

3D 打印在口腔临床工作的应用

魏焱¹ 张晓欣^{2*} 许胡笛¹

(1. 武汉大学口腔医学院 湖北 武汉 430079; 2. 武汉大学口腔医院种植科 湖北 武汉 430079)

[摘要] 近年来,随着数字化技术和工程制造技术的发展,3D 打印已经成功地打印各种个性化支架材料,其中模型和手术导板已经成功应用于口腔临床工作,各种修复冠和种植体也逐步普及,使用生物相容性材料打印的骨移植在口腔外科领域也发挥着重要作用。而引入了细胞、基质和生长因子等活性成分的 3D 生物打印更是在在组织工程和再生领域展现了惊人的发展潜力。本文涵盖了 3D 打印技术以及相关的最新研究进展,旨在将这种新型的治疗策略应用于临床实践中。

[关键词] 3D 打印 3D 生物打印 口腔临床 个性化 组织再生

[文献标识码] A **[文章编号]** 1671—7651(2019)04—0325—03

[doi] 10.13701/j.cnki.kqxyj.2019.04.005

Application of 3D Printing in Oral Clinical Work. WEI Yan¹, ZHANG Xiao-xin^{2*}, XU Hu-di¹. 1. School of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China; 2. Department of Dental Implantology, School and Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China.

[Abstract] In recent years, with the development of digital technology and engineering technology, 3D printing is successfully used to print a variety of personalized stents. For example, 3D print model and stent have been successfully used in the oral clinical work, and the restoration and implant are also popularized. The bone grafts printed with biocompatible materials also play an important role in oral surgery. In addition, 3D bioprinting with active ingredients, including cells, matrix, and growth factor, has shown remarkable development potential in tissue engineering and regeneration. This chapter covers 3D printing techniques and all recent research endeavors aiming to bring this novel therapeutic strategy to everyday clinical practice.

[Key words] 3D printing 3D bioprinting Oral clinical Personalization Tissue regeneration

3D 打印是一种快速成型技术,由 Charles Hull 于 1986 年提出,被称为“立体光固化技术”。此后,随着数字化技术的应用增多和制造业的发展,3D 打印技术取得了重大进展,并被成功地应用于口腔外科、修复、正畸和牙体根管预备等众多医学领域。3D 生物打印以传统的 3D 打印为基础,引入细胞生物学和组织工程学概念,在打印支架材料的同时复合细胞、生长因子等活性成分,打印出具有再生功能的活体支架,以达到修复和替换病变组织和器官的目的。因此,3D 生物打印是传统 3D 打印的延伸,是多学科不同领域的交汇与融合,是 21 世纪新兴的、快速扩张的、富有生命力的、最具发展前景的方向。本文将对传统 3D 打印和 3D 生物打印在口腔临床工作中的应用展开详细讨论。

1 传统 3D 打印在口腔临床工作中的应用

伴随着数字技术的发展,口腔医学行业已成为 3D 打印

增长最快的市场之一。从最先出现的个性化外科手术导板,到最新的个性化修复冠和根形种植体,传统 3D 打印技术在口腔医学领域的应用日益广泛,并取得了良好的效果。

1.1 在口腔颌面外科中的应用 在口腔颌面外科手术中,精确恢复颌骨的生理结构是非常重要的。但因颌面部的解剖形态复杂,又毗邻颅脑等重要部位,这就对手术的精确度和术者的经验提出了很大考验。而应用 3D 打印技术制作颌骨模型和手术导板可以有效解决上述问题。颌面肿瘤切除形成的骨缺损一般需要进行软硬组织重建以恢复其良好的形态和功能。传统的方法是通过重建钛板和移植自体骨完成的。通过 3D 打印预先打印出缺损骨的模型,以此对移植骨块进行修整并在体外预弯钛板。Azuma 等^[1]对口腔肿瘤患者进行单侧下颌骨节段性切除,实验组预先打印下颌骨模型并预先弯制钛板,对照组仅采用常规方法进行治疗。结果表明,实验组患者下颌骨的对称性明显优于常规组。3D 打印手术导板简化了术中操作过程,缩短了手术时间,同时具有更好的手术精确度^[2]。

1.2 在口腔种植中的应用 随着人们对美观和功能需求增加,近年种植外科得到迅速发展。而随着微创理念的提出,

基金项目 国家自然科学基金(编号:81600906)

作者简介 魏焱(1993~),男,湖北武汉人,硕士在读,主要从事口腔种植相关的临床研究。

* **通讯作者** 张晓欣, E-mail: zhangxiaoxin@whu.edu.cn

种植手术导板成为临床医生关注的焦点。van Assche 等^[3]发现,通过 CT 数据构建 3D 打印手术导板,通过不翻瓣可以实现微创手术。术后发现种植体的植入精度能够满足临床需求。3D 打印种植体能够节约时间,降低成本,在打印过程中即可形成孔隙结构,避免了后期的表面处理。近年来提出的根形种植体,因其仿牙根设计具有良好的抗旋转性,被认为可以更好地模拟天然牙的传力特性和牙根的应力分布特性。研究表明,使用锥形束计算机断层扫描数据联合计算机辅助设计与制作(computer-aided design and computer-aided manufacture, CAD/CAM)技术制作的个性化根种植体,在为期 1 年的随访过程中表现出了良好的美学和功能特征^[4]。

1.3 在口腔修复中的应用 3D 打印技术制作口腔修复体与传统的失蜡法比较,具有加工时间短、精度高、材料利用率高、个性化和数字化等优势,使其在口腔修复领域受到更多的关注。Lee 等^[5]研究发现,3D 打印在冠边缘和内部的适合性方面显著优于 CAD/CAM 切削法。在上颌中切牙相关的病例资料表明,使用 CAD 和快速成型技术复制对颌切牙的形态,据此制作的牙冠成功地解决患者咬合时舌侧不适的问题^[6]。此外,使用 3D 打印技术制作可摘局部义齿支架和全口义齿,并分析其精度和与组织面的贴合性,发现其均能很好地满足患者的需求,取得良好的临床效果^[7]。

1.4 在口腔正畸中的应用 正畸治疗是一个长期过程,在治疗的不同阶段,口内的牙齿排列情况和咬合状况是评价正畸治疗效果和确定下一步治疗计划的重要指标。相比于传统石膏印模,3D 打印模型具有更高的精度和准确度,同时更利于储存和查看。对于美观要求较高的患者,舌侧托槽成为正畸治疗的首要选择。传统的舌侧托槽的精密性及稳定性较差,不能与牙面完全贴合,且粘贴不便,浪费时间。而使用选区激光融化 3D 打印技术制作的个性化舌侧托槽能够与舌侧牙面完全贴合,粘接定位准确,操作简便,且从长期临床效果来看,不易脱落,大大简化了治疗程序^[8]。

1.5 其它 除了用于常规的口内治疗,3D 打印在颞下颌关节疾病的治疗中也具有重要作用。作为口腔颌面部唯一可动的关节,其正常的解剖和功能对于咀嚼、吞咽、语言具有重要作用。Ackland 等^[9]为 1 例患有晚期颞下颌骨关节炎的患者打印了颞下颌关节个性化修复体,该修复体具有专门针对该患者设计的髁突,并使用螺钉固定到下颌骨。术后 6 个月复查,患者开口度正常,且没有任何并发症。Li 等^[10]利用 CT 数据和纳米级的羟磷灰石/聚酰胺支架材料为 1 例 27 岁在接受下颌角切除手术时意外切除了髁突的患者,打印了个性化髁突移植体,并使用手术引导系统辅助移植髁突的精确就位。患者最终恢复了正常的下颌轮廓和外形,颞下颌关节功能也有很大的改善,最大开口度达到 39 mm,开口偏差从术前的 12 mm 降低到 5 mm。

2 3D 生物打印在口腔临床工作中的应用

2.1 在口腔颌面外科中的应用 生物打印对创伤或囊肿切除术后的患者面部骨缺损的个性化修复具有重要意义。Sandor 等^[11]将脂肪衍生干细胞和人骨形态发生蛋白-2 接种

到可吸收的 β -磷酸三钙中,并将其植入到缺损的硬组织。在之后 52 个月的随访过程中可见,移植体与周围骨形成了良好的结合。Reichert 等^[12]比较自体移植体、加入骨髓间充质干细胞和加入重组人骨形态蛋白-7 (recombinant human bone morphogenetic protein 7, rhBMP-7)的可降解生物复合支架 3 组修复骨缺损的效果发现,12 个月后携带 rhBMP-7 的生物材料支架在新骨形成和骨强度方面均具有明显优势。生物打印的纳米纤维素具有诸多优点,能够在生物医学上发挥多种作用。将其制成透明薄膜覆盖在伤口处,能够为伤口提供潮湿的愈合环境,并能形成具有生物反应特性的弹性凝胶。此外,研究发现纳米纤维素不利于细菌的生长,在一定程度上降低了患者感染的风险^[13]。

2.2 在牙周组织再生中的应用 牙周组织作为牙体的支持组织,在保护牙齿功能的发挥上具有重要作用。但同时却容易由于致病菌的感染而导致牙周炎症,严重者引起牙槽骨的吸收,造成牙齿松动甚至脱落。所幸 3D 生物打印技术的发展为牙周组织的再生提供了新的途径。Rasperini 等^[14]研究结果显示,使用含 4% 羟磷灰石的聚己内酯携带重组人血小板衍生生长因子在短期内能够成功修复缺损的硬组织,尽管在 12 个月后因支架材料暴露而导致移植失败,但他为我们展现了 3D 生物打印在治疗大面积牙槽骨缺损方面的潜力。Dan 等^[15]对不同部位的牙周组织的再生潜能进行了研究,将获取的牙周韧带细胞(periodontal ligament, PDLC)、牙槽骨细胞(alveolar bone, ABC)和龈缘细胞包裹到覆有一层磷酸钙的聚己内酯(CaP-PCL)支架中,并移植到裸露的根面。4 周后动物实验 CT 数据和免疫组织化学检测结果表明,不含细胞的 CaP-PCL 材料与包裹 PDLC 和 ABC 的支架在缺损处有显著的新骨形成和覆盖。同时,与其它组相比,PDLC 和 ABC 组有明显的牙骨质生成和牙周附着。

2.3 在牙体牙髓方面的应用 在牙再生方面, Kim 等^[16]首先使用聚己内酯和羟磷灰石构建了一个含 200 μm 微通道的支架,在支架的通道中提供基质细胞衍生因子-1(stromal-derived factor-1, SDF-1)和骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)。拔出鼠下颌切牙后植入切牙形态支架材料,同时在背部异位植入磨牙形态支架材料。9 周后发现,在大鼠切牙支架和牙槽骨之间有新骨和牙周韧带的形成。相比于不含细胞因子的支架, SDF-1 和 BMP-7 募集了更多的内源性细胞,同时具有更强的血管再生作用。Athirasala 等^[17]使用藻酸盐和牙本质基质以 1:1 的配比开发了一种新型生物墨水。在该配比下,打印的精确度、细胞活性和成牙的潜能均较理想,使其在牙体组织再生领域具有广阔的应用潜力。在牙体牙髓领域, Sakai 等^[18]的实验结果表明,在支架材料中接种牙髓干细胞,并植入免疫缺陷小鼠体内,可以分化为功能性成牙本质细胞,并产生管状牙本质。虽然有关牙髓组织再生的研究尚处于起步阶段,但 3D 生物打印技术的出现明显增加了实现该设想的可能性。

2.4 其它 在头颈部癌症的放射治疗过程中或某些自身免疫性疾病患者,很容易发生唾液腺功能受损,诱发口干症,

严重影响患者的生活质量。然而目前尚未发现有效的方法能够长期恢复唾液腺的功能。体内和体外修复或再生受损唾液腺的相关细胞和蛋白质组学的研究已经较常见^[19],而最新发展的 3D 生物打印在组织器官的再生方面也日趋成熟,使得唾液腺的打印和功能修复也将成为现实,通过打印腺体内蛋白质和胞外基质组分,以及研究其在体内的生物学功能,对于生物打印唾液腺的发展和完善具有重要作用。

3 结语

经过 30 多年的快速发展,3D 打印技术突破了组织工程和再生医学的壁垒,对口腔临床工作产生了颠覆性影响。相较于传统技术,它具有个性化、精准化、打印速度快等优势,并已在手术导板、模型设计、骨移植等方面取得重要进展^[1,10,15]。但是 3D 打印同样面临着新的挑战,伴随着临床医学需求的增加,其势必要从简单的材料打印,逐步过渡到具有特定生物活性和功能的生物打印,这就对材料选择和制造工艺提出了更高的要求。

生物打印过程中,打印时间会影响细胞活性。为加快打印速度,缩短打印周期,可以通过增加打印压力或能量强度实现,但过大的压力和过高的能量同样会损伤支架内部的细胞,导致移植功能受损^[20],这就要求对二者进行权衡,合理取舍。因牙体组织和牙周组织是由干细胞分化而来的多种细胞和胞外基质的组合,所以在进行再生医学研究时,除了选择具有生物相容性的支架材料外,细胞和细胞因子的种类、密度、分布等也是研究的重点和难点。除技术问题外,生物打印还存在安全、伦理、法律等方面的问题,具有一定的风险,这也是发展过程中需要考虑的问题。

总而言之,未来 3D 打印应该更倾向于组织再生方面,如可降解生物支架、组织器官结构的重建、体内永久替代体等。随着多学科的交融,3D 打印也会向多科协同合作方向发展,在临床疾病的诊疗过程中发挥更重要的作用。

参考文献

- [1] Azuma M, Yanagawa T, Ishibashi-Kanno N, et al. Mandibular reconstruction using plates prebent to fit rapid prototyping 3-dimensional printing models ameliorates contour deformity [J]. *Head Face Med*, 2014, 10:45.
- [2] Singhal AJ, Shetty V, Bhagavan KR, et al. Improved surgery planning using 3-D printing: a case study [J]. *Indian J Surg*, 2016, 78(2):100-104.
- [3] van Assche N, van Steenberghe D, Quirynen M, et al. Accuracy assessment of computer-assisted flapless implant placement in partial edentulism [J]. *J Clin Periodontol*, 2010, 37(4):398-403.
- [4] Mangano FG, Cirotti B, Sammons RL, et al. Custom-made, root-analogue direct laser metal forming implant: a case report [J]. *Lasers Med Sci*, 2012, 27(6):1241-1245.
- [5] Lee WS, Lee DH, Lee KB. Evaluation of internal fit of interim crown fabricated with CAD/CAM milling and 3D printing system [J]. *J Adv Prosthodont*, 2017, 9(4):265-270.
- [6] Cho SH, Chang WG. Mirror-image anterior crown fabrication with computer-aided design and rapid prototyping tech-

nology: a clinical report [J]. *J Prosthet Dent*, 2013, 109(2):75-78.

- [7] Kanazawa M, Inokoshi M, Minakuchi S, et al. Trial of a CAD/CAM system for fabricating complete dentures [J]. *Dent Mater J*, 2011, 30(1):93-96.
- [8] Wiechmann D, Rummel V, Thalheim A, et al. Customized brackets and archwires for lingual orthodontic treatment [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2003, 124(5):593-599.
- [9] Ackland DC, Robinson D, Redhead M, et al. A personalized 3D-printed prosthetic joint replacement for the human temporomandibular joint: From implant design to implantation [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2017, 69:404-411.
- [10] Li J, Hsu Y, Luo E, et al. Computer-aided design and manufacturing and rapid prototyped nanoscale hydroxyapatite/polyamide (n-HA/PA) construction for condylar defect caused by mandibular angle osteotomy [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2011, 35(4):636-640.
- [11] Sandor GK, Numminen J, Wolff J, et al. Adipose stem cells used to reconstruct 13 cases with cranio-maxillofacial hard-tissue defects [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3(4):530-540.
- [12] Reichert JC, Cipitria A, Epari DR, et al. A tissue engineering solution for segmental defect regeneration in load-bearing long bones [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(141):141r-193r.
- [13] Rees A, Powell LC, Chinga-Carrasco G, et al. 3D bioprinting of carboxymethylated-periodate oxidized nanocellulose constructs for wound dressing applications [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:925757.
- [14] Rasperini G, Filipchuk SP, Flanagan CL, et al. 3D-printed bioresorbable scaffold for periodontal repair [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(9 Suppl):153S-157S.
- [15] Dan H, Vaquette C, Fisher AG, et al. The influence of cellular source on periodontal regeneration using calcium phosphate coated polycaprolactone scaffold supported cell sheets [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1):113-122.
- [16] Kim K, Lee CH, Kim BK, et al. Anatomically shaped tooth and periodontal regeneration by cell homing [J]. *J Dent Res*, 2010, 89(8):842-847.
- [17] Athirasala A, Tahayeri A, Thirivikraman G, et al. A dentin-derived hydrogel bioink for 3D bioprinting of cell laden scaffolds for regenerative dentistry [J]. *Biofabrication*, 2018, 10(2):24101.
- [18] Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium [J]. *J Dent Res*, 2010, 89(8):791-796.
- [19] Pringle S, Maimets M, van der Zwaag M, et al. Human salivary gland stem cells functionally restore radiation damaged salivary glands [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3):640-652.
- [20] Pepper ME, Seshadri V, Burg TC, et al. Characterizing the effects of cell settling on bioprinter output [J]. *Biofabrication*, 2012, 4(1):11001.

[收稿日期:2018-05-17]

(本文编辑 关隽)