

3D 打印技术在唇腭裂精准与个性化治疗中的应用

蒋海芳^{1,2}, 刘融³, 胡鹏^{1,2}, 陈伟^{1,2}, 魏在荣^{1,2}, 杨成兰^{1,2}, 聂开瑜^{1,2}<https://doi.org/10.12307/2023.022>

投稿日期: 2021-11-11

采用日期: 2022-01-20

修回日期: 2022-03-01

在线日期: 2022-03-12

中图分类号:

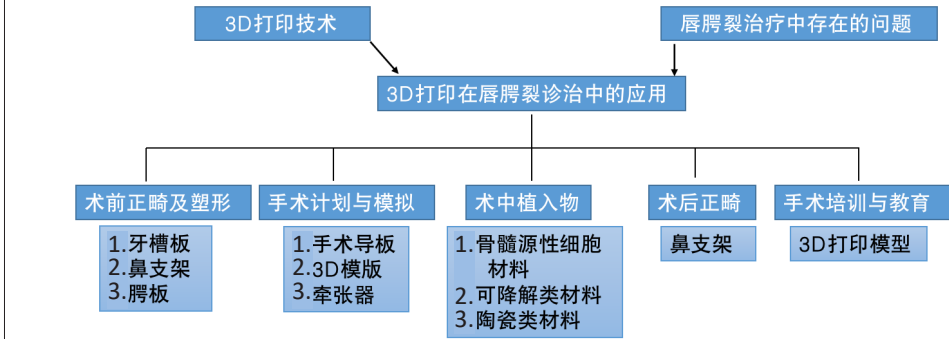
R459.9; R318; R782

文章编号:

2095-4344(2023)03-00413-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 3D 打印技术在唇腭裂精准与个性化治疗上的应用



文题释义:

3D打印技术: 作为一项新兴技术, 3D打印技术目前已经广泛应用于整形外科临床。主要以三维建模, 利用计算机辅助设计, 以离散堆积/黏合成型技术为原理, 打印出1:1的解剖结构实物模型。

个性化治疗: 以目前医疗技术发展状况为背景, 运用3D打印技术打印实物模型进行诊断和术前规划, 为患者量身设计个性化治疗方案, 以达到临床治疗效果的一门新型定制医疗技术。

摘要

背景: 3D打印技术的临床应用为唇腭裂精准化、个性化治疗提供了有效的辅助手段。

目的: 归纳3D打印在唇腭裂诊治中的应用现状, 展望3D打印技术在唇腭裂精准与个性化治疗上的应用前景。

方法: 通过计算机检索中国知网、万方和PubMed数据库, 以“唇裂、腭裂、唇腭裂、3D打印”为中文检索词, 以“Cleft Lip, Cleft Palate, Printing, Three-Dimensional”为英文检索词, 共检索出约77篇相关文献。根据纳入和排除标准, 最终纳入68篇文献进行汇总、归纳, 具体包括唇腭裂的分类、治疗、3D打印技术应用现状等相关内容。

结果与结论: ①在术前(后)正畸及塑形中, 3D打印提供了个性化矫治器, 且随着生物活性剂的加入, 还出现了多种矫治器制造的新策略, 包括使用新型材料和药物涂层, 使得3D打印矫治器能具有抑菌性作用, 提升了治疗效果, 但目前矫治器材料强度、硬度以及长期有效性均有待进一步探索。②在手术计划与模拟环节中, 引入3D打印导板和计算机辅助虚拟手术系统, 用来规划手术指南, 帮助了术者更精准地进行手术操作, 降低了手术难度, 然而其主要针对骨性组织的辅助治疗, 在唇腭裂软组织方面的辅助作用较弱。③在术中植入物环节中, 个性化组织工程结构的生物材料因拥有良好的骨传导、骨再生性, 且贴合患者骨组织的三维空间结构, 是用于唇腭裂患者骨性裂隙植入修复的研究热点材料, 但其在治疗过程中的生物相容性、安全性还未进行深入研究。④在手术培训与教育方面, 3D打印解剖模型能帮助医学工作者更好地学习唇腭裂相关理论知识及手术技巧, 同时可以作为医患沟通的良好工具。⑤因此, 利用3D打印技术, 配合计算机辅助虚拟手术系统以及个性化组织工程结构的生物材料来治疗唇腭裂, 可促进唇腭裂由经验治疗向个性化及精准化治疗的转变, 达到唇腭裂治疗效果。

关键词: 唇裂; 腭裂; 唇腭裂; 3D打印; 生物材料; 骨组织; 正畸; 塑形; 精准化治疗

Application of 3D printing technology in the precise and personalized treatment of cleft lip and palate

Jiang Haifang^{1,2}, Liu Rong³, Hu Peng^{1,2}, Chen Wei^{1,2}, Wei Zairong^{1,2}, Yang Chenglan^{1,2}, Nie Kaiyu^{1,2}

¹Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ²Collaborative Innovation Center of Tissue Injury Repair and Regenerative Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; ³Institute of Medical Innovation and Transformation, Puren Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, Hubei Province, China

Jiang Haifang, Master candidate, Physician, Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Collaborative Innovation Center of Tissue Injury Repair and Regenerative Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Corresponding author: Nie Kaiyu, Master, Chief physician, Professor, Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China; Collaborative Innovation Center of Tissue Injury Repair and Regenerative Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

¹遵义医科大学附属医院烧伤整形外科, 贵州省遵义市 563000; ²组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心, 遵义医科大学, 贵州省遵义市 563000; ³武汉科技大学附属普仁医院医学创新与转化研究所, 湖北省武汉市 430081

第一作者: 蒋海芳, 女, 1994年生, 湖南省郴州市人, 汉族, 遵义医科大学在读硕士, 医师, 主要从事唇腭裂的研究以及面部整形美容研究。

通讯作者: 聂开瑜, 硕士, 主任医师, 教授, 遵义医科大学附属医院烧伤整形外科, 组织损伤修复与再生医学省部共建协同创新中心, 遵义医科大学, 贵州省遵义市 563000

<https://orcid.org/0000-0002-7241-470X> (蒋海芳); <https://orcid.org/0000-0003-1947-3652> (聂开瑜)

基金资助: 湖北省自然科学基金委员会一般面上项目(2020CFB548), 项目负责人: 刘融; 2021年度职业危害识别与控制湖北省

重点实验开放基金项目(OHIC2021G06), 项目负责人: 刘融; 武汉市卫生健康委医学科研项目(WZ20C29), 项目负责人: 刘融

引用本文: 蒋海芳, 刘融, 胡鹏, 陈伟, 魏在荣, 杨成兰, 聂开瑜. 3D打印技术在唇腭裂精准与个性化治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(3):413-419.



Abstract

BACKGROUND: The clinical application of 3D printing technology provides an effective auxiliary means for precise and personalized treatment of cleft lip and palate.

OBJECTIVE: To summarize the application status of 3D printing in the diagnosis and treatment of cleft lip and palate, and look forward to the application prospect of 3D printing technology in the precise and personalized treatment of cleft lip and palate.

METHODS: CNKI, Wanfang and PubMed databases were searched by computer, with "cleft lip, cleft palate, cleft lip and palate, 3D Printing" as Chinese retrieval terms, and "cleft lip, cleft palate, printing, three-dimensional" as English retrieval terms. A total of 77 relevant articles were retrieved, and 68 articles were finally included for summary and induction according to inclusion and exclusion criteria, including the classification, treatment and application status of 3D printing technology of cleft lip and palate.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) In the preoperative (postoperative) orthodontic and shaping, 3D printing offers personalized treatments. With the increase of bioactivator, a variety of correctional implement new strategy of manufacturing appeared, including the use of new materials and coatings, so that 3D printing and correcting device has bacteriostatic action, which enhances the treatment effect. However, the strength, hardness and long-term effectiveness of orthodontic materials need to be further explored. (2) In the process of surgical planning and simulation, 3D printed guide and computer-aided virtual surgery system were introduced to plan surgical guidelines, which helped the surgeon to perform surgical operations more accurately and reduced the difficulty of surgery. However, the auxiliary treatment mainly targeted at bone tissue and played a weak role in the soft tissue of cleft lip and palate. (3) In the art of the implants, biological materials with personalized tissue engineering structure are hot research materials for implantation and repair of bony fissures in patients with cleft lip and palate due to good bone guide, bone regeneration, and the three-dimensional space structure that fits the bone tissue. However, its biocompatibility and safety in the treatment process are not in-depth study. (4) In terms of surgical training and education, 3D printed anatomical models can help medical workers better learn the theoretical knowledge and surgical skills related to cleft lip and palate, and they can also serve as a good tool for doctor-patient communication. (5) Therefore, 3D printing technology, computer-aided virtual surgery system, and personalized biological materials with tissue engineering structure for treatment of cleft lip and palate can promote the transformation from experience treatment to personalized and precise treatment of cleft lip and palate, and achieve the treatment effect of cleft lip and palate.

Key words: cleft lip; cleft palate; cleft lip and palate; 3D printing; biomaterials; bone tissue; orthodontics; shaping; precise therapy

Funding: General Project of Natural Science Foundation of Hubei Province, No. 2020CFB548 (to LR); Hubei Provincial Key Experiment Open Fund Project for Occupational Hazard Identification and Control in 2021, No. OHIC2021G06 (to LR); Medical Research Project of Wuhan Municipal Health Commission, No. WZ20C29 (to LR)

How to cite this article: JIANG HF, LIU R, HU P, CHEN W, WEI ZR, YANG CL, NIE KY. Application of 3D printing technology in the precise and personalized treatment of cleft lip and palate. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(3):413-419.

0 引言 Introduction

唇腭裂是口腔颌面部最常见的先天发育性畸形,人群中总体发病率约为每1 000例活产婴儿中有1.5例(全球每年约新增220 000例)^[1-2],2018年的流行病学学数据显示,在中国(不包括港、澳、台地区),每1 000例活产婴儿中约有1.76例^[3]。虽然目前产前诊断与产前筛查技术不断普及与完善,但是近年来唇腭裂发病率也仍未见明显降低趋势^[2-5],鉴于目前中国的人口基数,中国每年新出生婴儿基数仍较大,且伴随着经济的发展和健康观念的普及,更多的患儿可以做到及早就医、早期治疗,因此为临床上唇腭裂的治疗提出了新的更高的要求。

唇腭裂治疗的首要目的是恢复唇部形态及解剖功能,临床中对唇腭裂的治疗主要采用手术治疗及正畸治疗^[6]。大部分唇腭裂患者因其内、外部解剖结构均存在缺陷异常,导致外形上具有静态面部的不对称,以及运动后呈现的面部扭曲。目前临床上主要依据术者自身经验以及辅助二维影像对唇腭裂作出诊断并制定手术方案,这存在一定的不足,一方面难以准确了解病变及周围组织的解剖构造,提升了手术难度;其次,由于唇裂患者畸形个体性差异大,且影响颜面部外观,导致现有的各手术方法难以习得掌握且未规范统一^[7];再次,由于唇腭裂患者多为幼儿,生长发育快速,传统术后正畸操作繁琐复杂,医从性低。这一系列因素都影响着患者的治疗效果。3D打印技术在临床上的应用很大程度弥补了这些不足。3D打印技术诞生于1984年,主要以三维建模、利用计算机辅助设计、以离散堆积/黏合成型技术为原理,打印出1:1的解剖结构实物模型^[8]。

目前3D打印技术在唇腭裂诊疗中已开始初步应用,首先在可视化角度上更加清晰,在直视下对唇部裂隙肌肉、腭裂骨性结构进行分析,针对裂隙部位的诊断分型更加精准。其次,3D打印为精确模拟手术方案、制定个性化手术方案提供依据^[9-10]。此外,还可以根据患者自身情况,打印个性化植入物与塑形模具,更好地实现解剖复位,减少术后并发症。相比传统诊疗方法,3D打印技术的应用在术前评估、术前准备、手术时间、术中失血量、术中对软组织损伤、解剖复位效果上有明显优势,对手术培训、医患教育有明确的指导意义^[11]。理论上,3D打印

技术的应用从传统的经验化手术,上升为个性化、数字化、精确化手术治疗。3D打印技术作为一项新兴技术,目前在唇腭裂治疗上已得到初步应用^[12-39],其巨大潜力还有待于进一步挖掘,其研究时间轴见图1。



图1 | 近年来3D打印技术在唇腭裂诊疗中的应用研究时间轴^[12-39]

文章通过查阅相关文献，系统的从术前正畸及塑形、手术计划与模拟、术中辅助、术后的正畸治疗、手术培训与教育总结出 3D 打印技术目前在唇腭裂诊治中的使用现状，同时对未来诊疗的发展趋势进行展望。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

- 1.1.1 检索人及检索时间 第一、四、六作者在 2021 年 11 月进行检索。
- 1.1.2 检索文献时限 文献时间范围为 2005 年 4 月至 2021 年 11 月。
- 1.1.3 检索数据库 中国知网、万方和 PubMed 数据库。
- 1.1.4 检索词 包括英文及中文检索词、检索词的逻辑组配等，以“唇裂、腭裂、唇腭裂、3D 打印”为中文检索词检索，以“Cleft Lip, Cleft Palate, Printing, Three-Dimensional”为英文检索词检索。
- 1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、经验交流和病例报告。
- 1.1.6 手工检索情况 无。
- 1.1.7 检索策略 中英文数据库检索策略，见图 2。

PubMed 数据库	中国知网数据库
#1 Cleft Lip* [Title/Abstract]	#1 唇裂
#2 Lips, Cleft [Title/Abstract]	#2 腭裂
#3 Harelip* [Title/Abstract]	#3 唇腭裂
#4 #1 OR #2 OR #3	#4 3D 打印
#4 Cleft Palate* [Title/Abstract]	#5 1 in 摘要
#5 Palate*, Cleft [Title/Abstract]	#6 2 in 摘要
#6 Cleft Palate, Isolated [Title/Abstract]	#7 3 in 摘要
#7 #4 OR #5 OR #6	#8 4 in 摘要
#8 Printing*, Three-Dimensional [Title/Abstract]	#9 #1 OR #2 OR #3
#9 Printing, Three Dimensional [Title/Abstract]	#10 8 AND #9
#10 Three-Dimensional Printing* [Title/Abstract]	#11 #1 in 篇名
#11 Three Dimensional Printing [Title/Abstract]	#12 #2 in 篇名
#12 3-Dimensional Printing* [Title/Abstract]	#13 #3 in 篇名
#13 3 Dimensional Printing [Title/Abstract]	#14 #4 in 篇名
#14 Printing*, 3-Dimensional [Title/Abstract]	#15 #11 OR #12 OR #13
#15 3-D Printing* [Title/Abstract]	#16 #14 AND #15
#16 3 D Printing [Title/Abstract]	#17 #10 AND #16
#17 Printing*, 3-D [Title/Abstract]	
#18 3D Printing* [Title/Abstract]	
#19 Printing*, 3D [Title/Abstract]	
#20 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR	
#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	
#21 #4 OR #7 AND #20	

图 2 | 中英文数据库检索策略图

- 1.1.8 检索文献量 初步检索共 77 篇文献，其中英文 66 篇，中文 11 篇。
- 1.2 入组标准
 - 1.2.1 纳入标准 ①唇腭裂的分类、测量分析、手术治疗；② 3D 打印技术应用现状和展望；③关于 3D 打印生物材料的相关文献。
 - 1.2.2 排除标准 ①与研究内容无关的文章；②重复的文献；③研究参考价值较低的文献。
- 1.3 数据提取及文献质量评价 共检索到相关文献 77 篇，排除与研究目的重复与文献论点缺乏或无关的文献，最终符合纳入标准有中英文文献 68 篇，另由于文章需要，另外纳入 9 篇相关文献，见图 3。

2 结果 Results

2.1 3D 打印技术与唇腭裂 3D 打印技术诞生于 1988 年^[40]，因其具有快速成型、精准以及个体化等优势，其被迅速运用于医学领域。自 1992 年 STOKER 等^[41]首次将该技术引入整形外科，经过相关文献检索，3D 打印技术最早于 2006 年运用于唇腭裂

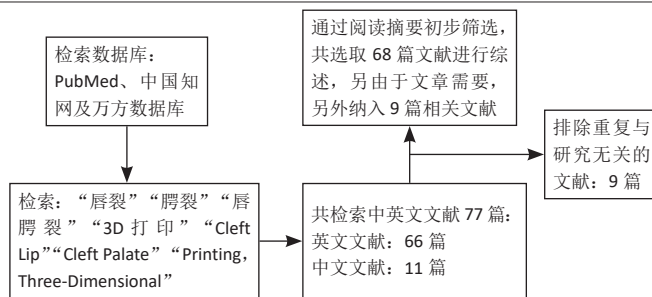


图 3 | 文献筛选流程图

的精准测量上。与此同时，2006 年，MIRONOV 等^[42]首次系统介绍生物打印这一概念，直至 2017 年，HIXON 等^[18]开始利用 3D 生物打印制作唇腭裂植入骨。目前 3D 打印技术开始广泛运用于唇腭裂治疗，其已涵盖了教育、术前设计、矫正塑形、手术模拟以及生物植入物各个方面。

2.2 3D 打印在唇腭裂术前正畸及塑形中的应用 唇腭裂患者大部分存在鼻子、嘴唇和上颌弓扭曲严重和不对称的问题，单纯的手术治疗无法拥有理想的治疗效果。由此，1950 年时 MCNEIL^[43]提出术前正畸作为唇腭裂的一种辅助治疗手段。随着研究深入方法改进，1993 年，GRAYSON^[44]首次提出术前鼻牙槽术前矫治器，它是由腭板、牙槽板以及附上的鼻支架组成。作为一种广泛使用的术前正畸方法，鼻牙槽成型术有着能让狭窄齿槽及腭部裂隙，恢复正常牙弓，延长鼻小柱，改善鼻部形态，并允许在最小张力下进行手术修复等优点。值得一提的是，传统鼻牙槽矫治器存在一些缺陷与不足。近年来随着计算机辅助技术的发展，3D 打印的出现解决了传统矫治器存在的问题，还结合不同材料进行制作矫治器，提升了综合治疗效果^[16, 24, 26, 29, 33-34, 35-36, 45-48]，见表 1。

在矫正效果上，传统的鼻支架与口内成形板之间的相互作用，使得矫正有效性及准确性降低。因此，EL-ASHMAWI 等^[39]首次将传统 Grayson 方法和计算机辅助鼻牙槽矫正方法用于 30 例患者进行效果比较，随访发现计算机辅助设计 3D 打印矫治器相对传统矫治器使间隙减少了 1.99 mm，总随访时间减少了 43%。

在制造方法上，传统方法取印模期间的医源性呼吸困难、印模后炎症变化到口内成型板存在滑脱风险，严重引起窒息。3D 打印制造方法见图 4。

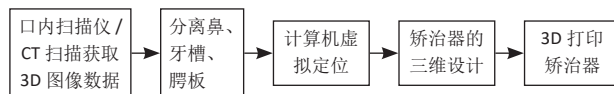


图 4 | 3D 打印制造矫治器方法

随着数字化技术的不断进步，鼻牙槽矫治器还不断创新结合各类新型工具方法，如计算机辅助方法、半自动算法和全数字化工作流程等。2019 年，ZHENG 等^[29]设计了一种分体式鼻牙槽矫治器，其将成型板和鼻矫治器分开，有效矫正了增厚的鼻翼，减少了裂隙，改善了上颌弓以及鼻的形态。2020 年，EL-GHAFOUR 等^[33]提出计算机辅助 3D 打印鼻牙槽骨矫治器，其数字可视化操作，能准确反映小儿裂区的解剖结构，为患者提供更加准确性和灵活性的设备。同年，SCHIEBL 等^[34]基于半自动算法对 24 例双侧唇腭裂患儿进行矫治器制作，随访结果表明不仅提高治疗效果，还避免了矫治器脱离上颌骨，减少了溃疡、呼吸困难等并发症。伴随着数字化技术的不断发展，在以上基础上，GONG 等^[37]开发了一套全数字化工作流程，用于个性化设计和制造连续系列的定制鼻牙槽骨成型器械。6 个月后随访患者牙槽裂隙减小，牙弓形态正常对齐，鼻部形态明显改善。

表 1 | 3D 打印技术运用于制作唇腭裂矫治器的现状

第一作者	发表年份	术前 / 材料	模型	结果指标	研究成果及意义
SHEN ^[16]	2015	术前 硬质和软性丙烯酸树脂的组合	鼻牙槽骨矫治器	裂隙大小	通过使用三维技术预制多套鼻肺泡矫治器具，牙槽裂隙宽度减小了 60%，治疗时间较传统方法减少了 50%
BOYER ^[24]	2018	术后 聚乳酸	个性化生物活性鼻支架	抑菌性	3D 打印术后双侧鼻腔支架具有高水平的轮廓复制，抗生素涂层能够抑制细菌生长。结果表明，此类生物活性 3D 打印在个性化给药系统和医疗设备中具有潜在的应用前景
GRILL ^[46]	2018	术前 丙烯酸树脂	鼻牙槽骨矫治器	生产时间	比较了传统的数字设计板和半自动生成口腔内成型板两种方法。半自动生成法能快速生产一系列模板并可自主设计临床上可带来更广泛的应用
LUO ^[26]	2019	术后 硅橡胶	鼻支架	贴合度	在唇裂手术后的患者体内放置 3D 打印鼻支架。他们实现了个性化的调整和良好的吻合，从鼻腔滑落的概率很低
ZHENG ^[29]	2019	术前 丙烯酸树脂	鼻牙槽骨矫治器	裂隙大小	设计了一种分体式 3D 打印鼻牙槽骨矫治器。通过矫正增厚的鼻翼，减少了裂隙，改善了弓状形态，使唇段近似，并明显改善了的形态
AHMED ^[45]	2019	术前 丙烯酸树脂	鼻牙槽骨矫治器	测试工作流程	3D 打印和计算机辅助软件的使用提高了鼻牙槽骨矫治器设计的准确性、速度和成本效益
GONG ^[37]	2020	术前 生物相容性材料 MED610	牙槽矫治器	裂隙大小 就诊时间 器械精度	开发了一套全数字化工作流程。随访患者牙槽裂隙减小，牙弓形态正常对齐，小柱长度延长，裂侧鼻尖软骨抬高
BOUS ^[35]	2020	术前 耐高温聚乳酸	鼻牙槽骨矫治器	就诊时间 随访次数	使用数字工作流程和 3D 打印鼻牙槽骨矫治器，患者单次就诊时间减少 20-30 min，总就诊次数减少一半
BATRA ^[36]	2020	术前 不透明树脂 MED620	牙槽骨成型定位仪板与鼻提升器	裂隙大小	使用一系列清晰的牙槽骨成型定位仪板与鼻提升器一起用于鼻成型。牙槽骨裂隙呈线状、横状、矢状缩小，鼻小柱长度增加
EL-GHAFOUR ^[38]	2020	术前 光固化丙烯酸树脂	鼻牙槽骨矫治器	裂隙大小 牙弓对称性	介绍了一种简单的版本的鼻牙槽骨矫治器，能有效地提升单侧完全性唇腭裂患者上颌骨 2 个节段，减小裂隙，改善牙弓对称性
SCHIEBL ^[34]	2020	术前 未描述	鼻牙槽骨矫治器	矫治器贴合度	提出了一种自动生成双侧唇腭裂 (BCLP) 新生儿患者个体 NAM 装置的算法，可打印系列的鼻牙槽骨矫治器设备设计
LEBERFINGER ^[47]	2021	术前 丙烯酸	腭夹板	贴合度 生产时间	与海藻酸盐印模相比，计算机辅助口腔内夹板更贴合患者，印模时间减少了 10 倍以上，总生产时间减少了 28%
BEH ^[48]	2021	术前 硅树脂	上腭闭孔器	模型各项测量指标	数字导出的模型在骨缺陷内测量，有更精确的体积和表面积，为腭闭孔器的制作提供了优势

在治疗时间与成本上，传统 PNAM 的典型方法是每周逐一手工修改单个器具，这意味着时间与成本高昂，尤其对居住偏远的患者大大减低了医从性。2015 年，SHEN 等^[16]使用 3D 打印技术预制系列鼻牙槽骨成型器，随访发现患儿平均牙槽裂隙宽度减小了 60%，治疗时间较传统方法减少了 50%。随着技术迭代更新，2020 年，BOUS 等^[35]3D 打印进一步结合数字工作流程制造鼻牙槽骨矫治器，统计得出每次就诊时间减少 20-30 min，总就诊次数减少 50%。

3D 打印鼻牙槽骨矫治器潜力是巨大的，解决了传统矫治器许多问题，但目前研究也仍存在一些潜在的弊端：①矫治器材料强度、硬度、贴合度等性质未有进一步研究；②矫治器尚无统一的制作标准及规范；③目前许多研究未针对单侧或双侧唇腭裂患者、裂隙大小等方面进行进一步的纵向研究。

2.3 3D 打印在唇腭裂手术计划与模拟中的应用 唇腭裂患者的组织畸形修复一直是外科医师面临的一大挑战。通常，外科医生行唇腭裂修复术，都是使用自身经验进行手术，手术结果常良莠不齐。计算机辅助 3D 打印手术计划可显著简化诊断评估，并可同时模拟不同的手术过程，使得经验医学向精准医学转变成为了可能^[14, 27-28, 32, 49]，见表 2。

在手术指南上，2014 年，PAHAZI 等^[14]利用 3D 打印模板进行模拟规划手术，克服了既往二维图像弊端，可视化复杂的牙槽骨解剖缺损，允许外科医生创建精确的解剖模型。在原有基础上，2015 年，SHI 等^[49]利用矢状劈开截骨术与快速成型手术导板一起进行下颌牵引，对 6 例患儿进行术前设计和制造手术导板，使得操作更简单、精确。

在手术技术上，鉴于既往术者模拟练习的有效模型大多为尸体标本，但由于伦理限制现今可供医学使用的尸体标本已大幅减少，增加了术者习得及模拟手术的难度。而 3D 打印模型行术前模拟，能有效帮助术者预设计手术的技术细节，包括解剖面积和皮瓣的大小，降低了手术难度，提升了手术精准性。2019 年，CHOI 等^[27]在 3D 打印模型上根据术前计划进行了一系列的手术模拟，包括 Z 形设计、刀片切开、皮瓣剥离和抬高以及黏膜修复等。

表 2 | 不同手术计划应用方法在唇腭裂治疗上的优劣势对比分析

第一作者	发表年份	研究类型	应用方法	优势及劣势
PALHAZI ^[14]	2014	自身对照研究	利用 CT- 三维模拟技术创建鼻牙槽骨虚拟模型；打印鼻牙槽模板；使用 3D 规划软件规划鼻牙槽骨裂	建立一个真实尺寸的鼻牙槽骨缺损模板供临床使用，但缺乏使用手术计划后运用于实际临床的有效性
SHI ^[49]	2015	回顾性研究	术前 CT 三维重建；计算机辅助虚拟牵张器位置、向量、长度；设计并打印手术导板	在预制导板的帮助下，操作不仅更容易、更精确，但治疗效果需要更多数据
WANG ^[28]	2019	回顾性研究	术前收集患者螺旋 CT 数据集；建立准确牙列的颅骨模型；三维模型模拟虚拟手术；打印手术导板引导手术	为唇腭裂骨性相关手术提供了更可靠、更有效性的选择，但缺乏对唇腭裂软组织的研究
WANG ^[32]	2019	回顾性研究	利用 CT- 三维模拟技术创建颅骨虚拟模型；计算机辅助虚拟手术，规划手术移动的精度；3D 打印手术夹板进行术中定位辅助；比较虚拟手术计划与术后手术结果	虚拟手术计划可作为传统模型手术的可行替代方案，在成人唇腭裂患者中具有很高的准确性，但缺乏对术后并发症的发生率研究
CHOI ^[27]	2019	病例报告	收集口内扫描数据；三维建模分析数据；Tango Plus 和 Vero White Plus 混合，以增加打印模型的灵活性；打印腭裂三维模型；模型上进行术前 Z 形设计	外科医生根据三维建模来评估他们的治疗计划，行术前设计。但打印模型缺乏真实黏膜组织的柔软度和质地

在转移工具上，2019 年，WANG 等^[28]为 80 例唇腭裂患者设计制造不同的 3D 打印手术导板引导截骨，明显缩短了术前的计划步骤和手术时间。同年，还有学者将 3D 打印技术与计算机辅助虚拟手术进一步结合，辅助 90 例患者的治疗^[32]，该研究通过 3D 夹板进行术中固定与精准定位，使虚拟手术成功转移到实际手术中，较上次研究更深入，更好地帮助了虚拟技术向现实操作的转换，并且此次研究对虚拟手术计划结果与术后手术结果进行比较，得出二者差异可以忽略不计。

2.4 唇腭裂治疗中的 3D 打印植入物 重建牙槽骨的连续性是唇腭裂治疗中关键且极具挑战的一步^[50-51]。据 KASIRI 等^[51]相关研究发现，唇腭裂患儿牙槽骨缺损的平均体积约为 620 mm³。因此，针对唇腭裂牙槽骨缺损的修复，简单的手术闭合是不够的，这

就需要添加材料来填补这些关键缺陷。这些修复材料可以是天然来源的,例如自体移植或同种异体移植。自体骨采集部位最常见的是髂嵴^[25, 52]。然而,这种方法具有很大的不足,第一是患儿自体骨不足;第二是自体骨移植后第一年的高吸收率限制了其的修复效果;第三是采集自体骨具有诸多并发症,如术后疼痛、行走困难、神经损伤、血肿、感染和动脉伤口等^[53-55]。

为了克服这些限制,人们一直在寻找替代自体骨移植的方法^[56-57]。现今,具有可定制形状、生物相容性和生物降解性的支架已相继应用于临床^[18, 25, 30, 58-60],见表3。

表3 | 天然生物材料类、陶瓷类、可降解材料类作为3D打印植入物的应用现状

第一作者	发表年份	研究材料类型	结果指标	研究成果及意义		
HIXON ^[18]	2017	经验冷冻凝胶交流(复合壳聚糖-明胶)	致冷剂孔隙率、溶胀性、压缩性	3D打印技术与制冷剂技术相结合后所具有的再生性、耐久性和快速膨胀性运用于复杂的牙槽骨裂中是理想的		
AHN ^[25]	2018	病例报告	人骨髓细胞	新生骨的骨体积、骨密度	移植后6个月,新再生骨的骨体积约为缺损总体积的45%,为唇腭裂患者牙槽重建和其他骨缺损提供了一个有前途的替代选择	
GRAILLON ^[58]	2018	前瞻性研究	可吸收生物活性玻璃	45S5	骨连续性	在63.8%的病例中实现了骨连续性,简化了手术程序和术后管理
KORN ^[30]	2020	随机对照动物实验	磷酸钙骨水泥和整合成骨细胞	大鼠上颌的骨缺损剩余骨形成量	骨愈合率提高9.3%,骨形成量增加10.8%,表明3D生物支架具有良好的骨传导性能	
AHLFELD ^[59]	2021	随机对照动物实验	磷酸钙骨水泥和纤维蛋白凝胶	大鼠的人工颅面缺陷骨形成体积	3D打印的磷酸钙骨水泥和纤维蛋白作为合适的细胞递送系统的组合能够制造用于治疗牙槽骨缺损的新型再生植入物	
BREZUIER ^[60]	2021	综述	可吸收生物活性玻璃、生物相容性聚乳酸基质	45S5	未描述	生物打印可以适合唇腭裂牙槽缺损的形状特殊性,个性化定制形状,避免自体骨采集的麻烦,为临床提供可替代选择

3D生物打印技术的产生为临床植入物带来了曙光。针对唇腭裂中并发的牙槽骨裂这种复杂的几何缺损,2017年,HIXON等^[18]将3D打印技术与制冷剂技术相结合,制作了不同几何形状的支架。通过检验得出此支架能2min快速填充各类复杂缺损,持久耐用且具有生物活性。由于理想生物材料稀缺,为突破这一关卡,2018年,AHN等^[25]首次使用植入髂骨骨髓细胞的打印生物可吸收聚己内酯支架治疗牙槽骨缺损,此再生病例为世界上第一例。在移植后6个月,患者新再生骨的骨体积约为缺损总体积的45%,骨密度约为周围骨的75%。与此同时,更多的生物材料也相继在临床中应用,同年,GRAILLON等^[58]采用人工合成的生物活性玻璃骨替代物对58例患者进行牙槽骨移植,移植后1年内2/3的病例中实现了骨连续性,获得令人满意的粘膜愈合、牙齿萌出,同时减少了镇痛剂使用、缩短了平均3d的住院时间。

此外,由于牙槽裂或腭裂的复杂性,无法通过任何临床前模型完全显示。因此许多研究者除了在临床使用研究骨移植这一课题,还人工制造了大鼠上颌的骨缺损进行动物实验,以期进行更深入的研究,攻克唇腭裂患者骨移植这一难题。2019年,KORN等^[30]基于3D打印生物可降解磷酸钙基材料和整合成骨细胞的新治疗概念,进行了骨缺损移植实验。12周后随访数据显示:骨愈合率提高9.3%,骨形成量增加10.8%。2020年,AHLFELD等^[59]将具有骨传导性的磷酸钙骨水泥和可作为细胞传递系统纤维蛋白凝胶进行组合作用于3D打印材料,12周后骨形成明显增加。以上研究预示着将会有更多、更优质的新型再生植入物将能于

人工牙槽骨缺损修补。

近年来,3D生物打印支架为牙槽裂重建和其他骨缺损提供了一种组织工程替代方案。但大部分试验中只用于1-3例临床患者,未来研究应进一步扩大患者特异性的样本量以及涵盖更多的生物材料特性研究,例如支架孔隙度、结构特性、细胞相容性和最佳细胞接种浓度等。此外,还应增加更多新型生物材料的研究,如聚己内酯和磷酸三钙共混支架。

2.5 3D打印在唇腭裂术后正畸中的应用 手术治疗可以在一定程度上矫正患儿组织畸形,但无法完全矫正畸形组织,且随着患者年龄增长,组织会随之改变,所以术后的正畸治疗对于患者的组织形态功能恢复也非常关键。在临床中多以鼻子的畸形问题尤为明显,因此大部分患者术后都需要鼻孔支具,来帮助重建的鼻孔在愈合过程中保持形状。目前有两种类型的鼻支架:成品和基于石膏模型的定制支架。成品容易获得,但其形状标准化,提供较差的吻合和支撑,导致其从鼻腔滑脱^[61]。基于鼻腔石膏模型的支架可以更好地吻合鼻子形态,但制作过程冗长复杂,人工成本高,无法在术前制作,关键支撑位置也无法根据需要进行调整。目前,唇裂术后鼻支架的使用难以满足临床需求。

因此,迫切需要一种新的方法来制作个性化的鼻支架。此类支架应吻合良好、易于制作,而3D打印是一个很好的选择。3D打印可以基于患者的三维模型,进行精准个性化的鼻托制造^[62-64]。随着技术的不断进步,3D打印器具还可以装载生物活性剂以进行局部递送,使生物活性剂在体内精准局部释放,减少了相关并发症,更安全可靠^[65-66]。

2018年,LUO等^[26]在10例唇裂术后患者应用了3D打印鼻支架,随访6个月发现3D打印的支架能良好吻合鼻腔,不容易从鼻腔滑落,且未出现鼻黏膜刺激性症状。同年,BOYER等^[24]等制造了一种个性化生物活性鼻支架,用聚乙烯吡咯烷酮-青霉素混合包被3D打印鼻支架,抗菌试验提示平均抑制区达到(15.15±0.99)mm。由以上研究结果可以得知,3D支架仍具有高水平的鼻腔轮廓一致性,贴合度高,且生物活性3D打印在个性化给药系统和医疗设备中具有良好的应用前景。

2.6 3D打印在唇腭裂手术培训与教育中的应用 与其他重建手术相比,一方面唇腭裂手术内部解剖复杂且其涉及人体面部,对人的形象外观具有较大的影响,另一方面涉及面部且多为婴幼儿患者,可操作与学习资源少,导致此类手术掌握相对困难^[67-69]。随着在3D打印技术的发展,3D打印实体模型优势明显,不仅有助于初学者了解唇腭裂解剖畸形,评估唇腭裂裂隙尺寸,还能感觉患者组织脆弱性,进行真实的切开、解剖操作和缝合组织。2016年,LIUFAS等^[17, 67]发现3D打印的实物模型能够有效复制人体组织,打印相似度高、解剖准确可靠的模型。2017年,ALALI等^[20]将3D打印模型教学与传统教学对比,课后测试正确率提高了44.65%。因此,在医学教育中使用3D打印模型来作为可视化工具,进行手术培训意义重大。

3D打印模型的教育用途不仅限于医学工作者,他们也可以作为医患沟通的工具^[23, 70]。目前临床使用三维超声为手术团队提供了必要的术前信息,但当前的三维重建模式主要限于在二维表面上显示。相比之下,3D打印的真实模型为外科医生和患者父母提供了更好的信息,通过3D打印模型能够更好地沟通,全面了解解剖结构和手术程序。有研究通过调查问卷证明了3D模型有效地帮助了患者父母全面了解唇裂和腭裂、腭咽功能障碍和言语障碍和牙槽骨缺损^[71-72]。多项研究证明,通过3D打印模型进行的医患沟通,更好地影响患者的家庭关系,正确引导了患者及家属后续所需要的唇腭裂治疗,首诊率与持续就诊率均较前提高,也间接减少了患儿的辍学概率^[20, 23, 73-74]。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 唇腭裂影响着中国约2%的婴儿^[3],由于对进食、语言、面部生长和形态的影响,及时修复唇腭裂至关重要。3D打印已被广泛应用于外科专业,该技术的使用在面部整形和重建手术领域迅速扩张^[75]。以往在手术前(后)正畸与塑形、术中植入物、手术计划/模拟、手术教育等提升唇腭裂治疗效果方面,已有一些综述文章分别做出了总结,但是将此4个方面的影响贯通综述并做出比较,又按照唇腭裂序列治疗为主线的逻辑,如何将3D打印与唇腭裂治疗共同作用,改善治疗效果,还鲜有报道。首先,3D打印在唇腭裂治疗上的应用,展示了其潜在优势,但是许多文献在本质上主要是描述性研究,缺少足量的样本以及临床结果数据。未来的方向应该扩大研究样本量,并且是标准化报告,包括临床结果、成本、材料及技术等。而且3D打印技术在唇腭裂的应用时间较短,大部分文献随访时间较短,术后并发症难以预测,需要充足的研究时间,获得更多准确的结果。其次,由于成像技术的限制,以及现有3D打印材料性质,使得软组织打印模型与现实一致性存在差异,阻碍了在唇腭裂软组织上的研究,导致研究不足。此外,由于3D打印其个性化的特性,材料种类广泛,应用随机,因此既往文献在单篇研究上往往是针对一种特定材料与方式,研究个别案例。使得临床医生在提取信息时,各种打印机、材料、工艺和技术等都是零散分散的,难以消化应用到临床工作中。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 文章从术前正畸及塑形、手术计划与模拟、术中植入物、术后的正畸治疗、手术培训与教育5个方面阐述3D打印在唇腭裂中的应用,进行类比综述。在3D打印材料方面,作者根据矫正器、植入物分别对各种不同的打印材料进行了对比,在手术计划上,针对上颌骨矫正、牙槽植入等不同治疗,类比了各自相应的手术计划与模拟的步骤方法。通过类比整合信息,为临床工作者提供充足、有效的选择。

在唇腭裂的治疗中,骨性裂隙缺损无法自身愈合,需进行植骨治疗。传统的治疗以自体骨、异体骨或人工材料等作为植入物,其存在供体有限、需要二次手术、免疫排斥反应和生物活性不足等问题,作者提出可降解聚合物材料尤其以骨髓源细胞作为打印支架的应用,极大程度解决了现有的临床问题,可以得到个性化的、具有骨再生、骨传导能力的骨移植材料。

作者还探讨了目前随着3D打印技术和生物活性剂的改进研究逐渐深,出现了多种矫治器制造的新策略,包括使用新型材料和药物涂层,由于它们具有有效的抑菌性,不仅可以更贴合患者的三维空间组织结构还能减少并发症的发生,在实际个案治疗中也取得了令人满意的疗效,但由于样本量较小,尚不能准确评估有效性和安全性,需要更多的研究进行探索。

3.3 综述的局限性 文章涉及3D生物打印植入物方面的文献及相关实验数据的数量还不够多,特别是应用在临床的案例很少,尤其缺乏生物打印植入物与自体骨植入以及非生物材料植入物的效果对比数据,无法综述形成确定性度较高的研究发展路径。此外由于在成本分析方面的文献未提及3D打印机及相关材料费用,无法系统分析3D打印运用在唇腭裂治疗上的成本问题,无法给临床工作者提供足够信息评估3D打印是否能运用到自身工作中。

3.4 综述的重要意义 该综述通过总结既往3D打印在唇腭裂治疗上的应用,简明系统地归纳了3D打印分别在术前、术中、术后中的使用及应用效果,阐述了唇腭裂治疗由经验医学向精准医学转变。文章认为按照唇腭裂序列治疗原则,借助3D打印技术进行术前计划与模拟,引导进行精确手术,能够降低手术难度,减少手术时间;同时术前、术后配合3D打印矫治器,有利于获得更好的面部形态。文章提出生物打印植入物应用的新型策略,

有望将进一步解决临床中骨移植的材料不足与并发症问题。文章探讨了利用3D打印模具针对患者及家属进行沟通教育,不仅能够提升医从性,更间接降低唇腭裂患儿辍学率等社会问题。

3.5 课题专家组对未来的建议 3D打印技术除了生产个性化矫治器、生物植入物、3D模型等,其还被应用于组织工程骨和软骨、人体组织及器官等研究领域。采用3D打印辅助治疗已在整形外科领域展示了良好的应用效果。随着之后研究的深入与技术的发展,3D打印将会与更多新型生物材料结合发挥出更大的作用,同时为4D打印技术的诞生奠定良好的基础^[76-77],以期唇腭裂个性化、精准化诊治提供更多的选择。

作者贡献: 蒋海芳、胡鹏和聂开瑜负责构思设计。蒋海芳、陈伟和杨成兰负责文献查询及数据分析。蒋海芳和胡鹏负责文章撰写。魏在荣、刘融和聂开瑜负责项目指导。全体作者均知情并同意相应文本。

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中不存在利益冲突。

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。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA声明)。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表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] STONE C. Cleft lip and palate: etiology, epidemiology, preventive and intervention strategies. *Anat Physiol*. 2013;4(3):1-5.
- [2] KALASKAR R, KALASKAR A, NAQVI FS, et al. Prevalence and evaluation of environmental risk factors associated with cleft lip and palate in a central Indian population. *Pediatr Dent*. 2013;35(3):279-283.
- [3] FAN D, WU S, LIU L, et al. Prevalence of non-syndromic orofacial clefts: based on 15, 094, 978 Chinese perinatal infants. *Oncotarget*. 2018;9(17):13981-13990.
- [4] 孙凤霞, 申铁兵. 非综合征性唇腭裂流行病学研究进展 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2014,24(2):154-157.
- [5] MOSMULLER D, MAAL TJ, PRAHL C, et al. Comparison of two- and three-dimensional assessment methods of nasolabial appearance in cleft lip and palate patients: Do the assessment methods measure the same outcome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45(8):1220-1226.
- [6] GATTANI S, JU X, GILLGRASS T, et al. An innovative assessment of the dynamics of facial movements in surgically managed unilateral cleft lip and palate using 4D imaging. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(2):1-9.
- [7] 姚金凤, 邓梦昭, 谢添, 等. 口腔数字化设计在唇腭裂患者前牙美学修复中的应用研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2021,39(5):582-590.
- [8] 李彪, 姜腾飞, 沈舜尧, 等. 3D打印个性化钛板在正颌手术中的应用及其准确性评价 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2016,14(5):6.
- [9] 王敏娇, 黎鸣, 姜闻博, 等. 双侧完全性唇腭裂鼻畸形患儿唇裂术后个性化鼻模的计算机辅助设计和制作 [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2021,17(2):118-121.
- [10] 张天嘉, 王旭东. 3D打印导板和个性化钛板在正颌外科合并肋骨移植术中的应用 [C]. 第十四次中国口腔颌面外科学术会议论文集汇编, 2018,1(1):651-652.
- [11] GIANNETTI S, BIZZOTTO N, STANCATI A, et al. Minimally invasive fixation in tibial plateau fractures using an pre-operative and intra-operative real size 3D printing. *Injury*. 2017;48(3):784-788.
- [12] OOSTERKAMP BCM, MEER WJVD, RUTENFRANS M, et al. Reliability of linear measurements on a virtual bilateral cleft lip and palate model. *Cleft Palate Craniofac J*. 2006;43(5):519-523.
- [13] YU Q, GONG X, WANG G M, et al. A novel technique for presurgical nasoalveolar molding using computer-aided reverse engineering and rapid prototyping. *J Craniofac Surg*. 2011;22(1):142-148.
- [14] PALHAZI P, NEMES B, SWENNEN G, et al. Three-dimensional simulation of the nasoalveolar cleft defect. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014;51(5):593-596.
- [15] ZHENG Y, LU B, ZHANG J, et al. CAD/CAM silicone simulator for teaching cheiloplasty: description of the technique. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(2):194-196.
- [16] SHEN C, YAO CA, MAGEE W 3rd, et al. Presurgical nasoalveolar molding for cleft lip and palate: the application of digitally designed molds. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(6):1007e-1015e.
- [17] LIOUFAS PA, QUAYLE MR, LEONG JC, et al. 3D printed models of cleft palate pathology for surgical education. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(9):e1029.
- [18] HIXON KR, MELVIN AM, LIN AY, et al. Cryogel scaffolds from patient-specific 3D-printed molds for personalized tissue-engineered bone regeneration in pediatric cleft-craniofacial defects. *J Biomater Appl*. 2017;32(5):598-611.

- [19] KASAVEN CP, MCINTYRE GT, MOSSEY PA. Accuracy of both virtual and printed 3-dimensional models for volumetric measurement of alveolar clefts before grafting with alveolar bone compared with a validated algorithm: a preliminary investigation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(1):31-36.
- [20] ALALI AB, GRIFFIN MF, CALONGE WM, et al. Evaluating the use of cleft lip and palate 3D-printed models as a teaching aid. *J Surg Educ.* 2018;75(1):200-208.
- [21] DU F, LI B, YIN N, et al. Volumetric analysis of alveolar bone defect using three-dimensional-printed models versus computer-aided engineering. *J Craniofac Surg.* 2017;28(2):383-386.
- [22] REIGHARD CL, GREEN K, ROONEY DM, et al. Development of a novel, low-cost, high-fidelity cleft lip repair surgical simulator using computer-aided design and 3-Dimensional printing. *JAMA Facial Plastic Surg.* 2018;12(1):77-79.
- [23] NICOT R, COULY G, FERRI J, et al. Three-dimensional printed haptic model from a prenatal surface-rendered oropalatal sonographic view: a new tool in the surgical planning of cleft lip/palate. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(1):44-47.
- [24] BOYER CJ, WOERNER JE, GALEA C, et al. Personalized bioactive nasal supports for postoperative cleft rhinoplasty. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(7):1562 e1-1562 e5.
- [25] AHN G, LEE JS, YUN WS, et al. Cleft alveolus reconstruction using a three-dimensional printed bioresorbable scaffold with human bone marrow cells. *J Craniofac Surg.* 2018;29(7):1880-1883.
- [26] LUO D, LI T, WANG H, et al. Three-dimensional printing of personalized nasal stents for patients with cleft lip. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56(4):521-524.
- [27] CHOI YS, SHIN HS. Preoperative planning and simulation in patients with cleft palate using intraoral three-dimensional scanning and printing. *J Craniofac Surg.* 2019;30(7):2245-2248.
- [28] WANG Y, ZHANG Z, LIU Y, et al. Virtual Surgical Planning Assisted Management for Cleft-Related Maxillary Hypoplasia. *J Craniofac Surg.* 2019;30(6):1745-1749.
- [29] ZHENG J, HE H, KUANG W, et al. Presurgical nasoalveolar molding with 3D printing for a patient with unilateral cleft lip, alveolus, and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(3):412-419.
- [30] KORN P, AHLFELD T, LAHMEYER F, et al. 3D printing of bone grafts for cleft alveolar osteoplasty- in vivo evaluation in a preclinical model. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:217.
- [31] RIEDLE H, BURKHARDT AE, SEITZ V, et al. Design and fabrication of a generic 3D-printed silicone unilateral cleft lip and palate model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(10):1669-1674.
- [32] WANG Y, LI J, XU Y, et al. Accuracy of virtual surgical planning-assisted management for maxillary hypoplasia in adult patients with cleft lip and palate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(1):134-140.
- [33] EL-GHAFOUR MA, ABOULHASSAN MA, FAYED MMS, et al. Effectiveness of a novel 3D-Printed Nasoalveolar Molding Appliance(D-NAM) on improving the maxillary arch dimensions in unilateral cleft lip and palate infants: a randomized controlled trial. *Cleft Palate Craniofac J.* 2020;57(12):1370-1381.
- [34] SCHIEBL J, BAUER FX, GRILL F, et al. RapidNAM: algorithm for the semi-automated generation of nasoalveolar molding device designs for the presurgical treatment of bilateral cleft lip and palate. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2020;67(5):1263-1271.
- [35] BOUS RM, KOCHENOUR N, VALIATHAN M. A novel method for fabricating nasoalveolar molding appliances for infants with cleft lip and palate using 3-dimensional workflow and clear aligners. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2020;158(3):452-458.
- [36] BATRA P, GRIBEL BF, ABHINAV BA, et al. OrthoAligner "NAM": A Case Series of Presurgical Infant Orthopedics (PSIO) Using Clear Aligners. *Cleft Palate Craniofac J.* 2020;57(5):646-655.
- [37] GONG X, DANG R, XU T, et al. Full digital workflow of nasoalveolar molding treatment in infants with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg.* 2020;31(2):367-371.
- [38] XEPAPADEAS AB, WEISE C, FRANK K, et al. Technical note on introducing a digital workflow for newborns with craniofacial anomalies based on intraoral scans-part II: 3D printed Tubingen palatal plate prototype for newborns with Robin sequence. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):171.
- [39] EL-ASHMAWI NA, FAYED MMS, EL-BEIALY A, et al. Evaluation of the clinical effectiveness of nasoalveolar molding (NAM) using grayson method versus computer-aided design NAM (CAD/NAM) in infants with bilateral cleft lip and palate:a randomized clinical trial. *Cleft Palate Craniofac J.* 2021. doi:10.1177/105566521990152.
- [40] JACOBS PF. Rapid prototyping & manufacturing-fundamentals of stereo lithography. *Soci of Manu Eng.* 1992.
- [41] STOKER NG, MANKOVICH NJ, VALENTINO D. Stereolithographic models for surgical planning: preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(5):466-471.
- [42] MIRONOV V, REIS N, DERBY B. Bioprinting: a beginning. *Tissue Eng.* 2006;12(4):631-634.
- [43] MCNEIL CK. Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate. *Dent Rec.* 1950;70(5):126-132.
- [44] GRAYSON B. Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999.
- [45] AHMED MK, AHSANUDDIN S, RETROUVEY JM, et al. Fabrication of nasoalveolar molding devices for the treatment of cleft lip and palate, using stereolithography additive manufacturing processes and computer-aided design manipulation software. *J Craniofac Surg.* 2019;30(8):2604-2608.
- [46] GRILL FD, RITSCHL LM, BAUER FX, et al. A semi-automated virtual workflow solution for the design and production of intraoral molding plates using additive manufacturing:the first clinical results of a pilot-study. *Sci Rep.* 2018;8(1):30-45.
- [47] LEBERFINGER A N, JONES C M, MACKAY D R, et al. Computer-aided design and manufacture of intraoral splints: a potential role in cleft care. *J Surg Res.* 2021; 261:173-178.
- [48] BEH YH, FAROOK TH, JAMAYET NB, et al. Evaluation of the differences between conventional and digitally developed models used for prosthetic rehabilitation in a case of untreated palatal cleft. *Cleft Palate Craniofac J.* 2021;58(3):386-390.
- [49] SHI L, LIU W, YIN L, et al. Surgical guide assistant mandibular distraction osteogenesis and sagittal split osteotomy in the treatment of hemifacial microsomia. *J Craniofac Surg.* 2015;26(2):498-500.
- [50] 蔡鸣, 赵欣然, 蒋胜杰, 等. 三维打印手术导板在偏颌畸形正颌外科治疗中的初步应用 [J]. *中华医学美学美容杂志*, 2020,26(1):36-39.
- [51] KASIRI N, BAYANI M, MOHAMMAD-RABEI E, et al. Correlation between alveolar cleft volume and alveolar bone quality in patients with unilateral cleft lip and palate: a cone-beam computed tomography study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021. doi:10.1016/j.jormas. 2021.06.013.
- [52] CHANG DK, KANACK M, PRETORIUS D, et al. Ultrasound evaluation of primary alveolar grafting in cleft lip/palate treatment: development of a novel sonographic grading system. *Cleft Palate Craniofac J.* 2016;53(5):614-621.
- [53] SEQUERA-RAMOS L, RUBY JM, JACKSON OA, et al. Continuous transversalis fascia plane catheter infusion in a pediatric patient undergoing alveolar cleft repair with iliac crest bone graft: a case report. *A A Pract.* 2019;13(5):162-165.
- [54] CHANG BL, WILSON AJ, CHIN BC, et al. Influence of standardized orientation on patient perception of perioperative care following alveolar cleft repair: a survey based study of patients treated in a large academic medical center. *Cleft Palate Craniofac J.* 2016;54(3):287-294.
- [55] TACHE A, MOMMAERTS MY. Pain management at iliac donor sites after grafting of alveolar clefts. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022;51(1):62-69.
- [56] LIANG F, LELAND H, JEDRZEJEWSKI B, et al. Alternatives to autologous bone graft in alveolar cleft reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2018;23(6):323-333.
- [57] WU C, PAN W, FENG C, et al. Grafting materials for alveolar cleft reconstruction:a systematic review and best-evidence synthesis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 47(3):345-356.
- [58] GRAILLON N, DEGARDIN N, FOLETTI JM, et al. Bioactive glass 45S5 ceramic for alveolar cleft reconstruction, about 58 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(10):1772-1776.
- [59] AHLFELD T, LODE A, RICHTER RF, et al. Toward biofabrication of resorbable implants consisting of a calcium phosphate cement and fibrin-A characterization in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):243-254.
- [60] BRÉZULIER D, CHAIGNEAU L, JEANNE S, et al. The challenge of 3D bioprinting of composite natural polymers pla/bioglass: trends and benefits in cleft palate surgery. *Biomedicines.* 2021;9(11):1553.
- [61] 周侠, 马莲. 可吸收材料内固定用于单侧唇裂鼻畸形二期修复手术的效果 [J]. *中华医学美学美容杂志*, 2019,25(2):129-132.
- [62] CHAE MP, ROZEN WM, MCMENAMIN PG, et al. Emerging applications of bedside 3d printing in plastic surgery. *Front Surg.* 2015;2(2):18-25.
- [63] WU CS. Modulation, functionality, and cytocompatibility of three-dimensional printing materials made from chitosan-based polysaccharide composites. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;69:27-36.
- [64] MARRO A, BANDUKWALA T, MAK W. Three-dimensional printing and medical imaging: a review of the methods and applications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2016; 45(1):2-9.
- [65] YUE J, ZHAO P, GERASIMOV JY, et al. 3D-printable antimicrobial composite resins. *Adv Funct Mater.* 2015;25(43):6756-6767.
- [66] SANDLER N, SALMELA I, FALLARERO A, et al. Towards fabrication of 3D printed medical devices to prevent biofilm formation. *Int J Pharm.* 2014;459(1-2):62-64.
- [67] COTE V, SCHWARTZ M, ARBOUIN VARGAS JF, et al. 3-Dimensional printed haptic simulation model to teach incomplete cleft palate surgery in an international setting. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;113(1):292-297.
- [68] ZHENG Y, LU B, ZHANG J, et al. CAD/CAM silicone simulator for teaching cheiloplasty:description of the technique. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(2): 194-196.
- [69] REIGHARD CL, GREEN K, ROONEY DM, et al. Development of a novel, low-cost, high-fidelity cleft lip repair surgical simulator using computer-aided design and 3-Dimensional printing. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;21(1):77-79.
- [70] LOU Y, CAI L, WANG C, et al. Comparison of traditional surgery and surgery assisted by three dimensional printing technology in the treatment of tibial plateau fractures. *Int Orthop.* 2017;41(9):1875-1880.
- [71] CHOU PY, HALLAC RR, SHIH E, et al. 3D-printed models of cleft lip and palate for surgical training and patient education. *Cleft Palate Craniofac J.* 2018;55(3):323-327.
- [72] CHOU PY, DENADAI R, HALLAC RR, et al. Comparative volume analysis of alveolar defects by 3D simulation. *J Clin Med.* 2019;8(9):1401.
- [73] SCHLUND M, LEVAILLANT JM, NICOT R. Three-dimensional printing of prenatal ultrasonographic diagnosis of cleft lip and palate:presenting the needed "know-how" and discussing its use in parental education. *Cleft Palate Craniofac J.* 2020; 57(8):1041-1044.
- [74] COTÉ J, THOMAS B, MARVIN J. Improved maternal bonding with the use of 3D-printed models in the setting of a facial cleft. *J 3D Print Med.* 2018;2(3):97-102.
- [75] LIAW CY, GUVENDIREN M. Current and emerging applications of 3D printing in medicine. *Biofabrication.* 2017;9(2):102-121.
- [76] 王亚男, 王芳辉, 汪中明, 等. 4D打印的研究进展及应用展望 [J]. *航空材料学报*, 2018,38(2):70-76.
- [77] 宋波, 卓林蓉, 温银堂, 等. 4D打印技术的现状与未来 [J]. *电加工与模具*, 2018,6(1):1-7, 30.