汪艳, 傅轶. 用于 3D 打印的改性聚乳酸丝材的制备与研究 [J]. *工程塑料应用*, 2015, 43(8):21-24.
- [19] ZHANG S, MA BJ, LIU F, et al. Poly(lactic Acid Nanopillar Array-Driven Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells Determined by Pillar Diameter. *Nano Lett*. 2018;18(4):2243-2253.
- [20] BEHNAZ BF, SAEID V, MOUSA K, et al. Zinc silicate mineral-coated scaffold improved in vitro osteogenic differentiation of equine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Res Vet Sci*. 2019;124:444-451.
- [21] KARIMI Z, SEYEDJAFARI E, MAHDAVI FS, et al. Baghdadite nanoparticle-coated poly L-lactic acid (PLLA) ceramics scaffold improved osteogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A*. 2019;107(6):1284-1293.
- [22] 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.
- [23] CAVO M, SCAGLIONE S. Scaffold microstructure effects on functional and mechanical performance: Integration of theoretical and experimental approaches for bone tissue engineering applications. *Mat Sci Eng C-Bio S*. 2016;68:872-879.
- [24] 张国权, 王宇, 周栋, 等. 聚己内酯 / 聚三亚甲基碳酸酯静电纺丝支架材料的制备与组织相容性研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(3):251-257.
- [25] ZEIN I, HUTMACHER DW, TAN KC, et al. Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials*. 2002;23(4):1169-1185.
- [26] 黄世兴, 雷东, 杨骐, 等. 3D 打印聚己内酯多级管道支架促进梗死后心肌修复 [J]. *国际心血管病杂志*, 2019, 46(5):292-296.
- [27] 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.
- [28] 张敏波, 彭齐峰, 马亚萍, 等. 3D 打印微小颗粒骨 / 聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架材料的物理性能及其生物相容性 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(14):2215-2222.
- [29] 张一迪. 低温 3D 打印可降解支架材料制备与生物活性评价 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [30] XU H, HAN D, DONG JS, et al. Rapid prototyped PGA/PLA scaffolds in the reconstruction of mandibular condyle bone defects. *Int J Med Robot*. 2010;6(1):66-72.
- [31] 张彬, 沈师, 鲜海, 等. 3D 打印制备 PLGA/ 脱细胞软骨细胞外基质支架材料及其理化特性研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(8):1011-1018.
- [32] LU ZY, XIA J, XIAO Z, et al. Correction: Improvement of cytocompatibility of 3D-printing resins for endothelial cell adhesion. *RSC Adv*. 2016; 6(109):107293-107293.
- [33] ABBADESSA A, BLOKZIJL MM, MOUSER VHM, et al. A thermo-responsive and photo-polymerizable chondroitin sulfate-based hydrogel for 3D printing applications. *Carbohydr Polym*. 2016;149:163-174.
- [34] 丁云雨. 3D 打印用光敏树脂的制备及膨胀单体改性光敏树脂 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2015.
- [35] 高雪玲. 形貌可控纳米羟基磷灰石 / 海藻酸钠复合材料的 3D 打印研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2017.
- [36] HONG S, DALTON S, CHAN HF, et al. 3D Printing of Highly Stretchable and Tough Hydrogels into Complex, Cellularized Structures. *Adv Mater*. 2015;27(27):4035-4040.
- [37] 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.
- [38] 魏坤, 辛勇, 艾凡荣. 海藻酸钠 / 纳米氧化锌 / 生物活性玻璃多孔支架的制备与表征 [J]. *硅酸盐通报*, 2019, 38(11):3573-3579.
- [39] 于海悦, 麻丹丹, 吴补领. 3D 打印明胶海藻酸钠凝胶支架对人牙髓细胞的黏附与增殖作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(5):668-672.
- [40] 冯荣欣, 但年华. 3D 打印技术在胶原基医用生物材料制备方面的应用 [J]. *西部皮革*, 2019, 41(11):35-37+47.
- [41] AHN SH, YOON H, KIM GH, et al. Designed three-dimensional collagen scaffolds for skin tissue regeneration. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009; 5(11):813-820.
- [42] NOCERA AD, COMIN R, SALVATIERRA NA, et al. Development of 3D printed fibrillar collagen scaffold for tissue engineering. *Biomed Microdevices*. 2018;20(2):20-26.
- [43] 袁清献, 高丽兰, 李瑞欣, 等. 3D 打印丝素蛋白-II 型胶原软骨支架 [J]. *山东大学学报 (理学版)*, 2018, 53(3):82-87.
- [44] 孙开瑜, 徐铭恩, 周永勇. 基于 3D 打印的 I 型胶原涂层 β-TCP 骨组织工程支架研究 [J]. *中国生物医学工程学报*, 2018, 37(3):335-343.
- [45] 丁希丽, 黄艳, 刘海峰, 等. 石墨烯 / 丝素蛋白 3D 复合支架在骨再生方面的应用研究 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(S1):68-69.
- [46] 李宁宁, 徐铭恩, 索海瑞. 同轴打印双交联海藻酸钠 / 丝素蛋白血管网络支架 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(18):2865-2870.
- [47] 五味子, 唐昭. 壳聚糖支架材料在骨组织工程中的应用 [J]. *医学综述*, 2008(16):2424-2426.
- [48] 刘爱红, 孙康宁, 赵冬梅, 等. 纳米羟基磷灰石 / 羧甲基壳聚糖多孔生物复合材料的制备与性能研究 [J]. *人工晶体学报*, 2007, 36(2): 276-280, 284.
- [49] 张利, 李玉宝, 魏杰, 等. 纳米羟基磷灰石 / 壳聚糖复合骨修复材料的共沉淀法制备及其性能表征 [J]. *功能材料*, 2005, 36(3):441-444.
- [50] HE HY, ZHANG JY, MI Y, et al. Rapid prototyping for tissue-engineered bone scaffold by 3D printing and biocompatibility study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(30):11777-11785.
- [51] 高新勇, 李涤尘. 基于 CAD 和 SL 的人工骨微管支架的制备研究 [J]. *机电产品开发与创新*, 2006(2):5-8.
- [52] QIN L, WU XQ, LI DC, et al. Accurate printing of a zirconia molar crown bridge using three-part auxiliary supports and ceramic mask projection stereolithography. *Ceram Int*. 2019;10(15):18814-18822.
- [53] 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研究 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(19):1499-1502.
- [54] 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]. *口腔医学杂志*, 2018, 34(2): 165-168.
- [55] 郭凌云, 袁建兵, 夏琰, 等. 选择性激光烧结技术构建 HA/PCL 骨组织工程支架的研究 [J]. *口腔材料器械杂志*, 2015, 24(2):64-68, 87.
- [56] CHUA CK, LEONG KF, TAN KH, et al. Development of tissue scaffolds using selective laser sintering of poly(vinyl alcohol)/hydroxyapatite biocomposite for craniofacial and joint defects. *J MATER SCI-MATER M*. 2004;10(15):1113-1121.