



Research  
Additive Manufacturing—Review

## 3D 打印技术在医学模具以及再生组织和器官方面的应用综述

Kan Wang<sup>c</sup>, Chia-Che Ho<sup>c</sup>, Chuck Zhang<sup>a,c,\*</sup>, Ben Wang<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> H. Milton Stewart School of Industrial and Systems Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, USA

<sup>b</sup> School of Materials Science and Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, USA

<sup>c</sup> Georgia Tech Manufacturing Institute, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, USA

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 June 2017

Revised 7 August 2017

Accepted 17 August 2017

Available online 31 October 2017

#### 关键词

3D 打印

3D 生物打印

医学模具

再生组织 / 器官

支架

### 摘要

医学模型或模具已广泛应用于医学培训和医患互动领域，同时也日益应用于手术规划、医学计算模型、算法核实和验证以及医疗器械的开发等方面。这种新应用需要高保真度、患者特异性及模拟组织结构的医学模具，其不仅能够模拟人体器官的几何结构，而且还具有器官的功能。随着三维（3D）打印和3D生物打印技术的快速发展，许多研究人员已经开始使用增材制造技术来生产具有多种功能的医学模具。本文综述了3D打印和3D生物打印技术在制作功能性医学模具和生物结构方面的应用。特别讨论了3D打印功能性医学模具（即组织模拟医学模具、放射性医学模具和生理医学模具）及被用于再生组织和器官的3D生物打印模具的制备（即混合模式支架材料、可转换支架和集成传感器）工艺、发展现状以及未来发展趋势。

© 2017 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of the Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

三维（3D）打印技术即增材制造（AM）技术，自20世纪80年代问世以来，被全球范围内大量研究人员和工业公司研究开发，广泛应用于各个领域。早期3D打印技术是一种快速原型技术，时至今日其新工艺、新材料和新应用给制造业和其他许多行业带来革命性变化。除塑料原型外，复杂发动机部件、房屋、食物甚至人体器官都可实现3D打印。3D打印行业正在快速发展：2016年全球行业收入增长17.4%，价值超过60亿美元[1]。

3D打印的主要市场之一是医疗领域，3D打印为个

性化医疗和护理提供了富有效率的方案并展现了其巨大潜力。目前，在医疗领域广泛使用的3D打印包括定制假牙、助听器外壳、手术和医疗模型、矫形和修复部件以及人造髌关节和膝关节植入物[2–7]。3D打印技术的一个独特用途是制作“模具”或身体部位模型，以便医生或外科医生在准备、规划或优化复杂的医疗操作或程序时可直观地观察到身体器官[5,6]。这样的模具也是有效的工具，用于手术训练和患者教育。

自从21世纪初以来，3D生物打印技术已经被许多研究小组和生物技术公司开发并且进行研究[8]。3D生物打印涉及将活细胞层沉积到凝胶介质上以生产3D生物功能结构，其最终目标是将3D打印技术应用到组织

\* Corresponding author.

E-mail address: [chuck.zhang@gatech.edu](mailto:chuck.zhang@gatech.edu)

工程 (TE) 方面以制造出器官和身体结构[9,10]。

随着3D打印和3D生物打印技术的快速发展, 这些技术的研究和实际应用已经有了巨大进展。本文综述了3D打印技术和3D生物打印技术的应用, 重点介绍了医用功能材料和结构的制造, 同时也具体讨论了3D打印功能性结构和生物结构在医学模具和再生组织以及器官方面应用的现状和发展趋势。

## 2. 3D 打印医学模具和结构

### 2.1. 实体医学模具的需求

医学影像技术在过去的十年里取得了巨大的进步。随着成像技术如多排螺旋CT (MD-CT) 和磁共振成像 (MRI) 的发展, 放射诊断的放射性已经变得越来越小, 同时能够得到更大的信息量[11,12], 其可在短时间内获取高分辨率的3D图像数据。图像处理在以高保真度呈现人体器官和结构方面扮演着越来越重要的角色, 为许多疾病和医学状况的诊断和治疗提供着不可或缺的支持[13–16]。今天的图像引导手术说明了放射科医师是如何与其他外科专家一起在治疗团队中相互合作的。三维可视化、多平面重组和图像导航使放射学在许多临床学科中具有重要地位[17]。然而, 医学数字成像和通信 (DICOM) 图像仍然有缺点, 如数字模型受限于使用平面屏幕来显示3D成像数据。除了手术规划应用之外, 有的医学模具在医学计算模型验证以及医学培训和患者教育中广泛使用。因此, 对于临床实践和教育来说, 高保真度的实体医学模具非常必要。

### 2.2. 制造医学模具

通常情况下, 物理医疗模型主要通过传统制备工艺如铸造等进行制备, 但其制造过程十分耗时, 且模具制备费用高昂。另外, 由于较高的模具成本, 制造患者私人定制的医学模具几乎不可能。因此, 这些模型中的大部分适用于总体规划和教育目的, 并且是大规模生产、总体平均和理想化的模型。

#### 2.2.1. 模拟组织的医学模具

在医学成像中, 模具通常被用于开发和表征成像系统或算法, 因为它们是具有已知几何结构和材料成分的样品。模拟组织医学模具可以模仿生物组织的性质, 因此可以提供更类似于临床的成像环境[18]。过去, 我们使用铸造或注射成型工艺来制造模拟组织的医学模

具, 这种模具被应用于诸如超声[19,20]、MRI[21–24]、CT[25]等[26]的医学成像模式的开发和验证。随着生物医学研究需求的不断增长, 我们发现了组织模拟医学模型的其他应用, 如模拟组织的电磁特性[27]、模拟机械特性[28]和聚焦超声消融[29]等。在这些应用中, 模具被制作成具有普遍性、理想化的模型, 而不深究患者之间的个体差异。

#### 2.2.2. 3D 打印医学模具

3D打印技术克服了传统制造工艺的缺点, 由于消除了对工具的需求, 因此其是一种能够以较低的成本快速生产针对患者、高保真的医学模具的有效手段。由CT、MRI或超声心动图数据制作的3D打印医学模型和模具, 能够给医生以触觉反馈, 可以直接在模具上操作并且能够帮助医生对患者的结构和潜在病理有一个全面的了解。在很多情况下, 3D打印的医学模具可以帮助和加快手术进程, 缩短医疗程序的周期[30–33]。例如, 一个骨科手术学员使用CT扫描图像来创建患者骨骼的可打印模型, 之后他们打印并使用这些定制模型来制定患者的手术方案[34]。三维模型也被用于神经外科手术计划[4,6]。这种3D打印的神经解剖模型可以提供人体中一些最复杂结构的物理表征。这些详细的高保真模型可以帮助神经外科医生发现和观察颅神经、血管、大脑结构和颅骨结构之间错综复杂的结构, 而这些结构很难依靠二维 (2D) 放射图像[35]分析, 可极大地降低分析错误及手术中造成的破坏性后果。

### 2.3. 功能性医学模具的最新进展和未来发展趋势

#### 2.3.1. 3D 打印模拟组织的医学模具

计算机辅助设计 (CAD)、医学成像和3D打印技术方面的最新进展已经提供了一种快速且成本效益不错的方法, 该方法根据个人的CT或MRI结果重建计算模型从而生成患者特定模拟组织的医学模型[36]。这些具有患者特异性的模型在许多生物医学应用中具有无与伦比的优势, 如计算模型验证、医疗器械测试、手术计划、医学教育和学术交流等领域。Biglino等[37]利用Stratasys公司 (位于美国明尼苏达州Eden Prairie市) 的PolyJet TM技术制造柔性动脉模型, 这是一种AM技术, 其通过孔口喷射逐层沉积的液体光敏聚合物, 然后通过紫外线 (UV) 照射使其固化。在这项研究中使用了一种名为TangoPlus的类似橡胶的材料, 因为它的机械性能接近于真实的组织。Cloonan等[36]对包括TangoPlus

在内的常用组织的模拟材料和3D打印材料在腹主动脉瘤模型中的应用进行了比较研究。研究表明，就分散性而言，TangoPlus是一种合适的动物模型材料，其单轴拉伸性能优于铸造过程中常用的聚二甲基硅氧烷(PDMS)SYLGARD弹性体。

### 2.3.2. 与放射学相关的医学模具

3D打印技术已被用于制造具有不同衰减区域的放射学真实模型[38]。本研究采用Stratasys公司生产的PolyJet TM多层印刷技术，构建具有真实病理情况、解剖结构和异质性的肝脏和脑部模型。将患者肝脏和头部CT图像分割成组织、血管、肝脏病变、白质和灰质以及脑脊液。在测试扫描之后，将具有不同CT编号的打印材料对应到这些物质上，最后在CT扫描仪上扫描3D打印的模具。在对肝脏图像进行评估时发现患者和模具图像具有相似的纹理，而大脑模型的CT图像显示，CT数值差异与患者图像中的差异相似。这些模具具有与真实组织类似的非均相和真实的病理，并且可被用于图像质量评估、辐射剂量减少及其他研究和教育活动。

### 2.3.3. 生理医学模具

具有患者特异性和模拟组织的医学模具包含个体化信息，并在生物医学应用和临床领域具有重大潜力，如计算模型验证、医疗器械测试、手术规划、医学教育和医学交流等领域。如前所述，3D打印技术已被证明是制造这种模型的有效方法，但是现有技术在模仿人体器官组织方面仍然存在不足，如许多人体器官结构如心脏瓣膜，由于定向的组织结构而具有各向异性的力学性质；然而，常规的3D打印模具不具有相同各向异性力学性能。因此，大多数3D打印的医学模具，甚至那些具有患者特异性和组织模仿特征的模具，仅在解剖学上而非生理学上接近人体器官的结构。

大部分的医学模具是由聚合材料制成的。尽管模具材料的单轴拉伸性能在小应变( $<3\%$ )范围内可接近软组织的单轴拉伸性能，但蠕变性是聚合物的固有特性，这使得它们与具有较大变形的软组织相比性能完全不同。对于模拟组织的医学模具，其应变范围通常是实际组织的应变范围。如图1[39]所示，软组织最初通常表现出应变刚化，开始时出现一个凸起的应力-应变曲线。随着应变的增加，曲线从凸变到凹，这表明材料逐渐屈服[40]。相反，聚合物材料在测试开始时通常具有凹形的应力-应变曲线，表明应变软化。尽管聚合物体

模的初始杨氏模量可以设计成与实际组织的杨氏模量相匹配，但是在较高的应变水平下，其力学行为将偏离实际组织的力学行为。

Wang等[39,41]展示了一个完整的超材料设计以及利用多材料3D打印方法来制作具有真正软组织特性的医学模具。超材料是用于实现和操纵某些物理性质和(或)现象的人工结构材料。超材料的性质取决于其组成材料的固有性质以及这些材料的几何排列[42,43]。在模拟组织的医学模型的背景下，“超材料”的关键价值在于构建具有异质微结构的人造组织模型，虽然难以用传统方法构建，但使用3D打印可以很容易地进行完善。利用多材料3D打印技术，设计超材料力学性能的可行性已被证实[39,41]。这些研究调查了模拟软组织的应变硬化行为的可行性，该软组织使用嵌入软聚合物基体中的微结构增强的双材料3D打印材料。该研究设计并测试了三种超材料：正弦波、双螺旋和互锁链设计(图2)[39]。尽管两种基础材料是应变软化聚合物，但是有限元分析和单轴拉伸测试均表明，两种双材料设计能够表现出应变硬化效应从而被用作超材料。设计参数对超材料力学行为的影响也被证明(图3)[39]。结果表明，采用双材料3D打印制造具有几何和机械精度，使医学组织模型的个性化定制成为可能。

### 2.3.4. 生理医学模具的应用

除医学模具的传统应用之外，生理医学模具在医学

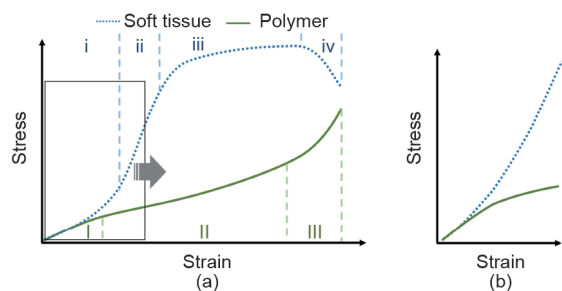


图1. 软组织和聚合物力学行为的比较。(a) 软组织(虚线)和聚合物(实线)的典型应力-应变曲线。软组织: i-趾部区域, ii-弹性区域, iii-塑性区域, iv-破坏区域; 聚合物: I-原生蠕变, II-次生蠕变, III-第三蠕变。(b) 对于大多数组织模仿的医学模型, 感兴趣的应变范围内的曲线的放大视图[39]。

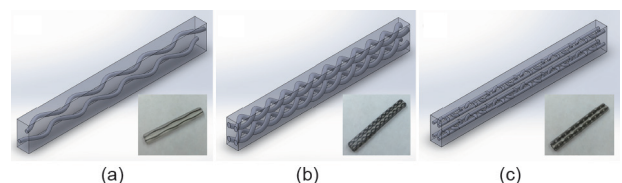


图2. (a) 正弦波设计、(b) 双螺旋设计和 (c) 互锁链设计[39]的CAD模型及三种超材料的打印样品。

领域中还具有独特用途。在最近的一项研究中，Qian等[44]使用患者个性化生理模型来判断经导管主动脉瓣置换术（TAVR）的疗效（对于手术风险高的严重主动脉瓣狭窄患者，TAVR是具较少侵入性的治疗选择）。为了达到最佳的临床效果，独立地评估主动脉组织、假体和血流之间的相互作用至关重要。本研究旨在利用3D打印的生理组织模拟医学模型开发一个体外TAVR植入的程序模拟平台。研究人员还应用该平台定量预测TAVR后瓣周漏（PVL）的发生率、严重程度和位置，并对预测结果进行分析，TAVR后瓣周漏是增加短期和长期死亡率的独立危险因素。在本研究中，基于真实患者数据（即CT图像）的生理主动脉瓣采用第2.3.3小节中描述的集成超材料设计和多材料3D打印方法制造[39,41]。

图4显示了患者主动脉根部的CT图像、3D计算模型和3D打印的生理体模。使用3D打印的生理瓣膜的测试和分析结果显示了在TAVR之后具有一定程度PVL的12名患者中的最终PVL的位置，以及最大环形胀形指数（PVL发生的预测因子）（图5）[44]。3D打印阀对主要PVL位置的预测与患者实际PVL发生相匹配，准确率为75%[44]。在这一概念验证研究中，研究人员发现使用3D打印的生理学患者特异性模型来体外定量评估TAVR后主动脉根应变的可行性。

### 3. 再生组织和器官的增材制造

由于对组织器官移植的需求日益增加及组织器官供体的不足，人们在TE领域已经做出了许多努力来开发真实人体组织和器官的生物替代品[45–47]。TE使用具

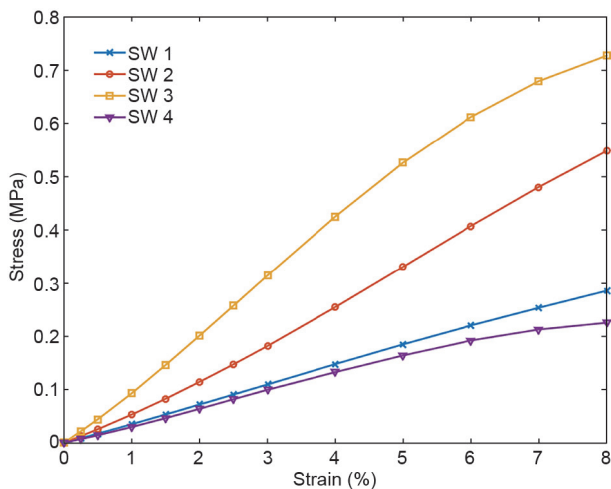


图3. 正弦波（SW）设计的四个变体的应力-应变曲线[39]。

有高孔隙率和相互连接性的生物可降解支架来为细胞生长和重组提供形状、机械支撑和微结构以改善和加速修复过程[46,48]。在这方面，TE支架的设计在治疗成功率方面起主导作用。研究者已经提出并研究了制备三维支架的不同策略，如冷冻干燥[49,50]、气体发泡[51]、相分离[52]、致孔剂浸出[53]和静电纺丝[54,55]。然而，要精确控制支架的孔隙率和内部微观结构，以控制氧气、营养物质和可溶性生物分子来促进细胞生长和分化仍然十分困难。此外，指导不同类型TE支架细胞生长，以形成复杂结构的功能组仍然是工程设计的难题[56]。尽管报道显示这些具有简单结构的自体细胞支架能指导多功能组织和器官的再生[45,57,58]，但仍若要制造具有较高复杂程度的无细胞或细胞载荷生物支架[46,59–62]仍然十分困难。AM技术的进步已经成为TE和再生医学领域的最新突破，人们对制造具有特定生物材料和细胞的复杂功能的3D生物支架越来越感兴趣，以便为TE的应用提供与天然组织相似的微环境和生物组分。迄今为止，文献中已经描述了能够构建无细胞或细胞水凝胶支架的几种类型的生物打印系统。生物打印的三个最重要

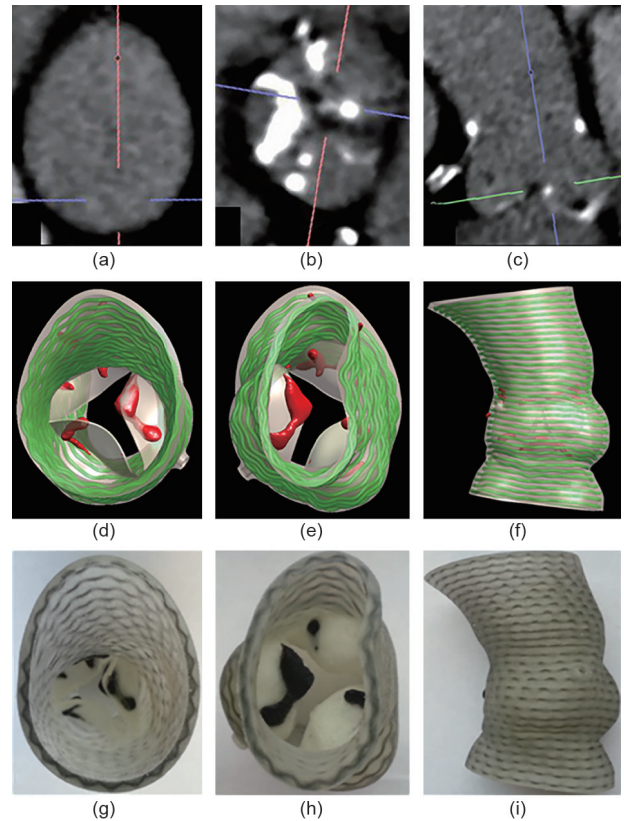


图4. 主动脉根部的CT图像、3D计算模型和3D打印的生理体模例子。(a)、(b)和(c)分别显示升主动脉和瓣膜的CT横截面图和纵向视图；(d)、(e)和(f)分别表示从升主动脉、左心室流出道（LVOT）和侧面观察的3D计算模型，主动脉壁和小叶被半透明地描绘，钙化被绘成红色，嵌入的纤维被绘成绿色；(g)、(h)和(i)显示3D印刷的生理体模。为了更好地说明，钙化和纤维用黑色材料印刷[44]。

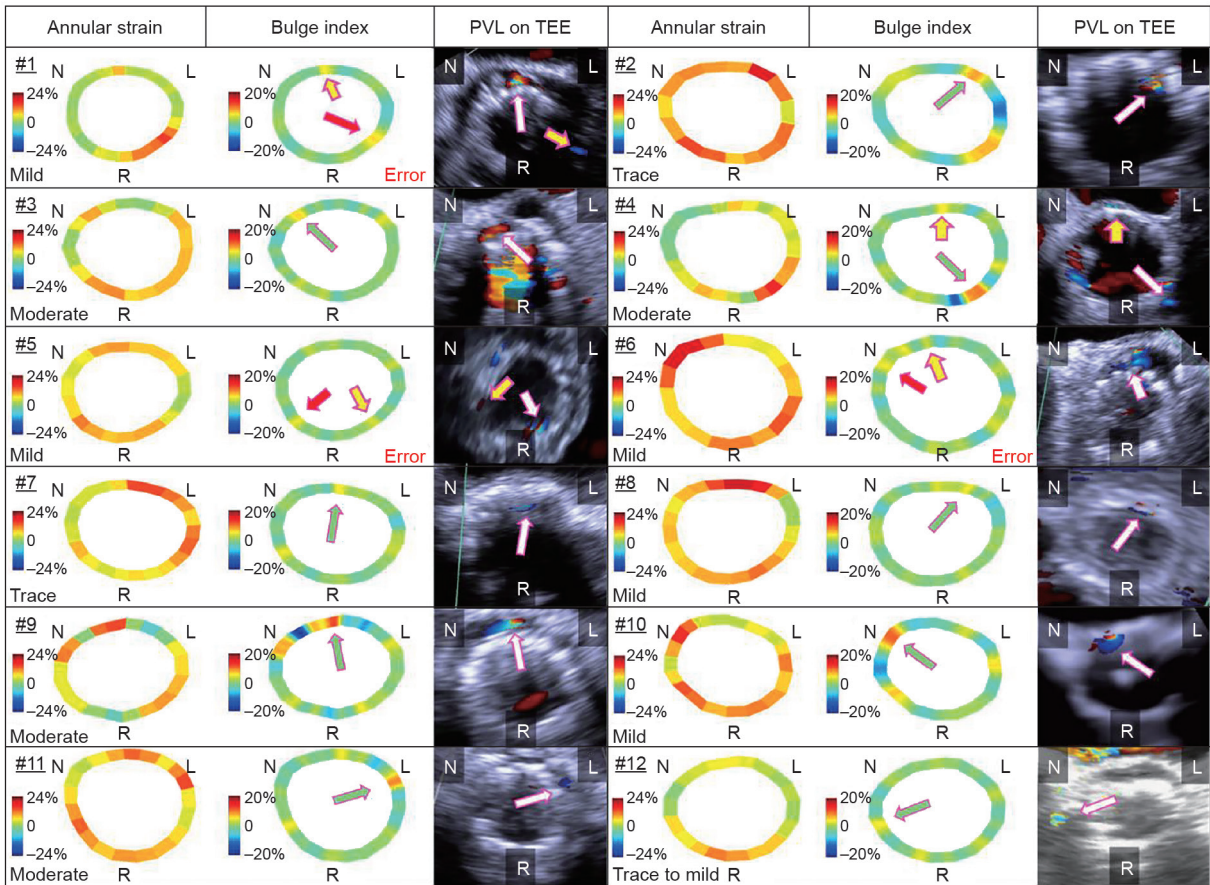


图5. 对12例TAVR后有一定程度PVL的位置进行预测。在胀形指数图像中，绿色箭头指示主要PVL位点的正确预测；红色箭头表示最大胀形指数没有预测主要的PVL位点；黄色箭头指示次最大高胀形指数对应于主要PVL位点。在经食管超声心动图（TEE）图像中，白色箭头指示主要PVL位点，黄色箭头指示次要PVL位点[44]。

和最完善的技术是激光诱导向前转移（LIFT）、喷墨生物打印和机器喷涂。

### 3.1. 生物打印策略

LIFT是一种可以将细胞沉积到接收基底上的技术。通常，将激光脉冲束施加在包含源油墨（即水凝胶和细胞）的供体载玻片或带上，随后蒸发油墨使高压气泡朝向位于供体载玻片下方的接收基板喷射。通过控制供体载玻片或基底的移动，沉积的2D图案可以在逐层融合中形成3D结构[49,63–65]。例如，Michael的小组[66]利用这种技术，通过无细胞皮肤替代物（Matrigel）上印制纤维细胞和角质形成细胞来制造完全细胞化的皮肤基质，模拟了天然皮肤的微环境。体内实验的结果表明打印的细胞存活良好，并且可以在皮肤构建体中观察到新血管生成，这意味着激光打印可能是用于创建3D组织的适当策略。多种细胞类型的异质结构也可以通过喷墨打印来构建。Xu等[67]使用热喷墨打印机制作了由干细胞、平滑肌细胞和内皮细胞组成的饼状3D构建体。

与普通喷墨打印方法（通常将墨水喷射到固体基质上以获得3D构建体[68–70]）相反，将细胞与氯化钙（CaCl<sub>2</sub>）组合以形成生物墨水，并将墨水喷射到藻酸盐-胶原溶液中。由于形成了Ca<sup>2+</sup>-藻酸盐复合物的“蛋盒”螯合结构，聚合物溶液表面受墨滴影响的部分瞬间固化。体外实验的结果表明打印的细胞能够在3D构建体中存活、增殖并维持细胞功能。更重要的是，干细胞和内皮细胞植入小鼠体内6周后能够分别分化成骨组织和血管。

与LIFT技术相比，喷墨生物打印的主要缺点是打印细胞的活性会因为临界剪应力而显著降低，该临界剪应力由生物墨水通过喷嘴并沉积在基板上产生[59,66]。当生物墨水通过喷嘴沉积在基板上时[59,66]，打印细胞的活性被临界剪应力显著降低。另外，打印过程中会发生细胞聚集致使细胞沉淀，使喷嘴堵塞和结构中细胞分布不均匀[65,68,71]。尽管这两种技术都能够根据需要精确地创建由多种细胞类型组成的三维结构，但这些打印策略通常会产生小规模聚集，这是临床中实际应用的障碍[63,71]。受到LIFT和喷墨生物打印技术创建3D细胞

结构方面的出色表现的启发，并且由于其简单易用的性质和与不同的生物墨水具有良好的兼容性[72]，许多研究致力于开发用于生物打印（即基于挤压的生物打印或EBB）的机器人喷墨系统。EBB允许通过气动或机械驱动的方式以逐层方式分配生物聚合物或合成生物聚合物来制造毫米级的3D构建体[72-75]。由多种细胞类型组成的微型组织（即球体和类器官）可以作为使用EBB打印的大型组织和器官的构件[76,77]。然而，为了改善这些三维构建体的结构和组分自由度，需要解决几个技术上的限制。主要限制是每个打印过程只能使用一种生物墨水，这就增大了高复杂度的三维构建体的构建难度。可以通过增加打印机上的储存器数量来制成具有多种生物链接的打印机。当然，构建体的打印速度也因此而降低，因为在打印过程中包括了更多的步骤[72,73,78]。Liu等[72]最近开发了气动驱动的多材料生物打印机，其开发的打印机通过将不同的储存器布置到单个打印头中，单独或同时地喷出七种类型的生物墨水。值得注意的是，新设计的打印头在生物墨水挤出之前，可控制它们的进料速率，能够实现单个支柱的梯度打印。

### 3.2. 近期进展和未来发展趋势

AM技术的最新进展使得几个新的TE路径成为可能，尤其是现在有了新的AM技术，以下三种方法得以快速发展：①开发混合支架材料以实现支架特性的可调性；②特殊微结构设计以实现支架的可转换性；③集成传感器以实现内置过程监控能力。下面讨论每个策略的细节和未来前景的预测。

#### 3.2.1. 混合支架材料

聚己内酯（PCL）、聚乳酸（PLA）和聚乳酸-乙醇酸共聚物（PLGA）等生物聚合物是最常用的支架材料。在大多数情况下，由于它们的力学性能相对较弱、细胞黏附性差或接近惰性的生物活性，因此它们不适合于TE。通过将添加剂掺入生物聚合物中，可以改善这些缺点。许多这类添加剂是粉末形式的生物陶瓷，例如， $\alpha$ -磷酸三钙（ $\alpha$ -TCP）已被添加到PCL [53]以改善机械性能、细胞接种和增殖。 $\beta$ -磷酸三钙（ $\beta$ -TCP）已被用作PCL [79,80]、PLA [81]和PLGA [82]中的添加剂以增强机械和亲水性能。在骨骼TE中，由于其生物可吸收性和与骨骼矿物相的化学相似性，其可改善生理环境中的生物相容性和骨传导性。临床证明 $\beta$ -TCP可促进各种细胞的

成骨和牙向分化。羟基磷灰石（HA）是一种更为常见的骨骼TE添加剂，因为它的化学组成与天然骨骼的无机部分相似。它已被用于PCL [83-93]、PLA [93-97]、聚（*D, L*-乳酸）-聚乙二醇-聚（*D, L*-乳酸）（PELA）[98,99]、PLGA [82]和聚（*D, L*-丙交酯）（PDLLA）[100]中。其他用于支架生物聚合物的添加剂包括生物活性玻璃颗粒[101-103]、胶原[104]、硅酸钙[91,105]、磷酸钙[106,107]、镁（Mg）[105,108]和藻酸盐[104,109,110]。

近期，更多的研究已探究了作为生物聚合物添加剂的各种纳米材料。这些纳米材料通常为基材添加新的功能。例如，在PCL或PLA中添加氧化镁（MgO）[83]影响信号转导、能量代谢和细胞增殖的调节，促进新骨形成。向PCL中添加磁性纳米粒子（ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ）[89,111]使支架具有磁性加热的能力，其显著刺激增殖。其他纳米材料如纳米黏土[112]、单壁碳纳米管（SWCNT）[113,114]、多壁碳纳米管（MWCNT）[85,114-119]、石墨烯[117]和氧化石墨烯（GO）可改变基础生物聚合物的机械、电学和热学性质。

当前混合支架的制造都是从生物聚合物和添加剂的预混合开始的，然后通过3D打印或任何自上向下的方法将制备的混合物用于构建支架。该方法确保了添加剂在生物聚合物基质中的均匀分布。然而，缺点是杂化材料的组成固定，若要再生复杂的多细胞型器官，则需要支架的不同位置上有不同的组成。使用更新的AM技术，可以在支架印刷过程中原位混合生物聚合物和添加剂。图6显示了多材料3D生物打印的概念设置。这样，未来的混杂支架将具有可调性和额外设计的功能，这将有利于多种细胞类型的分化和生长，形成复杂的生物结构。

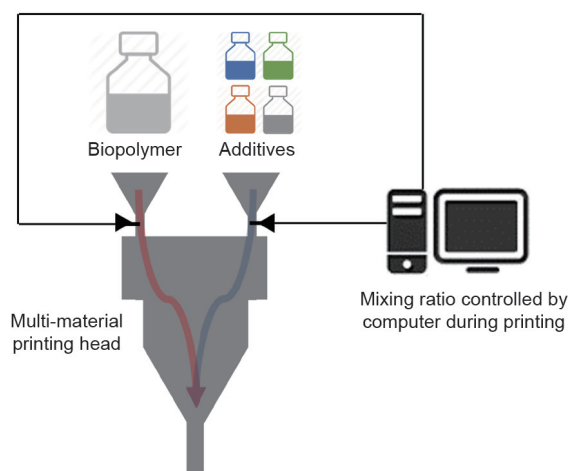


图6. 多材料3D生物打印的概念设置。

3D生物打印还可以与直接写入技术相结合。直接写入技术通常用于印刷电子行业，作为平版印刷或丝网印刷的替代方案。通过集成直接写入技术，3D生物打印过程可以在支架中进行选择性表面改性。图7展示了使用挤出和气溶胶喷射打印技术的原位生长因子接枝的3D生物打印的概念设置。

图8比较了用多种生长因子制备支架的两种方法。尽管预混法需要更多的材料准备步骤，但其打印过程对于多头3D打印机来说相对简单。这两种生长因子在打印过程中也不太可能交叉污染。原位接枝法不需要材料准备步骤，但要求对支架进行3D打印和涂层的整合，其具有改变体积的能力，从而为控制局部细胞密度提供了有效途径。此外，体积变化引起的孔隙度的变化意味着培养基流入和流出支架，补充内部细胞的营养物质并带走废物。由于使用涂层技术，两种生长因子之间存在

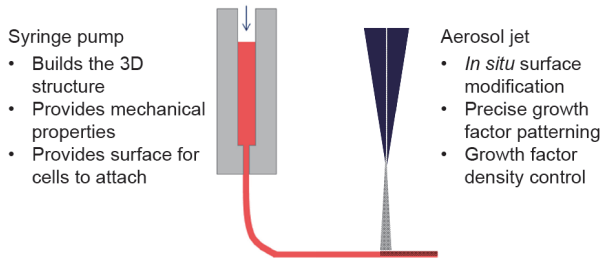


图7. 原位表面修饰的概念设置。

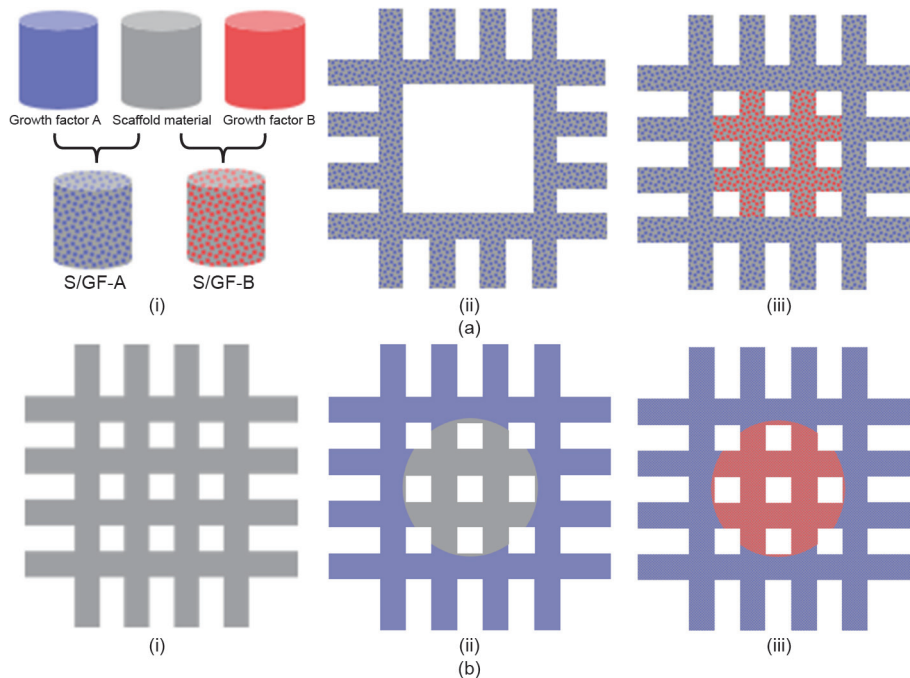


图8. 预混法和原位接枝法制备多种生长因子支架的比较。(a) 预混法: (i) 将支架材料与生长因子混合; (ii) 在区域A打印支架材料/生长因子A (S/GF-A) 作为支架; (iii) 在区域B打印支架材料/生长因子B (S/GF-B) 作为支架。(b) 原位接枝法: (i) 用纯支架材料打印支架; (ii) 用生长因子A涂覆区域A; (iii) 用生长因子B涂覆区域B。

交叉污染的风险。然而，涂层步骤与支架印刷步骤无关，这使得设计自由度更高、涂层模式更详细。

### 3.2.2. 可变支架

生物打印技术可以精确控制打印结构中的初始细胞分布状况。然而，一旦细胞开始在生物反应器中生长并通过自组装从而再生成组织，目前没有任何控制方法可以始终在整个支架内保持最佳的生物微环境。换句话说，使用目前生物打印技术应用到TE方面时，大多数细胞的生长不受控制。细胞生长本质上是一个在质量、数量和产量上具有高度可变性的过程。尽管每个单个细胞的生长状况难以预料，但是大量细胞培养物的生长在很大程度上可以通过环境因素来控制，包括通过控制局部细胞密度[75,81]和离子交换速率[108,111]的方法来调控细胞生长。如果在一个没有支架的细胞培养过程中，我们通常利用某些搅动或灌注方法来确保在该培养过程中局部细胞分布是近乎均匀的，这可以促进营养素、生长因子和废物之间的相互交换过程。支架则会阻碍这一相互交换过程。研究表明，一旦细胞密度达到某一临界点，支架上的细胞在生长速率[102,108]和细胞活力[92]方面达不到最佳状态。

在不久的将来，由3D打印的拉胀超材料制成的支架可以解决这一问题。拉胀超材料[119,120]是具有重

复微观结构的材料，其在宏观尺度中具有负的泊松比，这使得该材料以独特的方式改变着整体构建物的体积。3D打印技术的进步使得新颖超材料设计和应用越来越快[93,104,121]。由3D打印拉胀超材料制成的支架，其改变体积的能力可被用于控制局部细胞密度。此外，体积变化带来的孔隙度变化可以使培养基中的物质流入支架，为细胞提供营养并转移代谢产生的废物。图9显示了双箭头型拉胀超材料。

### 3.2.3. 集成传感器

直写技术是一类可以制造无屏蔽电子电路的AM方法[122]，这些相对较新的技术包括喷墨打印、气溶胶喷射打印、注射器喷射、激光辅助化学气相沉积、激光粒子引导、基质辅助脉冲激光蒸发和聚焦离子束。直写过程快速灵活、容错率高。一些直接写入技术，如气溶胶喷印，不要求基片仅为平面。这使传感器可以集成到生物打印的支架中。

在大多数情况下，直写技术是用来创建导电模式，在这种情况下，人们使用金属纳米颗粒糊或分散体作为油墨，其中银、金和铜纳米粒子是三种最常见的油墨材料。碳基油墨也是最近在许多直接写入技术及其应用中常被采用的物质。这包括碳纳米管、石墨、石墨烯、装饰的碳纳米管及其混合物。一些研究人员已经发现，油

墨与碳基纳米材料和金属纳米粒子的混合物有潜力被应用于可拉伸电子器件的打印[122]。

随着打印电子设备的功能和设计越来越复杂，除导电墨水外，还需要更多类型的专用墨水。例如，可以将氮化硼纳米管（BNNT）分散到某些溶剂中以形成压电墨水。有很多用于薄图案化介电材料的应用，无机和聚合物电介质油墨已经被开发出来，与此同时，市场也有半导体纳米颗粒油墨和聚合物半导体油墨。最近的一些研究开发出了可以通过气溶胶喷印印刷的生物油墨。图10总结了各种在直写技术中最常用的油墨。

在制造水平上，使用直写技术向智能支架中引入传感能力遇到了一系列挑战，包括可扩展性、产量、毒性、环境影响和供应链设计。不同的直写技术处于不同的生产准备水平（MRL）。总的来说，这个策略还处于概念验证阶段。智能支架领域的整体前景表明，在过去的十年中，将传感器集成到TE中的兴趣和关注已经显著增加。我们有理由去相信，在不久的将来，越来越多的智能支架设计将被运用到某些直写技术中。

## 4. 总结

本文综述了AM技术在功能医学模具构建和再生组织器官制造中的各种应用，讨论了现有工作、成果、最新进展和未来发展趋势，陈述了在功能医学模具领域中组织模拟医学模具、放射性相关医学模具和生理医学模具的3D打印工作概况。详细讨论了生理医学模具的设计和制造，简述了将这种生理医学模型应用于TAVR手术的情况。在再生的组织和器官领域，回顾了这些功能性生物结构的三维生物打印的现有作用和效果，介绍了新兴的AM技术在这一领域的最新应用和未来发展趋势，包括混合支架材料、可转换支架和集成传感器。回顾以往和新的研究工作及结果，可以看出，新兴的AM技术具有很大的潜力，可以为医疗保健的发展和个性化医疗的实现提供一个稳健的功能架构。

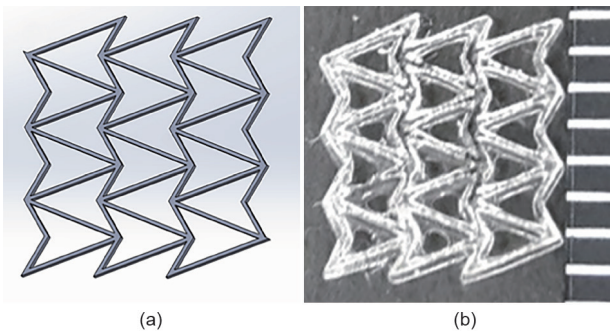


图9. 双箭头拉胀设计。(a) 计算机辅助设计；(b) 由GeSiM™生物绘图仪打印的支架的显微照片（标记之间的距离为1 mm）。

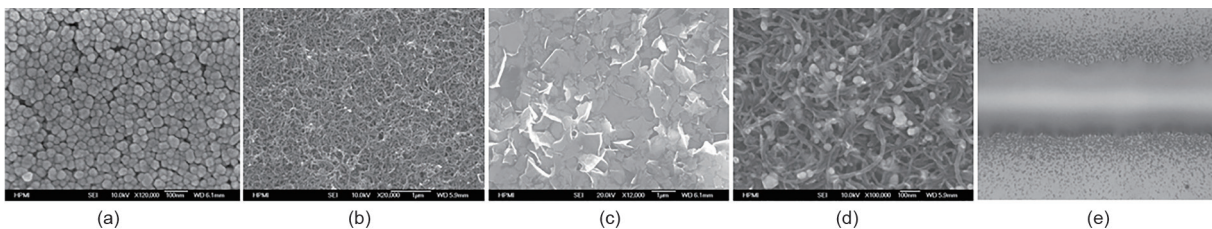


图10. 各种直写技术中使用的典型油墨。(a) 金属纳米颗粒；(b) 碳纳米管；(c) 石墨；(d) 碳纳米管/银纳米颗粒；(e) 聚酰胺。



## Compliance with ethics guidelines

Kan Wang, Chia-Che Ho, Chuck Zhang, and Ben Wang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Kianian B. Wohlers report 2017—3D printing and additive manufacturing state of the industry—Annual worldwide progress report. Fort Collins: Wohlers Associates, Inc.; 2017.
- [2] Wu J, Li Y, Zhang Y. Use of intraoral scanning and 3-dimensional printing in the fabrication of a removable partial denture for a patient with limited mouth opening. *J Am Dent Assoc* 2017;148(5):338–41.
- [3] Banks J. Adding value in additive manufacturing: Researchers in the United Kingdom and Europe look to 3D printing for customization. *IEEE Pulse* 2013;4(6):22–6.
- [4] Klein GT, Lu Y, Wang MY. 3D printing and neurosurgery—Ready for prime time? *World Neurosurg* 2013;80(3–4):233–5.
- [5] Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. *Anal Chem* 2014;86(7):3240–53.
- [6] National Institutes of Health. NIH 3D print exchange [Internet]. [cited 2014 Jul 9]. Available from: <http://3dprint.nih.gov>.
- [7] Zopf DA, Hollister SJ, Nelson ME, Ohye RG, Green GE. Bioresorbable airway splint created with a three-dimensional printer. *N Engl J Med* 2013;368(21):2043–5.
- [8] Peltola SM, Melchels FP, Grijpma DW, Kellomäki M. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. *Ann Med* 2008;40(4):268–80.
- [9] Mironov V, Boland T, Trusk T, Forgacs G, Markwald RR. Organ printing: Computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends Biotechnol* 2003;21(4):157–61.
- [10] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol* 2014;32(8):773–85.
- [11] Kido T, Kurata A, Higashino H, Sugawara Y, Okayama H, Higaki J, et al. Cardiac imaging using 256-detector row four-dimensional CT: Preliminary clinical report. *Radiat Med* 2007;25(1):38–44.
- [12] Meaney JF, Goyen M. Recent advances in contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Eur Radiol* 2007;17(Suppl 2):B2–6.
- [13] Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligh H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor HU, et al. 3D printing based on imaging data: Review of medical applications. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2010;5(4):335–41.
- [14] Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, Giannopoulos AA, Cai T, Kumoramaru KK, et al. Medical 3D printing for the radiologist. *Radiographics* 2015;35(7):1965–88.
- [15] Doi K. Diagnostic imaging over the last 50 years: Research and development in medical imaging science and technology. *Phys Med Biol* 2006;51(13):R5–27.
- [16] Kirchgeorg MA, Prokop M. Increasing spiral CT benefits with postprocessing applications. *Eur J Radiol* 1998;28(1):39–54.
- [17] Mahesh M. Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector. *Radiographics* 2002;22(4):949–62.
- [18] Cook JR, Bouchard RR, Emelianov SY. Tissue-mimicking phantoms for photoacoustic and ultrasonic imaging. *Biomed Opt Express* 2011;2(11):3193–206.
- [19] Madsen EL, Kelly-Fry E, Frank GR. Anthropomorphic phantoms for assessing systems used in ultrasound imaging of the compressed breast. *Ultrasound Med Biol* 1988;14(Suppl 1):183–201.
- [20] Madsen EL, Zagzebski JA, Frank GR. An anthropomorphic ultrasound breast phantom containing intermediate-sized scatters. *Ultrasound Med Biol* 1982;8(4):381–92.
- [21] Blechinger JC, Madsen EL, Frank GR. Tissue-mimicking gelatin-agar gels for use in magnetic resonance imaging phantoms. *Med Phys* 1988;15(4):629–36.
- [22] Fong PM, Keil DC, Does MD, Gore JC. Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. *Phys Med Biol* 2001;46(12):3105–13.
- [23] Madsen EL, Fullerton GD. Prospective tissue-mimicking materials for use in NMR imaging phantoms. *Magn Reson Imaging* 1982;1(3):135–41.
- [24] Surry KJ, Austin HJ, Fenster A, Peters TM. Poly(vinyl alcohol) cryogel phantoms for use in ultrasound and MR imaging. *Phys Med Biol* 2004;49(24):5529–46.
- [25] Kruger RA, Kopecky KK, Aisen AM, Reinecke DR, Kruger GA, Kiser WL Jr. Thermoacoustic CT with radio waves: A medical imaging paradigm. *Radiology* 1999;211(1):275–8.
- [26] D'Souza WD, Madsen EL, Unal O, Vigen KK, Frank GR, Thomadsen BR. Tissue mimicking materials for a multi-imaging modality prostate phantom. *Med Phys* 2001;28(4):688–700.
- [27] Lazebnik M, Madsen EL, Frank GR, Hagness SC. Tissue-mimicking phantom materials for narrowband and ultrawideband microwave applications. *Phys Med Biol* 2005;50(18):4245–58.
- [28] Wang RK, Ma Z, Kirkpatrick SJ. Tissue Doppler optical coherence elastography for real time strain rate and strain mapping of soft tissue. *Appl Phys Lett* 2006;89(14):144103.
- [29] Sun MK, Shieh J, Lo CW, Chen CS, Chen BT, Huang CW, et al. Reusable tissue-mimicking hydrogel phantoms for focused ultrasound ablation. *Ultrason Sonochem* 2015;23:399–405.
- [30] Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: A 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol* 2014;98(2):159–61.
- [31] Lipson H. New world of 3D printing offers “completely new ways of thinking”: Q&A with author, engineer, and 3D printing expert Hod Lipson. *IEEE Pulse* 2013;4(6):12–4.
- [32] Hoy MB. 3D printing: Making things at the library. *Med Ref Serv Q* 2013;32(1):94–9.
- [33] Ionita CN, Mokin M, Varble N, Bednarek DR, Xiang J, Snyder KV, et al. Challenges and limitations of patient-specific vascular phantom fabrication using 3D PolyJet printing. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2014;9038:90380M.
- [34] 3D printing bone on a budget [Internet]. New York: Shapeways, Inc.; c2008–2017 [updated 2011 Sep 14; cited 2017 Jun 6]. Available from: <http://www.shapeways.com/blog/archives/995-3D-Printing-Bone-on-a-budget!.html>.
- [35] Ventola CL. Medical applications for 3D printing: Current and projected uses. *PT* 2014;39(10):704–11.
- [36] Cloonan AJ, Shahmirzadi D, Li RX, Doyle BJ, Konofagou EE, McGloughlin TM. 3D-printed tissue-mimicking phantoms for medical imaging and computational validation applications. *3D Print Addit Manuf* 2014;1(1):14–23.
- [37] Biglino G, Verschuere P, Zegels R, Taylor AM, Schievano S. Rapid prototyping compliant arterial phantoms for *in vitro* studies and device testing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:2.
- [38] Leng S, Chen B, Vrieze T, Kuhlmann J, Yu L, Alexander A, et al. Construction of realistic phantoms from patient images and a commercial three-dimensional printer. *J Med Imag* 2016;3(3):033501.
- [39] Wang K, Wu C, Qian Z, Zhang C, Wang B, Vannan MA. Dual-material 3D printed metamaterials with tunable mechanical properties for patient-specific tissue-mimicking phantoms. *Addit Manuf* 2016;12(Part A):31–7.
- [40] Raghavan ML, Webster MW, Vorp DA. *Ex vivo* biomechanical behavior of abdominal aortic aneurysm: Assessment using a new mathematical model. *Ann Biomed Eng* 1996;24(5):573–82.
- [41] Wang K, Zhao Y, Chang YH, Qian Z, Zhang C, Wang B, et al. Controlling the mechanical behavior of dual-material 3D printed meta-materials for patient-specific tissue-mimicking phantoms. *Mater Des* 2016;90:704–12.
- [42] Center for Metamaterials and Integrated Plasmonics. Metamaterials [Internet]. [cited 2017 Jun 6]. Available from: <http://metamaterials.duke.edu/research/metamaterials>.
- [43] Lee JH, Singer JP, Thomas EL. Micro-/nanostructured mechanical metamaterials. *Adv Mater* 2012;24(36):4782–810.
- [44] Qian Z, Wang K, Liu S, Zhou X, Rajagopal V, Meduri C, et al. Quantitative prediction of paravalvular leak in transcatheter aortic valve replacement based on tissue-mimicking 3D printing. *JACC Cardiovasc Imag* 2017;10(7):719–31.
- [45] Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006;367(9518):1241–6.
- [46] Furth ME, Atala A, Van Dyke ME. Smart biomaterials design for tissue engineering and regenerative medicine. *Biomaterials* 2007;28(34):5068–73.
- [47] Place ES, Evans ND, Stevens MM. Complexity in biomaterials for tissue engineering. *Nat Mater* 2009;8(6):457–70.
- [48] Kao CT, Lin CC, Chen YW, Yeh CH, Fang HY, Shie MY. Poly(dopamine) coating of 3D printed poly(lactic acid) scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015;56:165–73.
- [49] Haaparanta AM, Järvinen E, Cengiz IF, Ellä V, Kokkonen HT, Kiviranta I, et al. Preparation and characterization of collagen/PLA, chitosan/PLA, and collagen/chitosan/PLA hybrid scaffolds for cartilage tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med* 2014;25(4):1129–36.
- [50] Campbell JJ, Husmann A, Hume RD, Watson CJ, Cameron RE. Development of three-dimensional collagen scaffolds with controlled architecture for cell migration studies using breast cancer cell lines. *Biomaterials* 2017;114:34–43.
- [51] Rossi E, Gerges I, Tocchio A, Tamplennizza M, Aprile P, Recordati C, et al. Biologically and mechanically driven design of an RGD-mimetic macroporous foam for adipose tissue engineering applications. *Biomaterials* 2016;104:65–77.
- [52] Akbarzadeh R, Yousefi AM. Effects of processing parameters in thermally induced phase separation technique on porous architecture of scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2014;102(6):1304–15.
- [53] Guarino V, Ambrosio L. The synergic effect of polylactide fiber and calcium phosphate particle reinforcement in poly epsilon-caprolactone-based composite scaffolds. *Acta Biomater* 2008;4(6):1778–87.
- [54] Ghasemi-Mobarakeh L, Prabhakaran MP, Morshed M, Nasr-Esfahani MH, Ramakrishna S. Electrospun poly(epsilon-caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Biomaterials* 2008;29(34):4532–9.
- [55] Orr SB, Chainani A, Hippensteel KJ, Kishan A, Gilchrist C, Garrigues NW, et al. Aligned multilayered electrospun scaffolds for rotator cuff tendon tissue engineering. *Acta Biomater* 2015;24:117–26.
- [56] Hribar KC, Soman P, Warner J, Chung P, Chen S. Light-assisted direct-write of

- 3D functional biomaterials. *Lab Chip* 2014;14(2):268–75.
- [57] Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, Lopez-Bayghen E, Soker S, Atala A. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: An observational study. *Lancet* 2011;377(9772):1175–82.
- [58] Warnke PH, Springer IN, Wiltfang J, Acil Y, Eufinger H, Wehmöller M, et al. Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man. *Lancet* 2004;364(9436):766–70.
- [59] Bertassoni LE, Cardoso JC, Manoharan V, Cristino AL, Bhise NS, Araujo WA, et al. Direct-write bioprinting of cell-laden methacrylated gelatin hydrogels. *Biofabrication* 2014;6(2):024105.
- [60] Cheng YL, Chen YW, Wang K, Shie MY. Enhanced adhesion and differentiation of human mesenchymal stem cell inside apatite-mineralized/poly(dopamine)-coated poly( $\epsilon$ -caprolactone) scaffolds by stereolithography. *J Mater Chem B* 2016;4(38):6307–15.
- [61] Yeo M, Lee JS, Chun W, Kim GH. An innovative collagen-based cell-printing method for obtaining human adipose stem cell-laden structures consisting of core-sheath structures for tissue engineering. *Biomacromolecules* 2016;17(4):1365–75.
- [62] Ouyang L, Highley CB, Sun W, Burdick JA. A generalizable strategy for the 3D bioprinting of hydrogels from nonviscous photo-crosslinkable inks. *Adv Mater* 2017;29(8):1604983.
- [63] Guillemot F, Souquet A, Catros S, Guillotin B, Lopez J, Faucon M, et al. High-throughput laser printing of cells and biomaterials for tissue engineering. *Acta Biomater* 2010;6(7):2494–500.
- [64] Guillemot F, Souquet A, Catros S, Guillotin B. Laser-assisted cell printing: Principle, physical parameters versus cell fate and perspectives in tissue engineering. *Nanomedicine (Lond)* 2010;5(3):507–15.
- [65] Guillotin B, Souquet A, Catros S, Duocastella M, Pippenger B, Bellance S, et al. Laser assisted bioprinting of engineered tissue with high cell density and microscale organization. *Biomaterials* 2010;31(28):7250–6.
- [66] Michael S, Sorg H, Peck CT, Koch L, Deiwick A, Chichkov B, et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One* 2013;8(3):e57741.
- [67] Xu T, Zhao W, Zhu JM, Albanna MZ, Yoo JJ, Atala A. Complex heterogeneous tissue constructs containing multiple cell types prepared by inkjet printing technology. *Biomaterials* 2013;34(1):130–9.
- [68] Yamazoe H, Tanabe T. Cell micropatterning on an albumin-based substrate using an inkjet printing technique. *J Biomed Mater Res A* 2009;91(4):1202–9.
- [69] Tao H, Marelli B, Yang M, An B, Onses MS, Rogers JA, et al. Inkjet printing of regenerated silk fibroin: From printable forms to printable functions. *Adv Mater* 2015;27(29):4273–9.
- [70] Tse C, Whiteley R, Yu T, Stringer J, MacNeil S, Haycock JW, et al. Inkjet printing Schwann cells and neuronal analogue NG108-15 cells. *Biofabrication* 2016;8(1):015017.
- [71] Wüst S, Müller R, Hofmann S. Controlled positioning of cells in biomaterials—Approaches towards 3D tissue printing. *J Funct Biomater* 2011;2(3):119–54.
- [72] Liu W, Zhang YS, Heinrich MA, De Ferrari F, Jang HL, Bakht SM, et al. Rapid continuous multimaterial extrusion bioprinting. *Adv Mater* 2017;29(3):1604630.
- [73] Melchels FPW, Dhert WJA, Huttmacher DW, Mald J. Development and characterisation of a new bioink for additive tissue manufacturing. *J Mater Chem B* 2014;2(16):2282–9.
- [74] Akkineni AR, Ahlfeld T, Lode A, Gelinsky M. A versatile method for combining different biopolymers in a core/shell fashion by 3D plotting to achieve mechanically robust constructs. *Biofabrication* 2016;8(4):045001.
- [75] Ho CM, Mishra A, Lin PT, Ng SH, Yeong WY, Kim YJ, et al. 3D printed polycaprolactone carbon nanotube composite scaffolds for cardiac tissue engineering. *Macromol Biosci* 2017;17(4):1600250.
- [76] Mironov V, Visconti RP, Kasyanov V, Forgacs G, Drake CJ, Markwald RR. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials* 2009;30(12):2164–74.
- [77] Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, Kamohara K, Furukawa K, Uchihashi K, et al. Scaffold-free tubular tissues created by a Bio-3D printer undergo remodeling and endothelialization when implanted in rat aortas. *PLoS One* 2015;10(9):e0136681.
- [78] Kolesky DB, Truby RL, Gladman AS, Busbee TA, Homan KA, Lewis JA. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. *Adv Mater* 2014;26(19):3124–30.
- [79] Dávila JL, Freitas MS, Inforçatti Neto P, Silveira ZC, Silva JVL, d'Ávila MA. Fabrication of PCL/ $\beta$ -TCP scaffolds by 3D mini-screw extrusion printing. *J Appl Polym Sci* 2016;133(15):43031.
- [80] Yeo M, Jung WK, Kim G. Fabrication, characterisation and biological activity of phlorotannin-conjugated PCL/ $\beta$ -TCP composite scaffolds for bone tissue regeneration. *J Mater Chem* 2012;22(8):3568–77.
- [81] Montjovent MO, Mark S, Mathieu L, Scaletta C, Scherberich A, Delabarde C, et al. Human fetal bone cells associated with ceramic reinforced PLA scaffolds for tissue engineering. *Bone* 2008;42(3):554–64.
- [82] Yu D, Li Q, Mu X, Chang T, Xiong Z. Bone regeneration of critical calvarial defect in goat model by PLGA/TCP/rhBMP-2 scaffolds prepared by low-temperature rapid-prototyping technology. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(10):929–34.
- [83] Roh HS, Lee CM, Hwang YH, Kook MS, Yang SW, Lee D, et al. Addition of MgO nanoparticles and plasma surface treatment of three-dimensional printed polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds for improving bone regeneration. *Mater Sci Eng C* 2017;74:525–35.
- [84] Park SA, Lee SH, Kim WD. Fabrication of porous polycaprolactone/hydroxyapatite (PCL/HA) blend scaffolds using a 3D plotting system for bone tissue engineering. *Bioprocess Biosyst Eng* 2011;34(4):505–13.
- [85] Gonçalves EM, Oliveira FJ, Silva RF, Neto MA, Fernandes MH, Amaral M, et al. Three-dimensional printed PCL-hydroxyapatite scaffolds filled with CNTs for bone cell growth stimulation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2016;104(6):1210–9.
- [86] Hortigüela MJ, Gutiérrez MC, Aranaz I, Jobbágy M, Abarategi A, Moreno-Vicente C, et al. Urea assisted hydroxyapatite mineralization on MWCNT/CHI scaffolds. *J Mater Chem* 2008;18(48):5933–40.
- [87] Wiria FE, Leong KF, Chua CK, Liu Y. Poly- $\epsilon$ -caprolactone/hydroxyapatite for tissue engineering scaffold fabrication via selective laser sintering. *Acta Biomater* 2007;3(1):1–12.
- [88] Xia Y, Zhou P, Cheng X, Xie Y, Liang C, Li C, et al. Selective laser sintering fabrication of nano-hydroxyapatite/poly- $\epsilon$ -caprolactone scaffolds for bone tissue engineering applications. *Int J Nanomedicine* 2013;8:4197–213.
- [89] Meng J, Xiao B, Zhang Y, Liu J, Xue H, Lei J, et al. Super-paramagnetic responsive nanofibrous scaffolds under static magnetic field enhance osteogenesis for bone repair *in vivo*. *Sci Rep* 2013;3:2655.
- [90] Shor L, Güçeri S, Wen X, Gandhi M, Sun W. Fabrication of three-dimensional polycaprolactone/hydroxyapatite tissue scaffolds and osteoblast-scaffold interactions *in vitro*. *Biomaterials* 2007;28(35):5291–7.
- [91] Xiao X, Liu R, Huang Q, Ding X. Preparation and characterization of hydroxyapatite/polycaprolactone-chitosan composites. *J Mater Sci Mater Med* 2009;20(12):2375–83.
- [92] Endres M, Huttmacher DW, Salgado AJ, Kaps C, Ringe J, Reis RL, et al. Osteogenic induction of human bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells in novel synthetic polymer-hydrogel matrices. *Tissue Eng* 2003;9(4):689–702.
- [93] Rizzi SC, Heath DJ, Coombes AG, Bock N, Textor M, Downes S. Biodegradable polymer/hydroxyapatite composites: Surface analysis and initial attachment of human osteoblasts. *J Biomed Mater Res* 2001;55(4):475–86.
- [94] Zhang H, Mao X, Du Z, Jiang W, Han X, Zhao D, et al. Three dimensional printed macroporous polylactic acid/hydroxyapatite composite scaffolds for promoting bone formation in a critical-size rat calvarial defect model. *Sci Technol Adv Mater* 2016;17(1):136–48.
- [95] Senatov FS, Niaza KV, Stepashkin AA, Kaloshkin SD. Low-cycle fatigue behavior of 3D-printed PLA-based porous scaffolds. *Composites, Part B* 2016;97:193–200.
- [96] Russias J, Saiz E, Nalla RK, Gryn K, Ritchie RO, Tomsia AP. Fabrication and mechanical properties of PLA/HA composites: A study of *in vitro* degradation. *Mater Sci Eng C Biomim Supramol Syst* 2006;26(8):1289–95.
- [97] Senatov FS, Niaza KV, Zadorozhnyy MY, Maksimkin AV, Kaloshkin SD, Estrin YZ. Mechanical properties and shape memory effect of 3D-printed PLA-based porous scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater* 2016;57:139–48.
- [98] Kutikov AB, Gurijala A, Song J. Rapid prototyping amphiphilic polymer/hydroxyapatite composite scaffolds with hydration-induced self-fixation behavior. *Tissue Eng Part C Methods* 2015;21(3):229–41.
- [99] Kutikov AB, Song J. An amphiphilic degradable polymer/hydroxyapatite composite with enhanced handling characteristics promotes osteogenic gene expression in bone marrow stromal cells. *Acta Biomater* 2013;9(9):8354–64.
- [100] Zheng X, Zhou S, Li X, Weng J. Shape memory properties of poly(D,L-lactide)/hydroxyapatite composites. *Biomaterials* 2006;27(24):4288–95.
- [101] Poh PSP, Huttmacher DW, Holzapfel BM, Solanki AK, Stevens MM, Woodruff MA. *In vitro* and *in vivo* bone formation potential of surface calcium phosphate-coated polycaprolactone and polycaprolactone/bioactive glass composite scaffolds. *Acta Biomater* 2016;30:319–33.
- [102] Yao J, Radin S, S Leboy P, Ducheyne P. The effect of bioactive glass content on synthesis and bioactivity of composite poly(lactic-co-glycolic acid)/bioactive glass substrate for tissue engineering. *Biomaterials* 2005;26(14):1935–43.
- [103] Serra T, Planell JA, Navarro M. High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomater* 2013;9(3):5521–30.
- [104] Kim Y, Kim G. Collagen/alginate scaffolds comprising core (PCL)-shell (collagen/alginate) struts for hard tissue regeneration: Fabrication, characterisation, and cellular activities. *J Mater Chem B* 2013;1(25):3185–94.
- [105] Tsai KY, Lin HY, Chen YW, Lin CY, Hsu TT, Kao CT. Laser sintered magnesium-calcium plicate/poly- $\epsilon$ -caprolactone scaffold for bone tissue engineering. *Materials (Basel)* 2017;10(1):65.
- [106] Schantz JT, Brandwood A, Huttmacher DW, Khor HL, Bittner K. Osteogenic differentiation of mesenchymal progenitor cells in computer designed fibrin-polymer-ceramic scaffolds manufactured by fused deposition modeling. *J Mater Sci Mater Med* 2005;16(9):807–19.
- [107] Charles-Harris M, Koch MA, Navarro M, Lacroix D, Engel E, Planell JAA. A PLA/calcium phosphate degradable composite material for bone tissue engineering: An *in vitro* study. *J Mater Sci Mater Med* 2008;19(4):1503–13.
- [108] Wong HM, Chu PK, Leung FKL, Cheung KMC, Luk KDK, Yeung KWK. Engineered polycaprolactone–Magnesium hybrid biodegradable porous scaffold for bone tissue engineering. *Prog Nat Sci Mater Int* 2014;24(5):561–7.
- [109] Kim YB, Kim GH. PCL/alginate composite scaffolds for hard tissue engineering: Fabrication, characterization, and cellular activities. *ACS Comb Sci* 2015;17(2):87–99.

- [110] Lee H, Ahn S, Bonassar LJ, Kim G. Cell(MC3T3-E1)-printed poly( $\epsilon$ -caprolactone)/alginate hybrid scaffolds for tissue regeneration. *Macromol Rapid Commun* 2013;34(2):142–9.
- [111] Zhang J, Zhao S, Zhu M, Zhu Y, Zhang Y, Liu Z, et al. 3D-printed magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/MBG/PCL composite scaffolds with multifunctionality of bone regeneration, local anticancer drug delivery and hyperthermia. *J Mater Chem B* 2014;2(43):7583–95.
- [112] Nitya G, Nair GT, Mony U, Chennazhi KP, Nair SV. *In vitro* evaluation of electrospun PCL/nano clay composite scaffold for bone tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med* 2012;23(7):1749–61.
- [113] Jin G, Kim G. The effect of sinusoidal AC electric stimulation of 3D PCL/CNT and PCL/ $\beta$ -TCP based bio-composites on cellular activities for bone tissue regeneration. *J Mater Chem B* 2013;1(10):1439–52.
- [114] Mackle JN, Blond DJP, Mooney E, McDonnell C, Blau WJ, Shaw G, et al. *In vitro* characterization of an electroactive carbon-nanotube-based nanofiber scaffold for tissue engineering. *Macromol Biosci* 2011;11(9):1272–82.
- [115] Saeed K, Park SY, Lee HJ, Baek JB, Huh WS. Preparation of electrospun nanofibers of carbon nanotube/polycaprolactone nanocomposite. *Polymer* 2006;47(23):8019–25.
- [116] Anaraki NA, Rad LR, Irani M, Haririan I. Fabrication of PLA/PEG/MWCNT electrospun nanofibrous scaffolds for anticancer drug delivery. *J Appl Polym Sci* 2015;132(3):41286.
- [117] Yang C, Chen S, Wang J, Zhu T, Xu G, Chen Z, et al. A facile electrospinning method to fabricate polylactide/graphene/MWCNTs nanofiber membrane for tissues scaffold. *Appl Surf Sci* 2016;362:163–8.
- [118] Supronowicz PR, Ajayan PM, Ullmann KR, Arulanandam BP, Metzger DW, Bizios R. Novel current-conducting composite substrates for exposing osteoblasts to alternating current stimulation. *J Biomed Mater Res* 2002;59(3):499–506.
- [119] Lee JS, Jin GH, Yeo MG, Jang CH, Lee H, Kim GH. Fabrication of electrospun biocomposites comprising polycaprolactone/fucoidan for tissue regeneration. *Carbohydr Polym* 2012;90(1):181–8.
- [120] Luo Y, Wu C, Lode A, Gelinsky M. Hierarchical mesoporous bioactive glass/alginate composite scaffolds fabricated by three-dimensional plotting for bone tissue engineering. *Biofabrication* 2013;5(1):015005.
- [121] Luo Y, Lode A, Sonntag F, Nies B, Gelinsky M. Well-ordered biphasic calcium phosphate-alginate scaffolds fabricated by multi-channel 3D plotting under mild conditions. *J Mater Chem B* 2013;1(33):4088–98.
- [122] Wang K, Chang YH, Wang B, Zhang C. Printed electronics: Principles, materials, processes, and applications. In: Geng H, editor *Semiconductor manufacturing handbook*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 245–316.