

## · 病例报告与文献综述 ·

## 生物 3D 打印技术在耳鼻整形外科中的研究进展

陈慧敏<sup>1,2</sup> 汪争光<sup>1</sup> 蒋海越<sup>3</sup><sup>1</sup>江阴司特易生物技术有限公司 214434; <sup>2</sup>四川大学生物治疗国家重点实验室, 成都 610041; <sup>3</sup>中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院整形七科 100144

通信作者: 蒋海越, Email: jianghaiyue@ psh.pumc.edu.cn

**【摘要】** 生物 3D 打印技术自 2004 年问世以来,即广泛应用于再生医学领域。因其具有个性化定制优势,在整形外科领域亦有较多应用。该文综述了当前用于耳、鼻整形外科领域的生物 3D 打印材料(生物墨水)及其打印方式,重点分析了这些材料的临床应用,提出了生物 3D 打印技术目前在领域面临的挑战,并对未来发展做出了展望。

**【关键词】** 生物打印; 打印,三维; 再生医学; 生物墨水; 修复外科手术; 耳廓再造术; 鼻成形术

**基金项目:**中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-12M-1-007);江苏省重点科技支撑项目(BE2016010-2);江阴市重点科技研发计划项目(JYKJ3382)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114453-20190121-00017

**Research progress of 3D bioprinting technology in the field of otoplasty and rhinoplasty**Chen Harry Huimin<sup>1,2</sup>, Wang Zhengguang<sup>1</sup>, Jiang Haiyue<sup>3</sup><sup>1</sup>Stem Easy Biotech, Ltd. Bridge Bio Park, Jiangyin 214434, China; <sup>2</sup>State Key Laboratory of Biotherapy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; <sup>3</sup>Seventh Department of Plastic Surgery, Plastic Surgery Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100144, China  
Corresponding author: Jiang Haiyue, Email: jianghaiyue@ psh.pumc.edu.cn

**【Summary】** 3D bioprinting has been widely used in the field of regenerative medicine since its introduction in 2004. Due to its advantages of personalized customization, it is broadly applied in plastic surgery. This paper introduces 3D bioprinting materials (bioink) and bioprinting method currently used in the field of otoplasty and rhinoplasty, analyzes the clinical application of bioink, presents the challenges in 3D bioprinting technology in this field, and prospects the future development of the technology.

**【Key words】** Bioprinting; Printing, three-dimensional; Regenerative medicine; Bioink; Reconstructive surgical procedures; Reconstruction of auricle; Rhinoplasty

**Fund program:** Technological Innovation Project of Medicine and Health of CAMS (2017-12M-1-007); Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2016010-2); Key Science and Technology Development Plan of Jiangyin (JYKJ3382)

**Disclosure of Conflicts of Interest:** The authors have no financial interest to declare in relation to the content of this article.

DOI:10.3760/cma.j.cn114453-20190121-00017

因先天畸形、创伤、疾病等原因造成的各种身体缺陷,如小耳畸形<sup>[1]</sup>、鼻畸形<sup>[2]</sup>等,不仅影响患者的学习、工作和生活,还会造成严重心理创伤<sup>[3-4]</sup>。小耳畸形、鼻畸形的修复方法包括假体植入、自体肋软骨等自体组织移植、异体移植等<sup>[5-9]</sup>,都有较好的效果,但也存在吸收、感染、自身损伤等问题<sup>[10-11]</sup>。生物 3D 打印技术的发展,为再生医学提供了更好的治疗手段:通过逐层打印生物墨水并固化来模拟目标组织

的自然结构,可以满足耳、鼻整形中的结构复杂性和空间异质性等需求<sup>[12]</sup>;根据患者缺陷区域的医学图像数据,可以直接、精确、个性化打印多种类型的细胞和生物材料,确保与患者缺损组织或器官的匹配<sup>[13]</sup>。合适的生物墨水是生物 3D 打印成功的关键,生物墨水的特性不仅影响细胞的生长、增殖和分化,还影响再生组织的结构和功能<sup>[14]</sup>。本文聚焦于耳、鼻整形领域,分析了生物墨水及其打印方式在耳、鼻整形

方面的应用;指出了生物 3D 打印技术在该领域的主要问题与不足,并对未来发展做出了展望。

### 一、生物 3D 打印材料——生物墨水

生物墨水是一类独特的生物材料,用于打印与形成 3D 结构<sup>[15]</sup>,其主要特征为生物相容性和可打印性:生物相容性指医疗器械及其生物原材料在临床使用时必须与生物组织、细胞和体液相容<sup>[16]</sup>;可打印性指能逐层打印并保持结构的完整性和保真度<sup>[17]</sup>,与材料的表面张力、黏度、流变特性以及交联机制有关<sup>[18-19]</sup>,通常采用设计图案与实际打印图案的比较来表征<sup>[20]</sup>。生物墨水按来源可分为天然生物墨水与合成生物墨水。

#### (一)天然生物墨水

天然生物墨水主要分为 2 大类:(1)天然蛋白类,包括胶原、明胶、纤维蛋白、丝素蛋白等;(2)天然多糖类,包括透明质酸、海藻酸盐、纤维素、琼脂糖、壳聚糖、结冷胶等。天然材料具有良好的生物相容性和可打印性,但缺点也十分明显,如蛋白类生物墨水稳定性较差<sup>[21]</sup>,易快速降解<sup>[22]</sup>;多糖类生物墨水力学性能较差<sup>[23-24]</sup>。

研究者们将天然蛋白和多糖组合制备了一系列生物墨水,在耳、鼻修复的 3D 打印方面取得了一些进展。Avila 等<sup>[25]</sup>采用纳米纤维素、海藻酸盐和来源鼻软骨细胞组成的生物墨水打印出耳廓结构,产生了糖胺聚糖和 II 型胶原的沉积。Kajsa 等<sup>[26]</sup>用纤维素与海藻酸盐生物墨水打印人耳耳廓,凝胶内的软骨细胞在三维培养 1、7 d 后的存活率大于 70%。Kesti 等<sup>[27]</sup>以符合美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 要求的结冷胶和海藻酸盐为基础,结合临床产品软骨细胞外基质颗粒,研制了一种新型生物墨水用于打印软骨移植;耳、鼻移植物的组织学评价表明,含有软骨细胞外基质颗粒的生物墨水支持软骨细胞的增殖,软骨基质蛋白在转化生长因子  $\beta$ -3 存在时大量沉积。Yang 等<sup>[28]</sup>以胶原和海藻酸钠负载软骨细胞打印软骨修复支架,该支架可明显促进细胞黏附,加速细胞增殖,增强 Acan、Col2 $\alpha$ 1 和 Sox9 等软骨特异性基因表达,有效抑制软骨细胞的去分化,保持其表型。Shi 等<sup>[29]</sup>以丝素蛋白、明胶和内源性骨髓干细胞特异性亲和肽为生物墨水打印软骨修复支架,通过调整丝素蛋白与明胶配比,使支架的降解与新生软骨的生长速率匹配。Nguyen 等<sup>[30]</sup>利用纳米纤维素和海藻酸钠生物墨水,将人源多能干细胞和受过辐射的软骨细胞协同打印成软骨模型,人源多能干细胞培养 5 周后仍保持干性,且有 II 型胶原的沉积。

天然材料的改性修饰可以保留生物活性,同时改善其力学性能。例如明胶与甲基丙烯酸酐反应生成的甲基丙烯酸酯化明胶<sup>[31]</sup>(gelatin methacryloyl, GelMA),既保留了明胶的生物活性<sup>[32]</sup>,又能经光敏共价交联快速固化。Ouyang 等<sup>[33]</sup>开发了一种不受生物墨水黏度影响的光交联水凝胶生物 3D 打印技术,利用甲基丙烯酸酯化透明质酸(hyaluronic acid methacryloyl, HAMA)打印复杂的三维结构(如晶格、空心管和大尺度组织结构),细胞存活率>90%。

#### (二)合成生物墨水

合成生物墨水来源于合成高分子材料,如聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)<sup>[34]</sup>、PLA-羟基乙酸共聚物<sup>[35]</sup>、聚己内酯(poly-caprolactone, PCL)<sup>[36]</sup>、聚乙二醇<sup>[37]</sup>、聚氨酯<sup>[38]</sup>等。这些材料具有优异的力学性能,可通过改变聚合物结构来调整打印物的力学性能和降解速率,以适应各种生物医学应用<sup>[39]</sup>,缺点是缺乏生物活性<sup>[40]</sup>。

#### (三)复合生物墨水

利用天然和合成生物墨水制备复合生物墨水,可以有效兼顾生物活性和力学性能。Wouter 等<sup>[41]</sup>报道了 GelMA/透明质酸复合生物墨水打印软骨结构,在 GelMA 溶液中加入透明质酸显著提高了生物墨水的黏度,形成连续的水凝胶链,使其进一步融合成网格状结构。Gao 等<sup>[37]</sup>以负载人骨髓间充质干细胞的 GelMA 和聚乙二醇甲基丙烯酸酯为墨水,打印了软骨支架,细胞存活率高于 80%,显示出良好的软骨分化能力。Abbadessa 等<sup>[42]</sup>以甲基丙烯酸甲酯-聚马来酸-聚乙二醇三嵌段共聚物和 HAMA 为原料,打印了多孔结构支架,在体外具有形成软骨样组织的潜力。

采用复合生物墨水还可以显著提升打印物的力学性能,Visser 等<sup>[43]</sup>采用熔融静电纺丝直写技术 3D 打印的 GelMA/PCL 复合支架,其刚度与单独使用水凝胶或微纤维支架相比产生了协同效应(增加 54 倍);Daly 等<sup>[44]</sup>开发了海藻酸钠、GelMA、聚乙二醇丙烯酸酯和 Arg-Gly-Asp 黏附肽组成的复合生物墨水,并用 PCL 纤维增强、打印形成的支架的压缩模量比不含 PCL 增加了 350 倍[不含 PCL 的模量为(3.867 $\pm$ 0.2187) kPa,含有 PCL 的模量为(1402.0 $\pm$ 157.8) kPa],该支架具有用于承重区软骨修复的潜力;Hong 等<sup>[45]</sup>用聚乙二醇双丙烯酸酯和海藻酸盐打印了超韧性凝胶,加入钙离子使打印物断裂强度从 200 J/m<sup>2</sup> 增加到 1 500 J/m<sup>2</sup>,与天然软骨相当。

#### 二、打印方式

常见的生物 3D 打印方式有挤出、喷墨、激光辅助和光固化等。不同打印方式各有优缺点<sup>[46-48]</sup>:喷墨打印细胞存活率高(>85%)、精度高、成本低,缺点是细胞密度低;激光辅助打印细胞存活率更高(>95%)、精度高,但是成本高;挤出打印细胞密度高,但打印速度慢;光固化打印速度快、精度高、成本低,缺点是细胞密度较低。不含细胞的 3D 打印技术有黏合剂喷射打印、选择性激光烧结打印、熔融沉积打印等,其打印过程只需考虑材料的成型条件,细胞可在打印完成后种植在支架上。

由于天然组织的复杂性,单一打印方式有时并不能满足需求;研究者们将不同打印方式结合,实现了复杂组织的打印。Kang 等<sup>[49]</sup>结合熔融堆积和挤出打印 2 种方式,打印出骨、软骨和肌肉等组织。Cui 等<sup>[50]</sup>结合熔融堆积和光固化打印了带血管的骨结构,由软基质包围硬矿物组成,更接近于自然骨。Seleznev 和 Prinz<sup>[51]</sup>介绍了一种二维(纳米压印)和三维打印策略相结合的新型打印,并通过 3D 打印骨支架验证了可行性,该技术可用于制造复杂的三维微结构和纳米结

构产品。

### 三、生物 3D 打印及材料在耳、鼻整形外科的应用

#### (一) 耳整形

3D 打印技术在整形外科的研究发展迅猛,主要有生物 3D 打印和非生物 3D 打印 2 种形式,生物 3D 打印是主流。Kang 等<sup>[49]</sup>使用多头打印系统打印人类耳廓,采用 PCL 和含有细胞的复合水凝胶(纤维蛋白、明胶、透明质酸和甘油)共打印,可以生成与天然组织相似的软骨。Lee 等<sup>[52]</sup>以聚乙二醇为牺牲层,海藻酸钠和 PCL 组成复合生物墨水,负载软骨细胞和脂肪细胞,采用 6 喷头生物 3D 打印技术实现了耳软骨和脂肪组织的再生。Mannoor 等<sup>[53]</sup>以海藻酸钠水凝胶为基质,注入纳米银粒子组成导电聚合物,直接 3D 打印仿生耳,该仿生耳具有听觉感知能力,兼具耳的形态和功能,然而海藻酸钠水凝胶力学性能较差,距临床应用还需很多努力。Xia 等<sup>[54]</sup>利用 GelMA、HAMA 和苯基-2,4,6-三甲苯甲酰基亚磷酸锂光引发剂等原料制备复合生物墨水,3D 打印了人耳、鼻形支架,该支架结合软骨细胞在体外和山羊模型中成功再生软骨,具有典型软骨结构和特异性细胞外基质。Zhou 等<sup>[55]</sup>打印了聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)/PLA-PCL 和 PGA/PLA 复合生物降解支架,种植耳软骨细胞,经体外扩增和培养后,用于 5 例小耳畸形患者的耳廓重建,第 1 例患者经 2 年半随访表明耳软骨形成成熟,取得了满意效果。

3D 打印技术作为耳整形的手术辅助工具,可以指导医生手术,也有助于患者理解手术。熊猛等<sup>[56]</sup>打印患侧耳的立体模板,用于耳再造过程中耳支架雕刻的参考,取得了较好的临床效果。梁久龙等<sup>[57]</sup>3D 打印出患儿个体化的肋软骨和健侧耳的镜像耳模型,术中应用此模型为患者雕刻个体化的耳支架,术后随访 3 个月,再造耳的形态与健侧耳相似程度高,患者满意度高。陈召阳等<sup>[58]</sup>用尼龙打印三维实体模型,并通过模拟手术和评估,选择最优方案实施耳廓再造术,6 例患者术中肋软骨取材和耳廓支架雕刻方案均与术前设计和模拟结果一致,肋软骨取材合理,术后再造耳廓形态良好,无感染、吸收、变形等并发症,无明显胸廓畸形发生。

非生物 3D 打印耳廓假体有直接打印和间接打印 2 种方式。Mazher 等<sup>[59]</sup>直接打印了由不同成分的类型橡胶弹性材料组成的多层耳假体,结果表明类型橡胶弹性材料假体的应用有限。间接打印方式通常先 3D 打印耳模具,然后用硅胶灌注成型<sup>[60-62]</sup>。尚建忠等<sup>[63]</sup>利用 3D 打印技术制造人体外耳支架模具,并使用医用硅胶 MED 4735 完成人体外耳支架的制作成型,动物实验验证了其生物相容性,证明了方法的可行性。

近年来利用 3D 打印技术构建耳廓取得很大进展,2011 年的硅胶假体<sup>[60]</sup>,2013 年<sup>[53]</sup>和 2015 年<sup>[26-27]</sup>的水凝胶构建,2014 年<sup>[52]</sup>和 2016 年<sup>[25,49]</sup>的水凝胶和高分子复合打印耳廓,2017 年的弹性材料<sup>[59]</sup>,到 2018 年的首例 3D 打印耳再造临床应用<sup>[55]</sup>,耳廓形态越来越逼真。首例高分子材料耳廓已用于临床,但高分子材料与天然组织有较大的差异,

且降解速率不确定,仍需较多的研究。通过微观、宏观结构及材料仿生,采用耳软骨基质中固有的 II 型胶原、弹力蛋白、硫酸软骨素及透明质酸等成分组成复合生物墨水负载软骨细胞 3D 打印耳软骨,是未来的发展方向。

#### (二) 鼻整形

3D 打印技术也广泛用于鼻整形。Zopf 等<sup>[64]</sup>报道了采用 PCL 支架在猪模型中重塑人鼻的方法,显示了 3D 打印重塑鼻形的适用性。Fantini 等<sup>[65]</sup>尝试了一种新颖的鼻假体制备方法:三维激光扫描采集患者面部数据、假体设计、硅胶模具和假体制造。Mills 等<sup>[66]</sup>开发了一种匹配患者轮廓和特征的鼻整形方法,用 PLA 3D 打印鼻支架,并根据患者年龄修改、调整鼻支架的大小和形状。Xu 等<sup>[67]</sup>利用 3D 打印技术将人鼻软骨细胞与 PGA-PLA 复合打印,构建人鼻翼软骨的三维形态,然后置入裸鼠皮下体内培养,组织学分析显示,打印软骨细胞、组织与天然软骨细胞、组织相似。

郑若冰等<sup>[68]</sup>利用 3D 打印技术作为鼻整形手术指导工具,通过精确打印移植体模型,术中以之为模板雕刻各移植体,搭建肋软骨支架,完成鼻整形手术,术后 6 个月随访显示与术前模拟基本一致,效果满意。郑万玲等<sup>[69]</sup>建立了淮海地区正常人鼻部数据库,首先对拟行额部皮瓣全鼻再造术的患者进行面部三维扫描,再 3D 打印鼻部实体模型,为全鼻再造提供指导,平均随访 12.5 个月,患者对鼻外形满意。

#### 四、新型 3D 打印方式在耳、鼻整形中的应用前景

耳、鼻是重要面部器官,有特殊美学需求,微创、原位 3D 打印是耳、鼻整形的优良方案。原位 3D 打印已有较多研究,例如 Cohen 等<sup>[70]</sup>以海藻酸钠水凝胶为生物墨水,在软骨和骨-软骨的缺损处原位 3D 打印修复,效果良好,表面误差不超过 0.1 mm。O'Connell 等<sup>[71]</sup>开发了一种手持式生物 3D 打印工具,又称打印笔,用 GelMA/HAMA 水凝胶负载人源脂肪干细胞打印,1 周后仍然保持极高的存活率(>97%)。Duchi 等<sup>[72]</sup>通过喷嘴特殊设计,开发了手持式同轴生物 3D 打印笔,用于软骨缺损的原位打印,在紫外光照下固化,脂肪间充质干细胞和基质细胞存活率高于 90%,该团队将该打印笔用于全厚度软骨缺损治疗<sup>[73]</sup>,与预构建的生物 3D 支架、微骨折手术和未处理的对照组相比,打印笔原位修复的早期再生软骨整体宏观和微观特征较好。陈慧敏等<sup>[74]</sup>在专利“一种便携式生物 3D 打印枪”中介绍了一种手持式、原位、微创的生物 3D 打印方式,适于隆鼻术、隆颧骨术、关节软骨小范围损伤的关节镜治疗等。打印笔、打印枪为整形外科临床提供了有效打印工具和方法学参考。Chen 等<sup>[75]</sup>提出了一种基于数字近红外光聚合的 3D 打印技术,实现了体内微创生物 3D 打印,研究人员将一种由 GelMA 和软骨细胞制成的生物墨水注射到小鼠背部,并使用近红外光(能渗透入皮肤 2 cm)照射使水凝胶交联,并逐层形成人耳状结构,随着软骨细胞的生长,在原位形成耳状组织。随着这些新技术、新设备的逐步应用,整形外科会越来越向着微创的方向发展,对于广大患者而言是一个福音。

## 五、结语及展望

整形外科涉及的组织种类繁多,需根据各组织特性选择合适的材料。目前的挑战主要有:(1)生物墨水种类少,固化成型方式少,临床级产品更稀缺;(2)打印组织与天然组织在力学和生化性能上不匹配;(3)血管化问题,血管是营养物质和代谢废物的运输通道,虽然生物 3D 打印在血管化构建方面取得了一些成绩,距离实际应用还有很长的路;(4)缺少合适的生物 3D 打印机,目前用于生物 3D 打印的仪器功能单一,速度慢,缺少洁净、无菌设计理念,且价格昂贵;(5)缺乏优秀的生物 3D 打印软件。

生物墨水是生物 3D 打印的核心,未来需要加大对新型生物墨水的研发以及生产质量管理规范(good manufacturing practices, GMP)标准化、规模化生产的投入。仿生是生物 3D 打印临床应用成功的重要途径,天然生物材料的降解产物可以被吸收,对人体无害,应尽可能选择天然生物墨水,并采用符合目标组织组分的生物墨水配方。通过合适的打印方式重建组织结构,实现对组织结构的模拟。利用内皮细胞生成血管的机制,构建内皮细胞微环境,诱导血管生成有望解决血供问题。生物 3D 打印技术是硬件和软件的有机结合,不仅要有机械与材料的有效协同,还需要软件、工程和医学等方面的配合。此外,为了生物 3D 打印技术的临床应用和推广,建立生物墨水的 GMP 产品标准是当务之急,需要政府、企业、医院及研究机构等各方的共同努力和协作。

爱美是人的天性,微创、原位修复是整形外科的发展方向之一。基于天然生物材料的生物 3D 打印技术和全仿生微环境模拟,实现天然耳鼻再造以及复杂组织与器官的一体化打印,是整形外科乃至再生医学的目标与方向。

**利益声明:**本文作者与论文刊登的内容无利益关系。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Daniela Varela L, Emanuele L, Pierpaolo M. Microtia-anotia: a global review of prevalence rates [ J ]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011, 91(9): 813-822. DOI: 10.1002/bdra.20836.
- [ 2 ] 周鹏, 苏开明. 功能性鼻整形解剖学基础及进展 [ J ]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(1): 37-41. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2017.058.  
Zhou P, Su KM. The basic anatomical considerations for functional rhinoplasty [ J ]. *J Otolaryngol Ophthalmol Shandong University*, 2018, 32(1): 37-41. DOI: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2017.058.
- [ 3 ] Li D, Chin WS, Wu J, et al. Psychosocial outcomes among microtia patients of different ages and genders before ear reconstruction [ J ]. *Aesthetic Plast Surg*, 2010, 34(5): 570-576. DOI: 10.1007/s00266-010-9502-1.
- [ 4 ] Johns AL, Lucash RE, Im DD, et al. Pre and post-operative psychological functioning in younger and older children with microtia [ J ]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2015, 68(4): 492-497. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.12.019.
- [ 5 ] Truong TA, Maricevich RS. Ear reconstruction [ J ]. *Semin Plast Surg*, 2017, 31(3): 125-126. DOI: 10.1055/s-0037-1604242.
- [ 6 ] Berghaus A, Nicoló MS. Milestones in the history of ear reconstruction [ J ]. *Facial Plast Surg*, 2015, 31(6): 563-566. DOI: 10.1055/s-0035-1567886.
- [ 7 ] 周柯, 陶俊, 陈毅鹏, 等. 519 例自体肋软骨联合膨体聚四氟乙烯鼻综合整形 [ J ]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(11): 907-911. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.005.  
Zhou K, Tao J, Chen YP, et al. 519 cases of autogenous costal cartilage combined with polytetrafluoroethylene rhinoplasty [ J ]. *Chin J Plast Surg*, 2018, 34(11): 907-911. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.005.
- [ 8 ] 涂智文. 肋软骨在鼻整形手术中的应用 [ J ]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(1): 3-6.  
Tu ZW. Application of rib cartilage in rhinoplasty [ J ]. *J Otolaryngol Ophthalmol Shandong University*, 2018, 32(1): 3-6.
- [ 9 ] 陈鹿嘉, 安阳, 李东. 自体肋软骨在鼻整形手术中的临床应用进展 [ J ]. *中国美容整形外科杂志*, 2018, 29(1): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2018.01.013.
- [ 10 ] 邹盛, 王先成, 孟宪熙. 自体软骨在鼻整形中应用及其并发症预防的研究进展 [ J ]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(11): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.020.  
Zou S, Wang XC, Meng XX. Application of autologous cartilage and prevention of its complications in rhinoplasty [ J ]. *Chin J Plast Surg*, 2018, 34(11): 973-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.020.
- [ 11 ] 范飞. 同种异体肋软骨及骨之于鼻整形, 是去是留? [ J ]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(11): 889-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.001.  
Fan F. Does costal cartilage or bone allografts work for rhinoplasty? [ J ]. *Chin J Plast Surg*, 2018, 34(11): 889-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.001.
- [ 12 ] Bertassoni LE, Cardoso JC, Manoharan V, et al. Direct-write bioprinting of cell-laden methacrylated gelatin hydrogels [ J ]. *Biofabrication*, 2014, 6(2): 024105. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024105.
- [ 13 ] Ozbolat IT, Moncal KK, Gudapati H. Evaluation of bioprinter technologies [ J ]. *Addit Manuf*, 2017, 13: 179-200.
- [ 14 ] Prendergast ME, Solorzano RD, Cabrera D. Bioprinting for biofabrication: current state and future perspectives [ J ]. *J 3D Print Med*, 2017, 1(1): 49-62. DOI: 10.2217/3dp-2016-0002.
- [ 15 ] Williams D, Thayer P, Martinez H, et al. A perspective on the physical, mechanical and biological specifications of bioinks and the development of functional tissues in 3d bioprinting [ J ]. *Bioprinting*, 2018, 9: 19-36. DOI: 10.1016/j.bprint.2018.02.003.
- [ 16 ] Gruber-Bzura BM. Cytotoxicity in vitro as the principal parameter for evaluation of biocompatibility of medical devices [ J ]. *Wiad Lek*, 2017, 70(5): 977-981.
- [ 17 ] You F, Eames BF, Chen X. Application of extrusion-based hydrogel bioprinting for cartilage tissue engineering [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1597. DOI: 10.3390/ijms18071597.
- [ 18 ] Balllys JJ, Cohen DL, Malone E, et al. An optical method for evaluation of geometric fidelity for anatomically shaped tissue-

- engineered constructs [J]. *Tissue Eng Part C*, 2010, 16(4): 693-703. DOI:10.1089/ten.TEC.2009.0441.
- [19] Derakhshanfar S, Mbeleck R, Xu K, et al. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: a review of recent trends and advances [J]. *Bioact Mater*, 2018, 3(2): 144-156. DOI:10.1016/j.bioactmat.2017.11.008.
- [20] Trachtenberg J, Placone JK, Smith BT, et al. Extrusion-based 3D printing of poly(propylene fumarate) in a full-factorial design [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2016, 2(10): 532-554. DOI:10.1021/acsbomaterials.6b00026.
- [21] Hoch E, Hirth T, Tovar GEM, et al. Chemical tailoring of gelatin to adjust its chemical and physical properties for functional bioprinting [J]. *J Mater Chem B*, 2013, 1(41): 5675-5685. DOI:10.1039/C3TB20745E.
- [22] Li Y, Meng H, Liu Y, et al. Fibrin gel as an injectable biodegradable scaffold and cell carrier for tissue engineering [J]. *Sci World J*, 2015, 2015: 685690. DOI:10.1155/2015/685690.
- [23] Jia J, Richards DJ, Tan Y, et al. Engineering alginate as bioink for bioprinting [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(10): 4323-4331. DOI:10.1016/j.actbio.2014.06.034.
- [24] 汪争光, 胡朵, 吴东蔚, 等. 结冷胶与聚乙二醇丙烯酸酯双网络凝胶的制备及生物相容性评价 [J]. *高等学校化学学报*, 2017, 38(2): 275-283. DOI:10.7503/cjcu20160650.
- Wang ZG, Hu D, Wu DW, et al. Preparation and properties of double network hydrogels based on gellan gum and polyethylene glycol acrylate [J]. *Chem J Chin Univer*, 2017, 38(2): 275-283. DOI:10.7503/cjcu20160650.
- [25] Avila HM, Schwarz S, Rotter N, et al. 3D bioprinting of human chondrocyte-laden nanocellulose hydrogels for patient-specific auricular cartilage regeneration [J]. *Bioprinting*, 2016, 1-2: 22-35. DOI:10.1016/j.bprint.2016.08.003.
- [26] Kajsa M, Athanasios M, Ivan T, et al. 3D Bioprinting human chondrocytes with nanocellulose-alginate bioink for cartilage tissue engineering applications [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16(5): 1489-1496.
- [27] Kesti M, Eberhardt C, Pagliccia G, et al. Bioprinting: bioprinting complex cartilaginous structures with clinically compliant biomaterials [J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 25(48): 7397-7397. DOI:10.1002/adfm.201503423.
- [28] Yang X, Lu Z, Wu H, et al. Collagen-alginate as bioink for three-dimensional (3D) cell printing based cartilage tissue engineering [J]. *Mat Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 1(83): 195-201. DOI:10.1016/j.msec.2017.09.002.
- [29] Shi W, Sun M, Hu X, et al. Structurally and functionally optimized silk-fibroin-gelatin scaffold using 3d printing to repair cartilage injury in vitro and in vivo [J]. *Adv Mater*, 2017, 29(29). DOI:10.1002/adma.201701089.
- [30] Nguyen D, Hägg DA, Forsman A, et al. Cartilage tissue engineering by the 3D bioprinting of iPS cells in a nanocellulose/alginate bioink [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 658. DOI:10.1038/s41598-017-00690-y.
- [31] Shirahama H, Lee BH, Tan LP, et al. Precise tuning of facile one-pot gelatin methacryloyl (gelma) synthesis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31036. DOI:10.1038/srep31036.
- [32] Klotz BJ, Gawlitta D, Rosenberg AJWP, et al. Gelatin-methacryloyl hydrogels: towards biofabrication-based tissue repair [J]. *Trends Biotechnol*, 2016, 34(5): 394-407. DOI:10.1016/j.tibtech.2016.01.002.
- [33] Ouyang L, Highley CB, Sun W, et al. A generalizable strategy for the 3d bioprinting of hydrogels from nonviscous photocrosslinkable inks [J]. *Adv Mater*, 2017, 29(8). DOI:10.1002/adma.201604983.
- [34] Holmes B, Bulusu K, Plesniak M, et al. A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair [J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(6): 064001. DOI:10.1088/0957-4484/27/6/064001.
- [35] Kai L, Tai WFV, Tong C, et al. Proliferation and differentiation of human osteoblasts within 3D printed poly-lactic-co-glycolic acid scaffolds [J]. *J Biomater Appl*, 2009, 23(6): 533. DOI:10.1177/0885328208094301.
- [36] Lee SJ, Lee D, Yoon TR, et al. Surface modification of 3D-printed porous scaffolds via mussel-inspired polydopamine and effective immobilization of rhBMP-2 to promote osteogenic differentiation for bone tissue engineering [J]. *Acta Biomater*, 2016, 40: 182-191. DOI:10.1016/j.actbio.2016.02.006.
- [37] Gao G, Schilling AF, Hubbell K, et al. Improved properties of bone and cartilage tissue from 3D inkjet-bioprinted human mesenchymal stem cells by simultaneous deposition and photocrosslinking in PEG-GelMA [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(11): 2349-2355. DOI:10.1007/s10529-015-1921-2.
- [38] Hung KC, Tseng CS, Dai LG. Water-based polyurethane 3D printed scaffolds with controlled release function for customized cartilage tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2016, 83: 156-168. DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.01.019.
- [39] Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering [J]. *Eur Cells Mater*, 2003, 5: 1-16. DOI:10.22203/eCM.v005a01 Po.
- [40] Hubbell JA. Materials as morphogenetic guides in tissue engineering [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2003, 14(5): 551-558. DOI:10.1016/j.copbio.2003.09.004.
- [41] Wouter S, Levett PA, Pot MW, et al. Gelatin-methacrylamide hydrogels as potential biomaterials for fabrication of tissue-engineered cartilage constructs [J]. *Macromol Biosci*, 2013, 13(5): 551-561. DOI:10.1002/mabi.201200471.
- [42] Abbadessa A, Mouser VH, Blokzijl MM, et al. A synthetic thermo-sensitive hydrogel for cartilage bioprinting and its biofunctionalization with polysaccharides [J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17(6): 2137-2147. DOI:10.1021/acs.biomac.6b00366.
- [43] Visser J, Melchels FPW, Jeon JE, et al. Reinforcement of hydrogels using three-dimensionally printed microfibrils [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6933. DOI:10.1038/ncomms7933.
- [44] Daly AC, Cunniffe GM, Sathy BN, et al. 3D bioprinting of

- developmentally inspired templates for whole bone organ engineering [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5 (18) : 2352-2352. DOI:10.1002/adhm.201600182.
- [45] Hong S, Sycks D, Chan HF, et al. 3D printing of highly stretchable and tough hydrogels into complex, cellularized structures [J]. *Adv Mater*, 2015, 27 (27) : 4034-4034. DOI: 10.1002/adma.201570182.
- [46] Hong N, Yang GH, Lee J, et al. 3D bioprinting and its in vivo applications [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106 (1) : 444-459. DOI:10.1002/jbm.b.33826.
- [47] Zhu W, Ma X, Gou M, et al. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 40:103-112. DOI:10.1016/j.copbio.2016.03.014.
- [48] Mandrycky C, Wang Z, Kim K, et al. 3D bioprinting for engineering complex tissues [J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34 (4) : 422-434. DOI:10.1016/j.biotechadv.2015.12.011.
- [49] Kang HW, Lee SJ, Ko IK, et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34 (3) : 312-319. DOI:10.1038/nbt.3413.
- [50] Cui H, Zhu W, Nowicki M, et al. Hierarchical fabrication of engineered vascularized bone biphasic constructs via dual 3d bioprinting: integrating regional bioactive factors into architectural design [J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5 (17) : 2174-2181. DOI:10.1002/adhm.201600505.
- [51] Seleznev V, Prinz VY. Hybrid 3D-2D printing for bone scaffolds fabrication [J]. *Nanotechnology*, 2017, 28 (6) : 064004. DOI: 10.1088/1361-6528/aa536f.
- [52] Lee JS, Hong JM, Jin WJ, et al. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration [J]. *Biofabrication*, 2014, 6 (2) : 024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103.
- [53] Mannoor MS, Jiang Z, James T, et al. 3D printed bionic ears [J]. *Nano Lett*, 2013, 13 (6) : 2634-2639. DOI: 10.1021/nl4007744.
- [54] Xia H, Zhao D, Hailin Z, et al. Lyophilized scaffolds fabricated from 3d-printed photocurable natural hydrogel for cartilage regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10 (37) : 31704-31715. DOI:10.1021/acsami.8b10926.
- [55] Zhou G, Jiang H, Yin Z, et al. In vitro regeneration of patient-specific ear-shaped cartilage and its first clinical application for auricular reconstruction [J]. *Ebiomedicine*, 2018, 28: 287-302. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.01.011.
- [56] 熊猛, 张珏, 王磊, 等. 采用 3D 打印技术构建耳支架模型的临床应用 [C]//中国中西医结合医学美容学术会议、中国中西医结合学会医学美容专业委员会暨海峡两岸微整形学术研讨会汇编, 西安, 2015.
- [57] 梁久龙, 陶凯, 才华, 等. 数字建模联合 3D 打印在耳廓再造整形中的应用 [J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27 (11) : 24-25. DOI:10.3969/j.issn.2095-140X.2015.11.007.
- Liang JL, Tao K, Cai H, et al. Digital modeling combined with 3d printing technique in application of auriculereconstruction [J]. *Med Pharm J Chin PLA*, 2015, 27 (11) : 24-25. DOI:10.3969/j.issn.2095-140X.2015.11.007.
- [58] 陈召阳, 罗春材, 尚骁, 等. 肋软骨多层螺旋 CT 容积重建和 3D 打印技术在耳廓再造术中的应用 [J]. *中华整形外科杂志*, 2017, 33 (2) : 97-101. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2017.02.004.
- Chen ZY, Luo CC, Shang X, et al. Application of multislice computed tomography volume rendering and 3D printing technique of costal cartilage for auricular reconstruction [J]. *Chin J Plast Surg*, 2017, 33 (2) : 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2017.02.004.
- [59] Mazher I, Mohammed JT, Brenton Cadd, et al. Advanced auricular prosthesis development by 3D modelling and multi-material printing [C]//The International Conference on Design and Technology (2017), Geelong, Australia, 2017:37-43.
- [60] Liacouras P, Garnes J, Roman N, et al. Designing and manufacturing an auricular prosthesis using computed tomography, 3-dimensional photographic imaging, and additive manufacturing: a clinical report [J]. *J Prosthet Dent*, 2011, 105 (2) : 78-82. DOI:10.1016/S0022-3913(11)60002-4.
- [61] Yong H, Xue G, Fu J. Fabrication of low cost soft tissue prostheses with the desktop 3D printer [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6973. DOI:10.1038/srep06973.
- [62] Eggbeer D, Bibb R, Evans P, et al. Evaluation of direct and indirect additive manufacture of maxillofacial prostheses [J]. *Proc Inst Mech Eng Part H*, 2012, 226 (9) : 718. DOI: 10.1177/0954411912451826.
- [63] 尚建忠, 蒋涛, 唐力, 等. 可移植人体外耳支架的 3D 打印关键技术 [J]. *国防科技大学学报*, 2016, 38 (1) : 175-180. DOI: 10.11887/j.cn.201601028.
- Shang JZ, Jiang T, Tang L, et al. Key technology of transplantable human auricular scaffold based on 3D printing [J]. *J National Univer Defense Technol*, 2016, 38 (1) : 175-180. DOI:10.11887/j.cn.201601028.
- [64] 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. DOI:10.1177/0194599814552065.
- [65] Fantini M, Crescenzo FD, Ciocca L. Design and rapid manufacturing of anatomical prosthesis for facial rehabilitation [J]. *Int J Interact Des Manuf*, 2013, 7 (1) : 51-62. DOI: 10.1007/s12008-012-0159-7.
- [66] Mills D, Tappa K, Jammalamadaka U, et al. The use of 3D printing in the fabrication of nasal stents [J]. *Inventions*, 2018, 3 (1) : 1. DOI:10.3390/inventions3010001.
- [67] Xu Y, Fan F, Kang N, et al. Tissue engineering of human nasal alar cartilage precisely by using three-dimensional printing [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 135 (2) : 451-458. DOI:10.1097/prs.0000000000000856.
- [68] 郑若冰, 李乘航, 范飞, 等. 数字化模拟和三维打印技术辅助个性化自体肋软骨鼻整形 [J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34 (11) : 896-901. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.003.

- Zheng RB, Li BH, Fan F, et al. Individualized rhinoplasty with costal cartilage assisted by digital simulation and three-dimensional printing technology[J]. Chin J Plast Surg, 2018, 34(11): 896-901. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.003.
- [69] 郑万玲, 王莘莘, 温敏敏, 等. 三维技术联合术后血流监测辅助完成全鼻再造[J]. 中华整形外科杂志, 2018, 34(11): 912-918. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.006.
- Zheng WL, Wang PP, Wen MM, et al. Total nasal reconstruction based on three-dimensional technology combined with hemodynamics monitoring after operation [J]. Chin J Plast Surg, 2018, 34(11): 912-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2018.11.006.
- [70] Cohen DL, Lipton JL, Bonassar LJ, et al. Additive manufacturing for in situ repair of osteochondral defects [J]. Biofabrication, 2010, 2(3): 035004. DOI: 10.1088/1758-5082/2/3/035004.
- [71] O'Connell CD, Bella CD, Thompson F, et al. Development of the Biopen: a handheld device for surgical printing of adipose stem cells at a chondral wound site [J]. Biofabrication, 2016, 8(1): 015019. DOI:10.1088/1758-5090/8/1/015019.
- [72] Duchi S, Onofrillo C, O'Connell CD, et al. Handheld co-axial bioprinting: application to in situ surgical cartilage repair [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5837. DOI:10.1038/s41598-017-05699-x.
- [73] Di BC, Duchi S, O'Connell CD, et al. In-situ handheld 3D Bioprinting for cartilage regeneration [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(3): 611-621. DOI:10.1002/term.2476.
- [74] 陈慧敏, 栾玉清, 孟潇, 等. 一种便携式生物 3D 打印枪: 中国, CN107297894A [P]. 2017-08-11.
- [75] Chen Y, Zhang J, Liu X, et al. Noninvasive in vivo 3D bioprinting [J]. Sci Adv, 2020, 6(23): eaba7406. DOI:10.1126/sciadv.aba7406
- (收稿日期: 2019-01-21)  
(本文编辑: 王春惠 英文编辑: 马辰浩)

## 《中华整形外科杂志》摘要与关键词撰写要求

所有文章均需中英文摘要, 论著类和临床实践与技术创新类需结构性摘要, 标准与规范、综述及其他类需非结构性摘要(涵盖研究背景及文章主要内容), 英文摘要内容与中文相符。结构性摘要必须包括目的、方法、结果(应给出主要数据)、结论 4 部分, 各部分冠以相应的标题。采用第三人称撰写, 不用“本文”、“笔者”等主语。英文摘要尚应包括文题、全部作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市名、邮政编码及国名。

论著需标引 2~5 个关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。如果最新版 MeSH 中尚无相应的词, 处理办法有:(1)可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时, 可采用习用的自由词并列于最后。