

3D 打印在耳鼻咽喉头颈外科的应用

翁欢欢, 谢民强

(南方医科大学珠江医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510282)

关 键 词: 3D 打印技术; 耳鼻咽喉头颈外科; 术前规划; 组织工程; 药物传递

中图分类号: Q81; R762 文献标识码: C [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(4): 392–398]

3D 打印是在三维计算机辅助设计 (computer-aided design, CAD) 的模型基础上将特定的材料逐层打印, 构建所需三维实体的一种数字化技术^[1]。3D 打印技术最早由 Chuck Hull 在 20 世纪 80 年代提出, 起初这项技术主要应用于汽车和航天工业。近 10 年来, 随着 3D 打印技术的飞速发展及新型生物材料的不断涌现, 其在医学领域中的应用备受关注, 特别是在外科手术的术前规划、住院医师的手术培训及临床教学中, 3D 打印均发挥了重要作用。此外, 3D 打印技术在新型药物传递系统、组织工程等领域也进展迅猛。众所周知, 耳鼻咽喉的解剖结构精细、复杂, 解剖变异率高, 常规的耳鼻咽喉损伤修复手术在精细度和还原度上常不尽人意。3D 打印技术凭借其个体化、精细化的优势能还原复杂的骨骼软组织结构, 可提高手术精度和安全性, 降低潜在风险。本文就 3D 打印技术在耳鼻咽喉头颈外科手术中的手术规划和术前培训、耳鼻咽喉软组织重建、颅颌面部损伤修复与构建药物传递系统等方面进行综述。同时, 分析这项技术目前存在的不足及面临的挑战, 并对其未来的前景进行展望。

1 3D 打印技术概述

1.1 3D 打印技术的基本原理

基于“分段制造, 逐层叠加”的原理, 3D 打印的操作主要包括建模和成形两个步骤。建模是以三维计算机辅助设计为基础, 通过对靶器官、组织进行逐层扫描, 把所得的物理特性等资料传输至计算机辅助设计模块进行设计。第二步是成形, 成形是基于

CAD 模块设计后而选择相应的生物材料进行制造。由于 3D 打印设备的多样性及不同器官、组织不同特性, 3D 打印的生物原材料种类也相应繁多^[2-3]。把所需的特定生物材料和计算机辅助设计结果相结合, 在 3D 打印设备上逐层叠加, 即可形成具有个体化和精细化的三维实体。

1.2 3D 打印技术的类型

目前主流的 3D 打印技术主要包括: 光固化成型技术 (sterolithography apparatus, SLA)、选择性激光烧结技术 (selective laser sintering, SLS)、熔融沉积制造技术 (fused deposition modelling, FDM)、喷墨印刷技术和双光子聚合技术 (two-photon polymerization, TPP)。以下将从打印的工作原理、打印机类型及打印材料等方面对这几种打印技术进行简要介绍。

1.2.1 光固化成型技术 (SLA) 光固化快速成型技术在生物医学领域的应用已较为普遍和成熟, 特别是在组织工程方面, 光固化快速成型技术能精确制作所需的分子支架结构, 其原材料主要是光敏树脂及其他液态的复合物。在激光的作用下, 光敏感性的液态树脂中游离的自由基和其他活性物质会发生聚合作用。首先在支撑台表面先涂上一层液态树脂, 在激光作用下完成第一个固化层后, 支撑台会下移一定的距离, 并继续重复上述步骤^[4]。根据目标物体的不同, 打印机的打印模式主要分为两种, 一种是激光自下而上扫描打印, 另一种是自上而下数位光源扫描打印。后者由于其消耗的树脂少及能耗少而较为常用。目前常用的支架材料包括三亚甲基碳酸酯 (TMC)、聚己内酯 (PCL)、聚富马酸二羟丙酯 (PPF)、聚 D, L-丙交酯 (PDDL) 等可生物降解的共聚物, 氧化铝和羟磷灰石等陶瓷材料, 水凝胶和一些复合材料。

1.2.2 选择性激光烧结技术 (SLS) 选择性激光

基金项目: 国家自然科学基金 (81372477, 81673013)。
作者简介: 翁欢欢, 女, 在读硕士研究生。
通信作者: 谢民强; Email: min_qiang_x@hotmail.com

烧结技术是一种相对较新的 3D 打印技术,相对传统技术而言,其价格实惠且运作高效。其工艺过程主要是在 CAD 模块的控制下,首先在第一层进行铺粉,接着激光有选择性的把固态粉末烧结成型,然后支撑台下移一定距离并重复第一层的步骤,最后把烧结成型的固化层逐层叠加,制备成所需的模型实体。当整个实体成型后,未烧结的粉末将会重新回收到粉墨盒中等下次使用。相对而言,选择性激光烧结技术所使用的材料较为广泛,目前可用于该技术加工的材料有聚乙烯内酯(PCL)、聚乙烯醇(PVA)、聚(乳酸-乙醇酸)(PLGA)、聚乙丙交酯、尼龙、聚醚醚酮(PEEK,一种新型的热塑性材料)等聚合物,以及石蜡、生物玻璃、橡胶金属、陶瓷粉末和它们的复合粉末材料^[5-8]。尽管材料种类多样,但用 SLS 打印的产物表面容易形成小型粗糙颗粒,相比于 SLA 的产品而言,表面不那么光滑,不过所幸,其光滑度也是在人们可接受的范围。

1.2.3 熔融沉积制造技术(FDM) 熔融沉积成型是一种不需要激光辅助的 3D 打印技术。熔融沉积打印机由温控喷头、热塑性加热丝、液化器和支撑台构成。在 CAD 模块控制下,打印机将丝状的热塑性材料加热熔化并通过喷头挤喷出来,接着按照事先设定的运行路径,在支撑台上进行逐层地涂覆。由于熔融沉积的原材料需要一定的弯曲强度、拉伸强度和压缩强度,其原材料主要有聚乙烯内酯(PCL)、ABS 树脂、聚乳酸(PLA)、聚对苯二甲酸乙二醇酯、尼龙以及热塑性聚氨酯等^[9-12]。熔融沉积成型所打印出来的最终实体不仅取决于所选的原材料,还取决于喷头的运行速度、喷嘴的尺寸和喷出的方向等因素。

1.2.4 喷墨印刷技术 喷墨印刷技术是生物和非生物领域最常用的 3D 打印技术,其原理相对简单,主要是在事先设计好的程序指导下,由喷嘴向承印物喷出油墨并与承印物相互作用制造出模型实体。根据喷墨打印机的工作原理,由于喷出油墨的大小、速度不同以及墨滴的形成方式不同可将喷墨打印机分为连续式和按需式两大类。连续式喷墨打印机都是以流动的方式产生墨滴,整个喷射过程是连续不间断的。按需式打印机则不同,根据其喷头喷射原理不同,可分为热汽泡式和压电式打印机。前者主要是利用电热原理,打印时利用加热板将喷头加热到 200~300℃,此时在喷头内部形成较大压力,这种压力驱动打印材料从喷头喷出。实验证明,这种高温并不能对细胞产生破坏作用,因其喷射时间极

短,仅达 20 μs,此时热量并不能及时传递到细胞,因此也无法对其造成伤害。而压电式打印机主要是利用压电晶体的震动使液态材料分成细小的颗粒,并通过压电作用挤压喷头,使材料喷出。与光固化技术一样,喷墨印刷技术的生物材料必须是液态物质,如液态金属及液态的高分子聚合物,由于该技术在价格、打印速度及应用范围上的优势,使其被广泛应用于骨、软骨和皮肤 3D 打印中^[13-15]。此外,喷墨印刷技术也被开始应用到新型药物传递的研究中^[16]。

1.2.5 双光子聚合技术(TPP) 双光子聚合是一项较新型的打印技术。其工作原理是把近红外飞秒激光作为激发光源,引发剂同时吸收两个光子激发后引发聚合。在光子强度高的焦点处,引发剂会产生双光子吸收效应,使液态树脂发生聚合而固化,通过计算机系统的控制即可加工出所需的三维结构^[16-19]。其最大的优势在于分辨率极高,甚至高于 100 nm,可用于制备纳米尺度的任意形状的立体模型。基于以上特性,双光子聚合打印技术在构建精细、复杂结构的三维器件方面具有较大的优势,在光学精密仪器的加工、组织工程及药物传递等领域具有良好的发展前景。常用的 TPP 树脂主要包括负刻胶和正刻胶。丙烯酸酯类是常用的负刻胶,常见的商品化树脂牌号有 SCR500、NOA72 和 EPO-TEK301 等,而常见的商品化正刻胶有 SU-8 和 SCR-701。目前,双光子聚合打印技术仍缺少高引发活性的水溶性引发剂,同时,扫描路径和加工速度上还有待进一步改善和优化。

2 3D 打印在耳鼻咽喉头颈外科的应用

2.1 3D 打印在耳鼻咽喉头颈外科手术辅助中的应用

2.1.1 3D 打印与术前规划 目前,3D 打印技术在多个外科领域均表现出了明显的优势,如骨科、神经外科、整形外科和介入治疗等。3D 打印不仅能让外科医生在术前对相关解剖结构有较为清晰的认识,还能深入了解每个患者在解剖结构和病变部位的个体差异,为术前提供良好的评估与手术方案的选择。在耳鼻咽喉头颈外科领域,近年来 3D 打印技术在术前规划上也逐步得到应用。Christensen 等^[20]报道了一例两岁连颅胎儿在 3D 打印技术指导下成功完成了连颅双胎分离手术,通过 3D 模型在术前就对其颌面部解剖结构和周围血管重建进行了良好的规划。对于一些老年重症患者,术前准备和麻醉较

为困难,Han 等^[21]报道了一例 77 岁的喉癌患者在行盆腔肿物切除术麻醉前,通过 3D 打印的气管模型辅助评估气道功能,并成功实施气管插管的案例。3D 打印在颌面部损伤术前规划中另一重要应用就是颞骨模型的构建,因为它是耳蜗植入及很多耳部疾病的常规手术入路,这一类手术很容易损伤面神经、颈内动脉和其他解剖结构,造成严重的术后并发症,通过 3D 打印的颞骨模型进行术前规划就显得格外重要。国内外已有学者成功制备了 3D 打印的颞骨模型,在术前规划上取得良好的效果,而且模型制备成本低、时间短,据 Mowry 团队称他们制备的颞骨模型所需的材料费用仅 1.92 美元,制作时间平均 3.5 h,具有极高的性价比^[22]。在下颌骨重建的术前规划方面,3D 打印技术也弥补了传统手术中腓骨形状不匹配的不足。首先,通过术前 CT 扫描结果以及计算机辅助设计对腓骨截取长度进行精确计算,并结合移植部位对腓骨形状进行设计,通过一系列的规划使得整个重建手术更加安全、准确和省时^[23-24]。

2.1.2 3D 打印与手术培训 在手术培训上,3D 打印模型已成为重要的教学必需品。在耳鼻咽喉头颈外科,由于颅底、耳以及颌面部解剖结构精细复杂,加之大体标本来源紧缺,低年资住院医师难以有足够的经验去驾驭相关手术。通过 3D 打印技术能实现高还原度解剖模型的制造,有利于耳鼻咽喉科的手术示教和手术模拟。2012 年初就已有 3D 打印制成的中耳模拟模型用于手术培训,其外观有白色的盒子模仿外耳的功能,内部由软骨构建中耳的复杂结构,真实度高,成本较低^[25]。此后,Berens 等^[26]发明了以硅树脂为原材料制作的软骨模型,提高了外耳手术训练的效果。除了中耳,颞骨、上颌骨和下颌骨等 3D 打印模型也已逐步应用于耳鼻咽喉的手术培训中。由于 3D 打印制成的模型清楚而直观,这一优势也为医患沟通带来了便利,有利于患者了解自身的病情及手术方案。

2.2 3D 打印在耳鼻咽喉头颈外科组织工程中的应用

组织工程是把体外培养的细胞与具有良好生物相容性且可吸收的生物支架按一定的比例混合,使细胞黏附在生物支架上形成细胞-材料复合物,并将该复合物植入体内,随着生物材料在体内的逐渐降解和吸收以及所植入的细胞增殖,最终形成相应的组织或器官,以达到修复创伤和重建功能目的的一门学科^[27]。传统的制作生物支架的方法主要包括气体发泡法、静电纺丝法、冷冻干燥法和粒子沥滤

法等。这些方法虽然能在模具下形成特定的实体形状,但其内部微观结构难以实现精确再现^[28],3D 打印技术的出现恰好弥补了这方面的缺陷。近年来,3D 打印技术在组织工程方面的研究进展迅猛,随着器官捐献的短缺和移植免疫排斥反应的较高发生率,再生医学,特别是 3D 打印在组织工程方面的研究引起了学界的重视。通过 3D 打印所制造的细胞骨架及其他生物活性物质可应用于活体器官和组织的再生,不仅免疫排斥风险低,而且具有良好的生物适应性。长期随访结果表明,相对于传统手术修复方式,3D 打印辅助下的组织工程修复技术具有更好的疗效。目前,与耳鼻咽喉科相关的组织工程研究主要集中在鼻部、外耳、气管、上颌骨、下颌骨及颞骨等,这些均是先天性缺陷和损伤的好发部位。根据靶器官、组织的特性不同选择不同的材料,现阶段常用的材料有聚二甲硅氧烷、聚乙醇酸、聚乳酸羟基乙酸与聚乙酸内酯。

2.2.1 3D 打印与颅颌面部损伤重建 颅颌面部损伤重建在耳鼻咽喉头颈外科手术中是较为复杂的,颅颌面部损伤,特别是骨骼的损伤往往源于交通事故及枪伤,手术中涉及到的解剖结构复杂、脆弱,且患者对术后美观有一定的要求。传统的手术方案主要包括对损伤部位进行清创缝合,自身腓骨、髂骨移植以及重要的神经吻合。然而,由于缺乏合适的移植来源、移植后并发症发生率较高以及移植骨骼形态上的较大差异使得传统手术方案很难达到美观的要求。3D 打印在这方面则具有独特的优势,它能根据不同的形态而制作出高保真度的实体。Joss Cohen 等^[29]就通过大量的临床 CT 资料构建了 3D 打印的颞骨模型。此外,由于人体骨骼在生物力学、应力传导方面有独特的要求,为了设计出符合人体生物力学的组织工程支架,有学者通过 Voronoi 图-泰森多边形法对相关参数进行精确的计算,改进了以往的生物支架,使得新支架的渗透能力、营养分布和骨传导性能均有明显的提升。Roskies 研究中发现把间充质干细胞嵌入 3D 打印的细胞支架中能显著提升聚醚醚酮的生物活性,改善颌面部损伤后骨植入界面的承受能力。目前,颅颌面部骨骼损伤修复主要包括颅骨、颞骨、上颌骨及下颌骨的修复重建。根据损伤部位和损伤程度的不同,整个修复过程主要分为 3 步,第一步是计算机辅助设计联合 3D 打印技术制造出合适的细胞-生物支架;其次是通过外科手术对受损组织与器官进行修复;最后一步是把细胞-生物支架复合物移植入受损部位,等细

胞自身增殖分化后形成相应的组织器官。在整个生物支架的设计上需要采用多孔支架的设计,以便于内部环境的交流。研究发现,直径为 300 μm 左右的孔径可最大程度地促进细胞组织间血管化过程,更有利于新生骨组织的存活^[30-31]。磷酸钙是目前最接近人体骨骼的生物材料,也被认为能促进骨细胞的增殖,现已被广泛应用于骨组织工程中。

2.2.2 3D 打印与耳的损伤修复 耳鼻咽喉相关的先天性疾病如小耳畸形、无耳畸形对耳鼻咽喉科医生的手术技术有较高的要求。传统的手术方式主要通过肋软骨移植与假体移植以替代受损或先天缺失的耳廓^[32]。然而,这种传统的手术方式却伴随着一系列并发症,如进行自身肋软骨移植的患者术后可能会出现胸痛和气胸;进行假体移植的患者术后则可能有感染、炎症的风险。此外,植入物被吸收及相关免疫排斥反应对于患者健康也是不可忽视的,甚至有些植入效果差的患者还需进行二次手术,给患者身体和心理都造成了沉重的负担^[33]。故对于外耳重建,除了要考虑外观因素外,还要精确的参数。Bos 等^[34]通过扫描尸体标本耳廓后并把图像转化为参数以确保所打印出的耳廓适合手术。另一方面,在可再生上,Jung-Seob 采用聚乙酸内酯和灌满细胞的水凝胶作为主要成分,外加聚乙二醇作为支撑以维持其形状。体外实验表明:在 3D 打印中通过使用软骨细胞和脂肪细胞能较好地实现生物再生功能^[35]。中耳作为传递声音和保护内耳的重要部件,其结构精细复杂,包括鼓膜和 3 个听小骨构成的听骨链,目前已有研究人员运用 3D 打印技术及硅胶制成的弹性轴节构建了中耳实体模型,尽管该模型的传递声音功能存在一定的瑕疵,但其对模拟中耳病变相关的手术具有实际意义,具有良好的发展前景^[36]。

2.2.3 3D 打印与鼻的损伤修复 外伤、肿瘤和先天缺陷是导致鼻损伤的常见原因,传统的修复方式在美观和生物功能上常常无法尽人意。3D 打印技术的出现为鼻的损伤修复提供了新方法。这种方法主要运用组织工程技术,首先通过计算机辅助设计构建所需的鼻部支架,接下来在支架上进行体外组织培养,最后植入受损的部位。Zopf 等^[37]采用可吸收的聚乙酸内酯研制了一种鼻部支架,并把整个支架移植入动物体内得以存活。相对于传统的修复方式,其外观和功能得到明显的改善,但在生物力学上的变化仍有待进一步研究。目前也有 3D 打印相关的组织工程研究成果成功应用于先天性鼻缺失患者

的报道^[38]。在过去,一些颌面部的移植往往难以精确定位,3D 打印和计算机辅助设计技术出现后,这一问题逐渐被解决。Ciocca 等^[39]报道一例 58 岁由于创伤导致鼻缺失的患者,在接受 3D 打印假体植入辅以计算机定位后治疗效果良好。相比于传统方式,该方法提高了植入定位的精确度,减少了手术带来的新的创伤。

2.2.4 3D 打印与气道的损伤修复 气道由软骨、肌肉、结缔组织和黏膜共同构成,以保证呼吸运动的正常进行。由于某些疾病,如炎症、肿瘤、长期行气管插管或气管切开术后可能引起气管狭窄,严重影响呼吸功能。气管切除被认为是气管狭窄治疗的金标准,然而,当气管狭窄的长度超过成人气管长度的一半或婴儿气管长度的三分之一时,该治疗方法就会产生气管裂开的风险^[40]。针对这一弊端,学界开始展开气管相关的组织工程研究。第一项运用组织工程技术构建的气管植入物的顺利完成是在 8 年前^[41]。此后,随着 3D 打印技术的推广,对于 3D 打印所构建的气管植入物的抗渗透性、生物相容性、可塑性和抗塌陷性研究越来越深入。此外,气管要在体内正常生长还需要血管的形成^[42],目前主要选择静电纺丝、聚乙醇酸、聚乙酸内酯作为支架材料以满足上述需求^[43-44]。由于气管的生物性及功能性需求较多,其组织工程制作过程较为复杂,主要包括 3 个步骤:第一步是设计具有凹陷细槽的中空的气管骨架;第二步是通过立体平版印刷等 3D 打印技术把设计的气管骨架制作出来,同时,加入一种能持续释放 TGF- β 1 的海绵胶到所制作的骨架中,该因子能刺激气管软骨的再生,维持气管的形态与功能;最后一步就是在细槽中植入软骨细胞覆盖的功能性海绵胶,并把整个气管移植入所需部位,即可维持该生物气管在体内的正常再生。已有研究表明此种组织工程气管的功能与正常气管功能相近^[45]。相关研究结果显示在生物气管移植表明接种人鼻甲间充质干细胞有利于气道上皮的再生^[46]。近来还有学者通过 3D 打印制造出一种新型的可吸收的生物气管支架,在动物身上用于重症气管软化症的治疗并获得了不错的疗效^[47]。除了作为移植替代物,3D 打印的气管模型在支气管镜检训练和术前麻醉训练中都发挥了重要的作用。

2.3 3D 打印在药物传递系统中的应用

3D 打印技术在生物医学领域的研究自上世纪八十年代中期就在稳步推进,然而这项技术在药物传递领域的应用却起步较晚且进展缓慢。直到

2015年,第一个用于治疗癫痫的3D打印药物——左乙拉西坦的问世,3D打印在药物传递领域的应用才引起学界足够的重视。3D打印药物的最大优势在于它能针对不同个体生产出个体化药物。传统的药物厂家只能生产特定剂量的药物,而3D打印设备能够生产出任意剂量的药物,甚至能根据需求生产出特定释放速率的药物。此外,通过3D打印模型还能在体外对药物精确的作用部位和作用剂量进行测试,能提高药物的稳定性、生物安全性和生物利用度^[48]。为了配合不同的药物特性,在药物载体制作材料的选择上目前主要采用己内酯、聚乙烯醇和水凝胶等。

在耳鼻咽喉头颈外科领域,鼻腔是多种常见疾病如鼻出血、鼻炎、上呼吸道疾病的发源地。由于鼻腔具有黏膜血管丰富、吸收效率高的特性,被学者认为是药物传递的给药途径^[49-51]。然而,鼻腔的体积限制和黏膜纤毛的清除功能使得研究人员很难去评价药物的吸收程度。故开发一种可探测药物在黏膜上分布、渗透和残留的鼻腔模型具有实际意义。Pozzoli等^[52]研究团队通过3D打印技术构建了一个整合了鼻黏膜细胞和人鼻腔结构的实体模型,该模型能模拟药物在人体鼻腔中传递和分布的过程。慢性鼻窦炎是鼻腔的一种多因素炎性疾病,细菌感染被认为是该病的重要致病因素。常规的未达手术适应证的慢性鼻窦炎需要根据细菌培养的结果或经验性使用抗生素至少3周,一般患者常接受雾化吸入治疗,该方法能使抗生素和相关药物直接、有效作用于病变部位。El Merhie^[53]团队在CT扫描的基础上利用3D打印技术制造鼻窦模型用于测试药物在上颌窦的吸收与利用效率。也有其他学者通过3D打印的新生儿上呼吸道模型检测布地奈德喷雾剂在鼻腔的吸收、渗透能力。除了研究药物传递效率,3D打印还可用于放疗体表填充物的设计。相关病例报道显示:一名患嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿的患者,其病变已涉及外耳,医生通过在CT扫描基础上进行3D打印,制作了5 mm厚的符合患者耳部结构的体表填充物,该填充物提高了患者病变部位放疗射线的覆盖程度,大大改善了患者的放疗效果^[54]。

3 挑战与展望

随着打印技术的不断发展以及新型生物材料的涌现,3D打印在生物医学领域中的优势日益凸显,

然而,作为一门新兴的技术,它依然面临着一些挑战。

首先,简化计算机辅助设计程序对我们打印三维立体模型具有十分重要的作用。事实上,在三维模型建立过程中,前期的计算机辅助设计过程尤为耗时。尽管我们可以通过CT或者MRI对患者的解剖结构进行扫描的同时上传扫描数据,然而,无论是CT或是MRI都存在分辨率上的局限性,使我们难以打印出十分精确的几何模型。

其次,昂贵的价格以及较长的加工时间仍然是我们所面临的重大挑战。有文献统计2005年到2015年间的所有有关3D打印应用的文章,结果表明价格和时长确实是阻碍3D打印技术大众化的重要原因^[55]。

另外,在组织工程方面,3D打印技术很好的解决了机械性能以及相对完善了内部结构的设计,然而,在生物相容性、生物降解和血管化方面仍然有很大的提高空间。主要的问题在于材料的局限性,因此,寻找合适的新型材料仍然是我们解决相关性能问题的关键。

最后我们想提出的一点在于组织工程安全性方面的挑战。应用于组织工程中的生物支架是由各种各样的材料制造而成,而这些生物材料的安全性未经足够时间的测试,因此难以保证其不存在毒性效应。另外,我们将间充质干细胞接种于生物支架上,以便于相应组织的增殖与分化,然而我们大多数人可能都忽略了一个问题:间充质干细胞具有多向分化潜能。正常情况下,它能朝着你理想化的方向发展,但万一它朝着你不想要的方向发展呢?

总之,3D打印在术前训练,手术技能掌握,医患沟通,手术操作的准确性,药物传递的精确性以及组织器官重建方面都具有十分重要的作用。尽管3D打印现在仍处于发展的初步阶段,我们仍面临着一定的挑战,但是我们有理由相信,3D打印在不久的将来将更加全面以及安全地应用于患者的个体化治疗中。

参考文献:

- [1] Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligk H, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2010, 5(4): 335-341.
- [2] Uetla B, Storti D, Anderson R, et al. A review of process development steps for new material systems in three dimensional printing (3DP) [J]. J Manufacturing Proc, 2008, 10(2): 96-104.

- [3] Liu W, Li Y, Liu J, et al. Application and Performance of 3D Printing in Nanobiomaterials[J]. *J Nanomaterials*, 2013, 2013(19): 3559–3572.
- [4] Melchels FP, Feijen J, Grijpma DW. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(24): 6121–6130.
- [5] Bertrand P, Bayle F, Combe C, et al. Ceramic components manufacturing by selective laser sintering[J]. *Applied Surface Science*, 2007, 254(4): 989–992.
- [6] Oyama K, Ditzel FL, Muto J, et al. Endoscopic endonasal cranial base surgery simulation using an artificial cranial base model created by selective laser sintering[J]. *Neurosurg Rev*, 2015, 38(1): 171–178.
- [7] Kolan KC, Leu MC, Hilmas GE, et al. Fabrication of 13–93 bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering using indirect selective laser sintering[J]. *Biofabrication*, 2011, 3(2): 25004.
- [8] Hunt JA, Callaghan JT, Sutcliffe CJ, et al. The design and production of Co-Cr alloy implants with controlled surface topography by CAD-CAM method and their effects on osseointegration[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(29): 5890–5897.
- [9] Zein I, Hutmacher DW, Tan KC, et al. Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(4): 1169–1185.
- [10] Melocchi A, Parietti F, Maroni A, et al. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling[J]. *Int J Pharm*, 2016, 509(1–2): 255–263.
- [11] Hollander J, Genina N, Jukarainen H, et al. Three-Dimensional Printed PCL-Based Implantable Prototypes of Medical Devices for Controlled Drug Delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(9): 2665–2676.
- [12] Sandler N, Salmela I, Fallarero A, et al. Towards fabrication of 3D printed medical devices to prevent biofilm formation[J]. *Int J Pharm*, 2014, 459(1–2): 62–64.
- [13] Skardal A, Mack D, Kapetanovic E, et al. Bioprinted amniotic fluid-derived stem cells accelerate healing of large skin wounds[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(11): 792–802.
- [14] Cui X, Gao G, Yonezawa T, et al. Human cartilage tissue fabrication using three-dimensional inkjet printing technology[J]. *J Vis Exp*, 2014(88): e51294.
- [15] Saijo H, Igawa K, Kanno Y, et al. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology[J]. *J Artif Organs*, 2009, 12(3): 200–205.
- [16] Scoutaris N, Alexander MR, Gellert PR, et al. Inkjet printing as a novel medicine formulation technique[J]. *J Control Release*, 2011, 156(2): 179–185.
- [17] Paz VF, Emons M, Obata K, et al. Development of functional sub-100 nm structures with 3D two-photon polymerization technique and optical methods for characterization[J]. *J Laser Applications*, 2012, 24(4): 293–301.
- [18] Burmeister F, Steenhusen S, Houbertz R, et al. Materials and technologies for fabrication of three-dimensional microstructures with sub-100 nm feature sizes by two-photon polymerization[J]. *J Laser Applications*, 2012, 24(24): 42014.
- [19] Raimondi MT, Eaton SM, Nava MM, et al. Two-photon laser polymerization: from fundamentals to biomedical application in tissue engineering and regenerative medicine[J]. *J Appl Biomater Funct Mater*, 2012, 10(1): 55–65.
- [20] Christensen AM, Humphries SM, Goh KY, et al. Advanced “tactile” medical imaging for separation surgeries of conjoined twins[J]. *Childs Nerv Syst*, 2004, 20(8–9): 547–553.
- [21] Han B, Liu Y, Zhang X, et al. Three-dimensional printing as an aid to airway evaluation after tracheotomy in a patient with laryngeal carcinoma[J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16: 6.
- [22] Mowry SE, Jammal H, Myer CT, et al. A Novel Temporal Bone Simulation Model Using 3D Printing Techniques[J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36(9): 1562–1565.
- [23] Schepers RH, Raghoobar GM, Vissink A, et al. Fully 3-dimensional digitally planned reconstruction of a mandible with a free vascularized fibula and immediate placement of an implant-supported prosthetic construction[J]. *Head Neck*, 2013, 35(4): E109–E114.
- [24] Tsai MJ, Wu CT. Study of mandible reconstruction using a fibula flap with application of additive manufacturing technology[J]. *Biomed Eng Online*, 2014, 13: 57.
- [25] Monfared A, Mitteramskogler G, Gruber S, et al. High-fidelity, inexpensive surgical middle ear simulator[J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33(9): 1573–1577.
- [26] Berens AM, Newman S, Bhargava AD, et al. Computer-Aided Design and 3D Printing to Produce a Costal Cartilage Model for Simulation of Auricular Reconstruction[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 155(2): 356–359.
- [27] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering[J]. *Science*, 1993, 260(5110): 920–926.
- [28] Zhu W, Ma X, Gou M, et al. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 40: 103–112.
- [29] Cohen J, Reyes SA. Creation of a 3D printed temporal bone model from clinical CT data[J]. *Am J Otolaryngol*, 2015, 36(5): 619–624.
- [30] Trombetta R, Inzana JA, Schwarz EM, et al. 3D Printing of Calcium Phosphate Ceramics for Bone Tissue Engineering and Drug Delivery[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(1): 23–44.
- [31] Leukers B, Gulkan H, Irsen SH, et al. Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2005, 16(12): 1121–1124.
- [32] Sterodimas A, de Faria J, Correa WE, et al. Tissue engineering and auricular reconstruction: a review[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2009, 62(4): 447–452.
- [33] Liu T, Hu J, Zhou X, et al. Expansion method in secondary total ear reconstruction for undesirable reconstructed ear[J]. *Ann Plast Surg*, 2014, 73 Suppl 1: S49–S52.
- [34] Bos EJ, Scholten T, Song Y, et al. Developing a parametric ear model for auricular reconstruction: a new step towards patient-spe-

- cific implants[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(3): 390 – 395.
- [35] Lee JS, Hong JM, Jung JW, et al. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration[J]. *Biofabrication*, 2014, 6(2): 24103.
- [36] Kuru I, Maier H, Muller M, et al. A 3D-printed functioning anatomical human middle ear model[J]. *Hear Res*, 2016, 340: 204 – 213.
- [37] Zopf DA, Mitsak AG, Flanagan CL, et al. Computer aided-designed, 3-dimensionally printed porous tissue bioscaffolds for craniofacial soft tissue reconstruction[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(1): 57 – 62.
- [38] Fernandes N, van den Heever J, Sykes L, et al. Nasal reconstruction of a patient with complete congenital arhinia: A clinical report [J]. *J Prosthet Dent*, 2016, 116(6): 924 – 927.
- [39] Ciocca L, Fantini M, De Crescenzo F, et al. Computer-aided design and manufacturing construction of a surgical template for craniofacial implant positioning to support a definitive nasal prosthesis[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2011, 22(8): 850 – 856.
- [40] Nakamura T, Sato T, Araki M, et al. In situ tissue engineering for tracheal reconstruction using a luminal remodeling type of artificial trachea[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(4): 811 – 819.
- [41] Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway [J]. *Lancet*, 2008, 372(9655): 2023 – 2030.
- [42] Ott LM, Weatherly RA, Detamore MS. Overview of tracheal tissue engineering: clinical need drives the laboratory approach[J]. *Ann Biomed Eng*, 2011, 39(8): 2091 – 2113.
- [43] Ott LM, Zabel TA, Walker NK, et al. Mechanical evaluation of gradient electrospun scaffolds with 3D printed ring reinforcements for tracheal defect repair [J]. *Biomed Mater*, 2016, 11(2): 25020.
- [44] Makitie AA, Korpela J, Elomaa L, et al. Novel additive manufactured scaffolds for tissue engineered trachea research [J]. *Acta Otolaryngol*, 2013, 133(4): 412 – 417.
- [45] Park JH, Hong JM, Ju YM, et al. A novel tissue-engineered trachea with a mechanical behavior similar to native trachea[J]. *Biomaterials*, 2015, 62: 106 – 115.
- [46] Park JH, Park JY, Nam IC, et al. Human turbinate mesenchymal stromal cell sheets with bellows graft for rapid tracheal epithelial regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2015, 25: 56 – 64.
- [47] Zopf DA, Flanagan CL, Wheeler M, et al. Treatment of severe porcine tracheomalacia with a 3-dimensionally printed, bioresorbable, external airway splint [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(1): 66 – 71.
- [48] Goyanes A, Wang J, Buanz A, et al. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(11): 4077 – 4084.
- [49] Pozzoli M, Rogueda P, Zhu B, et al. Dry powder nasal drug delivery: challenges, opportunities and a study of the commercial Teijin Puvlizer Rhinocort device and formulation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(10): 1660 – 1668.
- [50] Grassin-Delye S, Buenestado A, Naline E, et al. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration; focus on opioids [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(3): 366 – 379.
- [51] Illum L. Nasal drug delivery-recent developments and future prospects[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 254 – 263.
- [52] Pozzoli M, Ong HX, Morgan L, et al. Application of RPMI 2650 Nasal Cell Model to a 3D Printed Apparatus for the Testing of Drug Deposition and Permeation of Nasal Products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 107: 223 – 233.
- [53] El MA, Navarro L, Delavenne X, et al. A new Strategy to Improve Drug Delivery to the Maxillary Sinuses: The Frequency Sweep Acoustic Airflow [J]. *Pharm Res*, 2016, 33(5): 1074 – 1084.
- [54] Park JW, Yea JW. Three-dimensional customized bolus for intensity-modulated radiotherapy in a patient with Kimura's disease involving the auricle [J]. *Cancer Radiother*, 2016, 20(3): 205 – 209.
- [55] Martelli N, Serrano C, van den Brink H, et al. Advantages and disadvantages of 3-dimensional printing in surgery: A systematic review [J]. *Surgery*, 2016, 159(6): 1485 – 1500.

(收稿日期:2017-01-12)