

文章编号: 1671-7104(2023)05-0533-06

3D打印技术在骨科医疗器械中的研究进展

【作者】 陈景杨, 洪泽鑫, 陈亮, 吴宇峰

广州中医药大学附属中山中医院, 中山市, 528400

【摘要】 3D打印技术具有快速成型、个性化制造的特点, 可作为骨科医疗器械制造的重要途径, 能够实现传统制造工艺不能完成的复杂结构医疗器械加工。目前, 多种由3D打印技术制造的骨科医疗器械已经批准上市, 并取得了良好的临床疗效, 而应用于骨科医疗器械制造的生物3D打印技术也取得了多项突破, 但仍有许多技术瓶颈亟待突破。该文就目前3D打印技术在骨科医疗器械领域中的研究进展进行了综述。

【关键词】 3D打印; 生物; 骨科医疗器械

【中图分类号】 R197.39; TH77

【文献标志码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2023.05.013

Development and Research Progress of 3D Printing Technology in Orthopedic Medical Devices

【Writers】 CHEN Jingyang, HONG Zexin, CHEN Liang, WU Yufeng

Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan, 528400

【Abstract】 With the characteristics of fast prototyping and personalized manufacturing, 3D-printing (three-dimensional printing) is an emerging technology with promising applications for orthopedic medical devices. It can complete the process of medical devices with complex shape which can not be completed by conventional fabrication process. At present, a variety of orthopedic medical devices manufactured by 3D printing technology, has been approved for marketing, and their use has been proved to be beneficial. 3D bioprinting in this area has also made a few breakthroughs. However, many challenges still remain to be addressed as well. In this study, the research status, as well as the development of the 3D-printing technology in the field of orthopedic medical devices is elaborated.

【Key words】 3D printing, biology, orthopedic medical device

0 引言

3D打印技术, 亦称“增材制造技术”, 具有个性化制造、快速成型的特点。使用该技术制造骨科金属医疗器械能够精准控制几何孔隙结构和孔隙率^[1], 满足传统制造工艺不能实现的显著解剖畸形、骨肿瘤及翻修的患者医疗需求^[2]。生物3D打印技术在活性组织打印方面取得了许多技术性突破, 未来有望进入临床, 惠及患者。目前, 骨科3D打印植入物的临床使用情况表明3D打印的假体有良好的临床疗效, 表现在: ①个性化定制植入产品, 能够根据患者原生骨骼特征个性化制造出匹配患者的产品, 最大限度保护患者骨骼的原有功能^[3];

②微观结构更加精细, 通过孔径、孔隙率调整植入物的强度、密度和杨氏弹性模量, 模仿天然的皮质骨、松质骨结构, 使得植入物力学性能和形状与人体骨骼匹配^[4]; ③技术的升级使得制作周期短, 材料利用率更高^[5]。

1 3D打印技术在骨科医疗器械中的应用现状

1.1 产品现状

3D打印技术制造的骨科医疗器械大致可分为4类: 专业医疗辅助器械、直接给患者使用的医疗用品、医疗器械制造、生物医学研究。市场研究机构SmarTech认为3D打印技术将经历探索阶段、小众阶段、主流阶段、普及阶段^[6], 并预测生物医学研究未来10年仍处于探索阶段, 而专业医疗辅助器械、医疗器械制造和直接给患者使用的医疗用品已经进入小众阶段, SmarTech表示10年内医疗器械

收稿日期: 2022-07-06

作者简介: 陈景杨, E-mail: 1217004080@qq.com

通信作者: 陈亮, E-mail: chenliang211@163.com

制造和直接给患者使用的医疗用品有望进入主流阶段,而专业医疗辅助器械可能进入普及阶段。

1.2 3D打印骨科植入产品的应用现状

目前,应用3D打印技术制造骨科领域无生物性硬质医疗器械已基本实现产业化。由意大利Lima-Lto和Adler Ortho公司使用3D打印技术制造的带有小梁结构的髌臼杯在2007年通过CE认证。2021年,周宗科等^[7]成功完成世界首例3D打印分区骨小梁生物型膝关节假体植入手术,相较于传统骨水泥假体,这一假体能够提高假体与髓腔的结合强度,具有长期稳定的特点。2022年,北京科仪邦恩医疗器械科技有限公司研发出国内首个基于激光选区熔融工艺(SLM)的3D打印关节植入物“Apex 3DTM髌关节假体”,并通过国家药品监督管理局(NMPA)审批注册。3D科学谷发表的《医疗3D打印与骨科植入物白皮书》列举了目前上市的多款定制型产品和标准产品^[8],如图1所示。

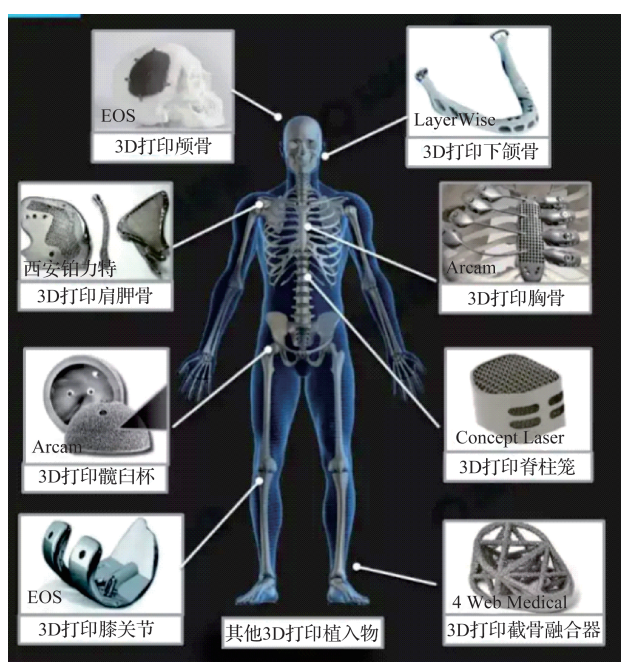


图1 3D打印在骨科治疗中的应用^[8]
Fig.1 Application of 3D printing in orthopedic^[8]

1.3 突破与困境

近年来,3D打印技术取得了多项突破,如植入物抛光技术、打印时间的缩短、多种材料入口和材料出口集成到单个喷头、打印涂层设计、骨科植入物合适孔径研发、辅助复杂骨科手术等。3D打印生产的复杂不规则形状结构存在不易抛光的问题,WANG等^[9]采用较前优化的两步化学抛光对常规抛光困难的3D打印的Ti-6Al-4V合金进行了

抛光处理并取得了良好的效果,该方法特别适用于内部流路、管和孔等形状复杂的钛合金部件抛光。哈佛大学工程与应用科学院^[10]开发出一种多材料单喷头3D打印技术,该技术使用高速电磁阀技术控制各个流道内的压力,使各种材料在喷头处可以切换打印,从而实现单喷嘴对材料的体素级精准控制。2022年,HASAN等^[11]报告了一种将增材制造与超分子化学相结合的集成方法,该方法依赖弹性蛋白样重组体(ELR)涂层,能够引导磷灰石在3D打印假体表面中有序分布,可用于硬组织再生的非细胞矿化3D打印假体制造。MEHRABANIAN等^[12]证实HASAN等设计的假体表面结构孔径(300~600 μm)是骨向内生长的合适孔径^[11]。郝永强等^[13]设计并构建了碳化铌(Nb_2C)和免疫佐剂(R837)MXene共同修饰的3D打印可降解支架(BG@NbSiR),其能够抑制乳腺癌生长/骨转移并促进骨修复。相信未来会有更多新的技术突破。

目前,3D打印技术还面临着许多问题:①资金问题,大部分制造商和患者对该技术并不感兴趣,患者更愿意选择传统减材制造生产的产品,使用者不足会造成经济效益差,反向影响企业对该技术的资金投入与研发,制约其技术突破;②专业人才匮乏,国内市场上接受专业医疗知识和3D打印技术培训的人才严重匮乏;③缺乏良好的医工交互平台,使得该技术的临床使用受到严重限制^[14],导致目前该技术只能辅助一些简单的术式,限制术者的选择^[15];④责任归属问题,目前法律法规不完善,产品出现问题时无法界定设计方、制造方、使用方的责任归属问题。

1.4 工艺现状

最常见应用于骨科领域的3D打印技术是金属3D打印技术。已经市场化的金属3D打印技术工艺有粉末床熔融(powder bed fusion, PBF)技术和定向能量沉积(directional energy deposition, DED)技术。PBF代表工艺有选择性激光熔融(selective laser melting, SLM)、选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS)、电子束熔融(electron beam melting, EBM),EDE的代表工艺是激光近净成型技术(laser engineered net shaping, LENS),而新型工艺技术有原子扩散3D打印技术(atomic diffusion additive manufacturing, ADAM)、二极管的添加剂制造技术(diode based additive manufacturing, DiAM)^[16]和纳米颗粒喷射(nanoparticle injection, NPJ)^[17]。

1.4.1 成熟工艺

目前,应用于骨科医用器械制造的成熟工艺是选择性激光熔融工艺,相对于SLS工艺、SLM工艺,该工艺加工的骨科医用产品更加精细,在致密性、力学性能、粗糙度等方面表现更加出色^[18]。EBM使用电子束熔化金属粉末或金属丝,因电子束加热能达到较高的温度,多应用于打印钛、铬钴合金产品。该工艺无须另设材料与加工周围空气环境隔绝的空间,降低了生产要求,而且打印的骨科医用产品具有强度高、变形概率低的优势,是骨科医用产品制造的一项较常见的3D打印技术工艺^[19]。

1.4.2 新兴工艺

近年来,出现了LENS^[20],该工艺类似于SLM工艺,不同之处在于可以中途换主体粉末材料,能够实现不同材料结合。以色列科技公司制造的NPJ金属3D打印系统使用的材料是有机金属“墨水”,该系统打印制造的产品具有良好的表面光洁度和精细度,后期将成品放置在真空高温环境加热至材料熔点相近温度进行液相烧结,产生与传统冶金学原理一样的效果,烧结后可达到传统骨科医用材料的硬度与强度,但目前该工艺仍存在材料受限、费用高等问题。美国国家实验室提出的DiAM使用激光层面烧结,可显著提高制造效率,并且具有微调灰度阶梯的功能,能够更好地控制骨科医用器械生产过程中的微观结构和残余应力,是骨科医疗器械生产中的一种新兴技术^[21]。

2 3D打印材料在骨科医疗器械的研究进展

2.1 材料分类

目前,3D打印技术已经可以应用于骨科模型、骨科手术导板、骨科术后康复支具、骨科手术植入物、组织工程支架、骨骼等领域^[22]。按照生物相容性和生物性能主要分成4大类:①生物相容性较低的医用材料;②生物相容性良好且可降解的医用材料;③生物相容性良好但不可降解的医用材料;④活性细胞、蛋白质及其他生物活性分子。目前临床中使用较多的是生物相容性良好但不可降解的医用材料,其中包括金属材料、医用高分子材料、医用无机非金属材料。

2.2 可降解植入材料

3D打印骨科植入物的未来研究方向是生物相容性良好且可降解的个性化植入物,多指陶瓷基生物材料,而陶瓷基生物材料因韧性不足,目前应

用得较少。陶瓷基材料分为钙-磷基和钙-硅基无机生物陶瓷两大类材料,钙-磷基中的HA/ β -TCP复合生物陶瓷又叫双相磷酸钙陶瓷(BCP),具有良好的生物相容性、骨传导性和生物活性,是未来较为理想的骨缺损修复材料^[23],但仍存在力学性能较低的问题,是钙-磷基陶瓷材料下一步亟待解决的难题^[23]。而在钙-硅基生物活性材料中,主要是指生物活性玻璃、钙-硅基生物陶瓷及玻璃陶瓷,表现出良好的成骨性能和成血管化性能^[24],其被称为最具有应用前景的第三代可降解生物活性陶瓷材料^[23]。目前,上海交通大学、空军军医大学、华南理工大学、清华大学等对个性化可降解骨科植入物材料已展开相关研究,这是3D打印从惰性材料制作人工假体向开发可降解植入物的重要发展,功能上从机械支撑功能为主向再生功能为主发展。可降解材料在逐步发生降解的同时,能够在人体环境中诱导活性组织形成,最终实现局部完全被新生组织替代,达到人体组织修复的目的。目前,可降解材料在金属、聚合物材料和陶瓷均有相关研究与应用探究,金属材料的主要研究对象是锌系、镁系,这些材料有望用于修复骨缺损。聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯等可降解聚合物器械通过3D打印技术的快速成型也逐渐应用于骨组织修复研究当中,但多停留在实验室单元技术创新阶段,已开展的临床试验较少,还面临着可降解骨支架力学强度不够、降解速度与新生骨再生速度不匹配等诸多亟待解决的技术难题^[23]。

2.3 新兴软性修复材料

软性修复材料一直是骨科中亟待发展的方向,目前可用于半月板、关节韧带重建的修补材料并不多见^[25],而制造肩关节腱骨联合的组织仍在研究中。2019年,以色列医药公司宣布NUsurface®半月板植入物是世界上第一个商用“人造半月板”,但仍未实现全世界通用,仅在以色列通过认证^[26];在人工韧带领域,用聚对苯二甲酸乙二醇酯经过特殊先进韧带加强系统制备的法国LARS人工韧带是目前使用较多的人工韧带,而Gore-Tex、Carbon fiber、Dacron、LAD等因各自缺陷已退出市场^[27]。在水凝胶骨修复支架材料方面,燕宇飞^[28]利用蚕丝蛋白与多肽自组装分子(NapFFRGD)共同自组装形成水凝胶,构建具有骨诱导活性的新型蚕丝蛋白水凝胶骨修复支架材料,该材料引入RGD多肽序列,增强了蚕丝蛋白的生物相容性,蚕丝蛋白多肽水凝胶材料被赋予骨诱导活性,是一种递送骨髓间

充质干细胞的载体,能够促进骨缺损的修复,是理想的软性骨修复支架材料。

3 含细胞生物墨水为原料的生物3D打印

狭义的生物3D打印,通常指操纵含细胞的生物墨水去构造活性结构的3D打印技术。目前,国内外专家对含细胞的生物墨水3D打印技术制造骨关节结构、腱骨联合修复体等骨科活性生物植入物还存在诸多疑问,仍需进一步探究。

3.1 在骨科弹性组织制造方面取得的突破

利用含有生物墨水和细胞为原料的生物3D打印(3D bioprinting)技术是最有希望实现体外复制手术所需生物性植入物的技术之一,近年来在肌腱、半月板、关节软骨打印制造方面也取得了一些研究进展。清华-伯克利深圳学院GUO等^[29]构建了一种新型纳米黏土复合双网络水凝胶,在水溶液中,纳米黏土因带电属性和特殊结构而形成类似纸屋的结构,该结构可用于调节材料的流变性能,可作为生物墨水的内部自愈支架,因此可应用于骨科手术腱骨联合修复、肌腱制造。在大范围的肌腱损伤治疗中,因为不能直接对端缝合,需要植入自体或异体肌腱进行功能代替。目前,应用热塑性聚氨酯PCL为载体搭载成肌细胞C2C12构建了肌腱-肌肉单元中的肌肉组织、应用透明质酸、纤维蛋白、明胶与小鼠胚胎细胞NIH/3T3共混模拟肌腱组织复合打印出了肌肉肌腱单元,相互连接强度可达0.4~4.6 kPa,打印的肌腱肌肉连接处整合素 $\beta 1$ 、paxillin、层黏连蛋白 $\alpha 1/2$ 表达增多。MERCERON等^[30]实现了打印兔肩袖损伤原位植入的肌腱,使用的材料是PCL支架和海藻酸钠水凝胶搭载人MCS。在膝关节半月板重建方面,应用纳米纤维海藻酸钠水凝胶搭载人脂肪性干细胞和聚乳酸材料可打印出满足力学强度和生物相容性的半月板模型^[31]。SUN等^[32]使用搭载具有分泌I、II型胶原蛋白的骨髓MSC和聚乳酸羟基乙酸共聚物微粒的PCL成功打印出可供植入山羊膝关节的半月板模型。

3.2 在生物活性仿生骨中的突破

在骨缺损方面,2019年,杨明明等^[33]使用羟基磷灰石3D打印的活性仿生骨可实现与自然骨的力学、结构、性能、成分高度一致。动物活体测试数据表明,该仿生骨能够在生物体内“发育”,甚至能够使自体细胞在仿生骨中生长,最终实现自然骨与仿生骨不排异地生长在一起。该团队还

发明了活性生物陶瓷仿生骨3D打印技术,使用常温压电超微雾化喷洒技术,突破了难以精细控制蛋白液、细胞液喷洒速度喷洒量的技术瓶颈,解决了打印方式的问题,但仍停留在试验阶段。同年,博恩生物公司成功研发了可发育生物活性骨3D打印机,该打印机使用纯度96%以上的纳米羟基磷灰石材料,把黏结剂占比降到4%以下,因生产工艺在常温下进行,保证了骨骼的生物活性,为打印材料中成骨细胞存活并分化生长提供了可能。随着骨科关节镜下开展肌腱断裂重建术的增加,术中有使用自体肌腱移植的需求,一种自体肌腱的提供就成为需要,而生物3D打印技术通过自体细胞制造肌腱、腱骨联合等人体组织就具有良好的应用前景。在国家科技计划的支持下,广州迈普科技公司联合清华大学等单位研制出生物软组织缺损扫描与原位打印系统,填补了国内在软组织缺损扫描与原位打印领域的空白,在动物活体原位打印研究中显示出良好修复效果,该系统在组织缺损、急救等领域具有广阔的应用前景,但仍停留在动物实验阶段。作为生物活性的骨架结构,不仅可以应用于骨缺损修复,还能作为恶性肿瘤骨转移研究载体进行科学研究。2017年11月,国内首台高通量集成化生物3D打印机Bio-architect X研制成功^[34]。随着Bio-architect X的出现,对体内肿瘤骨转移细胞行为的研究更加便捷。HAN等^[35]打印出具有小梁结构的生物骨骼支架,模拟细胞生长的内环境,并用胶原蛋白基质、成骨细胞样细胞和矿化钙调节。

以上研究证明了生物3D打印的仿生骨生态位模型能够为肿瘤骨转移细胞提供生长发育需要,有利于进行骨转移治疗药物测试、术科治疗模拟、发病机制的研究。

3.3 在含有血管骨科植入物中的突破

近年来,在构建血管化骨修复材料也有不同的方案,可分成4类^[36]:①负载血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生长因子的支架材料,利用在血管新生过程中起最重要作用的VEGF在载体缓慢释放,促进支架材料的血管化^[37];②成骨细胞和血管内皮细胞一起培养的支架主体材料利用各自分泌的骨形态形成蛋白(bone morphogen protein, BMP)和VEGF协同促进材料的成骨活性和成血管^[38];③孔径约300 μm 的结构性血管化骨修复支架,这样孔径大小的支架有利于血管的形成^[39],BHUIYAN等^[40]制备的孔径约270 μm 的疏松多孔的HA-PLGA-COL生物

支架,其孔隙率接近81%,与PLGA或HA-PLGA支架相比,使用该生物支架可获得更好的血管化效果;④体内血管蒂或筋膜包裹的骨修复支架,将骨缺损附近的带血管蒂的筋膜把骨修复支架包裹起来,这样毛细血管网络会从四周延伸长入支架表面甚至内部,用外科技术赋予支架血管化的功能^[41]。

3.4 面临的困难

生物3D打印的核心技术是细胞装配技术,根据技术路线的不同,可分为细胞直接装配技术和细胞间接装配技术。无论哪种技术路线,仍存在以下问题:①仿生效果不佳:目前通过3D打印技术构建的结构仍不能完全模拟出原始结构,无法复制原有的信息传递通路,这可能会导致骨科植入物与机体无法实现信息交流进而导致植入物凋亡;②不能适应婴幼儿,通过生物3D打印制造的骨科植入物不能适应婴幼儿身体生长的变化;③缺乏理想“生物墨水”,虽然目前已经有越来越多不同功能的“生物墨水”被开发试验,但既要满足黏度、密度、表面张力等参数合适,还要保证活细胞黏附、存活、增殖以及维持细胞基质的活性、物化状态的稳定的理想型“生物墨水”仍需进一步研究^[42]。打印后适合细胞增殖分化的细胞浓度仍有待研究与证实。

4 总结与展望

3D打印技术是一门新兴学科。在骨科医疗器械领域,3D打印技术已经基本实现不可降解的硬性植入物的生产制造,能够满足骨科患者个性化人工假体定制、骨缺损修复材料定制的需求并已通过相关医疗管理部门认证。如国外带有小梁结构的髌臼杯通过CE认证;国内3D打印人工髌关节产品获得国家食品药品监督总局注册批准。有学者把3D打印制造的个性化产品应用在全髌关节置换翻修术,并取得满意的短期疗效,长期疗效仍需后续追踪。3D打印生产的骨科医疗器械中的手术辅助器械、骨科植入物、假体已基本实现临床应用。关于骨科医疗器械的3D打印材料已从研究惰性材料向可降解个性化植入物和生物活性材料前进。与骨科医疗器械及3D打印相关的法规和行业标准得到进一步的完善,但在技术进步后的使用合法性上仍需展开研究。3D打印的分支生物3D打印技术有了新的进展,目前最前沿的生物3D打印技术已经可以

制造出有生物活性的组织,这对制造生物活性植入物有巨大意义,然而这项新技术目前仍处于实验室阶段,离真正实现临床广泛应用还有差距,是专家学者仍需探索的方向。综上,3D打印技术已经给骨科医疗器械的制造带来了翻天覆地的改变,突破了传统制造业难以实现的复杂结构制造,但是生物3D打印技术制造的具有生物活性骨科植入物仍需要更多的研究证明其可以应用于临床之中。

参考文献

- [1] COUNCIL A, PETCH M, LONG E 3D Printing: Rise of the Third Industrial Revolution[M]. Gyges 3D Presents, 2014.
- [2] 董文兴,刘斌. 3D打印技术在骨科医疗器械的应用现状分析[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2014, 11(4): 39-41.
- [3] 甄珍,王健,奚廷斐,等. 3D打印钛金属骨科植入物应用现状[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(2): 240-251.
- [4] EL-HAJJE A, KOLOS E C, WANG J K, et al. Physical and mechanical characterisation of 3D-printed porous titanium for biomedical applications[J]. J Mater Sci Mater Med, 2014, 25(11): 2471-2480.
- [5] 邹瞿超,金锦江,黄天海,等. 3D打印技术在医疗领域的研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2019, 43(4): 279-281, 293.
- [6] SCIENCEVALLEY. SmartTech Medical Market[R]. 2015.
- [7] 许中华. 机器人辅助技术降低全膝关节置换术创伤效应的前瞻性、随机对照研究[D]. 重庆: 陆军军医大学, 2022.
- [8] 3D科学谷. 医疗3D打印与骨科植入物白皮书[EB/OL]. 2016: 10.
- [9] WANG Q, YANG C, YANG J, et al. Dendrite-free Lithium deposition via a superfilling mechanism for high-performance Li-metal batteries[J]. Adv Mater, 2019, 31(41): 1903248.
- [10] 张宇. 哈佛大学开发新3D打印技术,突破多材料多喷头打印难题[J]. 科技中国, 2019(12): 108.
- [11] HASAN A, BAGNOL R, OWEN R, et al. Mineralizing coating on 3D printed scaffolds for the promotion of osseointegration[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2022, 10: 836386.
- [12] MEHRABANIAN M, NASR-ESFAHANI M. HA/nylon 6, 6 porous scaffolds fabricated by salt-leaching/solvent casting technique: effect of nano-sized filler content on scaffold properties[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 1651-1659.
- [13] 郝永强,王磊,姜闻博,等. 3D打印髌关节假体为复杂髌臼骨缺损翻修全髌关节置换术提供精准重建、稳定固定和功能恢复[J]. Engineering, 2020, 6(11): 174-185.
- [14] 董谢平,裴国献. 3D打印技术在骨科临床的应用与展望[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(15): 1501-1507.
- [15] 张皓,邹波,张玥,等. 3D打印技术辅助治疗跟骨骨折的应用进展[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(8): 726-730.
- [16] MATTHEWS M J, GUSS G, DRACHENBERG D R, et

- al. Diode-based additive manufacturing of metals using an optically-addressable light valve[J]. *Opt Express*, 2017, 25(10): 11788-11800.
- [17] 李文竹, 张勇, 李策. 3D打印技术的研究现状与发展趋势综述[J]. *数码世界*, 2020(5): 6.
- [18] 汤海波, 吴宇, 张述泉, 等. 高性能大型金属构件激光增材制造技术研究现状与发展趋势[J]. *精密成形工程*, 2019, 11(4): 58-63.
- [19] LI J, PUMERA M. 3D printing of functional microrobots[J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(4): 2794-2838.
- [20] 陈继民, 王颖, 曹玄扬, 等. 选区激光熔融技术制备多孔支架及其单元结构的拓扑优化[J]. *北京工业大学学报*, 2017, 43(4): 489-495.
- [21] 于忠斌, 张中标, 尹婷婷, 等. 金属3D打印技术概述[J]. *机械管理开发*, 2022, 37(1): 266-268.
- [22] 王北洋, 王仁伟, 胡宇奇, 等. 全膝关节置换术中股骨前皮质切迹的研究进展[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2021, 15(6): 707-711.
- [23] 邵惠锋, 贺永, 傅建中. 增材制造可降解人工骨的研究进展——从外形定制到性能定制[J]. *浙江大学学报(工学版)*, 2018, 52(6): 1035-1057.
- [24] WU C, ZREIQAT H. Porous bioactive diopside ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) ceramic microspheres for drug delivery[J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(3): 820-829.
- [25] MARIN B, FLORIN M, ANA I B, et al. Failure analysis of some retrieved orthopedic implants based on materials characterization[J]. *Solid State Phenomena*, 2012, 1719(188-188).
- [26] Active Implants LLC. World's first "Artificial Meniscus" available in Israel[EB/OL]. [2022-07-05]. <https://activeimplants.com/news-events/worlds-first-artificial-meniscus-available-in-israel/>.
- [27] SATORA W, KROLIKOWSKA A, CZAMARA A, et al. Synthetic grafts in the treatment of ruptured anterior cruciate ligament of the knee joint[J]. *Polim Med*, 2017, 47(1): 55-59.
- [28] 燕宇飞. 诱导骨与血管形成的仿生性骨修复生物材料的构建及效能评估[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [29] GUO Z, DONG L, XIA J, et al. 3D printing unique nanoclay-incorporated double-network hydrogels for construction of complex tissue engineering scaffolds[J]. *Advanc Healthc Mater*, 2021, 10(11): e2100036.
- [30] MERCERON T K, BURT M, SEOL Y J, et al. A 3D bioprinted complex structure for engineering the muscle-tendon unit[J]. *Biofabrication*, 2015, 7(3): 35003.
- [31] NARAYANAN L K, HUEBNER P, FISHER M B, et al. 3D-bioprinting of polylactic acid(PLA) nanofiber-alginate hydrogel bioink containing human adipose-derived stem cells[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(10): 1732-1742.
- [32] SUN Y, ZHANG Y, WU Q, et al. 3D-bioprinting ready-to-implant anisotropic menisci recapitulate healthy meniscus phenotype and prevent secondary joint degeneration[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5160-5173.
- [33] 杨明明, 汪焰恩, 魏生民, 等. 三维打印羟基磷灰石/磷酸三钙骨支架工艺中粉体材料组分比及黏结剂对骨支架性能的影响[J]. *生物加工过程*, 2018, 16(5): 85-91.
- [34] 王晓红, 徐铭恩. 生物3D打印技术的“领跑者”[J]. *团结*, 2020(4): 20-22.
- [35] HAN W, EL B R, MONTAUDON E, et al. *In vitro* bone metastasis dwelling in a 3D bioengineered niche[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120624.
- [36] WU X, WANG Q, KANG N, et al. The effects of different vascular carrier patterns on the angiogenesis and osteogenesis of BMSC-TCP-based tissue-engineered bone in beagle dogs[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(2): 542-552.
- [37] MURPHY W L, SIMMONS C A, KAIGLER D, et al. Bone regeneration via a mineral substrate and induced angiogenesis[J]. *J Dent Res*, 2004, 83(3): 204-210.
- [38] DUTTENHOEFER F, LARA D F R, MEURY T, et al. 3D scaffolds co-seeded with human endothelial progenitor and mesenchymal stem cells: evidence of prevascularisation within 7 days[J]. *Eur Cell Mater*, 2013, 26: 49-65.
- [39] KAPAT K, SRIVAS P K, RAMESHBABU A P, et al. Influence of Porosity and Pore-Size Distribution in Ti6Al4 V Foam on Physicomechanical Properties, Osteogenesis, and Quantitative Validation of Bone Ingrowth by Micro-Computed Tomography[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(45): 39235-39248.
- [40] BHUIYAN D B, MIDDLETON J C, TANNENBAUM R, et al. Bone regeneration from human mesenchymal stem cells on porous hydroxyapatite-PLGA-collagen bioactive polymer scaffolds[J]. *Biomed Mater Eng*, 2017, 28(6): 671-685.
- [41] 杨志明, 樊征夫, 解慧琪, 等. 组织工程化人工骨血管化研究[J]. *中华显微外科杂志*, 2002(2): 39-42.
- [42] POURMASOUMI P, MOGHADDAM A, NEMATI M S, et al. A Review on the Recent Progress, Opportunities, and Challenges of 4D printing and bioprinting in Regenerative Medicine[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2022: 1-41.