

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.050

计算机辅助骨组织工程技术的研究进展

周 茜

(北京航空航天大学, 航空科学与技术国家实验室 北京 100191)

摘要: 计算机辅助骨组织工程作为一种新的研究领域可以帮助进行复杂的个性化支架的建模、设计和制造, 使支架材料达到理想的物理、化学和生物学性能。本文从骨组织工程支架材料的设计路线出发, 综述了计算机辅助技术在骨组织工程支架材料上面的应用, 并着重探讨了计算机辅助组织建模、骨组织工程支架的设计和快速成型制造技术的最新进展。

关键词: 计算机辅助设计; 计算机辅助制造; 骨组织支架; 组织工程

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)23-4582-04

Recent Development on Computer Aided Bone Tissue Engineering

ZHOU Qian

(National Laboratory for Aeronautics and Astronautics, Beihang University, Beijing, 100191, China)

ABSTRACT: As a novel field of research, computer-aided bone tissue engineering can help with the modeling of complex personalized scaffolds design and manufacturing, to make scaffolds reach the ideal of physical, chemical and biological properties. In this review, we start from bone tissue engineering scaffold design route, and summarize computer-aided technology applications in bone tissue engineering scaffolds, and then review computer-aided modeling, manufacturing technology for bone tissue engineering scaffold designing and rapid prototyping.

Key words: Computer-aided design; Computer-aided manufacturing; Bone tissue scaffold; Tissue engineering

Chinese Library Classification: R318.08 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4582-04

前言

随着组织工程的发展,传统的材料制作工艺因其不能实现个性化植入物的精确制备,限制了其实际应用^[1-3]。近年来,计算机辅助技术以其特有的优势,迅速在骨组织工程支架设计中得到广泛应用,进而产生了一种新兴的研究领域——计算机辅助骨组织工程技术^[4-7]。这种新兴的技术主要包含了三个方面:计算机辅助骨组织建模、计算机辅助支架设计和计算机辅助支架制造。计算机辅助组织工程技术将生物学、生物医学工程和信息技术集成到组织工程中,探索出了许多新的设计、制作方法以改善组织工程支架的各种性能,尤其对于结构复杂的骨组织支架,提供了良好的解决方案^[4-7]。

本文首先从骨组织工程支架材料的设计路线出发,综述了计算机辅助技术在骨组织工程支架材料上面的应用,并着重探讨了计算机辅助组织建模、骨组织工程支架的设计和快速成型制造技术的最新进展。

1 计算机辅助骨组织工程支架材料的设计路线

计算机辅助骨组织工程技术是骨组织工程支架材料设计过程中的一部分,它为设计者提供了一个方便、高效的支架构

型设计和制造的数字化表现工具^[4-7]。计算机辅助骨组织工程技术能模拟表现个性化的骨缺损病灶部位,从而全方位表现替代支架的各个侧面及细节,可在空间的视点中对物体进行三维修改。同时通过计算机辅助制造系统,能使支架材料的设计得以成型制作。在骨组织工程支架材料的设计过程中,计算机辅助骨组织工程技术可以省却昂贵的模型制作与各种植入吻合试验,使设计的可行性得到保障,快速有效解决病人骨缺损部位的移植修复问题^[8]。

一般计算机辅助骨组织工程技术包含以下几个步骤(如图1所示):首先运用CT(或者MRI)对骨缺损部位进行断面分层扫描,采集和处理骨缺损部位的断层影像学资料,获取二维原始图像;然后通过计算机辅助三维重建和骨缺损部位一样的三维模型,并将这些数据传输到材料的快速成型制造系统进行整体成型加工,制造出和骨缺损匹配的具有修复功能的三维支架材料,来达到修复骨缺损和重建骨组织的目的^[9]。

2 数据采集和建模

计算机辅助建模主要分三个部分:非侵入性影像数据的获取,三维模型的重建和支架材料的解剖建模^[10]。采用生物材料替代组织修复骨缺损时,构建支架材料的外形轮廓必须与病灶部位的解剖结构完全匹配。计算机辅助建模一般有几个主要步骤:首先采用CT/MRI扫描三维重建,然后通过计算机辅助解剖建模精确提取病灶区域附近组织器官原型,根据人体左右对称的原理获取其病灶区域原始解剖形状,从而定制与病灶

作者简介:周茜(1986-),女,北京航空航天大学航空科学与技术国家实验室研究实习员,主要研究方向:机械工程,

E-mail:zhouqian@buaa.edu.cn

(收稿日期:2013-03-27 接受日期:2013-04-25)

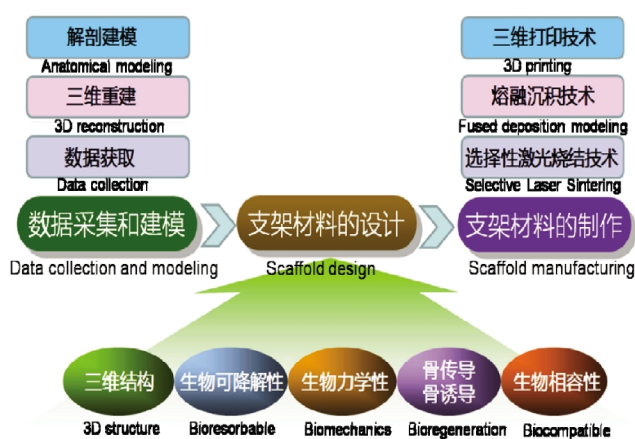


图1 计算机辅助骨组织工程支架材料的设计路线

Fig. 1 The route design of computer-aided bone tissue engineering scaffolds

部位一致的生物支架材料模具,进一步进行 CAD 设计。

2.1 CT/MRI 图像采集和三维重建

CT 是通过 X 射线对组织的剖面进行分层扫描,产生许多二维的层面影像,再将这些图像按合适的方式重新组合,获得组织的三维影像。在 CT 扫描中,不同的组织结构是由其密度的体素灰度值来进行区分的。MRI 是通过检测人体中氢原子核的自我磁气共鸣,使之影像化的技术。CT 对于密度具有明显差别的骨骼组织的识别非常有利,而在对于密度极为相似的软组织的识别性较差;而 MRI 不仅没有电离辐射的副作用,而且能显示软组织解剖的微细差别,但其图像分辨率较低^[11]。在实际应用中一般将 CT 与 MRI 联合使用,以弥补任何单一模态的缺陷,并且将两者的优点结合起来,使其在非均质性软组织显示和分辨率上都具有优势。

组织的三维重建过程一般包括:采用 CT/MRI 对组织进行扫描,通过对断面图像组织分割、区域增加而叠合出组织的三维解剖视图^[11]。这些三维重建图像或模型在产生过程中保留了所有原始图像体素特征,并且能够以不同亮度、透明度和反射率的方式加以显示,使其能在任何方向对其进行观察,从而给医师提供直观的图像。

2.2 计算机辅助下的数据转化与解剖建模

目前计算机辅助下的骨组织工程支架材料的建模研究方法主要分为三类,分别为医学计算机辅助设计界面法(Med-CAD)、STL 界面法和反求界面法^[12]。

1) MedCAD 界面法: MedCAD 界面在医学影像学 with CAD 设计软件之间起到一种桥梁作用,可以实现医学影像学系统与 CAD 系统之间的数据转换。它是将用于建模的 IGES(CAD)文件转换格式输入 CAD 中,然后再以 STL 格式从 CAD 输入到 MedCAD 系统中。这种方法可以和 Mimics 软件内的医学影像数据库建立直接界面,操作简便、迅速,但不能将骨的所有影像学信息输入到 CAD 系统中,只将其基本特征以圆柱、球面等几何形态的方式表现出来^[13]。

2) STL 界面法: 改方法能一种快速构建骨缺损部位模型,

而且耗时短。但其只能用于骨缺损部位的表面结构模型,不适合用于重建缺损部位复杂的结构,而且所构建的支架模型无法编辑^[14]。2009 年, Wu 等^[15]研究人员使用 CT/MRI 扫描技术,通过 STL 界面法辅助重建了患者颅骨缺损部位的几何模型,并通过计算机辅助快速制造技术制造了骨缺损的三维支架材料。

3) 反求界面法: 该方法是通过 CT/MRI 扫描数据进行三维重建,建立骨缺损部位的三维解剖模型;然后采用计算机辅助设计软件来设计三维支架内部的微孔模型,形成具有内部微孔连通结构和外部表面轮廓特征的仿生三维支架材料模型^[16]。反求法被认为是目前最好的建模方法。2010 年, Pandithevan 等^[17]对 CT/MRI 扫描数据进行三维重建,通过采用反求界面法构建了具有和骨缺损部位一致的股骨支架材料三维模型,并采用有限元分析了植入的支架材料的力学性能,结果表明通过反求界面法构建的支架模型完全满足正常股骨压力和应力。

3 骨组织工程支架材料的设计

骨组织工程是组织工程领域的一个重要分支,它是应用一定的三维组织支架,使得特定的细胞(成骨细胞等)按照设定好的支架材料上,在各种生长因子的作用下分化、增殖,最终成长为和骨缺损部位一样的骨结构,达到快速修复缺损骨组织的目的。目前在骨组织工程的研究中,寻找一种理想的支架材料一直以来都是研究的重点^[18,19]。众所周知,种子细胞的快速生长离不开支架材料所构建的三维空间。同时支架材料的连通结构还能帮助种子细胞获得生长所需要的必需营养物质。因此,三维组织工程支架材料的设计在一定程度上决定了种子细胞移植后能否与受体很好地适应并结合在一起,从而快速发挥其重建骨组织的作用^[18,19]。

虽然硬组织的替代材料种类丰富,但应用于骨组织工程的支架材料目前还处于广泛的筛选及试验阶段。骨组织工程中三维支架材料的设计,主要需要考虑促进新生细胞长入和细胞-组织界面的形成等重要因素。在骨组织工程中,理想的支架材料应具有以下条件(如图 1 所示):①骨传导性:材料能为新组织的生长提供通道或媒介的能力;②骨诱导性:材料能刺激新骨形成的能力;③良好的生物相容性:材料能促进种子细胞的粘附和增值分化;④良好的生物降解性;⑤足够的力学性能;⑥三维多孔结构,能为种子细胞的生长提供空间;⑦较易加工和消毒性能等^[20]。

4 骨组织工程支架材料的快速成型制造

快速成型技术是上世纪八十年代发展起来的一种先进制造技术。它基于离散/堆积原理,采用逐层叠加的成型方法。采用该技术可以加工内部结构十分复杂的制件。近年来,人们将快速成型技术引入到了骨组织工程学支架材料的制备中^[21-23]。快速成型技术是基于切层-堆积理论的一种新型加工理论。目前用于骨组织工程支架材料制造的主要快速成型的方法有以下三个:三维打印技术^[22]、熔融沉积技术^[23]和选择性激光烧结技术^[24]。

4.1 三维打印技术

三维打印技术出现在 20 世纪 90 年代的中期,这种技术最早由美国麻省理工学院的研究者研制成功,其原理是利用能够固化的材料分层叠加的方式实现快速成型的技术。而利用这种技术在制备骨组织工程支架时,一般通过打印机将储存于其中的具有骨修复功能的粉末材料和粘结剂依次“打印”出模型的分层结构,按照预定程序逐层打印,即可形成所需要的骨组织工程三维支架材料。打印材料的微观结构可以通过很多参数进行调节,例如改变粘结剂的流速,打印的速度及沉积位置等。由于三维打印技术不需要预先机械加工模具,而且对打印环境没有特殊要求就能制备出所需要的材料模型。这种技术大大的缩短了支架材料的研制和制造周期,极大的降低了制造成本^[2]。

三维打印技术可用于多种粉末材料为原料制造骨制造工程支架材料^[2],包括高分子聚合物,如聚己内酯/聚乙烯氧化物、聚左旋乳酸、超分子量聚乙烯/麦芽糊精;各种陶瓷,如 β -TCP、TCP/磷酸四钙、 α -TCP;各种复合化合物,如 β -TCP/生物玻璃、羟基磷灰石/淀粉、羟基磷灰石/麦芽糊精等。最近, Hennink 等^[2]采用三维打印技术制备出了具有很高孔隙率(70%)和孔连接结构的聚(苄氧基甲基乙交酯-共聚- ϵ -己内酯)支架材料。通过评估骨髓间充质干细胞在制备的支架材料上的增值分化性能,表明细胞在这种打印的支架材料上能明显增加其代谢活性。同时这种支架材料还能促进成骨细胞分化。Muller 等^[2]以羟基磷灰石和水溶性黏结剂为材料,采用三维打印技术制备了三种不同类型的圆柱状中空骨支架,支架直径为 3.9~4.2 mm,中心管直径为 0.70~0.87 mm,所有支架微孔含量达 70%,组织学分析结果发现细胞能较好地附着这种打印的支架上。

4.2 熔融沉积技术

熔融沉积技术是 20 世纪 80 年代发展起来的一种快速成型技术,它是将丝状的材料加热融化为半流动状态的材料,在计算机的控制下,通过三维喷头将融化的材料选择性的沉积到指定位置。材料快速冷却以后便形成所需模型的一个薄层。通过重复上述过程,层层叠加以后便成为所设计的三维支架模型^[2]。这种技术可以成型的材料种类多,而且制备的三维支架具有强度高、精度好等特点,使得其在材料快速成型制造中具有广泛的应用。

在熔融沉积技术工艺制备支架材料的过程中,影响支架材料精度主要因素有:CAD 的离散化过程、喷丝材料的性能、喷涂过程中喷丝宽度误差以及重要工艺参数的优化、匹配等。2012 年 Seppala^[27]等通过采用熔融沉积技术工艺制备出了多种复合支架材料,并且通过改变沉积工艺制备出了具有不同微观形貌,不同力学性能的支架材料。Cool 等^[28]利用 F 熔融沉积技术成型 PCL-磷酸三钙/胶原支架,负载 rhBMP-2 修复大鼠颅骨缺损,结果显示制备出的支架材料的骨愈合性能较好,而且成骨蛋白、I 型胶原和骨钙素的表达均有明显增加。

4.3 选择性激光烧结技术

选择性激光烧结技术是采用 CO₂ 激光器作能源,将粉末材料(金属粉末或非金属粉末)烧结后按照 CAD/CAM 预设的程序层层堆积成型^[29]。首先在工作台上均匀铺上一层很薄(100~200 μ m)的粉末,激光束在计算机控制下按照支架分层轮廓有选择的进行烧结,一层完成后再进行下一层烧结,如此循环至堆积到所需的支架高度。

在成型的工艺过程中,未烧结的粉末本身作为实体的支撑物,待支架成型后再移除未烧结的粉末,材料的利用率高,而且可以形成多种形貌的实体模型。2010 年, Wang 等^[29]通过采用选择性激光烧结技术制备出了多种有机/无机复合材料,并通过控制烧结参数调控出了具有多种不同显微形貌的高孔隙率支架材料,而且制备的支架材料能够显著的提高细胞的增值速率和碱性磷酸酶的活性。随后,该课题组^[30]将聚羟基丁酸戊酯微球和 CaP/PHBV 微球作为骨支架粉末,利用选择性激光烧结技术成型骨组织工程支架材料,结果表明选择性激光烧结技术制备的组织工程支架材料具有高质量、复杂孔隙和复杂形状等优点。

5 展望

虽然目前计算机辅助骨组织工程技术依然存在着很多局限性,但对于设计和制造复杂的骨组织工程支架,提高其功能性具有突出的意义。由于这种技术在个性化支架材料的设计制造上的独特优势,以及随着支架建模准确性的提高和制造成型技术的不断改进,计算机辅助骨组织工程技术必将成为未来制备骨组织工程支架材料最有效的手段,在骨修复领域发挥更加重要的作用。

未来计算机辅助骨组织工程支架技术的发展主要包括以下三个方面:①个性化支架材料的快速定制:由于个体之间的差异性,未来计算机辅助骨组织工程支架技术在个性化的组织构造上建立更加快速精准的方法,为病人快速提供吻合完美,价格低廉的可植入的支架材料;②材料的多样化:未来计算机辅助骨组织工程支架技术需要研究和探索复合材料来提供更为理想的支架,使其与正常骨组织具有相似的物理、化学和生物学功能;③替代支架材料和人体组织的交互作用:未来计算机辅助骨组织工程支架技术需要考虑各种细胞以及生长因子的作用,直接成型出含有各种关键生长因子、细胞的支架材料,使得其具有良好的组织/细胞界面,使得病灶部位得以快速修复。总之,随着计算机技术和材料成型工艺的发展进步,相信在不久的将来一定能快速精确制备出个性化的理想支架材料。

参考文献(References)

- [1] Boccacini AR, Kneser U, Arkudas A. Scaffolds for vascularized bone regeneration: advances and challenges [J]. Expert review of medical devices, 2012, 9(5): 457-460
- [2] Igwe J, Amini A, Mikael P, et al. Nanostructured scaffolds for bone tissue engineering. In: Active Implants and Scaffolds for Tissue Regeneration[M]. Springer, 2011: 169-192
- [3] Guda T, Oh S, Appleford MR, et al. Bilayer hydroxyapatite scaffolds for maxillofacial bone tissue engineering [J]. The International

- journal of oral & maxillofacial implants, 2012, 27(2): 288
- [4] Laurent CP, Durville D, Rahouadj R, et al. Computer-Aided Tissue Engineering of the Anterior Cruciate Ligament [J]. Journal of Biomechanics, 2012, 45: S666
 - [5] Ramin E, Harris RA. Advanced computer-aided design for bone tissue-engineering scaffolds [J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 2009, 223(3): 289-301
 - [6] Yoo D-J. Computer-aided porous scaffold design for tissue engineering using triply periodic minimal surfaces [J]. International Journal of Precision Engineering and Manufacturing, 2011, 12(1): 61-71
 - [7] Kang H-W, Park JH, Kang T-Y, et al. Unit cell-based computer-aided manufacturing system for tissue engineering [J]. Biofabrication, 2012, 4(1): 015005
 - [8] Sohmura T, Kusumoto N, Otani T, et al. CAD/CAM fabrication and clinical application of surgical template and bone model in oral implant surgery[J]. Clinical oral implants research, 2009, 20(1): 87-93
 - [9] Tarawneh A, Wettergreen M, Liebschner M. Computer-aided tissue engineering: benefiting from the control over scaffold micro-architecture [J]. Methods in molecular biology (Clifton, NJ), 2012, 868: 1-25
 - [10] Lacroix D, Planell JA, Prendergast PJ. Computer-aided design and finite-element modelling of biomaterial scaffolds for bone tissue engineering [J]. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2009, 367(1895): 1993-2009
 - [11] Patel C, Sahdev A, Reznick R. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy [J]. Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society, 2011, 11: 123
 - [12] Wang H, Rong YK, Li H, Shaun P. Computer aided fixture design: Recent research and trends [J]. Computer-Aided Design, 2010, 42(12): 1085-1094
 - [13] Chen YH, Cadman J, Zhou SW, et al. Computer-aided Design and Fabrication of Bio-mimetic Materials and Scaffold Micro-structures [J]. Advanced Materials Research, 2011, 213: 628-632
 - [14] Lee K-S, Kim S-H. Non-uniform deformation of an STL model satisfying error criteria[J]. Computer-Aided Design, 2010, 42(3): 238-247
 - [15] Wu W, Zhang Y, Li H, et al. Fabrication of repairing skull bone defects based on the rapid prototyping [J]. Journal of Bioactive and Compatible Polymers, 2009, 24(1 suppl): 125-136
 - [16] Zhou L-b, Shang H-t, He L-s, et al. Accurate reconstruction of discontinuous mandible using a reverse engineering/computer-aided design/rapid prototyping technique: a preliminary clinical study [J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010, 68(9): 2115-2121
 - [17] Pandithavan P, Kumar GS. Finite element analysis of a personalized femoral scaffold with designed microarchitecture [J]. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine, 2010, 224(7): 877-889
 - [18] Holzwarth JM, Ma PX. Biomimetic nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering[J]. Biomaterials, 2011, 32(36): 9622-9629
 - [19] Wang Q, Wang Q, Wan C. Preparation and evaluation of a biomimetic scaffold with porosity gradients in vitro [J]. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 2012, 84(1): 9-16
 - [20] Wang Q, Wang J, Zhang X, et al. Degradation kinetics of calcium polyphosphate bioceramic: an experimental and theoretical study [J]. Mater Res, 2009, 12: 495-501
 - [21] Billiet T, Vandenhaute M, Schelfhout J, et al. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering [J]. Biomaterials, 2012, 33: 6020-6041
 - [22] Butscher A, Böhner M, Hofmann S, et al. Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing [J]. Acta biomaterialia, 2011, 7(3): 907-920
 - [23] Drummer D, Cifuentes-Cuéllar S, Rietzel D. Suitability of PLA/TCP for fused deposition modeling [J]. Rapid Prototyping Journal, 2012, 18(6): 500-507
 - [24] Mazzoli A. Selective laser sintering in biomedical engineering [J]. Medical & biological engineering & computing, 2013, 51(3): 245-256
 - [25] Seyednejad H, Gawlitta D, Dhert WJ, et al. Preparation and characterization of a three-dimensional printed scaffold based on a functionalized polyester for bone tissue engineering applications [J]. Acta biomaterialia, 2011, 7(5): 1999-2006
 - [26] Fierz FC, Beckmann F, Huser M, et al. The morphology of anisotropic 3D-printed hydroxyapatite scaffolds [J]. Biomaterials, 2008, 29(28): 3799-3806
 - [27] Korpela J, Kokkari A, Korhonen H, et al. Biodegradable and bioactive porous scaffold structures prepared using fused deposition modeling [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2012, 00B: 000-000 DOI: 10.1002/jbm.b.32863
 - [28] Sawyer A, Song S, Susanto E, et al. The stimulation of healing within a rat calvarial defect by mPCL TCP/collagen scaffolds loaded with rhBMP-2[J]. Biomaterials, 2009, 30(13): 2479-2488
 - [29] Duan B, Wang M, Zhou WY, et al. Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering [J]. Acta biomaterialia, 2010, 6(12): 4495-4505
 - [30] Duan B, Cheung WL, Wang M. Optimized fabrication of CaP/PH BV nanocomposite scaffolds via selective laser sintering for bone tissue engineering[J]. Biofabrication, 2011, 3(1): 015001