

3D 打印技术在人体器官方面的应用研究及展望

李永欣 黄文华

摘要 3D 打印技术在生物医学领域的应用近几年获得快速发展,特别在人体器官打印方面的应用研究成为社会关注的焦点,具有良好的发展前景和巨大的社会价值。本文主要从 3D 技术在人体器官打印方面的生物学基础、研究意义和作用、国内外的研究现状以及当前存在的主要问题等方面,阐述 3D 人体器官打印技术当前的研究状况和应用前景,为该技术的科学的研究和临床应用提供新思路。

关键词 3D 打印技术 人体器官打印 器官移植

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.002

3D 打印(3D printing)技术,即快速成型技术的一种,以计算机三维设计为蓝本,通过计算机软件分层离散和数控成型系统,利用激光束、热熔喷嘴等方式将金属粉末、陶瓷粉末、塑料、生物组织等特殊材料进行逐层堆积粘结,最终叠加成型来构造三维物体的技术。

一、生物学基础

3D 打印技术于 1986 年提出,主要依赖于快速成型技术。过去常用于模具制造、工业设计等领域,用来进行模型制造。随着技术的不断成熟,3D 打印技术逐渐应用到生物医学领域,特别是人体器官方面表现出巨大的社会价值和发展潜力^[1~3]。

对于器官的打印,要构建具有理想结构和功能的人造器官,就必须考虑到细胞的自组装现象即现代组织工程学^[4,5]。1987 年组织工程被提出,主要基于生物可降解的多孔固体支架,将种子细胞植于其中并生长来构建新的组织和器官^[6]。但使用固体支架的缺陷是细胞无法以较高的密度植入,尤其是在多细胞组织的构建中这个问题更加突出^[7]。为了解决这个问题,研究者开始考虑是否可以把 3D 打印技术应用到生物学领域,即 1999 年开始的 3D 器官打印^[8]。这种技术采用细胞逐层累积的方法使得构建支架、细胞的植入等都具有高度的可控性、精确性和高效性^[9,10]。

基金项目:国家高技术研究发展计划(“863”计划)项目(2012AA02A603);高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(博导类)(20134433110012)

作者单位:510515 广州,南方医科大学基础医学院临床解剖研究所

通讯作者:黄文华,教授,电子信箱:huangwenhua2009@139.com

二、研究意义和作用

人体器官的 3D 打印技术相对传统的医疗手段表现出其独特的价值,即可以很好的解决器官供体。这项技术可考虑到个体之间的身体构造、病理状况的特异性,从而满足个性化设计的优势。使用患者自身的细胞或生物材料进行打印,可降低在器官移植后出现排斥反应的可能性^[1]。这种技术是增材技术,可减少材料的浪费,减低制作的成本和周期,提高制作的精准度。另外这种打印技术可擅长制作复杂形状的结构,尤其是对复杂部位的器官打印具有独特的优势^[11,12]。

三、器官打印的研究现状

3D 人体器官打印机的原理是用 CT、PET、MRI 或 3D 相机等影像手段获得需要打印的器官三维数字信息,运用计算机辅助设计程序建模,3D 打印机根据建好的数字模型逐层的打印出实物模型。根据设计技术思路的不同,这种打印技术在生物医学方面的研究应用主要存在以下方向。

- 先用生物材料打出“支架”,再在上面进行细胞培养、诱导形成组织:在这类应用研究中,关键的环节是打印墨水的选择。3D 打印墨水一般是一种类似凝胶的生物可降解材料,通过逐层打印形成器官原型或者器官形支架,然后利用支架培育器官。培育的方式可通过把细胞喷涂到这个支架上并放入营养液中生长,形成需要的器官。这种支架一般是生物材料,支架在被植入患者体内后会随着功能组织的逐渐生长而逐步降解。如美国维克森林大学再生医学研究所的研究人员首先从成年患者的骨髓和脂肪中提取出干细胞,通过采用不同的成长因子,这些细胞能够被分化成不同类型的其他细胞;然后他们再将这些细

胞转化成液滴,制成“生物墨水”。然后用注射器一层一层地将“生物墨水”喷涂到凝胶支架上,直到器官的三维结构完成。他们已经成功地打印出了人体肾脏、耳、鼻等器官^[13]。据《休斯顿纪事报》报道,美国科学家利用车祸事故遇难者严重受损的肺部作为原材料,成功培育出了人造肺。他们剥离了受损肺部的全部组织,只留下胶原蛋白和弹性蛋白充当“骨架”。接着,科学家将从其他肺部中选取的健康细胞附着在“骨架”上面,再把整个结构放入营养液中,促进细胞生长发育。约4周后,人造肺被培育出来。美国康奈尔大学生物工程学家与威尔康乃尔医学院的医生组成的研究团队结合3D打印技术以及由活细胞制成的可注射胶造出了与人耳几乎完全一样的器官耳。在3个月内,这些耳长出软骨,替换掉其中用于定型的胶原^[14]。这一重要的进展可给那些患有先天性耳畸形的儿童带来希望。3D打印技术在临床医学应用的成功病例为3D打印气管支架手术^[15]。美国俄亥俄州一名男婴,在6周时被查出患有先天性气管支气管软化,导致气管坍塌,氧气无法顺畅地进入肺部。根据患者胸部的CT影像,研究者利用3D器官打印技术,成功打印出气管形状的夹板,并将这块夹板放入患者胸部,支撑起坍塌的气管,从而让气流畅通。婴儿很快痊愈出院并在随后1年的追踪观察中没有发现夹板出现任何异样。该技术还成功运用到人体血管的打印,利用碳水化合物玻璃体作为可消耗模板,从而实现在所设计的人体组织中形成血管网^[16]。

2. 用生物活性组织与电子元件相结合打印人体器官:此类人体器官的打印应用研究中,主要是突破以前移植只是装饰作用的局限性,使得打印的器官具有强大的功能性。如美国普林斯顿大学的科学家使用3D打印技术打造了一个内嵌电线的3D软骨耳,这只耳朵可以“听”到超越人类听力范围的无线频率^[17]。研发团队首先使用水凝胶塑造出耳朵的模型,然后扫描再利用相应的计算机程序将耳朵切成片形成耳朵的数字模型。再利用来自小牛身上的细胞将这些耳朵片通过3D打印机打印出来,最后才得到这只内嵌电线的人造耳。这只人造耳具备了人耳所拥有的软骨结构,而安置在耳朵内部的旋转天线则可以组成耳蜗螺旋。这类仿生耳可帮助听觉神经末梢有问题的患者重新恢复或提高听力。更为复杂的人体器官打印如人造心脏在临床的应用研究也取得一定进展。如法国的蓬皮杜欧洲医院使用生物活性组

织与电子元件相结合的方式,制造出一个人造心脏,并完成世界上第1例人工心脏移植手术。手术患者已经复苏,并且各项指标反映正常。可见这种设计思路指导下打印出的器官不仅满足患者的个性化定制,而且使得患者相应部位的功能得到恢复。

3. 用患者自身的胚胎干细胞直接打印人体器官:人类胚胎干细胞在再生医学领域受到非常多的关注,这些由早期胚胎发展而来的干细胞拥有着分化成人各种细胞的能力。如何无损并可控地让胚胎干细胞形成人们所需的三维结构,并且如何把3D打印技术应用到胚胎干细胞研究领域都是全新的发展领域^[18]。如苏格兰的研究人员利用3D打印技术,首次对人类胚胎干细胞进行3D打印^[19]。研究人员利用气阀打印技术,通过改变开关气阀的喷嘴直径、进口气压和阀门打开时间来达到精确地控制细胞放置数量,并且这种气动打印技术非常地柔和,足以保持干细胞的高存活度,也能够精确地制造出统一尺寸的细胞团。对打印出来的细胞团检测结果显示,打印24h后,95%以上细胞仍然存活,打印过程未杀死细胞;打印3天后,超过89%细胞存活。检测显示打印出的胚胎干细胞保持了它们的多能性,可以像正常的人类胚胎干细胞一样分化成其他各种细胞的潜能。由胚胎干细胞打印出的三维结构可以创造出更准确的人体组织模型,这对于试管药物研发和毒性检测都有着重要意义。另外,英国牛津大学研究出最新3D打印技术,将水和液体分子连接在一起形成了具有人体细胞功能的“液滴”(仿生组织),这些打印出“功能液滴”可用于替换受损的人体组织,或者作为新方法为人体投递新药。

虽然3D打印技术在人体器官打印的具体实施过程中存在技术思路上的差异,但其终极的目标都是打印具备相应结构和功能的人体器官并用于移植。美国和西欧国家在3D器官打印的研究应用中处在发展前列,多个实验室已经展开了相应的器官打印和临床应用的探索研究。在日本,这项技术主要运用在人体骨骼打印和复杂器官的生物模型制作等方面。在国内,这项技术在生物医学方面应用主要集中在人体骨骼打印技术研究和临幊上。如广东省骨科研究所和南方医科大学联合成功实施3D打印在骨科临幊的应用,在腹腔镜辅助下完成世界首例髋臼骨折内固定手术。国内研究机构对3D打印技术在复杂人体器官的研究开展相对不足,专门的人体器官打印研

究室还是比较少的。如杭州电子科技大学徐铭恩教授的课题组研究出了国内首台生物 3D 打印机,这台生物 3D 打印机,除了可以打印多种生物材料,还能打印人体活细胞,从而直接打印出“活”的组织。该实验室部分打印出来的组织融合试验,已经在老鼠身上获得成功。

四、当前存在的问题

在当前阶段,虽然 3D 生物打印技术在人体骨骼方面成功应用并获得了临床验证,但在其他人体器官打印的应用中还处于概念论证阶段。主要是在结构上实现了一些简单器官的打印,打印出的器官的功能性以及打印相对比较复杂的人体器官等还处于探索阶段。当前面临的最主要的问题是如何实现打印器官的自身存活性和实现其生物活性等问题。

首先是虽然可以从结构上实现了器官的打印,但还是不能维持细胞的存活力和功能性。如苏格兰的研究人员利用 3D 打印技术实现了对人类胚胎干细胞的打印,打印后的细胞只能保持几天的存活时间^[19]。并未实现打印后的器官细胞长时间存活并具备一定的功能性。因此如何实现打印后的细胞活性是当前存在的问题之一。其次是如何实现器官内血管的打印,科学家发现在实现 3D 血管打印还是非常困难的,尤其是复杂器官中同时打印器官与内置的大血管树。当前阶段使用 3D 打印技术打印的器官还不能直接植入人体,因为打印器官与其他组织的融合性以及自身的功能性还没有实现。如何保证打印器官和人体完美的融合并像真正的人体器官一样工作将是最具挑战性的。因此,通过 3D 打印技术获得人体器官供体并实现在结构和功能上都发挥较好的作用是最终的研究目标,实现这样的目标还需要长久的探索^[11]。

综上所述,可以看到 3D 打印技术在人体器官打印的应用无论技术和设备方面的研究都取得了巨大的进展。但这项技术在人体器官打印应用中还面临着打印器官的自身生存性和生物活性等问题。因此需要把 3D 打印技术和组织工程中其他技术更好地结合起来实现细胞的自组装成为一个功能体,实现所需器官的活性和功能性,从而解决人体器官供体的临床意义。

参考文献

- Enger J. 3-D bio-printing of organs: A new frontier [EB/OL]. Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2013, <http://journals.lww.com/jaapa/blog/musings/pages/post.aspx?PostID=30>
- 陈坚伟, 张迪. 3D 打印技术医学应用综述与展望[J]. 电脑知识与技术, 2013, 15: 3632 – 3633
- Thompson C. How 3D printers are reshaping medicine [EB/OL]. TechEdge: A CNBC Special Report, 2012, <http://www.cnbc.com/id/49348354>.
- Vacanti J (2010) Tissue engineering and regenerative medicine: from first principles to state of the art. *J Pediatr Surg* 45: 291 – 294
- 张先恩. 生物结构自组装[J]. 科学通报, 2009, 18: 2682 – 2690
- Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering[J]. *Nature Materials*, 2005, 4: 518 – 524
- Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering – current challenges and expanding opportunities[J]. *Science*, 2002, 295 (5557): 1009 – 1014
- Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32: 773 – 785
- Fedorovich NE, Alblas J, de Wijn JR, et al. Hydrogels as extracellular matrices for skeletal tissue engineering: state – of – the – art and novel application in organ printing[J]. *Tissue Engineering*, 2007, 13: 1905 – 1925
- 姚彬. 器官打印: 快速成形技术的生物医学应用[J]. 四川生理科学杂志, 2013, 35: 118 – 120
- Bytes S. 3 – D Printing Reshapes Medicine [EB/OL]. *Nature*, 2014, http://www.nature.com/scitable/blog/scibytes/3d_printing_reshapes_medicine?WT.mc_id=TWT_Scitable
- NewScientist. 3D – printed practice parts turn patients inside out [EB/OL]. 2013, <http://www.mddlinx.com/radiology/print-preview.cfm/4959636>
- Guimaraes – Souza NK, Yamaleyeva LM, AbouShwareb T, et al. In vitro reconstitution of human kidney structures for renal cell therapy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 3082 – 3090
- Reiffel AJ, Kafka C, Hernandez KA, et al. High – fidelity tissue engineering of patient – specific auricles for reconstruction of pediatric microtia and other auricular deformities [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e56506
- Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, et al. Bioresorbable airway splint created with a three – dimensional printer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368: 2043 – 2045
- Khetan S, Guvendiren M, Legant WR, et al. Degradation – mediated cellular traction directs stem cell fate in covalently crosslinked three – dimensional hydrogels[J]. *Nat Mater*, 2013, 12: 458 – 465
- Mannoor MS, Jiang Z, James T, et al. 3D printed bionic ears[J]. *Nano Letters*, 2013, 13: 2634 – 2639
- Tasoglu S, Demirci U. Bioprinting for stem cell research[J]. *Trends in Biotechnology*, 2013, 31: 10 – 19
- Faulkner – Jones A, Greenhough S, King JA, et al. Development of a valve – based cell printer for the formation of human embryonic stem cell spheroid aggregates[J]. *Biofabrication*, 2013, 5: 015013
- Villar G, Graham AD, Bayley H, et al. A tissue – like printed material[J]. *Science*, 2013, 340: 48 – 52

(收稿日期:2014-11-17)

(修回日期:2014-12-03)