

· 综述 ·

## 三维生物打印在烧伤整形领域中的应用进展

李如兵 李敏雄 郭光华 张红艳

**Application advances of three-dimensional bioprinting in burn and plastic surgery field** Li Rubing, Li Minxiong, Guo Guanghua, Zhang Hongyan. Department of Burns, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Zhang Hongyan, Email: zhycn2008@163.com

**【Abstract】** Three-dimensional bioprinting is one of the latest and fastest growing technologies in the medical field. It has been implemented to print part of the transplantable tissues and organs, such as skin, ear, and bone. This paper introduces the application status, challenges, and application prospect of three-dimensional bioprinting in burn and plastic surgery field.

**【Key words】** Burns; Surgery, plastic; Three-dimensional bioprinting

**【关键词】** 烧伤; 外科, 整形; 三维生物打印

### 1 三维打印

三维打印是一种快速成型技术, 又称增材制造或增量制造, 基本原理是以三维数字模型为基础, 运用塑料或粉末状金属等可黏合性材料, 通过逐层打印的方式来制造物体。目前, 三维打印技术主要有光固化立体印刷、熔炉沉积制造、选择性激光烧结/熔化以及三维喷印等<sup>[1]</sup>。三维打印的材料多样, 包括传统的聚乳酸、石膏、金属、橡胶类等工艺材料, 以及用于组织工程的水凝胶、胶原蛋白、壳聚糖等生物材料<sup>[2-3]</sup>。

三维打印技术起源于 20 世纪 80 年代, 经过 30 多年的快速发展与应用, 如今已被誉为“第 3 次工业革命的重要标志之一”。最早是由加利福尼亚州 Charles Hull 于 1986 年提出, 称为“立体光固化技术”, 即把紫外光照射后的薄层材料打印成固体三维结构, 该方法后来被逐渐用于生物材料构造具有三维结构的树脂模型。2003 年, 在传统二维喷墨技术基础上开发出细胞生物打印技术<sup>[4]</sup>; 2009 年, 首个商业三维生物打印机面世; 2016 年, 美国食品与药品监督管理局针对三维打印机产品发布了“添加制造设备的技术注意事项”的指南草案<sup>[5]</sup>。

### 2 三维生物打印

在三维打印的基础上, 以活细胞为原料打印活体组织被称为三维生物打印。随着三维打印技术进步、细胞生物学和材料学的发展, 三维生物打印在医疗领域得到了广泛应用, 如在骨科手术中将三维生物打印的生物活性骨植入患者体内。目前心肌、肝脏以及血管等器官组织的三维生物打印相

继出现<sup>[6-9]</sup>。在医学教学和外科手术前, 结合影像学和数字化医学, 可利用三维生物打印技术构建组织或器官的三维模型。将该模型应用于教学中可以提高学员对相应知识的认知, 同时可以解决传统教学中存在的标本缺乏等问题。目前, 骨科、整形外科、心脏外科等已应用三维医学模型开展手术模拟实践。术前医师对一些复杂手术应用三维模型进行手术模拟, 以制订最佳的手术方案, 从而提高手术成功率和安全性<sup>[10-11]</sup>。2013 年, 美国国家儿童医学中心儿科心脏病学专家 Laura Olivieri 打印出世界首个心脏模型, 可模拟复杂心脏手术<sup>[12]</sup>。



### 3 三维生物打印在烧伤整形领域中的应用

关于三维生物打印在烧伤整形领域中的应用已有相关文献报道<sup>[13]</sup>。同时, 该技术亦为烧伤整形领域指出新的研究方向, 包括用于创面修复的三维生物打印皮肤, 用于烧伤瘢痕治疗的三维生物打印压力衣或硅胶面罩, 全耳再造及智能假肢打印等方面。

#### 3.1 烧伤创面修复

皮肤是人体最大的器官, 具有复杂的多层生理结构, 作为人体的第一道防线, 对维持内环境的稳定极为重要。人体皮肤的生理功能包括屏障保护、免疫、感觉、吸收、分泌和排泄、调节体温等, 在受到外界刺激时易损伤。在我国, 每年有 600 万 ~ 1 200 万人被不同程度烧伤, 大面积烧伤患者致死率达 48%, 其中青壮年致死率高达 78.1%<sup>[14]</sup>。导致大面积烧伤致死率如此高的主要原因是患者可供移植的自体皮源少, 加之异体/异种皮应用受到限制, 严重阻碍了患者的早期救治及抑制创面修复, 甚至影响患者的存活率。虽然目前已研发应用较多的生物敷料, 但移植后机体易出现感染和排斥现象, 只能暂时覆盖创面。

研究人员一直在努力寻找理想的皮肤替代物, 皮肤三维生物打印给大面积烧伤创面修复提供了新的契机。与传统皮肤移植相比, 三维生物打印皮肤具有体外快速制作、高精度及按需构建等特点<sup>[15]</sup>。首先, 通过三维扫描仪对创面进行扫描记录, 然后利用计算机辅助系统对皮肤的组织层次以及特定细胞的位置进行模拟设计, 并以此打印出人工皮肤, 可用于创面的临时覆盖及后期肉芽创面的覆盖<sup>[16-17]</sup>。

Lee 等<sup>[18]</sup>应用表皮细胞、Fb 作为细胞成分, 以胶原作为细胞外成分, 利用三维生物打印机打印皮肤后进行体外培养, 培养 14 d 后观察到细胞的存活率大于 80%, 且细胞增殖良好。Michael 等<sup>[19]</sup>将三维生物打印皮肤移植于小鼠背部烧伤创面, 皮肤生长良好, 创面愈合良好, 证明了三维生物打印的皮肤与正常皮肤具有相似的功能。但受打印技术、打印材料等限制, 目前三维生物打印皮肤也存在一些不足, 其韧性、厚度不及正常皮肤, 不具有毛囊、汗腺、皮脂腺等皮肤附属器, 缺少正常皮肤的滋养血管、免疫功能等。因此, 如何打

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.10.016

作者单位: 330006 南昌大学第一附属医院烧伤科(李如兵、郭光华、张红艳); 南方医科大学南方医院烧伤科(李敏雄)

通信作者: 张红艳, Email: zhycn2008@163.com

印出与正常皮肤结构相同、功能相近且具有皮肤附属器的人工皮肤,是未来三维生物打印及皮肤生物组织工程需要攻克的一大难题<sup>[20]</sup>。

### 3.2 烧伤瘢痕治疗

深度烧伤后往往会出现不同程度的瘢痕增生,我国深度烧伤患者增生性瘢痕发生率高达 74.67%<sup>[21]</sup>。瘢痕治疗分为早期预防和后期治疗。预防应于损伤发生后尽早开始,对于减少瘢痕形成的重要性不亚于前期创面治疗,治疗方法包括物理疗法、药物疗法等。后期治疗包括手术治疗、非手术防治,非手术防治包括局部使用药物、压力疗法、放射疗法、激光疗法等<sup>[22]</sup>。根据最新的“瘢痕治疗国际指南”对于广泛烧伤后增生性瘢痕的预防措施,推荐首选硅凝胶产品行压力治疗,其次是使用其他产品行压力治疗或使用洋葱提取物<sup>[23]</sup>。

压力疗法是烧伤康复治疗的特色措施,以弹性织物对创面愈合部位进行持续性压迫从而达到预防和治疗瘢痕增生的目的,包括海绵加压固定垫、硅凝胶产品贴附加压、矫形器固定、压力衣/套压迫等方法<sup>[24-25]</sup>。目前使用的压力衣、矫形器、硅凝胶产品分为成品和手工定做 2 种,但都存在一些不足,如穿戴时伴有不适感、缺乏最佳压力值、特殊部位无法有效加压等。严刚等<sup>[26]</sup>用透明硅凝胶面具治疗增生性瘢痕,效果良好。但受到当时材料及制作技术的限制,其制作过程复杂,分为藻酸盐及硅凝胶糊剂取模、修模成型、开孔装配、佩戴修整。此外,一些患者在取模和佩戴时不配合,实施有难度。随着三维打印技术的应用及材料学的发展,以上问题将得到解决。首先通过三维扫描获取瘢痕部位信息,然后利用计算机辅助系统建模并打印出个体化的压力衣、透明硅凝胶面具或矫形器,真正做到“量体裁衣”<sup>[27]</sup>,已有相关临床应用报道<sup>[28]</sup>。通过三维生物打印制造的压力治疗器具,不仅可以实现快速制作、精准化、个体化,且打印出来的产品穿戴更加舒适、美观,患者依从性更高,这些将有利于改善瘢痕治疗的效果。

### 3.3 全耳再造

由于耳的生理特性及部位,发生烧伤时易受损,可能伤及浅表皮肤及更深层次的组织结构或造成缺损<sup>[29]</sup>,影响患者容貌及身心健康。全耳修复或再造一直困扰着研究人员。1997 年 Cao 等<sup>[30]</sup>首次在裸鼠背上构建出人耳廓形态软骨,此后虽然耳再造技术经过多年不断的发展,但如何造出既美观又实用的人工耳仍未得以解决。目前,普遍利用皮肤软组织扩张联合自体肋软骨或人工假体进行耳再造,其存在术后外观不理想且易感染、手术创伤较大、供区损害等不足。因此,发展无创伤、无免疫排斥、精细个性化耳再造手术是临床的迫切需要<sup>[31]</sup>。

目前,三维生物打印个性化耳假体技术已较为成熟。三维扫描设备采集数据后,利用三维打印机可在短时间内打印出高质量硅凝胶软性假体或术前模型。与传统修复方式使用的皮肤软组织、自体肋软骨相比,三维生物打印使用的生物材料,在外观及耐用性等方面都具有优势<sup>[32-33]</sup>。2013 年,美国康奈尔大学研究者通过三维生物打印技术,以患者耳廓为模板打印出耳模,把异种胶原质及成软骨细胞制成的高密度水凝胶注入耳模内,然后将打印的耳模放入细胞培养皿中

培育,数周后凝胶中的活细胞逐渐替代胶原成分,3 个月后发育成为具有生物活性的耳软骨组织,其外形与原始耳廓基本一致<sup>[34]</sup>。目前该技术已经进入临床试验阶段,应用前景十分乐观。

### 3.4 智能假肢的打印

严重烧伤患者在救治过程中,截肢发生率较高。截肢严重影响患者的生活自理能力及身心健康,如何使患者重新回归社会极为重要。假肢是为截肢者专门设计和制作装配的人工假体,它可以代替失去肢体的部分功能,使截肢者恢复一定的生活自理能力和工作能力。但传统的假肢存在价格高昂、训练周期长、更换麻烦等问题,在现实生活中并没有得到广泛应用。如今,三维打印技术已经广泛应用于医疗领域,三维生物打印假肢的成本将更低、制作更快速,不仅可以量身定做,而且能依据患者的一些个性要求来打印。2015 年,国内首例烧伤截肢病例成功安装三维生物打印手<sup>[35]</sup>。经过精心测量,医师将该例患儿截肢残端的数据输入计算机辅助系统,并用专用软件进行假手设计,再利用三维打印机将假手打印出来。经过短期训练,患儿很快能独立完成一些简单动作。2016 年,国内已有应用三维生物打印技术制作假肢的临床报道<sup>[36]</sup>。三维生物打印假肢,无疑为广大截肢患者带来福音。

## 4 总结与展望

虽然三维生物打印技术有许多优点,但其发展仍然受到很多因素的限制:(1)材料的制约。目前可用于医学的三维生物打印材料种类有限,主要为水凝胶、胶原蛋白。(2)打印技术的制约。对医学领域外的其他行业来说,三维打印的成型精度高,但是应用在烧伤整形外科领域中其打印精度还有待提高。(3)知识产权的忧虑和伦理道德的挑战。目前尚未有详细的相关法律法规出台。(4)其他因素。例如目前打印出来的皮肤缺乏完善的脉管系统及附属器,打印设备及技术尚未推广、普及等。相信随着人工智能技术和材料学的不断发展,三维生物打印技术将不断完善和成熟,并在烧伤整形治疗中发挥更大作用,国家提倡的个体化精准医学将得到更好的落实,为推动医疗卫生发展发挥更大作用。

## 参考文献

- [1] 封会娟,闫旭,唐彦峰,等. 3D 打印技术综述[J]. 数字技术与应用, 2014(9):202-203.
- [2] 杨景,赵洋,李海航,等. 水凝胶在三维生物打印中的应用研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2016,32(8):505-507. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.08.016.
- [3] 李海航,罗鹏飞,盛嘉隽,等. 胶原蛋白在三维生物打印中的应用研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2016,32(10):638-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.10.016.
- [4] Wilson WC Jr, Boland T. Cell and organ printing 1: protein and cell printers[J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2003, 272(2):491-496. DOI:10.1002/ar.a.10057.
- [5] Cui H, Nowicki M, Fisher JP, et al. 3D Bioprinting for organ regeneration[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(1): E1 [2016-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27995751>. [published online ahead of print December 20, 2016].
- [6] Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challen-

- ges and future trends [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2013, 60 (3):691-699. DOI: 10.1109/TBME.2013.2243912.
- [7] Zein NN, Hanounah IA, Bishop PD, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19 (12):1304-1310. DOI: 10.1002/lt.23729.
- [8] Hoch E, Tovar GE, Borchers K. Bioprinting of artificial blood vessels: current approaches towards a demanding goal [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46 (5):767-778. DOI: 10.1093/ejcts/ezu242.
- [9] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32 (8):773-785. DOI: 10.1038/nbt.2958.
- [10] Marga F, Jakab K, Khatiwala C, et al. Toward engineering functional organ modules by additive manufacturing [J/OL]. *Biofabrication*, 2012, 4 (2):E1 [2016-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Toward+engineering+functional+organ+modules+by+additive+manufacturing>. [published online ahead of print March 12, 2012].
- [11] 邓滨, 欧阳汉斌, 黄文华. 3D 打印在医学领域的应用进展 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2016, 33 (4):389-392. DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.04.014.
- [12] Beyersdorf F. Three-dimensional bioprinting: new horizon for cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014, 46 (3):339-341. DOI: 10.1093/ejcts/ezu305.
- [13] 盛文博, 董国胜, 万燕, 等. 三维技术在烧伤面积诊断及治疗中的应用 [J]. *中华烧伤杂志*, 2014, 30 (4):353-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.04.016.
- [14] 吴军, 谭江琳. 烧伤创面治疗策略 [J]. *中华烧伤杂志*, 2011, 27 (4):247-249. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.04.001.
- [15] 石静, 钟玉敏. 组织工程中 3D 生物打印技术的应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18 (2):271-276. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2014.02.018.
- [16] Lee W, Debasitis JC, Lee VK, et al. Multi-layered culture of human skin fibroblasts and keratinocytes through three-dimensional freeform fabrication [J]. *Biomaterials*, 2009, 30 (8):1587-1595. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.009.
- [17] Vijayavenkataraman S, Lu WF, Fuh JY. 3D bioprinting of skin: a state-of-the-art review on modelling, materials, and processes [J]. *Biofabrication*, 2016, 8 (3):032001. DOI:10.1088/1758-5090/8/3/032001.
- [18] Lee V, Singh G, Trasatti JP, et al. Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2014, 20 (6):473-484. DOI:10.1089/ten.TEC.2013.0335.
- [19] Michael S, Sorg H, Peck CT, et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3):e57741. DOI: 10.1371/journal.pone.0057741.
- [20] 盛嘉隽, 刘功成, 李海航, 等. 皮肤三维打印的研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33 (1):27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.01.007.
- [21] Li-Tsang CW, Lau JC, Chan CC. Prevalence of hypertrophic scar formation and its characteristics among the Chinese population [J]. *Burns*, 2005, 31 (5):610-616. DOI: 10.1016/j.burns.2005.01.022.
- [22] 黄国锋, 夏照帆. 瘢痕防治的临床方案及国际推荐意见 [J]. *中华烧伤杂志*, 2011, 27 (3):240-242. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.03.030.
- [23] Gold MH, McGuire M, Mustoe TA, et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment [J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40 (8):825-831. DOI: 10.1111/dsu.000000000000050.
- [24] Ripper S, Renneberg B, Landmann C, et al. Adherence to pressure garment therapy in adult burn patients [J]. *Burns*, 2009, 35 (5):657-664. DOI: 10.1016/j.burns.2009.01.011.
- [25] Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2008, 32 (1):82-92. DOI:10.1007/s00266-007-9030-9.
- [26] 严刚, 谢丽华, 李武全, 等. 透明面具治疗面部增生性瘢痕 43 例 [J]. *中华烧伤杂志*, 2010, 26 (6):427-429. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2010.06.007.
- [27] Macintyre L. New calibration method for I-scan sensors to enable the precise measurement of pressures delivered by 'pressure garments' [J]. *Burns*, 2011, 37 (7):1174-1181. DOI: 10.1016/j.burns.2011.06.008.
- [28] Wei Y, Li-Tsang CW, Liu J, et al. 3D-printed transparent face-masks in the treatment of facial hypertrophic scars of young children with burns [J]. *Burns*, 2017, 43 (3):e19-26. DOI: 10.1016/j.burns.2016.08.034.
- [29] Bos EJ, Doerga P, Breugem CC, et al. The burned ear: possibilities and challenges in framework reconstruction and coverage [J]. *Burns*, 2016, 42 (7):1387-1395. DOI: 10.1016/j.burns.2016.02.006.
- [30] Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, et al. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 100 (2):297-302; discussion 303-304.
- [31] 李爽, 李勤. 3D 打印技术在精细个性化耳再造手术中的应用前景 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2016, 27 (4):249-251. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2016.04.019.
- [32] He Y, Xue GH, Fu JZ. Fabrication of low cost soft tissue prostheses with the desktop 3D printer [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6973. DOI: 10.1038/srep06973.
- [33] 何雪峰, 熊爱兵. 3D 打印技术在整形外科的研究及应用进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21 (3):428-432. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.03.019.
- [34] 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 (2):e56506. DOI: 10.1371/journal.pone.0056506.
- [35] 三岁儿童痛失左手 3D 打印手让生活重见光明 [EB/OL]. (2015-11-17) [2016-12-15]. <http://hb.people.com.cn/n/2015/1117/c194063-27110376.html>.
- [36] 徐贵升, 徐猛贤, 区国集, 等. 中国首例 3D 打印假肢临床报告 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (8):766-768. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2016.08.22.

(收稿日期:2016-12-15)

(本文编辑:莫愚)

**本文引用格式**

李如兵, 李敏雄, 郭光华, 等. 三维生物打印在烧伤整形领域中的应用进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33 (10): 650-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.10.016.

Li RB, Li MX, Guo GH, et al. Application advances of three-dimensional bioprinting in burn and plastic surgery field [J]. *Chin J Burns*, 2017, 33 (10): 650-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.10.016.