大尺寸关节支架的 3D 打印及应用

连岑^{①*}, 庄佩^①, 边卫国^②, 李涤尘^{①*}, 靳忠民^{①③}

① 西安交通大学制造系统工程国家重点实验室, 西安 710049

② 西安交通大学医学院第一附属医院, 西安 710061

③ Institute of Medical and Biological Engineering, School of Mechanical Engineering, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK

* 通信作者. E-mail: lqiamt@mail.xjtu.edu.cn, dcli@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2014-08-14; 接受日期: 2014-11-18; 网络出版日期: 2015-01-21

国家自然科学基金 (批准号: 51323007, 51375371, 51075320) 和中央高校基本科研业务费专项资金 (批准号: 0101-08143073) 资助项目

摘要 人工关节假体的置换与长期植入后的失效问题将造成关节组织不可恢复的损失, 小块可降解骨软骨关节支架具有恢复病变关节的力学环境和诱导新生组织生长的能力, 为大尺寸关节病变缺损修复提供了新的治疗策略. 大面积深层病变软骨关节病变位置的生理结构与力学环境的分析, 以及多材料复合关节支架的仿生制造与手术方案是治疗方案开发的难点. 本文提出一种新型多材料关节支架的仿生设计与制造技术和植入方法. 以诱导组织生长为导向, 选择聚乙二醇凝胶 (polyethyleneglyco, PEG)、 β -磷酸三钙陶瓷 (β -tricalcium phosphate, β -TCP)、聚乳酸 (polylactide, PLA) 等生物材料开发新型支架; 以羊膝关节为研究对象, 通过反求工程、有限元分析和 3D 打印技术, 利用有限的影像学数据信息, 建立膝关节模型和易病变软骨区域; 基于支架生理结构特征与关节缺损区机械承载能力的映射关系, 建立大块仿生骨软骨支架的结构与稳定性固定结构. 实验证明该支架在置换初期较好地恢复了缺损关节的力学环境. 所提出的方法和支架有望为大面积骨软骨缺损的修复提供一种新的治疗方案.

关键词 3D 打印 关节 大尺寸 支架 固定 生物材料 仿生设计

1 引言

关节是典型的软骨与骨结合结构, 软骨与骨的良好结合保证着关节的稳定性和人体的运动能力. 但创伤或关节炎等疾病破坏了软骨与骨的正常组织结构, 造成面积大小不同的骨软骨缺损. 其中, 关节表面覆盖的一层薄薄的软骨作为保证运动灵活性和准确性的特殊组织, 其自我修复能力极差, 它的损伤和病变将逐渐加重并直接造成关节疼痛和运动功能受限. 软骨下骨钻孔、微骨折和软骨细胞移植等方法仅能修复小面积表层组织, 而大面积深层骨与软骨缺损则需要替换患者关节. 因此, 患者大多坚持到疼痛无法忍受或关节运动功能丧失时切除大块骨与软骨组织, 以人工关节置换替代^[1].

利用人工关节置换将会切除大量关节组织, 例如因股骨头表面软骨的严重病变导致的全膝关节置换术中甚至需要切除半月板和胫骨平台. 同时, 金属与聚乙烯等材料的植入假体长时间在体内存在,

引用格式: 连岑, 庄佩, 边卫国, 等. 大尺寸关节支架的 3D 打印及应用. 中国科学: 信息科学, 2015, 45: 248–258, doi: 10.1360/N112014-00226

还将引发异常的力学环境和组织病变 (如应力吸收等), 不仅发生假体材料磨损和结构变形, 还会进一步破坏假体周围的组织, 一般 15~20 年内需要重新进行手术取出, 更换新的人工假体. 世界卫生组织的调查发现, 现代社会生活的发展使得人们的生活、运动范围越来越大, 所引起关节运动量提高使得关节疾病的发生年龄已经提前到 40 岁, 而医学技术的发展又大大提高了人类的生命年限和生活质量要求, 因此, 开发延迟人工关节置换术的关节疾病治疗方案是临床医学的紧迫需求.

由于活性组织的生长是持续性的, 当出现组织损伤或异物存在时, 异物表/界面与周围组织、体液等之间的行为直接影响组织的应激性反应和再生生长. 在骨与软骨组织缺损部位填补或植入如胶原、聚乙二醇 (polyethyleneglyco, PEG)、可降解磷酸钙生物陶瓷、聚乳酸 (polylactide, PLA)、聚乳酸乙醇酸共聚物 (polylactic-co-glycolic acid, PLGA) 等具有良好的组织诱导或传导生长作用的可降解生物材料, 材料的降解与组织的生长同时进行. 已有的研究证明当材料被制备成具有合理的孔隙结构和与缺损区域轮廓外形匹配的定制化结构支架, 不仅能为细胞和组织长入提供支撑环境, 而且随着损伤组织的修复, 支架将逐步在体内降解消失, 从而避免了采用人工关节假体而出现的二次手术^[1,2]. 但是一种材料难以同时满足关节上骨与软骨不同组织、不同功能的修复要求. 因此现代医学与材料科学依据应力刺激与组织生长机理的理解, 将各种可降解生物材料根据功能需求混合制备复合材料骨/软骨植入物 (osteochondral construct), 即关节支架, 将其嵌入到关节下层骨组织, 利用软骨与骨组织生长速率的差异和材料 (成份与结构) 对再生组织定向生长的作用差异, 使得软骨/骨关节体在降解的过程中与周围组织原位长合, 固定于植入区的同时形成稳定的时效力学性能, 最终达到永久性修复组织和功能替换的目的. 因此, 面向关节组织再生修复构建多成份、变结构仿生支架成为骨/软骨缺损修复研究的热点^[2~4].

目前骨软骨组织工程在小面积缺损上的研究已经有一定的效果, 并部分用于临床治疗非承重部位厚度 <2 mm, 直径 <10 mm 的软骨缺损修复. 由于采用将支架嵌入到缺损区的策略, 现有支架多设计为圆柱形, 并通过冷冻干燥、相分离等方式向有机聚合物材料中添加生物陶瓷颗粒, 让生物陶瓷颗粒弥散在有机聚合物材料中, 从而提高支架的力学性能. 将 β -TCP 颗粒添加到 PLA 中制备 PLA/ β -TCP 复合支架, 压缩和扭转实验表明, PLA/ β -TCP 复合支架的力学强度明显高于单纯 PLA 支架. 植入小白鼠体内 8 周后, PLA/ β -TCP 复合支架促进新生成血管数量是单纯 PLA 支架的 1.8 倍^[5]. 将具有良好生物相容性的 PEG 支架植入动物体内发现, PEG 支架可促进血管的形成, 也能为软骨的再生修复提供良好的力学环境^[6,7]. 然而临床上最常见的是由各种创伤、感染、先天畸形和恶性肿瘤等造成的大尺寸、大面积骨软骨缺损, 大尺寸关节支架在力学强度、生理学结构和稳定性固定结构等方面存在的问题, 以及制造方法和植入技术的缺乏导致其难以应用于临床.

修复效果良好的骨/软骨组织工程支架不仅要求具有与损伤部位相匹配的外形, 而且其内部连通的功能性孔隙或管腔结构为体液渗入、细胞和组织生长提供空间, 甚至影响支架的降解过程, 因此设计和制造内外形可控的定制化结构支架是促进组织再生和缺损修复的首要保证. 利用模具和相分离法、颗粒沥滤法等制备工艺方法虽然可以获得满足外形结构和可控孔径和孔隙率要求的支架, 但是难以精确控制其内部孔隙的连通率和孔道结构等结构特征, 而以光固化原型 (stereolithography, SL)、三维打印 (three-dimensional printing, 3DP) 等为代表的增材制造技术 (additive manufacturing, AM), 俗称 3D 打印技术, 以材料累加成形复杂结构零件, 可在数字驱动下同时精确成型内外任意复杂结构, 为软骨/骨关节体的制备提供了新的制造理念和方法^[2,4,7,8]. 尤其是以液态光敏材料为成型原料, 经过逐层光扫描固化后成型零件高质量腔、孔结构的光固化成型 3D 打印技术, 被广泛用于软、硬组织三维结构支架的制备^[4,7~9]. 随着生物可降解光敏水凝胶材料的开发, 因其能为细胞提供理想的三维空间生存环境, 具有与其他生物材料混合成型、降解与力学性能可控性的优势^[9~14], 为功能化关节支架的

多材料宏微一体化定制结构成形提供了技术基础. 本实验室利用可光敏交联的基团 (如 methacryl — 甲基丙烯酸酯, diacrylate — 二丙烯酸盐) 对 PEG 进行改性, 以光引发剂和激光照射下使之交联形成水凝胶的原理, 建立了水凝胶的光固化成形工艺方法 [8]; 并形成了以光固化成型模具与凝胶灌注工艺结合, 间接成型复杂结构陶瓷支架的技术及 PLA/陶瓷复合材料支架 [1,15~18]. 前期的研究也形成了基于影像学数据构建组织缺损区域的生理结构和手术导航模板技术 [1,8,15,16,19], 本文在此基础上进一步研究大尺寸关节支架的仿生定制化设计方法, 并以诱导组织生长为导向, 选择 PEG 凝胶、 β -TCP 生物陶瓷、PLA 等生物材料开发多材料 3D 打印成型方法和可行性的植入手术方法, 为大面积骨/软骨缺损提供新的治疗方案.

2 大块关节支架结构设计

针对大尺寸关节支架的增强和固定需求, 并综合考虑和植入术操作过程、固定方式和制造工艺的限制, 以羊膝关节为对象, 提出基于 CT 数据构建的具有生理结构特征的支架外形结构. 然后划分软骨区、骨区、固定区进行分区结构设计. 软骨区由 PEG 水凝胶形成缺损区外形, 其曲面数据通过有限元分析站立姿态时最易受损的区域确定; 固定区为 PLA 聚乳酸固定桩, 用于维持支架在缺损区的位置; 骨区为 PLA/ β -TCP 复合材料.

2.1 软骨区曲面结构设计

羊膝关节三维几何模型包含股骨、胫骨及关节软骨和半月板等部件. 微观计算机断层扫描技术 (micro computed tomography, Micro-CT) 可以清晰辨识骨组织, 但难以分辨软骨组织. 因此选择三维激光扫描测量关节软骨表面. 具体建模方法如下.

剔除羊膝关节周围多余组织, 暴露股骨、胫骨、半月板、韧带, 并保证它们的配合关系. 然后置于微米 X 射线三维成像系统, 旋转 360° 扫描, 获得包括横截面、冠状面和矢状面形状的 1024 张 DICOM 格式图片数据.

经 CT 扫描后的样本取出后, 剪掉韧带, 去除多余组织, 仅保留股骨和胫骨, 各钉上 2 个螺钉, 装入三维激光扫描测量机分别进行扫描, 获得 DICOM 格式带软骨的骨骼数据. 然后将股骨与胫骨样本浸泡于 30% 双氧水 24 小时后, 置于去离子水中洗涤并超声振荡 1 小时, 如此反复 4 次将软骨从组织块上剥离去除 [18], 再次装入激光扫描测量机扫描获得无软骨的骨骼数据.

激光扫描测量获得的 2 组股骨和胫骨数据分别导入图像处理软件 Mimics 重建出股骨、胫骨配合位置正确的曲面模型. 然后导入反求工程软件 Geomagic 进行毛刺、空洞、去噪等处理, 建立三角面片模型并经过网格化后重新拟合为获得股骨、胫骨和钉子的光滑曲面模型. 模型数据再导入三维建模软件 Pro-E 软件进行实体化, 并利用模型上钉子顶端平面定位进行布尔运算, 获得精确的股骨、胫骨和关节软骨模型.

关节 CT 数据也利用相似的处理方法, 分别导入 Mimics, Geomagic 等软件, 重建出股骨、胫骨配合位置正确的曲面模型. 但受限于 CT 技术对软组织的分辨率不足, 半月板模型不能直接通过阈值分割. 本文从 1024 张图片逐层编辑和选择进行半月板数据划分, 并通过合并和实体化等操作去除半月板与软骨之间的干涉, 重建半月板模型. 以股骨、胫骨配合位置作为缺省坐标, 在 Pro-E 软件中将股骨、胫骨、软骨模型装配合成为膝关节模型, 如图 1 所示.

图 1 羊膝关节三维模型

Figure 1 A sheep knee joint's 3D model. (a) Femur and tibia locations; (b) joint assembly

图 2 羊膝关节接触分析的约束与加载条件

Figure 2 Constraints and loading conditions for the sheep joint contact analysis

2.2 易病变软骨区分析与支架表面结构设计

活动中的膝关节所承受的负荷以体重的倍数表示, 羊膝关节在行走中受到的最大载荷为体重的 2.1 倍^[19,20]. 力的加载方向沿胫骨平台垂直向上, 本研究模拟 20 kg 重的羊单膝站立姿态, 加载力 F 为 420 N. 以站立姿态受载时以膝关节股骨软骨上的应力分布作为接触力学分析标尺. 在关节负载时只需考虑轴向载荷, 力加载位置在股骨髁部旋转中心处. 本研究采用有限元分析软件 ABAQUS 6.12 (Simulia, Inc., USA) 构建分析模型. 关节模型中各部件设定为各向同性和线弹性材料, 股骨、胫骨为 15750 MPa(弹性模量)/0.32(泊松比), 软骨为 15 MPa/0.45, 半月板为 50 MPa/0.49. 股骨髁与股骨髁软骨、胫骨和胫骨软骨之间设定为绑定约束 (Tie); 股骨处软骨、半月板、胫骨处软骨等 6 个接触面设定为接触对, 而股骨上端和靠近胫骨平台中央处的半月板两端设定为全约束. 采用四面体 C3D10M 单元来进行网格划分, 见图 2. 通过网格敏感性分析确定股骨、胫骨的网格单元长度为 2 mm, 其他部件为 1 mm.

接触力学分析发现站立状态时膝关节上最大应力位置位于内髁靠近中心部位, 见图 3. 这与人体股骨内髁软骨为临床常发病症的发现一致. 为了研究支架的植入对周围组织以及修复效果的影响, 本文选择股骨内髁大尺寸关节缺损作为研究对象. 根据图 3 股骨髁软骨应力区域, 确定关节缺损形状, 其面积约为 315 mm².

图 3 股骨软骨接触应力云图及易发生的病变位置

Figure 3 Contact stress nephogram and prone to lesion location of the femur cartilage

2.3 大块关节支架的结构设计

大尺寸关节缺损修复的目标之一就是修复其表面的解剖学轮廓, 因此大尺寸关节支架需要建立与正常关节面匹配的仿生曲面轮廓, 以保证支架在植入后其外形曲面能与周围软骨曲率匹配准确, 有效地恢复关节的力学环境和关节的运动功能. 同时, 大尺寸关节支架在植入时, 相比于小面积缺损, 更加难以固定, 需要进行特殊固定装置的设计. 根据软骨缺损模型, 确定大块关节支架宏观结构如图 4(a) 所示, 由 PEG 水凝胶软骨区、陶瓷骨区、PLA 固定桩 3 部分组成. 其软骨区厚度为 2 mm; 骨区最大高度为 10 mm, 3 个侧面与缺损区接触区为垂直接触, 2 个圆柱形固定桩直径 4 mm × 高 22 mm, 间距 10 mm, 见图 4(a). 股骨内髁是关节主要承重部位, 因此实现多孔结构和力学强度的统一是大尺寸支架设计的难点. 而且因为软骨区和固定桩需要通过生物陶瓷骨区将三者联系在一起, 骨区结构为大尺寸关节支架的设计难点.

为了保证骨区陶瓷具有一定的负载能力, 并保持促进骨组织的再生能力, 在骨区内设计 2 套直径均为 0.5 mm 管道, 相互交错、互不连通的初级管道和次级管道. 初级管道用于细胞的附着、组织的长入以及营养物质代谢, 次级管道用于灌注熔化的 PLA 提高支架力学性能.

为了防止骨区与软骨区在外力挤压作用下松脱, 大尺寸关节支架骨区与软骨区结合处, 在生物陶瓷曲面上内部设计高度为 2 mm, 直径为 0.6 mm 的孔道. 当在支架顶部成型 PEG 水凝胶软骨支架时, PEG 水凝胶可以嵌入该孔道内, 从而维持软骨区与骨区的结合能力. 该孔道与支架内部的两级管道均不相通以确保在制造 PEG 水凝胶软骨支架时不会进入支架内部.

PLA 固定桩需要与次级管道相连通, 使得向生物陶瓷支架内部次级管道内灌注 PLA 时, 同时完成 PLA 固定桩地制造. 因此, 带 PLA 灌注槽的陶瓷骨区负型结构模型如图 4(b) 所示.

3 大尺寸关节支架的 3D 打印集成工艺

3.1 基于光固化的 3D 打印制造工艺

采用作者前期的研究方法^[7,15,17], 将大尺寸关节支架的制造过程分解为光固化 3D 打印间接成型生物陶瓷骨区、灌注 PLA 形成带固定桩的增强骨区支架、光固化 3D 打印直接成型 PEG 水凝胶软骨区 3 个工序.

图 4 大尺寸关节支架设计图

Figure 4 Large-size osteochondral scaffold design. (a) Implantation effect drawing; (b) negative mold for ceramic bone part

具体步骤简述如下: 将图 4(b) 陶瓷骨区负型结构模型的 STL 格式文件输入 Magics 软件, 以 0.1 mm 厚度分层、加支撑等处理后, 导入光固化快速成型机制造出树脂模型. 将粒径为 $\sim 2 \mu\text{m}$ 的 β -磷酸三钙粉末 (上海贝奥路生物材料有限公司) 与去离子水、有机单体、分散剂、交联剂、引发剂和催化剂等混合后制成陶瓷浆料灌入树脂负型中, 固化形成陶瓷素坯, 再经过真空干燥定型、 1150°C 高温烧结获得陶瓷骨区负型 (图 5(a)).

将去除了气泡的 PLA 熔液 (225°C) 灌入陶瓷骨区负型顶部的 PLA 槽内, 然后放置在真空铸型机内, 以 -0.08 MPa 真空度、 225°C 保温条件下进行真空灌注. 待陶瓷 PLA 桩槽与内部次级管道内填满 PLA 并完全固化后, 去除负型顶部的灌注槽等部分, 获得 PLA/ β -TCP 复合骨区支架 (图 5(b)). 光学显微图像可观察到 PLA 灌满于陶瓷桩槽内, 并与陶瓷之间形成一层 PLA/陶瓷混合物 (图 5(d)).

将软骨模型与嵌套基底模型导入 Magics 软件, 并以 0.35 mm 厚度分层、加支撑等处理后输入 SPS450 光固化快速成型机. 配制光固化 PEG 溶液内含 40% 去离子水, 60% PEGda, 0.5% 的光引发剂. 首先完成的水凝胶嵌套基底, 再将 PLA/ β -TCP 复合骨区放入嵌套基底, 并将 PEG 溶液再次灌满, 然后开始制作 PEG 水凝胶软骨区, 最终获得 PEG/PLA/ β -TCP 复合关节支架 (图 5(c)). 扫描电子显微图像可观察到 PEG 水凝胶充满并固化于陶瓷曲面孔道 (图 5(e)).

3.2 大尺寸关节支架的结构特征与植入实验研究

前期的研究 [7,8,16~18] 已经确定各个制造工序对材料的生物学和力学性能的影响. 本节主要对制备的大尺寸关节支架进行结构特征评价和植入方法研究. 评价方法为利用 Micro-CT 和游标卡尺等测量 PEG/PLA/ β -TCP 复合关节支架的形貌结构参数; 利用植入实验确定关节支架对应缺损环境的结构与力学匹配能力.

3.2.1 结构特征

共制作 10 个关节支架样本, 支架结构参数如图 6(a) 所示, 其内部管道直径 (diameter of PEG pore, Φ_1 ; primary/secondary pipe of ceramic scaffold, Φ_2)、PLA 固定桩直径 (diameter of PLA pile, Φ_3) 及其两桩间距 (distance between two PLA piles, d_2) 采用 CT 扫描图像 (图 6(b)) 测量并统计, PLA 固定桩及内部次级管道内 PLA 灌注结构利用 CT 图像数据和反求工程获得 (图 6(c)). 设计尺寸为 20 mm

图 5 大尺寸关节支架制造界面微观图

Figure 5 Large-size osteochondral scaffold procedure interface microstructure. (a) The ceramic negative mold with PLA perfusion slot; (b) PLA/β-TCP composite bone part; (c) a large-size PEG/PLA/β-TCP composite scaffold; (d) PLA/β-TCP interface microstructure; (e) PEG/β-TCP interface microstructure

图 6 关节支架中骨区结构图

Figure 6 Bone part of osteochondral scaffold. (a) Design model; (b) CT image of ceramic bone scaffold; (c) ceramic scaffold's inner slots for PLA perfusion

的曲面最宽尺寸 (widest size of the scaffold surface, d_3) 采用游标卡尺测量. 测量数据列于表 1.

测量数据 (表 1) 表明关节支架内初/次级管道直径和 PEG 预留孔道直径比设计值偏大, 而 PLA 固定桩直径、间距以及曲面最宽尺寸小于设计值. 这是由于支架在制造过程中不同的工序所引起. 初/次级管道和 PEG 预留孔道是通过光固化 3D 打印间接成型工序完成, 其误差主要由树脂负型的尺寸误

表 1 节支架的设计模型与制造尺寸对比表 ($n=10$, $\text{mean} \pm \sigma$)
Table 1 Comparison of design model and sample of osteochondral scaffolds ($n=10$, $\text{mean} \pm \sigma$)

Parameters	Design values (mm)	Measurements (mm)	Precision* (%)
Diameter of PEG pore, Φ_1	0.5	0.55 ± 0.03	+10
Diameter of primary/secondary pipe, Φ_2	0.6	0.64 ± 0.02	+6.7
Diameter of PLA pile, Φ_3	4	3.32 ± 0.04	-17
Distance between two PLA piles, d_2	10	8.05 ± 0.04	-19.5
Widest size of the scaffold surface, d_3	20	16.83 ± 0.09	-15.85

*Precision= $[(\text{Measurement}-\text{Design value})/\text{design value}] \times 100\%$.

差引起^[17,18]. 而关节支架的曲面最宽尺寸以及 PLA 固定桩直径、固定桩间距等尺寸减小, 则是因为陶瓷素坯的内部水分和有机物经历高温烧结时消失, 陶瓷颗粒向中间聚集、填充所造成的. 然而陶瓷颗粒间并非完全紧密结合, 而是形成大量的间隙以助于材料降解^[16,17].

3.2.2 植入实验¹⁾

本研究开发了一种利用 3D 打印技术制造多材料大尺寸关节支架方法, 而结构特征分析 (表 1) 发现关节支架因制造方法引起尺寸收缩 $\sim 15\%$. 由于大尺寸关节支架需要具有与正常软骨面匹配的仿生曲面轮廓, 以保证支架在植入后其软骨区表面能与周围软骨曲率匹配准确. 因此, 关节支架的植入方法需要考虑植入过程中对缺损区域重新构建, 并研究其与缺损环境的结构匹配性与力学承载能力.

本文以图 6(c) 所示关节支架的 CT 扫描图像数据信息反求其三维模型, 通过与成年山羊后腿关节反求股骨模型进行布尔运算建立股骨缺损模型, 以保证支架能与缺损区域匹配并精确定位 (图 7(a)), 并在此基础上设计与软骨外观曲面一致的导航模具, 以快速成型机制制造包括关节软骨面缺损形状和大尺寸缺损的树脂材料导航模具 (图 7(b),(c)), 通过体外模拟和体内实验确立植入实验手术操作流程.

具体植入实验简述如下: 关节支架在术前用去离子水浸泡后超声波洗涤, 干燥后置于 PBS 中经钴 60 辐照消毒备用. 山羊 (体重 40~50 kg, 年龄 ~ 1 岁, 雌雄不计) 以戊巴比妥钠静脉注射麻醉. 选择山羊右后腿膝关节内侧切口切开并暴露出股骨髁. 用导航模具定位缺损位置并划线, 用摆锯沿划线位置进行切割制造股骨髁缺损, 并用钻头钻出固定桩孔 (图 7(c)). 冲洗孔内骨碎屑, 将已消毒的关节支架压入缺损区 (图 7(d)). 清理骨、软骨碎屑、冲洗创口, 逐层缝合、消毒包扎. 山羊抬离手术台前以 C 型臂拍摄 X 光片 (图 7(e)), 观测到支架植入位置准确. 待麻醉药效一过, 平躺侧卧放置于地面的山羊直接立起并行走, 行走时无明显跛行 (图 7(f)), 证明所设计的关节支架在置换初期较好地恢复缺损关节的力学环境, 但后期修复效果仍有待观测.

植入实验中采用了导航模板建立缺损模型, 有效地避免了因大尺寸支架制造时产生的尺寸误差, 并保证了支架的顺利植入和准确定位, 进而保证支架在植入后其软骨区表面能与周围软骨曲率匹配准确. 而对于复杂结构的缺损环境和较高的力学维持要求, 将结构如此复杂的支架进行稳定性固定是一个难点. β -TCP 生物陶瓷的脆性大、易碎, 如果直接采用 β -TCP 陶瓷制造固定桩, 在打入骨缺损时容易出现固定桩断裂或破碎, 而且即便装好后, 一旦支架承受受到剪切力, 也会因其脆性特征导致固定桩与支架端面结合处发生断裂. 本文利用韧性好、强度高的 PLA 制造固定桩, 将其与陶瓷支架作为一体. 体内植入实验证明通过 PLA 固定桩压配可有效保证支架的稳定性, 避免了将固定桩打入孔时出现的断裂或破碎情况.

1) 所有动物实验操作符合西安交通大学医学院的实验动物使用规范指南并依照赫尔辛基宣言进行.

图 7 植入方案与实验

Figure 7 Implantation strategy and animal experiment. (a) Effect drawing of osteochondral scaffold positioning; (b) resin guide mold; (c) femoral condylar defect; (d) scaffold implantation; (e) X-ray image; (f) sheep walking upright after the operation

4 结论

本文以 CT 图像数据信息为基础, 研究大面积深层软骨关节病变位置的生理结构与力学环境的有限元分析方法, 并将医学图像信息与光固化 3D 打印技术结合, 提出了一种可替换关节上大面积深层病变软骨的多材料大尺寸关节支架的仿生制造技术与植入实验的手术方法. 结构特征分析发现相对支架的设计尺寸, 本文所制备的支架制造误差较大, 约为 $\sim 15\%$, 但本文利用 CT 图像数据信息反求支架几何模型, 将其与关节模型进行布尔运算并设计导航模板, 利用导航模板将大尺寸支架准确定位植入的手术方法, 可消除该类制造误差影响. 动物实验进一步表明该支架在置换初期能够有效地恢复缺损关节的力学环境. 因此, 本文所提出的结合有限的图像数据信息与 3D 打印技术制造关节支架和建立植入手术的方法, 有望为大面积骨/软骨缺损的修复提供一种新的治疗方案.

参考文献

- 1 Lian Q, Liu Y X, He J K, et al. The development of biofabrication technology. *Eng Sci*, 2013, 15: 45–50 [连琴, 刘亚雄, 贺健康, 等. 生物制造技术及发展. *中国工程科学*, 2013, 15: 45–50]
- 2 Razi H, Checa S, Schaser K D, et al. Shaping scaffold structures in rapid manufacturing implants: a modeling approach toward mechano-biologically optimized configurations for large bone defect. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, 100: 1736–1745
- 3 Tampieri A, Sandri M, Landi E, et al. Design of graded biomimetic osteochondral composite scaffolds. *Biomater*, 2008, 29: 3539–3546
- 4 Arcaute K, Mann B, Wicker R. Stereolithography of spatially controlled multi-material bioactive poly(ethylene glycol) scaffolds. *Acta Biomater*, 2010, 6: 1047–1054
- 5 Yanoso-Scholl L, Jacobson J A, Bradica G, et al. Evaluation of dense polylactic acid/beta-tricalcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 95: 717–726

- 6 Chiu Y C, Cheng M H, Engel H, et al. The role of pore size on vascularization and tissue remodeling in PEG hydrogels. *Biomater*, 2011, 32: 6045–6051
- 7 Zhang W J, Lian Q, Li D C, et al. Cartilage repair and subchondral bone reconstruction based on three-dimensional printing technique. *Chin Reparat Reconstruct Surg*, 2014, 28: 318–324 [张维杰, 连芩, 李涤尘, 等. 基于 3-D 打印技术的软骨修复及软骨下骨重建. *中国修复重建外科杂志*, 2014, 28: 318–324]
- 8 Zhu L Z, Lian Q, Jin Z M, et al. Fabrication and evaluation of PEGDA hydrogel by stereolithography for cartilage tissue engineering. *J Xi'an Jiaotong Univ*, 2012, 46: 121–126 [朱林重, 连芩, 靳忠民, 等. PEGDA 水凝胶的光固化成形工艺研究及其性能评价. *西安交通大学学报*, 2012, 46: 121–126]
- 9 Chen Y M, Dong K, Liu Z Q, et al. Double network hydrogel with high mechanical strength: performance, progress and future perspective. *Sci China Tech Sci*, 2012, 42: 859–873 [陈咏梅, 董坤, 刘振齐, 等. 高强度双网络高分子水凝胶: 性能、进展及展望. *中国科学: 技术科学*, 2012; 42: 859–873]
- 10 Azuma C, Yasuda K, Tanabe Y, et al. Biodegradation of high-toughness double network hydrogels as potential materials for artificial cartilage. *J Biomed Mater Res A*, 2007, 81: 373–380
- 11 Yang C H, Wang M X, Haider H, et al. Strengthening alginate/polyacrylamide hydrogels using various multivalent cations. *ACS Appl Mater Inter*, 2013, 5: 10418–10422
- 12 Bergmann C, Linder M, Zhang W, et al. 3D printing of bone substitute implants using calcium phosphate and bioactive glasses. *J Eur Ceram Soc*, 2010, 30: 2563–2567
- 13 Nicodemus G D, Bryant S J. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Eng B Rev*, 2008, 14: 149–165
- 14 Barry J J A, Evseev A V, Markov M A, et al. In vitro study of hydroxyapatite-based photocurable polymer composites prepared by laser stereolithography and supercritical fluid extraction. *Acta Biomater*, 2008, 4: 1603–1610
- 15 Bian W G, Li D C, Lian Q, et al. Design and fabrication of a novel porous implant with pre-set channels based on ceramic stereolithography for vascular implantation. *Biofabrication*, 2011, 3: 034103
- 16 Li X, Bian W G, Li D C, et al. Fabrication of porous beta-tricalcium phosphate with microchannel and customized geometry based on gel-casting and rapid prototyping. *Proc Inst Mech Eng H*, 2011, 225: 315–323
- 17 Lian Q, Zhuang P, Li C H, et al. Mechanical properties of polylactic acid/ β -tricalcium phosphate composite scaffold with double channels based on three-dimensional printing technique. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2014, 28: 309–313 [连芩, 庄佩, 李常海, 等. 3-D 打印双管道 PLA/ β -磷酸三钙生物陶瓷复合材料支架的力学性能研究. *中国修复重建外科*, 2014, 28: 309–313]
- 18 Bian W G, Li D C, Lian Q, et al. Fabrication of a bio-inspired beta-Tricalcium phosphate/collagen scaffold based on ceramic stereolithography and gel casting for osteochondral tissue engineering. *Rapid Prototyp J*, 2012, 18: 68–80
- 19 Lian Q, Li D C, Jin Z M, et al. Patient-specific design and biomechanical evaluation of a novel bipolar femoral hemi-knee prosthesis. *J Bionic Eng*, 2014, 11: 259–267
- 20 Manda K, Ryd L, Eriksson A. Finite element simulations of a focal knee resurfacing implant applied to localized cartilage defects in a sheep model. *J Biomech*, 2011, 44: 794–801

3D Printing and application of large-size joint scaffolds

LIAN Qin^{1*}, ZHUANG Pei¹, BIAN WeiGuo², LI DiChen^{1*} & JIN ZhongMin^{1,3}

1 State Key Laboratory for Manufacturing Systems Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

2 Department of orthopaedics, The First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

3 Institute of Medical and Biological Engineering, School of Mechanical Engineering, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK

*E-mail: lqiamt@mail.xjtu.edu.cn, dcli@mail.xjtu.edu.cn

Abstract Implantation and long-term failure of artificial joints can cause unrecoverable tissue loss, whereas small-scale biodegradable osteochondral scaffolds can restore the mechanical environment and induce tissue regeneration within articular lesions, thus providing a new therapeutic strategy for repairing large-size defects.

However, treatment development has been challenging because of the complex physical structure and mechanical environment of the lesions, and the demanding manufacturing techniques and surgical implantation strategies for multi-material composite scaffolds. This paper presents a novel multi-material osteochondral scaffold, and its bio-manufacturing technique and implantation. To induce tissue growth, PEG (polyethylene glycol), β -TCP (β -tricalcium phosphate), and PLA (polylactide) biomaterials are selected to develop the new scaffolds. Based on limited radiological image data, techniques for reverse engineering, finite element analysis, and 3D printing are used to establish the cartilage lesion model in a sheep knee joint. Based on the mapping relationship between the scaffold physiological characteristics and joint defect mechanical properties, large-size biomimetic osteochondral scaffolds and their fixations are designed to fasten themselves securely to defects. Experiment results show that scaffold implantation restores the defect's initial mechanical environment. Therefore, the proposed large-size osteochondral scaffolds through 3D printing technique is expected to provide a new treatment strategy for repairing large osteochondral defects.

Keywords 3D printing, joint, large scale, scaffolds, fixation, biomaterials, biomimetics

LIAN Qin was born in 1971. She received the Ph.D. degree in Mechanical Engineering from Xi'an Jiaotong University, Xi'an, in 2006. Currently, she is an associate professor at Xi'an Jiaotong University. Her research interests include Additive manufacturing and Biofabrication. Dr LIAN is a Senior Member of Chinese Mechanical Engineering Society (CMES), as well as a member of the International Society of Bionic Engineering (ISBE).

ZHUANG Pei was born in 1989. She received the M.S. degree in Mechanical Engineering from the Xi'an Jiaotong University, Xi'an in 2014. Her research interests include Additive manufacturing and Biofabrication.

BIAN WeiGuo was born in 1979, he received the Ph.D. degree in Clinical Medicine from Xi'an Jiaotong University, Xi'an, in 2011. Currently, he is a research assistant and attending doctor at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. His research interests include Biofabrication and Tissue engineering.

LI DiChen was born in 1964. He received the Ph.D. degree in Material Science and Engineering from Xi'an Jiaotong University, Xi'an, in 1993. Currently, he is a ChangJiang professor and director of State Key Lab for Manufacturing System Engineering at Xi'an Jiaotong University. His research interests include Additive Manufacturing and Biofabrication. Professor Li is Chairman of Additive Manufacturing and 3D Printing Technology Commission, as well as Vice-chairman of Biotribology and Artificial Impants Commission for Chinese Mechanical Engineering Society (CMES).