

用;完善创伤分级救治体系,实施创伤一体化救治;加强创伤疾病的发生与发展机制研究,努力实现创伤精准救治,提高创伤救治水平。

### 参考文献

- Holcomb JB. Optimal use of blood products in severely injured trauma patients [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010: 465 - 469
- Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, *et al.* Epidemiology of urban trauma deaths: A comprehensive reassessment 10 years later [J]. *World J Surg*, 2007, 31(7): 1507 - 1511
- Stocchetti N. Traumatic brain injury: problems and opportunities [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(1): 14 - 16
- 王正国. 创伤医学发展的思路 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015, 1(1): 2 - 3
- 姜保国. 我国严重创伤救治的现状和救治规范的建立 [J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(7): 577 - 578
- 李辉. 单创伤中心 6889 例患者的流行病学特征、救治与结局分析 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015
- 宁康, 陈挺. 生物医学大数据的现状与展望 [J]. *科学通报*, 2015, Z1: 534 - 546
- The White House Office of the Press Secretary. Remarks by the president in State of the Union. (201 - 01 - 20). <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/20/remarks-president-state-union-address-january-20-2015>
- 赵晓宇, 刁天喜, 高云华, 等. 美国“精准医学计划”解读与思考 [J]. *军事医学*, 2015, 39(4): 241 - 243
- 陈晓松, 程少文, 詹何庆, 等. 大数据时代我国灾害与院前急救的

精准医学 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(9): 105 - 107

- NTDB. Natioanl trauma data bank 2013 Annual report [EB/OL]. [2013 - 12 - 20]. <http://www.facs.org>
- Thompson CM, Holden TD, Rona G, *et al.* Toll - like receptor 1 polymorphisms and associated outcomes in sepsis after traumatic injury: a candidate gene association study [J]. *Ann Surg*, 2013, 259(1): 179 - 185
- Bronkhorst MWGA, Boye ND, Lomax MAZ, *et al.* Single - nucleotide polymorphisms in the Toll - like receptor pathway increase susceptibility to infections in severely injured trauma patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(3): 862 - 870
- Shalhub S, Junker CE, Imahara SD, *et al.* Variation in the TLR4 gene influences the risk of organ failure and shock posttrauma: a cohort study [J]. *J Trauma*, 2009, 66(1): 115 - 122
- Zhang AQ, Gu W, Zeng L, *et al.* Genetic variants of microRNA sequences and susceptibility to sepsis in patients with major blunt trauma [J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): 189 - 196
- Gu W, Zeng L, Zhou J, *et al.* Clinical relevance of 13 cytokine gene polymorphisms in Chinese major trauma patients. *Intensive Care Med*, 2010, 36(7): 1261 - 1265
- 刘毓刚, 吴丽娟. A20 启动子区 rs5029924 多态性与创伤后脓毒症易感性的相关性 [J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(7): 661 - 666
- 郝江, 翁奇, 罗积慎, 等. IL - 8 / - 251 基因多态性与严重创伤患者脓毒症发生风险的相关性 [J]. *中华创伤杂志*, 2013, 29(12): 1220 - 1223

(收稿日期: 2016 - 10 - 21)

(修回日期: 2016 - 10 - 30)

## 3D 生物打印技术在人工器官中的应用

罗 涛 杨亚冬 唐 靓 张文元

**摘 要** 3D 生物打印技术是一种能够在数字三维模型驱动下,按照增材制造原理定位装配生物材料及细胞单元,制造医疗器械、工程化组织、人工器官等制品。它的出现,有可能解决移植器官来源紧缺的问题,从而延续患者的生命,提高其生活质量。本文主要简述 3D 生物打印技术在人工骨与软骨、人工血管、人工肝脏制造中的应用及其局限性和挑战。

**关键词** 3D 生物打印 人工器官 细胞 生物材料

**中图分类号** R3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.003

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY17H280008);浙江省科技计划公益技术研究社会发展项目(2015C33109);浙江省医药卫生科技计划项目(2015ZDA011, 2015KYB092, 2016KYB071, 2017KY299, 2017KY307);浙江省中医药科技计划项目(2015ZA045, 2016ZA044)

作者单位:310013 杭州,浙江省医学科学院生物工程研究所(罗涛、杨亚冬、张文元);浙江省医学科学院保健食品研究所(唐靓)

通讯作者:张文元,研究员,电子信箱:zhangwy61@163.com

3D 打印(3DP)即快速成型技术的一种,它是一种以数字模型文件为基础,运用粉末状金属或塑料等可黏合材料,通过逐层打印的方式来构造物体的技术。三维生物打印是在快速成型技术发展的基础上,结合细胞生物学、工程学、计算机辅助设计和生物材料学等多个领域的研究成果发展而来的一种新型的组织工程技术,通过层层叠加的方式沉积细胞、生物

材料和活性分子,用以打印人工组织和器官。全球器官供应十分有限,我国可供移植的器官与需移植器官的供求比例为1:30<sup>[1]</sup>,比例严重失调。3D生物打印技术的出现无疑给那些等待器官供体的患者带来福音,将在人类医学史上写下浓重的一笔。

### 一、3D生物打印的优势

3D生物打印基于3种主要方法:仿生、自发地自组装和构建微型组织块。利用3D生物打印技术制备的个性化支架,能够精确模拟天然组织复杂的三维微观结构,支架形状与缺损组织高度吻合,并能通过支持生长因子、细胞的共同打印,赋予支架生物功能活性。这样供移植的器官可与受体很好的吻合,没有器官来源紧缺的限制,而且可选择生物相容性材料作为打印墨水以最大程度地减少移植后的免疫排斥反应,患者可终身不用服用免疫抑制剂<sup>[2]</sup>。目前,虽然在打印活体组织和器官方面的技术尚未完全成熟,但已有研究表明了该技术的可行性,如有研究者已使用3D生物打印技术制作出心脏瓣膜、脊柱椎间盘、软骨及骨骼等;有些已经应用于临床,如打印出可吸收的人造气管治疗患有气管支气管软化症的婴儿<sup>[3]</sup>。

### 二、3D生物打印人工骨和软骨

骨和软骨的成分相对简单,主要由无机元素组成。因此,骨和软骨再生是3D打印技术最成熟的领域。可有许多的制造方法,包括气体发泡、冷冻干燥和盐浸出等,采用各种各样的生物材料构建人工骨和软骨。然而,与上述技术相比,3D生物打印技术可以更加精确地控制人工骨和软骨的结构和力学性能。Castilho等<sup>[4]</sup>打印了含有羟基磷灰石(HA)和磷酸三钙(TCP)的人工骨修复大块骨缺损,支架的尺寸精度>96.5%。Park等<sup>[5]</sup>阐明软骨细胞在HA水凝胶、成骨细胞在I型胶原(Col-I)水凝胶均能保持较好的增殖能力和细胞功能。Gao等<sup>[6]</sup>将人骨髓间充质干细胞(hMSCs),以及生物活性玻璃(BG)与HA两者的纳米颗粒共同打印来控制细胞的空间位置。hMSCs封装在这种混合物中培养21天后,表现出高的细胞生存能力(86.62%±6.02%)和抗压模量(358.91±48.05kPa)。Holmes等<sup>[7]</sup>利用纳米级HA打印出一系列3D骨支架,它有着支持骨形成的结构和高度相通的仿生3D微血管通道,可为成骨细胞增殖和血管内皮细胞再生提供充分的养分。通过测试证实这些支架有良好的机械性能,并能促进hMSCs黏附、增殖及其成骨细胞分化。Shim等<sup>[8]</sup>通过3D生

物打印含有hMSCs的多层结构用于兔膝关节骨软骨组织再生。Akkineni等<sup>[9]</sup>通过3D绘图技术制造加载血管内皮生长因子(VEGF)的磷酸钙骨水泥(CPC)黏贴支架,用于骨再生。Gao等<sup>[10]</sup>开发出一种独特的3D喷墨生物打印hMSCs的方法,通过同时沉积与光交联聚乙二醇-丙烯酸甲酯明胶(PEG-GelMA),构建机械性能强大的人工骨和软骨。Kundu等<sup>[11]</sup>用多喷头沉积系统层层叠加聚己酸内酯(PCL)与封装在海藻酸盐水凝胶里的软骨细胞构建软骨组织。Markstedt等<sup>[12]</sup>将纳米纤维纤维素和海藻酸结合人软骨细胞作为生物墨水,打印活性软组织。该组合物经过7天的3D培养后,表现出极好的剪切稀化行为和86%的细胞生存能力,形状类似于软骨组织,如耳朵和半月板。

耳再造是一个困难且复杂的手术。Kang等<sup>[13]</sup>用兔耳软骨细胞复合水凝胶,利用一体式组织器官打印机(integrated tissue-organ printer, ITOP)打印出3.2cm×1.6cm×0.9cm人耳形状的三维结构。体外培养5周,形成新生软骨,与天然耳软骨有相同的形态特征。Mannoor等<sup>[14]</sup>将1月龄牛关节软骨细胞与海藻酸盐凝胶混合,打印人耳郭,耳郭内有一个圆形线圈天线与一个耳蜗形状的电极相连。它不仅接收到20~20000Hz频率的声音信号,还可以接收其以外的声音频率。如果将它置入人体,或许可听到人类从未听到过的声音。

虽然3D生物打印制品现在还未能应用于临床,但3D打印技术带来的产品早已投入了临床。Xu等<sup>[15]</sup>应用3D快速成型技术为髌关节发育不良的患者打印出骨盆模型,用来为患者制定关节成形术的术前规划,评估理想的髌臼窝的尺寸和钻孔宽度。由于利用3D快速成型技术能够更好地进行术前规划和定位,明显地缩短了手术过程。3D打印技术在手术导航中也可发挥作用,Lv等<sup>[16]</sup>使用3D打印定位装置,以及评估视觉提取方法(VIS)的空间偏向误差(SDE),准确地定位和环钻提取骨质疏松患者股骨头的骨小梁,用于进一步检测分析。此外,3D打印技术亦应用于骨折的治疗和临床教学<sup>[17~20]</sup>。

### 三、3D生物打印人工血管

心血管疾病是全世界导致死亡的主要原因之一,血管疾病大多利用自体或异体血管移植进行治疗。但存在许多问题,如自体缺乏合适的提供血管的部位,缺少供体等。天然脉管系统是一个复杂的血管网络,从毛细血管到主动脉的直径范围为20μm~

2.5 cm<sup>[21]</sup>。血管不断受到血流冲击、血小板聚集和脂质沉积作用的影响。因此,3D 打印制造血管的关键是选择合适的打印材料。理想的血管支架要求具有最大限度地模拟天然血管结构,不易产生血栓,具有血管的弹性并能承受一定的压力。另外,其必须与内皮和毛细血管周围细胞组织相容,以及适合于 3D 生物打印技术的加工。因此,作为营养与代谢废物的运输方式,血管功能在心血管疾病和人工器官的构建方面发挥着重要作用,尤其是这些有丰富的血液供应的人工器官的构建<sup>[22]</sup>。

发育生物学与影像医学的发展使体外生物打印血管有了重大进展。然而,由于在不同的组织中具有独特的功能脉管系统及特异结构,创建一个血管系统仍然是一个巨大的挑战。Pinnock 等<sup>[23]</sup>3D 生物打印人主动脉平滑肌细胞-纤维蛋白水凝胶成不同大小的中柱插件,构建含平滑肌细胞的组织环。这些环进一步通过堆叠最终成管状构造,便于精确的血管建模及脉管修复。Bertassoni 等<sup>[24]</sup>利用琼脂糖纤维作为人工血管的模板,水凝胶覆盖模板并通过交联技术加固。成功构建出具有建筑学特性的微通道网络,然后用甲基丙烯酸酯明胶(GelMA)水凝胶填满微通道,成功打印出血管网络。Miller 等<sup>[25]</sup>通过将打印的碳水化合物作为牺牲模板,构筑具有内腔结构的血管,制备出布满内皮细胞的柱形网络支架组织。Lee 等以胶原、水凝胶和脐带静脉血内皮细胞为原材料,打印出直径 1mm、长 5mm,组织结构致密、可阻拦高分子物质渗出、具有血管动力学特性的微血管床模型;可自然形成血管分支结构,构建出相对完美的毛细血管床模型,较好地实现了小血管微循环、血管渗透性功能及靶器官的血液供应。Christensen 等使用喷墨打印技术,以 CaCl<sub>2</sub> 为交联剂,海藻酸盐为细胞外基质,小鼠成纤维细胞为种子细胞,通过水平和垂直双向打印构建出微血管树模型;打印 24h 后细胞存活率达 90%。Duan 等用人瓣膜间质细胞与海藻酸盐/明胶水凝胶打印多相主动脉瓣导管结构,并进行了解剖学及机械性能的广泛研究,打印的瓣结构细胞存活率 >90%。然而,由于生物墨水材料缺乏灵活性和弹性,在机械性能方面仍不能满足临床需求。

心血管的 3D 生物打印虽然现在没有转化为临床应用,但却有着巨大的潜力。3D 打印技术早已应用于几乎整个心血管系统的结构、瓣膜和先天性心脏病。医生们可以根据 3D 打印的模型明确解剖异常,从而制定手术方案和更好地与患者沟通。

#### 四、3D 生物打印人工肝脏

肝脏是机体最重要的生命器官之一,具有复杂的结构和多种生理功能。然而同其他器官移植的现状一样受到供体严重不足的限制,3D 生物打印人工肝脏为肝病治疗带来了新的希望。

虽然相对于其他器官,肝脏有很强的再生能力,需要肝移植的患者可以接收从健康者捐献的肝叶或者也可以等待自身肝组织再生。然而,健康的捐赠者供不应求,而自身肝组织再生周期长。因此,肝组织的生物打印尤为重要。许多研究者已将原代肝细胞和肝干细胞用作生物墨水用来生物打印肝组织。与传统打印技术相比,3D 生物打印技术可以提供肝脏的确切大小和形状以适合肝切除患者的需要。而且 3D 生物打印的肝脏不仅可用于肝切除的患者和其他肝脏手术,也可作为模拟肝脏体外检测药物肝毒性及其他医学和生物学测试。由于肝组织结构和生理功能的复杂性,构建一个具有功能和可供移植的人工肝脏仍面临极为严峻的挑战。与简单器官不同,肝脏打印有两个至关重要的瓶颈问题,一个是如何构建内部复杂的分支血管系统,另一个是如何在 3 维结构内分布 3 种以上高密度功能细胞并使其形成组织。越来越多的研究人员意识到,应充分考虑到各方面因素,拓宽现有的研究手段和思路。

3D 生物打印技术已经成功地用于构建 3D 肝结构,然而,负载细胞的水凝胶机械性能差是主要瓶颈。聚己酸内酯(PCL)由于具优良的力学性能而作为支架材料,成功地构建和维护了含 3 种细胞(肝细胞、人脐静脉内皮细胞和人肺成纤维细胞)的三维微环境。PCL 框架能诱导毛细血管样网络的形成和肝细胞生长。生物墨水-细胞-肝细胞的血管形成和功能(如白蛋白分泌和尿素合成)证明了异质肝细胞和非实质细胞之间的相互作用增加了肝细胞的生存能力和功能活性。美国 Organovo 公司已打印出只有 4mm×4mm×0.5mm 的微型肝脏,但具天然肝脏的大多数功能。该微型肝脏叠加了 20 层肝实质细胞、肝星状细胞,以及血管内皮细胞。这些细胞形成一张精妙的管道网向肝细胞供应养分和氧气,组织存活 5 天以上。我国研究者也打印出 10mm×10mm×5mm 的人工肝脏,体外存活超过 28 天,能分泌白蛋白(ALB)并具 CYP 酶活性,可分化出明显的胆管树结构。Nakao 等通过 3D 生物打印及微流体设备构建类似于肝脏肝索的“小管(canaliculi)”结构,可以使大鼠原代肝细胞活性和功能保持更久。另外,利用肝细胞微球

能够保护肝细胞免受打印过程中的机械损伤,可很好地再现肝细胞间的相互作用。

用含有肝细胞微球的 GelMA 打印出的肝脏结构具有超过 30 天的活性。Faulkner – Jones 等将胚胎干细胞来源的及诱导多能肝细胞来源的肝细胞样细胞分别与海藻酸盐混合,分别打印出微型肝脏结构。培养第 21 天 ALB 分泌量达到最大值,细胞生存及功能良好,可用于体外药物筛选及个体化用药治疗。Zhong 等通过生物打印人肝细胞 L02 与凝胶混合物构建 3D 支架,植入已实施部分肝切除并且利用辐射导致的肝损伤的裸鼠体内,两周后各项生化指标有明显改善,并有明显的肝组织形成,cKit 和 CK18 的免疫组化实验阳性。尽管目前在 3D 打印人工肝上取得一些成就,仍然需要克服一些障碍,包括成本和时间,以及人工肝的机械性能必须与天然肝脏高度一致。目前,肝脏的生物打印在实验室阶段,但肝脏可视化的 3D 打印在肝段的解剖教学中成效颇丰,3D 打印的模型成功地显示肝段结构与分区,显著提高了解剖学教学质量。

### 五、局限性和挑战

综上所述,3D 打印技术应用于医学领域的成效相当显著。但是目前 3D 打印技术的应用主要局限于制造结构相对简单、无需复杂供血的组织器官,如人造内耳、皮肤、骨骼等。最主要的问题是大部分人体组织和器官都是有血管系统的,需要得到足够的血供才能保持生物活性和功能性,即使打印出外形上无可挑剔的器官,但其中缺少血液供应,组织和器官就不可能存活。另外,尽管 3D 生物打印具有高精度与再现性,但打印的器官和功能组织仍然需要“生物黏合剂”逐层装配。目前主要的技术壁垒是要有合适的生物墨水,它应具备良好的生物相容性、适印性和机械强度,以实现生物学功能。同时,个性化的 3D 打印技术将导致一系列特定打印产品的监管障碍。因此,当务之急是管理者需要建立和完善相关法律法规,以保证 3D 打印技术的可持续发展。随着打印技术的发展与进步,将构建精准仿生的组织器官,并减少重建时间和成本。3D 生物打印技术吸引了越来越多的关注,它的优势在于能够精确控制、可重复性和个性化设计。在构建复杂的组织器官时,仍然存在许多挑战,包括在明确的空间结构包含多种细胞类型及其足够的血供。另外,需要开发高黏弹性生物墨水,以达到结构体的长期稳定和维持打印后细胞的高存活率。

### 参考文献

- 1 黎萌. 器官严重短缺[EB/OL]. [2014-04-02]. [http://news.xinhuanet.com/local/2014-04/02/c\\_1110068195.htm](http://news.xinhuanet.com/local/2014-04/02/c_1110068195.htm)
- 2 Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2014, 98(2): 159-161
- 3 Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, *et al.* Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer[J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(21): 2043-2045
- 4 Castilho M, Moseke C, Ewald A, *et al.* Direct 3D powder printing of biphasic calcium phosphate scaffolds for substitution of complex bone defects[J]. *Biofabrication*, 2014, 6(1): 015006
- 5 Park JY, Choi JC, Shim JH, *et al.* A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting[J]. *Biofabrication*, 2014, 6(3): 035004
- 6 Gao G, Schilling AF, Yonezawa T, *et al.* Bioactive nanoparticles stimulate bone tissue formation in bioprinted threedimensional scaffold and human mesenchymal stem cells[J]. *Biotechnol J*, 2014, 9(10): 1304-1311
- 7 Holmes B, Bulusu K, Plesniak M, *et al.* A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair[J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(6): 064001
- 8 Shim JH, Jang KM, Hahn SK, *et al.* Three-dimensional bioprinting of multilayered constructs containing human mesenchymal stromal cells for osteochondral tissue regeneration in the rabbit knee joint[J]. *Biofabrication*, 2016, 8(1): 014102
- 9 Akkineni AR, Luo Y, Schumacher M, *et al.* 3D plotting of growth factor loaded calcium phosphate cement scaffolds[J]. *Acta Biomater*, 2015, 27: 264-274
- 10 Gao G, Schilling AF, Hubbell K, *et al.* Improved properties of bone and cartilage tissue from 3D inkjet-bioprinted human mesenchymal stem cells by simultaneous deposition and photocrosslinking in PEG-GelMA[J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(11): 2349-2355
- 11 Kundu J, Shim JH, Jang J, *et al.* An additive manufacturing-based PCL-alginate-chondrocyte bioprinted scaffold for cartilage tissue engineering[J]. *J Tissue Engin Regenerat Med*, 2015, 9(11): 1286-1297
- 12 Markstedt K, Mantas A, Tournier I, *et al.* 3D bioprinting human chondrocytes with nanocellulose-alginate bioink for cartilage tissue engineering applications[J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(5): 1489-1496
- 13 Kang HW, Lee SJ, *et al.* A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity[J]. *Tissue Engineer Part C Methods*, 2015, 2002(76): 148-155
- 14 Mannoor MS, Jiang Z, James T, *et al.* 3D printed bionic ears[J]. *Nano Letters*, 2013, 13(6): 2634-2639
- 15 Xu J, Li D, Ma RF, *et al.* Application of rapid prototyping pelvic model for patients with DDH to facilitate arthroplasty planning: a pilot study[J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30(11): 1963-1970

(下转第 24 页)

- 9 Broughton G, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006,117(Suppl 7):12-34
  - 10 Atianand MK, Fitzgerald KA. Long non-coding RNAs and control of gene expression in the immune system[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(11):623-631
  - 11 Atianand MK, Hu W, Satpathy AT, *et al.* A Long noncoding RNA lincRNA-EP5 acts as a transcriptional brake to restrain inflammation[J]. *Cell*, 2016, 165(7):1672-1685
  - 12 Carpenter S, Aiello D, Atianand MK, *et al.* A long noncoding RNA mediates both activation and repression of immune response genes[J]. *Science*, 2013, 341(6147):789-792
  - 13 Li Z, Chao TC, Chang KY, *et al.* The long noncoding RNA THRIL regulates TNF $\alpha$  expression through its interaction with hnRNPL[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(3):1002-1007
  - 14 Castellanos-Rubio A, Fernandez-Jimenez N, Kratchmarov R, *et al.* A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease[J]. *Science*, 2016, 352(6281):91-95
  - 15 Chan J, Atianand M, Jiang Z, *et al.* Cutting edge: a natural antisense transcript, AS-IL1 $\alpha$ , controls inducible transcription of the proinflammatory cytokine IL-1 $\alpha$ [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4):1359-1363
  - 16 Huang W, Thomas B, Flynn RA, *et al.* DDX5 and its associated lncRNA Rmrp modulate TH17 cell effector functions[J]. *Nature*, 2015, 528(7583):517-522
  - 17 Gomez JA, Wapinski OL, Yang YW, *et al.* The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- $\gamma$  locus[J]. *Cell*, 2013, 152(4):743-754
  - 18 张飞飞,沈南,唐元家. LncRNA NEAT1 参与 TLR2 介导的炎症因子的表达[J]. *现代免疫学*, 2015, 35(4):316-321
  - 19 Zhao G, Su Z, Song D, *et al.* The long noncoding RNA MALAT1 regulates the lipopolysaccharide-induced inflammatory response through its interaction with NF- $\kappa$ B[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(17):2884-2895
  - 20 Sun BK, Boxer LD, Ransohoff JD, *et al.* CALML5 is a ZNF750- and TINCR-induced protein that binds stratifin to regulate epidermal differentiation[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(21):2225-2230
  - 21 Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43:S3
  - 22 胡洋红. 非编码 RNA 在人增生性瘢痕中的表达研究[D]. 南昌:南昌大学医学院南昌大学, 2014
  - 23 Zhu HY, Bai WD, Li C, *et al.* Knockdown of lncRNA-ATB suppresses autocrine secretion of TGF- $\beta$ 2 by targeting ZNF217 via miR-200c in keloid fibroblasts[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24728
  - 24 章杰,李文芳,王芳,等. 长链非编码 RNA H19 对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2013, 13(9):1-3,9
  - 25 李烨. 长链非编码 RNA CACNA1G-AS1 在瘢痕疙瘩中的功能探究[D]. 北京:北京协和医学院, 2015
  - 26 高景,焦虎,曹蕊,等. 雷帕霉素诱导瘢痕疙瘩成纤维细胞自噬的作用及机制[J]. *中华整形外科杂志*, 2016, 32(3):208-214
  - 27 Ding X, Cheng L, Chen W, *et al.* Integrative analysis of gene expression in response to low-dose ionizing radiation in a human skin model[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(6):621
  - 28 Yin Y, Wang H, Liu K, *et al.* Knockdown of H19 enhances differentiation capacity to epidermis of parthenogenetic embryonic stem cells[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(6):737-748
- 
- (上接第 10 页)
- 16 Lv H, Zhang L, Yang F, *et al.* A novel 3D-printed device for localization and extraction of trabeculae from human femoral heads: a comparison with traditional visual extraction[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(6):1791-1799
  - 17 Shuang F, Hu W, Shao Y, *et al.* Treatment of intercondylar humeral fractures with 3D-printed osteosynthesis plates[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(3):e2461
  - 18 Wu C, Tan L, Lin X, *et al.* Clinical application of individualized reference model of sagittal curves and navigation templates of pedicle Screw by three-dimensional printing technique for thoracolumbar fracture with dislocation[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2015, 29(11):1381-1388
  - 19 Hochman JB, Rhodes C, Wong D, *et al.* Comparison of cadaveric and isomorphic three-dimensional printed models in temporal bone education[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(10):2353-2357
  - 20 Li Z, Li Z, Xu R, *et al.* Three-dimensional printing models improve understanding of spinal fracture-A randomized controlled study in China[J]. *Sci Rep*, 2015, 23(5):11570
  - 21 Tortorici GJD. *Anatomie and Physiologie*[M]. Weinheim: Wiley-VHC, 2006
  - 22 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 127(1):e6-e245
  - 23 Pinnock CB, Meier EM, Joshi NN, *et al.* Customizable engineered blood vessels using 3D printed inserts[J]. *Methods*, 2015, 99:20-27
  - 24 Bertassoni LE, Cecconi M, Manoharan V, *et al.* Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs[J]. *Lab Chip*, 2014, 14(13):2202-2211
  - 25 Miller JS, Stevens KR, Yang MT, *et al.* Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues[J]. *Nat Mater*, 2012, 11(9):768-774
- (收稿日期:2016-12-07)  
(修回日期:2016-12-25)  
(收稿日期:2016-12-26)  
(修回日期:2017-01-04)