

# 生物制造技术及发展

连 芩<sup>1,2</sup>, 刘亚雄<sup>1,2</sup>, 贺健康<sup>1,2</sup>, 王 玲<sup>1,2</sup>, 靳忠民<sup>1,2</sup>, 李涤尘<sup>1,2</sup>, 卢秉恒<sup>1,2</sup>

(1.西安交通大学机械工程学院,西安 710049;2.西安交通大学机械制造系统工程国家重点实验室,西安 710049)

**[摘要]** 自20世纪90年代西安交通大学机械工程学院提出生物制造的概念,提出以工程方法解决医学问题以来,在20多年与医学、材料和生物学等学科专家的密切合作中,已在骨与关节、肝脏、肠道、大脑等器官的人工内植入物研究上取得了进展。重点介绍和总结了定制化人工假体、活性人工骨和关节以及组织工程化肝脏等制造技术的研究工作与成果,探索其中的问题与发展前景。

**[关键词]** 生物制造;快速成型;功能仿生;骨与关节;组织工程化肝脏

**[中图分类号]** TB17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2013)01-0045-06

## 1 前言

随着人类生命的延长和对生活健康品质的个性化需求,制造业正在从以满足人类对交通和能源的需求向满足人类对生命健康的需求拓展,人工关节、人工肝脏等的成功正是其中的典型代表<sup>[1]</sup>。但是不可否认,人工关节等产品仍然存在着不可解决的缺陷,人类期待着制造出人造组织甚至人造器官,用以替换受损组织或器官<sup>[2]</sup>。本文通过介绍西安交通大学机械工程学院及国家重点实验室在快速成型技术的支持下,与医学、材料和生物学等学科专家密切合作,研究定制化人工假体、活性人工骨和关节以及组织工程化肝脏的工作进展,探索其中的问题与发展前景。

## 2 定制化人工假体

人体骨骼是维持人类身体结构与运动的物质基础,一旦发生大面积的缺失,例如由于肿瘤或车祸等造成的截肢或颜面部的缺陷等,如果没有相应的骨骼替代物进行补充修复,会造成畸形甚至残疾。由于骨与关节的外形结构复杂,特别是关节连接如同零部件的装配,需要结合件的结构相配,以实现身体或面部外形及骨骼生理功能。尽管人工关节等产品已经被广泛应用于关节的功能重建,但仍不能满足颅颌面修复、脊柱病变、青少年保肢手

术等更为特殊的形体恢复和功能需求的骨重建要求。为此,笔者针对骨缺损的宏观结构修复,利用西安交通大学光固化快速成型技术的优势,建立了以CT图像为数据源的三维设计方法及基于快速成型(RP)技术的制造系统。提出了骨骼替代物的结构重建方法,即以三维反求技术和人体骨骼解剖生理学数据为基础的个性化骨骼替代物的设计体系<sup>[3]</sup>。该设计体系以患者的CT图片为数据源,采用“CT图像/点云/曲面/实体模型”的设计流程,应用Mimics、Geomagic、UG、Ansys等商用软件,提高骨替代物的设计精度和设计效率。利用快速原型结合快速模具技术和精密钛铸造技术实现钛框架和钛体的成型,实现了快速定制化制造,有效地解决了缺损骨的宏观结构匹配与修复。

### 2.1 颜面部骨骼替代物

在颜面部骨骼替代物的设计中,除了颜面部容貌和形态的修复(见图1),甚至可以通过下颌部义齿种植桩的预定设计,为病人咀嚼、言语等功能提供更大的功能修复<sup>[3-6]</sup>。为了完成骨骼替代物的外形和结构的适配性设计,应用人体骨骼的对称性,或利用面部骨骼解剖生理学特性或数学性质对骨骼缺失或畸形的案例进行骨骼结构重建,将反求技术与医生手工制作相结合应用于颅颌面畸形等缺少可用数据源的案例。

**[收稿日期]** 2012-08-31

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(50775178;51075320);英国皇家工程协会英中合作项目(2011)

**[作者简介]** 连 芩(1971—),女,广东潮州市人,副教授,研究方向为生物制造;E-mail:lqiamt@mail.xjtu.edu.cn



图1 纯钛颜面部定制化植入假体

Fig.1 Customized maxillary Ti-prosthesis fit together the maxillofacial resin component

由于钛材料的刚性过大,植入骨骼缺失部位会使周围的骨骼受力环境变差,即发生应力屏蔽现象,导致术后发生部分患者的骨骼被逐渐吸收,骨重建失败。区别于材料学上通过改良材料的方法,笔者着重从工程结构的角度出发,从结构设计上来解决钛假体与填充骨的匹配问题。为了降低钛假体过大的刚性,使钛下颌实现真正意义上的生物功能性修复,利用有限元分析技术和医学上骨应力重建理论,分析正常骨骼的生物力学性能,寻找可改善骨生长环境的柔性结构骨骼替代物的设计方法。在传统钛下颌修复体的基础上,对下颌骨替代物进行柔性结构设计。结构优化分析获得不同缺损类型修复体的最佳结构和尺寸。结果表明,柔性优化结构可以更有效地传递应力,改善填充骨的应变分布,更利于填充骨的生长<sup>[7]</sup>。目前已经提出精铸和压铸两种设计与制造个性化骨骼替代物的方法<sup>[8,9]</sup>。研究成果目前已被应用于临床手术,已完成颜面部、下颌体等骨缺损、髁突缺失、小颌畸形、额鼻骨凹陷性畸形等80多例临床案例,并获得2011年教育部科技发明一等奖。

## 2.2 髁膝关节

随着关节病患者的日益增多,人工关节的需求量也在不断增加,延长人工关节的使用寿命是人工关节研究的目标和难题。在人工髁关节的研究中,将髁臼/股骨头及股骨柄孤立研究,并在研究手段上以静态分析为主,较少涉及动态分析和疲劳分析。笔者利用中国人髁关节生物力学特征,设计出符合大多数人体解剖结构和生理功能的股骨柄和髁臼假体,又建立起人工髁关节耦合系统模型,通过分析该系统在静、动态条件下的生物力学效应,结合

影像测量等实验研究,研究人工髁关节的结构优化设计方法<sup>[10]</sup>。

目前,全膝关节假体不能解决特殊患者的功能需要和青少年患者的骨生长需求。针对股骨远端骨缺损的半膝关节置换术,提出了以“Mimics & Image Manager/Surfacar/UG”等商业反求与CAD软件为工具构建定制化人工关节快速设计的方法。不仅提高制作精度,缩短制造周期,还能快速设计并完成手术过程的辅助定位装置,实现人工关节植入的精确定位。钛合金人工关节应用于青少年骨肿瘤患者的临床案例中,显示出人工关节植入患膝后位置准确,与对侧胫骨关节面的配合良好;术后随访18个月,患者对膝关节功能恢复表示满意<sup>[11]</sup>。而对于临床上半关节磨损严重的情况,进一步提出了“双滑动”半膝关节设计思想,即膝关节屈曲角度小于双动角时,假体内部结构完成屈曲运动,假体关节面相对胫骨平台静止;屈曲角度超过双动角时,关节面开始相对于胫骨平台运动<sup>[12]</sup>。目前已经完成的附丽型定制化双动半膝关节已经应用于临床(见图2)。通过增加髁骨滑道、大范围定制化股骨髁部、自锁式轴套系统和韧带附丽孔道,不仅能够实现双动运动,还可增加结构匹配性和运动稳定性。接触力学分析研究发现定制化双动半膝关节假体的接触应力明显小于半膝关节假体,表明双动假体在减小关节面接触应力和可能降低关节面磨损的优势。医学影像评价发现,钴铬钼合金定制化假体的离体运动模式接近天然膝关节的运动方式,并具有较大的屈曲角度,能很好地实现关节的功能<sup>[12,13]</sup>。

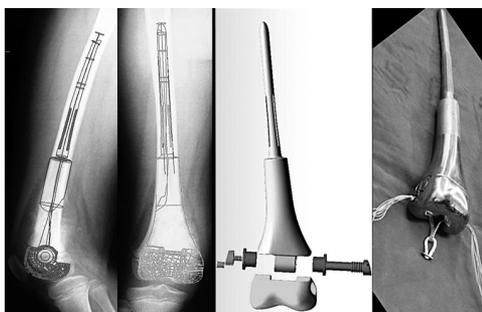


图2 定制化双动膝关节的钛合金股骨假体

Fig.2 Customized bipolar Ti-prosthesis for knee joint

## 2.3 人工椎体与脊柱侧弯矫正

脊柱椎体或椎间盘的畸形或变异造成脊柱变形,甚至功能损失<sup>[14]</sup>。目前国内常采用人工椎体置换来填充骨缺损、重建脊柱稳定性。2000年,笔者根据脊柱生理结构和手术要求设计并完成了自

固定式人工椎体。该椎体采用自攻螺纹的套筒连接加上横向锁钉固定,无需使用脊柱内固定器,就能保证脊柱即时稳定性。并研制出相关辅助工具和手术操作步骤。但这种仅对上下椎体作用的人工椎体并不能解决多发病于青少年的脊柱侧凸等情况。由于脊柱侧凸手术需调整脊柱上几乎所有椎体,甚至会因脊柱神经的毁损而导致全身瘫痪,其矫形方案一直是医工界学者研究的热点。笔者提出了一种根据X光片修正模型而得到患者脊柱

模型的快速建模方法,并在快速模型的基础上构建生物力学模型和手术方案优化方法(见图3)。目前该方法构建的椎骨几何和位置精度均足够(偏差小于5%),且建模时间较之CT模型缩短了10倍,也大大减少了CT方案带给病人的辐射和成本等的影响。矫形优化方案的提出可为病人和医生提供个性化的手术方案和治疗效果的预测,降低手术风险,提高手术成功率<sup>[15]</sup>。

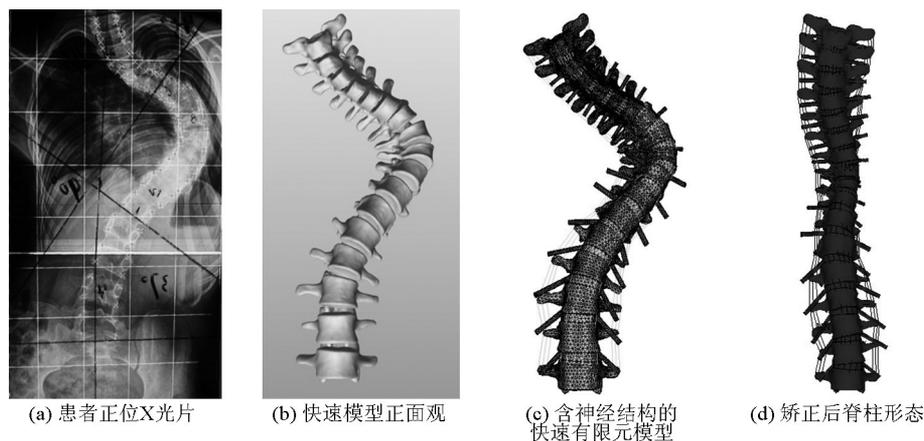


图3 脊柱侧凸快速建模与矫正方案

Fig.3 A fast-reconstruction method for spine scoliosis surgical correction

### 3 活性人工骨与关节

以金属、陶瓷、聚乙烯为材料的人工关节假体被植入人体后,将出现不可克服的松动等问题,开发人造组织,即具有生物活性的人工骨与关节是人工关节的发展趋势,也是制造技术与生物医学的交叉研究方向。自然骨内存在的复杂微结构维持了骨的生长与重建。因此,认识自然骨的结构是研制人工生物活性骨的重要基础<sup>[16]</sup>。支架不仅要与关节表面的宏观外形结构相匹配,而且要具备有利于细胞或组织长入的内部微结构。针对组织工程关节构建过程中存在的问题,通过提取骨骼与关节宏、微结构特征,建立了骨微管结构模型及其孔隙流体动力学模型,对应于医学上骨生长、骨重建的机理,推测骨显微形态对骨生长的影响以及人工生物活性骨成骨性能<sup>[17]</sup>,指导人工骨微管结构设计,提出了双管道微结构设计方法<sup>[18]</sup>。

用于制造活性人工骨的自动化制造装备的研制是获得活性骨与关节支架的关键环节。先进制造技术在医学中的应用是生物制造领域的一个新的发展方向。RP技术以其成型复杂结构的优势在

人工骨的制备中发挥了重要作用。然而在现有的基于RP技术的人工骨制作工艺中,要么存在着工艺本身如高温条件对材料的影响,要么存在不能较好地复合生物活性因子等问题。在与化学与材料专家的合作中,笔者将快速成型技术与陶瓷制造工艺结合,已经成功开发出基于熔融沉积原理的人工骨支架专用设备气压式熔融沉积(AJS)快速成型系统。所制备的活性人工骨在节段性犬骨缺损修复实验结果证明,其内部微结构为人工骨的快速活化和新生骨细胞的三维并行生长提供了理想的空间条件,并以骨引导和骨诱导双重机制加速新骨生长<sup>[19]</sup>。此外,笔者还提出了人工骨仿生支架的负型制造法<sup>[20]</sup>,发展了水凝胶关节软骨支架的快速光固化成型方法<sup>[21]</sup>,借助于笔者所开发的生物反应器系统,研究和验证了支架微管系统内部细胞浓度分布数值模拟结果,并探索体外组织再建的工程化方法<sup>[22]</sup>。目前制备出宏微观一体化成型的生物陶瓷支架<sup>[23]</sup>。体外实验发现,兔骨髓干细胞在骨支架与软骨支架内可良好的黏附、增殖,细胞形态逐步成熟,证明以快速成形技术为基础的骨支架以及软骨支架的制造工艺具有良好的生物安全性。犬膝关节

骨软骨缺损修复6个月后发现(见图4),关节支架上新生软骨与之结合紧密,形成类似于自然骨软骨的

连接结构,新生软骨的弹性模量与透明软骨的弹性模量相匹配,初步实现了工程化软骨的功能化。

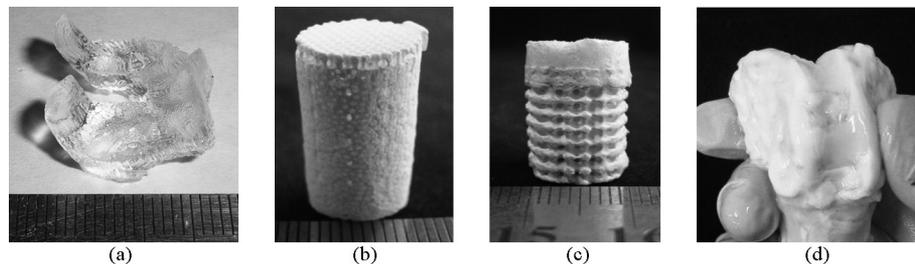


图4 活性软骨(a,b)、骨(b)和关节(c)支架样本及其关节修复6个月效果(d)

Fig.4 Cartilage (a, b), bone (b) and osteochondral (c) bioactive scaffold samples as well as repaired canine femur in six months (d)

随着研究的深入,笔者发现活性骨与关节的研制难点在于多孔结构与强度的矛盾。为此,利用各种生物材料降解速度不同的特征,提出多种材料构建复合梯度材料的活性支架,使得活性骨与关节在短期内获得良好的力学支撑能力和生物学性能。实验结果显示,材料铺放方式对骨重建过程具有重要意义,复合材料在生物力学和骨生长上具有积极作用<sup>[24]</sup>。随着活性人工骨性能的稳定,结合定制化关节假体技术,笔者设计并完成了金属/陶瓷复合结构人工关节(见图5),目前已经被应用于临床治疗青少年保肢手术<sup>[25]</sup>。

对比活性骨与关节的构建,肝脏复杂的血管结构与肝细胞的生物学特征决定了组织工程化人工肝脏要求更高的体外细胞培养技术和复杂微结构支架的设计制造技术。笔者提出约束优化构建血管树,构建既具有微孔又具有血管管道的肝支架仿生结构<sup>[26]</sup>,即用分形法描述和简化小鼠肝的血管结构,在二维平面上构建简化的血管树与管路,采用叠层与卷裹这两种三维组装工艺将具有复杂管路结构的二维支架组装成了具有三维空间结构的支架(见图6)。

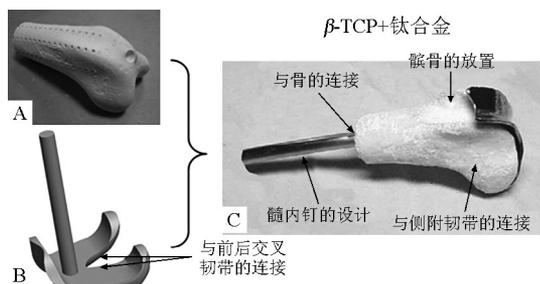


图5 金属/陶瓷复合结构人工关节

Fig.5 Artificial knee joint incorporated with Ti alloy and bioactive ceramic

#### 4 组织工程化人工肝脏

肝移植是肝病重症患者的重要治愈手段,但却一直受到肝脏供体严重匮乏的制约,甚至引发偷取他人肝脏等恶性案件。组织工程化人工肝脏通过人为地将肝细胞培养具有一定器官功能的组织,从而替代肝脏供体植入体内,维持肝脏功能。该技术也为以透析为主的人工肝技术发展提供新的手段。

由于传统支架制造工艺难以制备具有复杂管路系统结构的肝支架,提出了采用快速成型技术、微压印法和冷冻干燥法等方法,制备多种复合天然高分子材料的三维可控管道系统结构支架,其中包含随机微孔(直径 $40\ \mu\text{m}$ )和微管道(直径 $200\ \mu\text{m}\sim 1\ \text{mm}$ )双尺度结构。有限元渗流分析技术对其毛细血管的渗透功能的模拟评估发现,仿生结构同时具有较高的物质交换效率和对细胞较小的剪切作用<sup>[26]</sup>。体外实验发现该结构能够有效提高三维肝支架的流体导通性能,可实现培养液在支架内部的均匀分布和代谢产物的迅速排出。目前已完成的卷裹型肝组织工程支架可实现肝细胞的三维有序分布,生物学评价发现细胞在支架内部呈三维分布,扫描电镜、死活染色结果表明细胞在支架上存活、团聚生长并分泌细胞外基质(见图7);细胞增殖检测结果表明细胞在仿生支架上增殖更快且衰亡速度减缓<sup>[27]</sup>。

#### 5 结语

自20世纪30年代发展起来的人工关节,特别是膝、髋、肩关节,是目前最有效的关节功能恢复的治疗手段,也是人体内植入物最为成功的产品。在其成

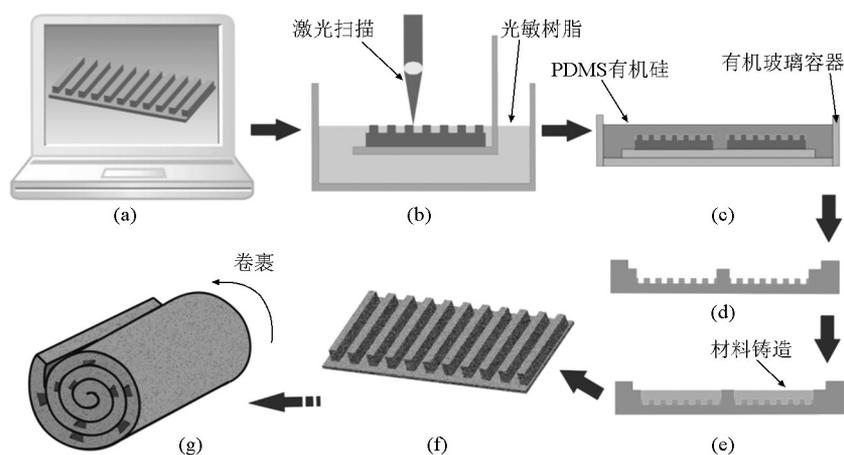


图6 卷裹型肝支架制作流程示意图

Fig.6 A schematic diagram of manufacturing liver scaffold with tube shape

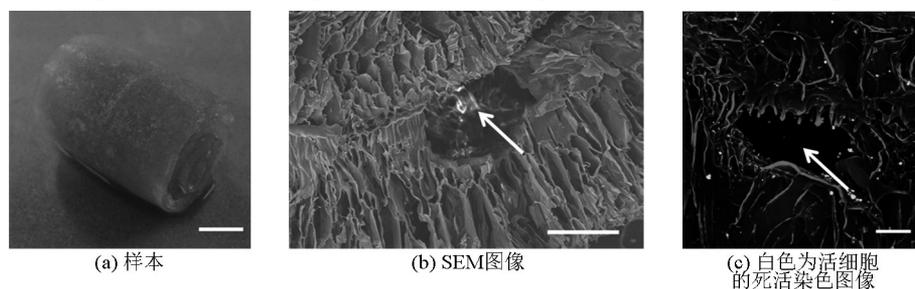


图7 复合细胞的双尺度卷裹肝组织工程化支架

Fig.7 Construction of 3D tissue-engineered scaffold constructed by rolling scaffolds uniformly seeded with cells

功的基础上进一步发展起来定制化的人工内植入物已经在颅颌面缺损修复等方面取得了临床应用的成功<sup>[6,12,25]</sup>,但是它们本身固有的机械结构与活体生长的不匹配性所造成的松动等问题会加速不可逆转的骨骼损失。因此,人工关节置换手术仍然是治疗晚期关节严重病变的终极治疗手段,人工关节难以满足人体长期的使用要求。为了延缓人体关节的服役寿命,推迟人工关节置换术,20世纪80年代末期开始的组织工程和再生医学,提出以人工的方式培养出的再生组织修复人体受损器官,并在皮肤、小块骨组织或软骨组织缺损修复上取得了成功<sup>[2,19]</sup>,但是大段或大面积负重的骨或关节、肝肾等组织修复仍是医学上的难题<sup>[18,20,21,27]</sup>。其难点集中于修复环境的复杂性、构建人工组织稳定性的控制等方面,急需机械工程方面的专家提供相关的自动化制造与体外培养系统及功能评价的设备。

西安交通大学机械工程学院与国家重点实验室在发展多种快速成型与快速模具技术的同时,自20世纪90年代开展以工程方法解决医学问题的生物制造技术研究,在20多年与医学等专业人员的密切合作中,逐渐形成了定制化人工假体、活性人工骨和关节以及组织工程化肝脏等研究方向,特别是

定制化与个性化的人工假体的临床应用,为患者与医生提供了新的治疗手段。本文重点总结了快速成型技术在人工假体、活性人工骨和关节以及组织工程化肝脏等研究方向已经取得的部分成果,事实上,笔者对人体软、硬组织的研究工作不仅仅是关节和肝脏,甚至拓展到肠道磁吻合器<sup>[28]</sup>、深脑神经核团的控制技术<sup>[29]</sup>。而人工关节的发展已经拓展到生物摩擦等功能预测与活性关节的开发,更前沿的工作已经延伸至关节软骨、关节韧带、组织工程化肝脏等内容,而在相关医疗器具与设备的开发中也期待更多的工程人员的参与。

#### 参考文献

- [1] 北京中研纵横经济信息中心. 2011—2015年中国人工关节市场调查及投资前景价值战略规划预测报告[R]. 2009.
- [2] Langer R, Vacanti J P. Tissue engineering [J]. Science, 1993, 260:920-926.
- [3] 李涤尘,刘 葳,康利轲. 促进骨改建的定制化柔性钛下颌骨替代物及其制备方法[P]. ZL200710018365.7. 2001.
- [4] 刘 葳,李涤尘,周丽斌,等. 定制化柔性下颌骨钛替代物的有限元优化分析及动物试验[J]. 机械工程学报,2010,46:133-138.
- [5] Singare S, Lian Q, Li D, et al. Rapid prototyping assisted surgery planning and custom implant design [J]. Rapid Prototyping Journal, 2009(15):19-23.

- [6] Lian Q, Li D, Lu Z, et al. Customized titanium prostheses incorporated with autologous fibula for the treatment of whole mandibular bone resorption: A successful case report [C]// International Conference of Biofabrication. USA: Philadelphia, 2010.
- [7] 康利轲. 基于骨应力重建的下颌假体柔性结构设计与优化[D]. 西安:西安交通大学, 2007.
- [8] 王 千. 基于光固化原型定制化钛合金下颌骨替代物快速铸造工艺研究[D]. 西安:西安交通大学, 2010.
- [9] 乔 莎. 个性化功能型下颌假体板料快速压制成形技术研究[D]. 西安:西安交通大学, 2012.
- [10] 刘晓华, 连 芬, 李涤尘, 等. 人工髋关节假体耦合系统承载曲面定制化设计及应力分析[C]// 第七届全国康复医学工程和康复工程学术研讨会. 北京: 2010.
- [11] 王 臻, 李涤尘, 刘 非, 等. 基于快速成型技术的个性化人工股骨髁关节面的设计与应用[J]. 中华外科杂志, 2004, 42: 746-749.
- [12] Lian Q, Sun Y, Li D, et al. Design and analysis of bipolar semi-knee prosthesis for better biotribological performance [C]//37th LEEDS-LYON Symposium on Tribology. UK: Leeds, 2010.
- [13] 革 军, 王 臻, 李涤尘, 等. 二代定制化双动半膝关节假体的设计及其韧带附丽相关的研究[J]. 科学技术与工程, 2011, 9(11): 1929-1934.
- [14] 张永睿, 李涤尘, 连 芬. 双层结构颈椎间盘假体及其结构优化设计[J]. 北京生物医学工程, 2006, 25: 371-375.
- [15] 何 威. 基于生物力学脊柱侧凸快速建模及矫形方案优化[D]. 西安:西安交通大学, 2012.
- [16] Lian Q, Li D C, Tang Y P, et al. Computer modeling approach for a novel internal architecture of artificial bone [J]. Computer-Aided Design, 2006, 38: 507-514.
- [17] Bian W, Lian Q, Li D, et al. Design & fabrication of self assembled vascularization biomimetic core implant: A potent therapy solution for early Osteonecrosis of the femoral head [C]// International Conference of Biofabrication. USA: Philadelphia, 2010.
- [18] Xu S, Li D, Xie Y, et al. The growth of stem cells within [beta]-TCP scaffolds in a fluid-dynamic environment [J]. Materials Science and Engineering C, 2008, 28: 164-170.
- [19] Chen Z Z, Li D C, Lu B H, et al. Fabrication of artificial bioactive bone using rapid prototyping [J]. Rapid Prototyping Journal, 2004( 10): 327-333.
- [20] Li X, Bian W, Li D, et al. Fabrication of porous beta-tricalcium phosphate with microchannel and customized geometry based on gel-casting and rapid prototyping [J]. Proc Inst Mech Eng H, 2011, 225: 315-323.
- [21] Lian Q, Zhu L, Li D, et al. Stereolithography manufacturing of anatomically shaped PEG-hydrogel scaffold for cartilage tissue engineering [C]//Proceedings of the 10th International Conference on Frontiers of Design and Manufacturing. China: Chongqing, 2012.
- [22] Li X, Li D, Wang L, et al. Osteoblast cell response to beta-tricalcium phosphate scaffolds with controlled architecture in flow perfusion culture system [J]. J Mater Sci Mater Med, 2008, 19: 2691-2697.
- [23] Bian W, Li D, 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 [J]. Rapid Prototyping Journal, 2012, 18: 68-80.
- [24] 连 芬, 李涤尘, 王 臻, 等. 壳聚糖纤维/磷酸钙骨水泥复合材料人工骨的降解性能[J]. 机械工程学报, 2010, 46: 110-115.
- [25] He J, Li D, Lu B, et al. Custom fabrication of a composite hemi-knee joint based on rapid prototyping [J]. Rapid Prototyping Journal, 2006, 12(4): 198-205.
- [26] 赵 倩, 刘亚雄, 李涤尘, 等. 肝组织工程支架的仿生设计与有限元分析[J]. 西安交通大学学报, 2011, 45: 108-112.
- [27] Mao M, He J, Liu Y, et al. Ice-template-induced silk fibroin-chitosan scaffolds with predefined microfluidic channels and fully porous structures [J]. Acta Biomater, 2012, 8: 2175-2184.
- [28] 吕 毅, 樊 超, 余 琳, 等. 一种带支架的肝胆管空肠吻合和肠肠端侧吻合磁性装置[P]. ZL201010216609.4. 中国2010.
- [29] 白宗旭, 刘亚雄, 王会友, 等. 脑深部神经刺激微电极的表面改性研究[J]. 西安交通大学学报, 2011, 45: 98-103.

## The development of biofabrication technology

Lian Qin<sup>1,2</sup>, Liu Yaxiong<sup>1,2</sup>, He Jiankang<sup>1,2</sup>, Wang Ling<sup>1,2</sup>,  
Jin Zhongmin<sup>1,2</sup>, Li Dichen<sup>1,2</sup>, Lu Bingheng<sup>1,2</sup>

(1. School of Mechanical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. State Key Laboratory for Manufacturing Systems Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

**[Abstract]** The concept of biofabrication was provided by School of Mechanical Engineering, Xi'an Jiaotong University since the 1990s. Using the engineering methods to solve the medical issues, we have made some achievements and development on the implants for bone and cartilage, liver, intestinal tissue as well as brain. This paper emphasized on the latest research work of the customized artificial prosthesis, bioactive bone and joint, and tissue engineered liver in our laboratory, which was incorporated with the experts and scientists of various areas from medicine, biology as well as materials for more than 20 years. Furthermore, it also explored the problems and prospects for the development and application of biofabrication.

**[Key words]** biofabrication; prototyping; bionic functionality; bone and joint; tissue engineered liver