

基于机器学习的骨科生物材料设计与优化

刘禹, 霍娅娅, 龚丞, 梁婷, 李斌

(苏州大学苏州医学院骨科研究所/苏州大学附属第一医院医学3D打印中心, 江苏 苏州 215006)

摘要:随着人工智能的发展,机器学习在骨科生物材料领域的应用日益增多,具有极大潜力。本文首先介绍机器学习的基本类型、针对不同目标场景的算法选取及其评价指标;其次分析不同骨科生物材料在设计过程中的关键化学和物理参数,及其相应的机器学习训练数据集;随后详细探讨机器学习在金属生物材料、生物陶瓷材料、高分子生物材料以及生物3D打印新材料中的具体应用,通过案例展示机器学习在预测材料性能、优化制造工艺、研究生物相容性等方面的优势。骨科生物材料正在向多学科交叉融合以及智能化方向发展,机器学习作为这一发展趋势中的关键技术,将更加高效地推动材料开发及临床应用。最后,本文分析当前阻碍机器学习进一步应用在临床中的瓶颈问题,并展望机器学习在骨科生物材料优化设计领域的广阔前景。总之,机器学习为骨科生物材料的设计和 optimization 提供新的思路和方法。

关键词:机器学习;骨科生物材料;材料设计;性能优化;智能材料

中图分类号:R318.08;TP18

文献标志码:A

Design and optimization of orthopedic biomaterials based on machine learning

LIU Yu, HUO Yaya, GONG Cheng, LIANG Ting, LI Bin

(Orthopedic Institute, Suzhou Medical College, Soochow University/Medical 3D Printing Center, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China)

Abstract: With the development of artificial intelligence, the application of machine learning in the field of orthopedic biomaterials is also increasing, which has great potential. This paper first introduced the basic types of machine learning, algorithm selection for different target scenarios and its evaluation index. Secondly, the key chemical and physical parameters in the design process of different orthopedic biomaterials, and the training data set of machine learning were analyzed. Then, the specific applications of machine learning in metal biological materials, bioceramics implant materials, polymer biological materials and new materials for bioprinting were discussed in detail, and the advantages of machine learning in predicting material properties, optimizing manufacturing processes, and studying biocompatibility were demonstrated through cases. Orthopedic biomaterials are developing in the direction of multidisciplinary integration and intelligence, and machine learning, as a key technology in this development trend, will more efficiently promote material development and clinical application. Finally, this paper analyzed the crucial impediments that hinder the further application of machine learning in clinical research, and looked forward to the broad prospect of machine learning in the field of orthopedic biomaterials optimization design. In conclusion, machine learning provides new ideas and methods for the design and optimization of orthopedic biomaterials.

Key words: Machine learning; Orthopedic biomaterials; Material design; Performance optimization; Smart materials

机器学习是人工智能的子领域,能够识别数据特征并准确预测结果^[1]。相较于传统的统计分析

建模方法,机器学习算法能够在缺乏规则指导的情况下,提取多组复杂数据中的特征,拟合成一定的结

构关系,实现数据驱动模型。因此,在处理高通量、高维度的数据时,采用机器学习训练的模型通常效果更佳,而骨科生物材料的设计与优化就需要综合考虑多方面关键参数。骨科生物材料不仅要求具备较高的成骨活性、实现骨传导和骨诱导,还需要与人体骨组织在成份和结构上适配,并具有较高的力学可靠性。机器学习能够从大量实验数据中拟合生物材料的微观结构(如晶格结构、分子组成、链段排布等)与其宏观性能(如力学性能、热学性能、生物相容性等)之间的复杂关系,使得模型能够有效地预测材料性质与化学成分^[2],从而指导新材料的设计。此外,生物材料由于其明确定义的输入和输出

参数,也为机器学习模型提供了一个理想的测试平台,反过来促进机器学习算法的优化。建立一个机器学习模型主要包括以下流程:①准备训练数据集,即收集并整理多组带有输入-输出的关系标签的数据;②根据具体目标选择合适的算法;③训练模型,通过调整超参数,使训练过程中的损失函数最小化,从而减少预测误差;④模型评估,使用新的数据集评估模型,根据评估结果对模型进行调优,以提高其性能。总之,机器学习在加速骨科生物材料的设计与优化方面潜力巨大。机器学习在骨科材料设计与优化流程如图1。

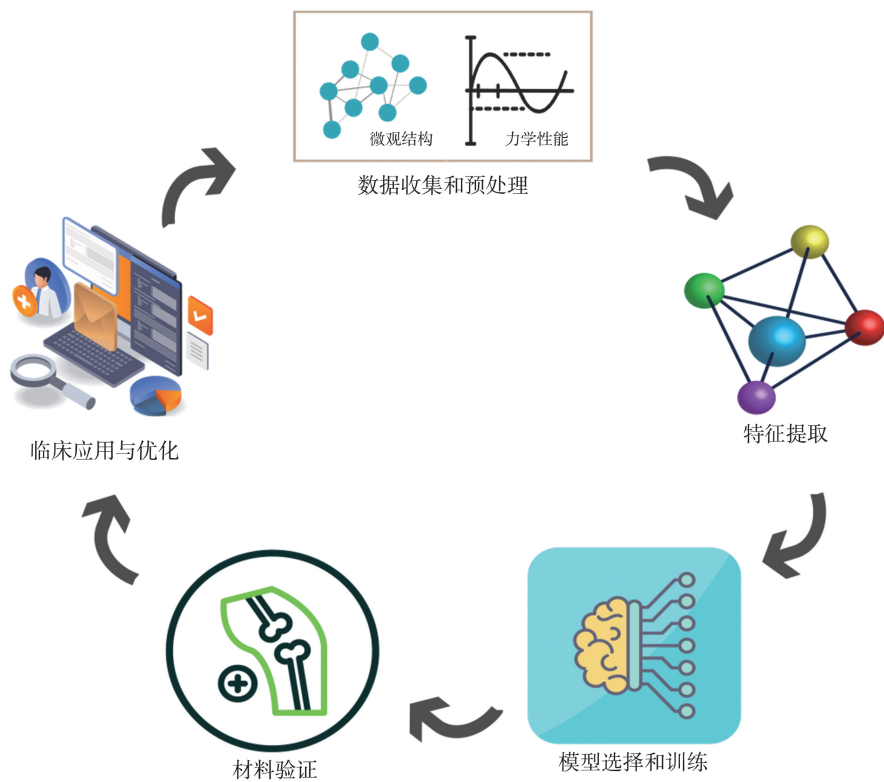


图1 机器学习驱动的骨科材料设计与优化流程

Figure 1 Machine learning-driven process for orthopedic material design and optimization

1 机器学习类型与算法选择

机器学习可以快速识别大量数据,适合处理生物材料优化设计中复杂参数,在发现新材料、加速新材料成熟方面极具潜力^[3]。机器学习在生物材料开发中的应用主要体现在以下几个方面:①材料初始筛选;②微观结构设计;③制造工艺的优化;④生物相容性研究。骨科生物材料的设计优化往往涉及其中多个目标^[4],因此,针对不同的任务目标场景,需要选择不同的机器学习类型与算法。

1.1 机器学习的类型

机器学习算法可以分为监督学习、无监督学习、

强化学习等多种类型。监督学习是利用一组已知输入-输出对应关系(即标签)的数据^[5],算法根据标签提取数据的对应特征,从而将复杂的高维度问题转化为求最小“损失函数”的数学问题^[6],进而构建最优的数学模型,能够对新输入数据进行正确的预测或分类。与监督学习不同,无监督学习处理的数据则没有明确标签,其目标是在相对盲目的环境中以最佳方式捕获内部关系和组织,从而提取和汇总数据内容。强化学习则是通过“试错-反馈法”训练模型的另一类机器学习范式。目前,生物材料进行设计与优化主要采用监督学习。

1.2 机器学习算法的选择与评价

监督学习常见的算法包括决策树、随机森林、逻

辑回归、线性判别分析、支持向量机和神经网络。根据输出目标的不同,监督学习可以分为回归和分类问题。回归问题是指根据输入数据的特征预测一个连续的目标值。在回归问题中,目标变量(即要预测的值)是连续的,可以取任意实数,例如对于骨科生物材料的力学性能、疲劳寿命、降解速率等输出目标,通过不同工艺参数的实验结果预测特定参数的最优解^[7];而在分类问题中,目标变量是离散的,通常表示为类别标签,例如在骨科生物材料的设计中预测材料是否具备生物相容性,判断不同微观结构产生的缺陷类型、预测打印材料的配方等。对于简单的回归问题一般采用线性回归或多项式回归;二分类问题则适用于逻辑回归;支持向量机可用于分类和回归问题,特别适用于处理小样本、高维度的非线性数据;决策树通过树形结构进行判断,适用于大量数据的分类和回归问题;随机森林集成多棵决策树提升预测精度和稳定性,有效抑制过拟合;神经网络通过多层神经元对特征深度抽象,端到端解决复杂模式识别,但依赖高性能计算资源。回归问题的评估指标主要包括均方误差、均方根误差、平均绝对误差、决定系数等;

表1 常用的机器学习算法

Table 1 Common machine learning algorithms

| 机器学习方法 | 描述 | 优点 | 缺点 |
|--------|-------------------------|-------------------|----------------|
| 决策树 | 使用树形结构进行决策 | 易于解释,适合小型数据集 | 容易过拟合,难以处理噪声数据 |
| 随机森林 | 由多棵决策树组成 | 鲁棒性强,适合处理大量特征和数据集 | 训练时间较长,易受参数影响 |
| 逻辑回归 | 用于二分类问题,预测事件发生的概率 | 高效且适合线性可分问题 | 对非线性数据表现较差 |
| 线性判别分析 | 通过最大化类间方差与类内方差比率,实现数据分类 | 适合统计学任务,适用于多类别分类 | 需要满足线性假设 |
| 支持向量机 | 通过找到分类边界的最大间隔(超平面)实现分类 | 适合高维数据,性能稳定 | 处理大型数据效果不佳 |
| 神经网络 | 通过多层非线性结构进行模型训练,自适应性强 | 适合处理复杂非线性问题 | 训练时间长,需要大量数据支持 |

2 骨科生物材料设计的关键参数

在设计高性能骨科生物材料时,需要系统调控多尺度理化参数以实现生物学功能与力学性能的动态适配。化学层面的设计通常是通过加入化学基团来获得特定的材料特性。例如带电基团可以使材料具有 pH 响应性^[12-13];几丁质可以使材料具有抗菌效果;双膦酸盐可以结合基团改善骨和其他羟基磷灰石表面的结合能力^[14];细胞-基质相互作用配体可以诱导干细胞增殖和定向分化^[15]等。

分类问题主要通过准确率、召回率、F1 分数、混淆矩阵等指标进行评价。

聚类和降维问题可以采用无监督学习^[1]。聚类是根据数据对象在一组共享特征(通常有数千个)上的相似性将它们划分为组。降维则力求在低维空间(通常是二维空间)中以最小的信息损失找到复杂多维数据对象的简化表示。监督学习和无监督学习可以结合互相的优势,提高数据的利用效率以及扩大应用场景^[8],这种新兴的混合方法被称为半监督学习^[9]。以上方法在大量生物材料数据的初始筛选中也具有一定的运用场景。

在机器学习类型与算法选择上,监督学习主要应用于骨科术前诊断和预后,如预测材料的力学性能、生物相容性等关键指标^[10]。与监督学习相反,无监督学习的训练数据是完全没有标记的,由算法自主挖掘数据间的隐藏关系并“学习”其模式,可用于发现潜在的骨科疾病规律并提前预测风险。半监督学习的训练数据中只有部分是有标注的,算法通过在标记样本上训练,进而完成预测,半监督学习多用于骨科图像分析和疾病诊断^[11]。常用的机器学习算法见表 1。

物理层面的设计需要关注那些对细胞相互作用产生关键影响的物理参数。例如植入微颗粒的大小与纤维化程度显著相关^[16];植入物的形状会影响暴露的表面积和药物释放特性,表面拓扑结构和图案也可以直接影响细胞和细胞外囊泡选择性富集^[17];模拟细胞外基质的材料不仅提供生化信号,也会提供调节细胞行为的力学信号^[18],例如弹性模量会对细胞分化产生影响^[19]。

骨科生物材料如金属、陶瓷材料还需关注耐磨性、生物相容性、生物活性、表面特性和力学性能,这些参数对确保植入物的功效、安全性和耐用性至关

重要^[20-21]。而在高分子材料中,除关注上述参数外,如果水凝胶作为骨植入物,还需关注生物可降解性、药物释放能力和成像兼容性^[22];在研究可降解骨水泥材料时,材料的抗菌性能、骨整合能力和血管生成能力也是需要考虑的方面^[23]。疲劳损伤是影响材料发挥功能的主要原因之一^[24],疲劳强度或疲劳寿命的精确设计是骨科领域亟待解决的问题。准确预测材料的疲劳性能对材料的安全使用具有重要的意义。但是,由于影响疲劳行为因素的复杂性和对疲劳破坏机制尚不明确,很难将各种因素对疲劳性能的影响很好地联系起来。

在人体环境中,还需要考虑其他的复杂因素^[25]。例如,虽然纳米颗粒通常通过体外细胞试验筛选细胞内化,但要在体内发挥作用,还需要跨越肾过滤等许多其他生理障碍^[26]。对于水凝胶材料,随

着时间的推移会形成纤维化涂层而导致植入失败,可通过整合多种抗污染、抗纤维化的海藻酸盐化学变体材料来解决^[27]。人体环境也可以改变材料的功能,例如植入后随着时间的降解也会对材料性能产生负面影响^[28]。

机器学习在骨科生物材料设计与优化方面,与其他生物材料领域相比,既有共性也有其独特之处。共性在于,机器学习可以通过分析和学习大量数据,帮助研究者更高效地设计和优化材料,如抗菌性能,生物相容性等。而在骨科生物材料设计与优化方面,机器学习则更侧重于模拟自然骨的三维多级结构、骨创伤自愈过程,以及实现生物活性物质的多级装载和多级控制释放等方面,以满足骨科特定的临床需求。常用骨科生物材料的关键参数见表2。

表2 骨科生物材料的关键参数
Table 2 Key parameters of biomaterials

| 材料类型 | 材料名称 | 关键参数 | 优势 |
|------|----------|--|--------------------|
| 金属材料 | 不锈钢 | 力学性能、耐腐蚀性能、生物相容性 ^[29] | 力学性能突出,适用于高负载要求的场景 |
| | 钛及合金 | 力学性能、密度、熔点、导热系数、耐腐蚀性、生物相容性 ^[29] | |
| 无机材料 | 生物陶瓷 | 生物相容性、表面活性、降解性、力学性能 ^[21] | 化学稳定性高,适合表面改性 |
| | 羟基磷灰石 | 粒径、晶体结构、生物相容性、孔隙率、降解性、成骨特性 ^[30] | |
| 有机材料 | 聚甲基丙烯酸甲酯 | 抗菌性、密度、疲劳特性 ^[31] | 适合药物递送和组织工程应用 |
| | 壳聚糖 | 脱乙酰度、分子量、溶解性、生物相容性 ^[32] | |
| | 胶原蛋白 | 纯度、形貌、分子量、孔隙率、交联方式 ^[33] | |
| | 水凝胶 | 微观形貌、溶胀性、降解性、交联方式 ^[22] | |

3 机器学习在骨科生物材料中的应用

3.1 金属生物材料

金属材料因其高强度高刚性、良好的生物相容性、长期稳定性和可调性等优势,在关节置换,牙科植入物和骨科固定领域等有着广泛的应用^[34]。机器学习方法在金属基复合材料的设计、合成和表征方面展现出广泛应用前景,能建立前向和反向模型,预测材料的多种性能,并用于微观结构分析和过程优化,有助于缩短设计、合成、制造和推广新材料的时间并降低成本^[35]。

生物材料的耐腐蚀性影响其功能和耐久性,是控制生物相容性的主要因素。除生物可降解金属外,金属生物材料的基本范式一直是“越耐腐蚀,生物相容性越强”^[36]。通过机器学习可以在生物材料的抗腐蚀性能方面提高研究效率与精度,此外,通过

表面功能化(如涂层、合金元素掺杂及机械处理)可同步提升耐腐蚀性、耐磨性及生物功能性,为高性能植入物开发提供关键支撑^[37]。Tepla等^[38]通过监督学习方法实现了医疗领域中合金植入物的生物相容性选择,其模拟结果表明该方法具有较高的准确性,对合金植入物生物相容性的预测总体准确率达97%。Cao等^[39]研究了7XXX系列铝合金的抗应力腐蚀开裂(stress corrosion cracking, SCC)性能,发现采用高效全局优化(efficient global optimization, EGO)策略设计的铝合金,在单时效和双时效处理下均表现出较低的SCC敏感性,双时效处理下几乎未发生SCC。Pourrahimi等^[40]利用分类机器学习技术,专门对不锈钢在乳酸环境中的腐蚀行为进行预测,设计和实施程序示意图见图2。在研究中,他们应用了决策树、随机森林和支持向量机算法进行分类,其中决策树分类器在训练和测试中的准确率分别达到了97.5%和92.5%。

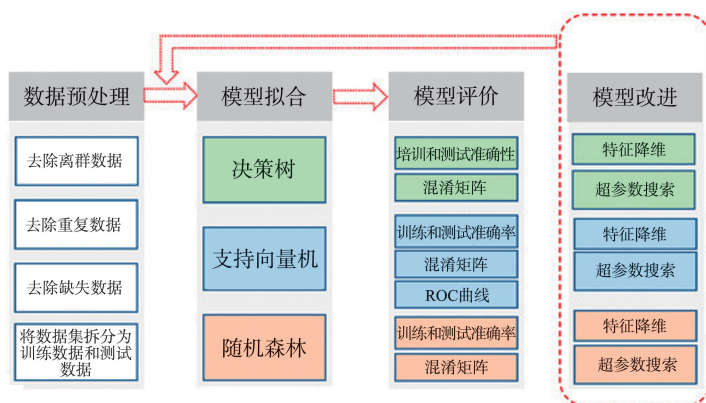


图2 对腐蚀行为进行分类和预测的设计和实施工序示意图^[40]。Copyright 2023, MDPI
Figure 2 Diagram illustrating the designed and implemented procedures for classifying and predicting corrosion behavior^[40]. Copyright 2023, MDPI

Bao 等^[41]采用机器学习方法,探究缺陷位置、大小和形态对选择性激光熔化 Ti-6Al-4V 合金疲劳寿命的影响。通过结合高周疲劳试验后的分析和同步加速器 X 射线断层扫描技术,提取了关键缺陷的特征,通过支持向量机进行训练。为加速优化过程,采用带交叉验证的网格搜索方法来拟合模型参数。结果表明,预测疲劳寿命与实验疲劳寿命之间的 $R^2=0.99$ 。Barbosa 等^[42]通过实验数据和人工神经网络模型 (artificial neural network, ANN),生成 P355NL1 钢在不同应力 R 比下的疲劳寿命预测数据,利用 Stüssi 模型(一种用于表示金属材料从低周疲劳到高周疲劳的 S-N 曲线的全范围疲劳模型)确定疲劳强度极限,并估算疲劳强度降低因子,证明 ANN-常寿命图和混合 ANN-Stüssi 模型在疲劳强度评估中的有效性和可靠性。

Zou 等^[43]利用机器学习发现新型低模量 β 钛合金,并通过支持向量机算法探究钛基合金的组成-结构-性能关系。预测的 β 单相 Ti-7443 合金与 F2066 相比,在杨氏模量、屈服强度和延伸性方面表现更优,且 Mo 含量较低。Yang 等^[44]开发了一种集成机器学习模型,用于在 Ti-Mo-Nb-Zr-Sn-Ta 系统中寻找具有低杨氏模量 (E) 的体心立方 (body-centered-cubic, BCC) β -Ti 合金。该模型以钼当量和元素间相互作用为特征,采用梯度提升回归树和遗传算法处理优化问题,实现了合金性能预测与成分优化。实验证明,模型预测的新 β -Ti 合金,无论是最低模量 ($E = 48$ GPa) 还是特定模量 ($E = 55$ 和 60 GPa),都与实验结果测量值精准匹配。Marimuthu 等^[45]利用双平面-球形压痕技术与机器学习结合,通过使用 SM45C 和 SS304 钢材进行模型验证,证明该方法可有效评估粗糙金属表面力学性能。

镁合金因生物相容性、可控腐蚀速率及与天

然骨相似的刚度和密度,成为生物植入物的优选。但其较低的力学强度限制了其临床应用。传统方法在优化性能时通常耗时且成本高昂,因此引入人工智能技术以简化设计过程,提高效率并降低开发成本。Valipoorsalimi 等^[46]开发的机器学习模型以 91% 的 R^2 精度预测镁合金屈服强度。模型作为遗传算法适应度函数,优化出两种高强度合金,屈服强度分别为 108 MPa 和 113 MPa,同时显著改善了镁合金的降解速率及力学性能,使其更适用于可降解植入物。最后,对镁合金进行了微观结构检测和力学性能测试,验证了机器学习在镁合金设计应用的可行性。

3.2 陶瓷生物材料

生物陶瓷作为骨替代材料的关键类别,根据生物活性差异可分为生物惰性陶瓷(如氧化锆、氮化物基)和生物活性陶瓷(磷酸钙基、生物活性玻璃)^[47]。生物陶瓷材料具有高强度,高耐磨性和良好的化学稳定性,但存在脆性断裂风险^[48]。历经 60 年发展,生物惰性陶瓷医学应用成果显著,氧化锆增韧陶瓷尤以骨科及牙科修复革新成研究热点^[49]。生物活性陶瓷具备更好生物相容性,能与生物体组织发生化学反应,促进骨再生和修复,且无毒、无刺激。其应用领域广泛,包括骨移植和修复、作为支架材料用于组织工程和再生医学、制备药物缓释系统、作为涂层材料提高生物相容性和活性^[50-51]。

Behbahani 等^[52]研究了机器学习在氧化铝陶瓷激光加工中的应用,发现神经网络能准确预测激光参数对通道尺寸的影响,在激光加工的各个预测参数中,均展现了最高的准确性 ($R^2 > 90\%$),见图 3。通过实验验证,神经网络表现出优越的性能和可靠性,结合生成对抗网络 (generative adversarial networks, GANs) 生成激光参数组合,能够进一步提高加工效率和质量。

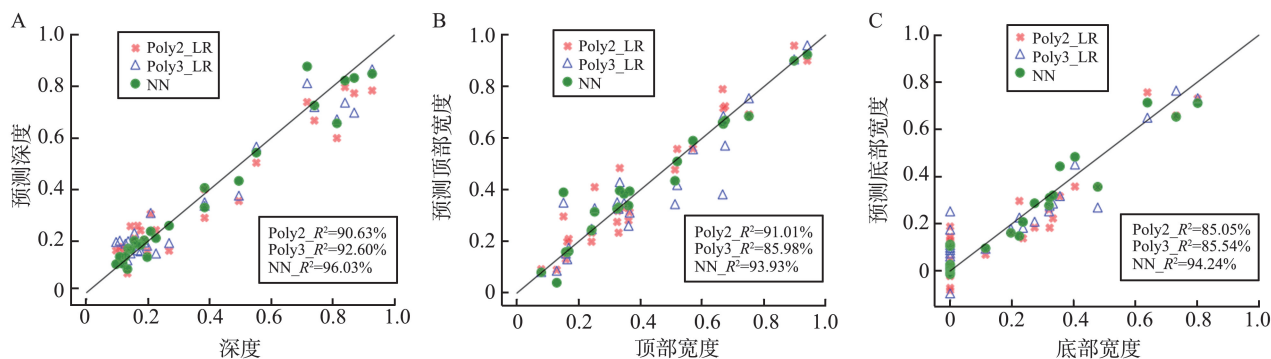


图3 采用二次和三次多项式回归模型以及神经网络对氧化铝陶瓷激光加工中不同通道参数深度(A)、顶部宽度(B)和底部宽度(C)的测量值和预测值进行比较,对角线表示完美预测的界限^[52]。Copyright 2022, Phys Scr

Figure 3 Comparison of the measured and predicted values for the channel depth (A), top width (B), and bottom width (C) with the 2nd and 3rd order polynomial regression models and neural network. The diagonal line is the limit of perfect prediction^[52]. Copyright 2022, Phys Scr

Arif 等^[53]研究了氧化锆在增强铝基复合材料中的作用。通过添加不同浓度的纳米氧化锆(质量百分比分别为0%、3%、6%和9%),并采用统计方法和神经网络技术,分析了氧化锆对复合材料摩擦学性能的影响。结果表明,氧化锆的增强效果显著,对磨损损失的贡献率为10.35%。此外,神经网络模型的验证结果显示实验数据与预测结果高度吻合,证明了该模型能够有效预测含氧化锆复合材料的磨损行为。氧化铝质量百分比和孔隙率对生物陶瓷的生物相容性至关重要,Gopinath 等^[54]为制备高质量的 $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiC}$ 陶瓷材料,将碳化硅作为输入参数,氧化铝质量百分比和孔隙率作为输出参数,采用了高斯过程回归(Gaussian process regression, GPR)和最小最大概率机回归(minimax probability machine regression, MPMR)两个机器学习模型进行预测,其中GPR的预测表现更胜一筹。Boone 等^[55]通过机器学习生成新的多肽,测试得出VL-13的新型多肽对陶瓷骨科植入物植入后的关键病原体具有选择性抑制作用。

机器学习在生物陶瓷领域展现出显著优势,包括高精度预测材料性能、有效分析与挖掘复杂数据、加速材料研发周期、实现个性化设计与定制、优化加工参数、预测加工结果等,这些优点共同推动了生物陶瓷材料的创新与发展。

3.3 高分子生物材料

高分子材料的应用广泛,涵盖脊柱植入物、关节置换、创伤修复、牙科植入物和运动医学等领域。高分子生物材料,如聚醚醚酮(polyetheretherketone, PEEK)、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)和聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)

等,在骨科领域具有诸多优势。①具有优异的生物相容性和X射线透明性,便于术后监控;②这些材料的力学性能优异,弹性模量接近人体骨骼,减少了应力遮蔽效应;③耐腐蚀性和化学稳定性使其适合长期植入;④高分子材料轻量化,减轻了患者的负担,提高了舒适度。与传统材料相比,骨科高分子生物材料在提高植入物使用寿命和患者生活质量方面表现突出^[56-58]。高分子材料同时也可以与传统金属材料相结合,如在金属固定螺钉表面附着一层功能化薄层生物可降解聚合材料,可增强在愈合过程中的细胞黏附^[59]。

机器学习同样可以在材料加工前对参数进行预测。比如使用ANN和自适应神经模糊推理系统(adaptive-neural fuzzy inference system, ANFIS)来预测无增强PEEK和增强PEEK(含30%体积分数的碳纤维和玻璃纤维)的切削力。以切削速度、进给速度、材料类型和切削工具为输入参数,切削力为输出参数,实验结果表明,ANFIS模型的 R^2 和平均绝对百分比误差均优于ANN^[60]。

水凝胶因其高保水性和生物相容性在药物递送、组织工程和细胞封装等生物医学领域有重要应用。其中,肽基水凝胶因其易合成、可修饰、生物降解性及高相容性受到广泛关注。然而,目前对肽基水凝胶的分子结构与其自组装行为之间的关系了解有限,限制了新型水凝胶的设计与开发。Li 等^[61]设计了一种高效开发基于二肽的自组装水凝胶的策略。采用组合化学和机器学习相结合的方法来设计和优化基于二肽的自组装水凝胶。通过构建包含多样化结构的化学库,利用Ugi四组分反应合成了超过2000种化合

物,并通过透射电子显微镜表征其微观结构。通过量子化学和分子描述符提取关键特征,采用梯度提升等机器学习算法预测水凝胶的成胶能力及流变性能,同时结合数据重采样技术优化模型表现,预测精度达到62%。最终,所开发的水凝胶表现出良好的力学性能和生物相容性,适用于细胞培养、药物递送和组织工程等生物医学领域。

在生物高分子材料的开发中,传统理论模型虽然较为成熟,但在特定条件下预测能力有限,而机器学习则可以高效地处理大量数据,来预测材料的最佳性能。Moumen等^[62]利用监督学习的方法,对聚丙烯和增强胶质纤维的力学性能进行了预测,模型预测结果与实验结果接近,相关系数 R 值接近1。Shokrollahi等^[63]将有限元分析与机器学习相结合来预测生物玻璃(bioactive glass, BG)-胶原(collagen, COL)复合水凝胶的力学性能。基于扫描电子显微镜对BG-COL复合水凝胶的实验观察,创建了2000张随机分布的BG粒子的微观结构图像,通过有限元拉伸测试模拟计算杨氏模量和泊松比。将微观结构图像和有限元数值分析结果用于训练卷积神经网络回归模型,结果表明模型能够有效地预测复合水凝胶的力学性能,杨氏模量和泊松比的 R^2 分别为95%和83%。

3.4 生物3D打印新材料

3D打印技术通过逐层增材制造突破传统减材工艺局限,为精准骨修复提供革新方案。传统的骨组织工程支架基于切削剪裁工艺,虽然有工艺成熟,自动化高效和规模化生产的优势,但个性化定制成本高、制造速度较慢、无法满足复杂骨组织结构需求等局限^[64]。3D打印技术可以实现个性化快速定制、多尺度复杂结构精密成形及力学-生物多功能融合协同,具体表现为:可通过患者医学图像,一人一体定制^[65-67];可调整堆积工艺实现骨组织工程支架结构和材料的多样性,从而调控力学性能、生物相容性,实现药物或生物分子的控释功能,进而影响骨组织再生能力^[68-69]。在骨组织工程领域,结合不同的制造方法可能效果更佳。

机器学习在3D生物打印中发挥了重要作用,如图4,通过优化打印过程、材料特性和生物构建设体性能,显著提升了打印质量和细胞表现。传统机器学习方法(如支持向量机和随机森林)在参数优化和材料性能预测方面表现优异,而深度学习因其处理复杂图像数据的能力,广泛用于图像分割和细胞行为分析。机器学习不仅能够实时监测打印过程,还能优化纤维直径、喷嘴温度等关键参数,并探索细胞与微环境的相互作用,为生物打印技术在组织工程和药物筛选领域的进一步发展奠定了坚实基础^[70]。

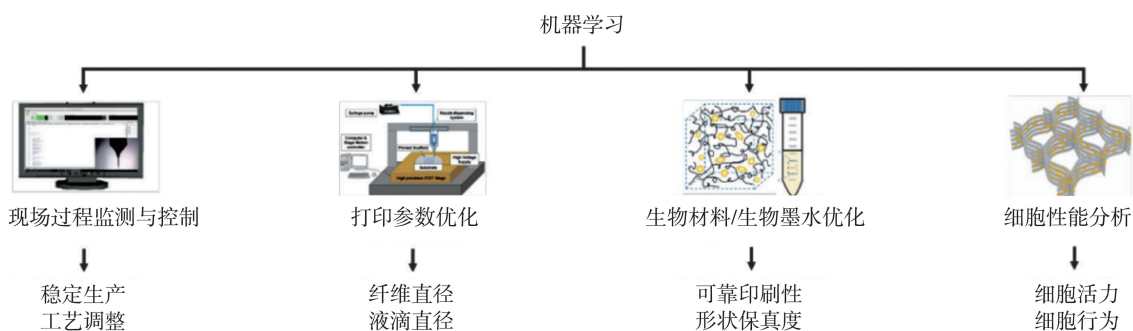


图4 机器学习在生物打印中的应用^[70]。Copyright 2023, IJB

Figure 4 Machine learning applications in bioprinting^[70]. Copyright 2023, IJB

机器学习可用于预测生物3D打印材料的配方。传统的研究生物材料的方法需要专业知识处理多维度的变量,这种方法费事费力且资源消耗大,而机器学习可以对生物材料进行预测,从而为可打印的材料进行指导开发。Chen等^[71]研究表明,使用决策树、随机森林和深度学习算法,可以

实现对生物材料打印性能的准确预测,图5为算法工作原理。其中随机森林算法的准确性最高(88.1%)、精确度最高(90.6%)、F1得分最高(87.0%)。通过机器学习同样可以用来预测3D打印材料所需的最佳输入参数。

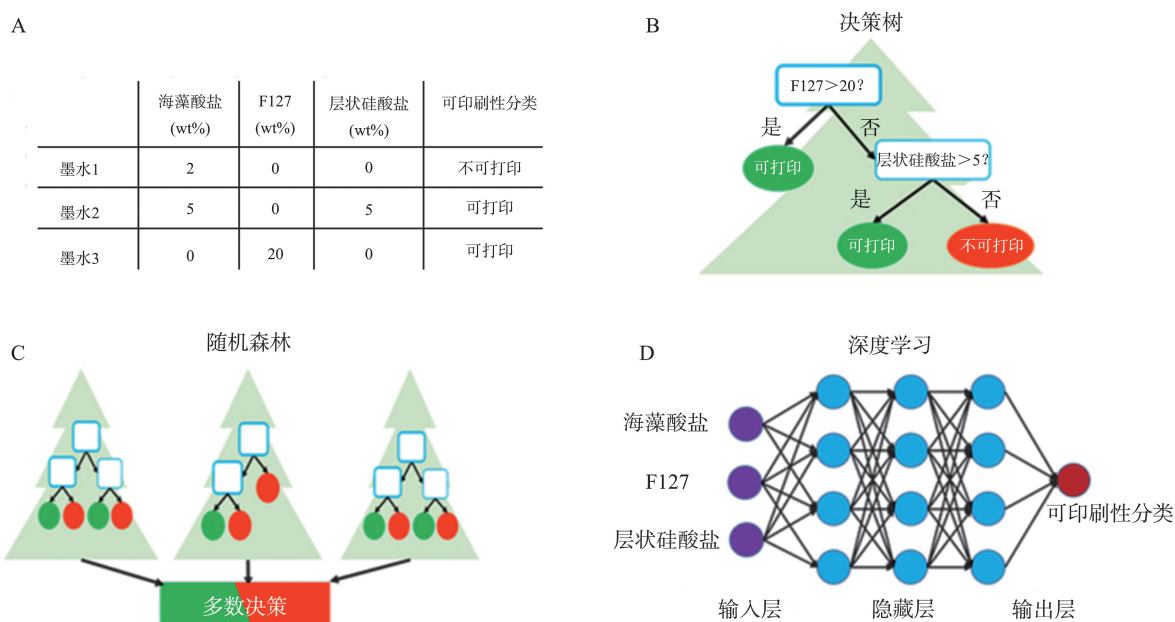


图5 机器学习预测3D打印材料配方的工作原理^[71]。Copyright 2023, Research

A: 水凝胶配方可打印性数据集的示例; B~D: 机器学习算法的内部结构示意图包括决策树、随机森林以及深度学习。

Figure 5 The working principle of machine learning in predicting the formulation of 3D printing materials^[71]. Copyright 2023, Research
A: Example of a dataset of printability of hydrogel formulations; B-D: Schematics of the internal structures of machine learning algorithms include decision trees, random forests, and deep learning after learning from the dataset.

3D打印骨科生物材料的性能不仅受到配方的影响,还受到结构设计的影响。Gu等^[72]在 8×8 的晶格结构上利用3种类型的单元胞生成了10万个微结构的排列组合,随后将有限元法计算出的力学性能利用卷积神经网络进行训练,最终成功创造出了强度两倍于原有水平且韧性高达40倍的新型微结构模式。Peng等^[73]提出一种利用有限元法与3D神经网络的机器学习循环算法,快速发现了高性能结构材料。与传统的均匀设计相比,这种无经验的优化方法成功设计出了具有生物相容性弹性模量且强度更高的微观异构结构;其设计的承载能力比均匀设计提高了20%,为骨科植入物和组织工程设计提供了全新的优化思路。Ratnavel等^[74]使用有限元分析得到的结果来训练机器学习模型探究了不同材料(聚乳酸、尼龙和聚乙烯醇)、壁厚、填充图案、填充密度、喷嘴直径和层厚等参数对打印质量的影响,通过设计实验和方差分析,得到了回归方程和其他重要数据,用于训练机器学习模型。其中,基于InceptionV3的算法实现了100%的精确度和97%的准确度。该算法可以帮助减少预测最佳输入参数的重复实验,且需要的计算能力较低,可以应用于各个主要制造行业中。

综上所述,传统减材制造技术在骨组织工程中虽然具有成熟的工艺和低成本的优势,但在应对复杂结构和个性化需求时存在明显局限性。3D打印

技术通过增材制造的方式有效弥补了这一缺陷,能够实现高效的个性化设计,并通过优化工艺提升支架的生物相容性和力学性能。通过引入机器学习,3D打印技术在结构设计、打印过程优化和性能预测等方面显著增强。特别是在个性化定制领域,机器学习算法结合设计数据库和实时优化方法,为快速生成符合个体需求的复杂设计提供了有力支持。

3.5 机器学习骨科生物材料的成骨率预测与个性化应用

机器学习在体内生物学性能也同样可以适用,从材料特性和体内实验条件预测骨形成率。Horikawa等^[75]通过高斯混合回归构建多种机器学习模型,并进行动物成骨实验用于对比,模型预测的骨组织形成率与实际实验结果与实际结果误差为 $\pm 12.93\%$,而其中准确率最高的预测模型与实际实验的骨组织形成速率几乎一致。Wu等^[76]开发了一种基于机器学习的多尺度模型,用于预测支架材料中的骨组织形成速率,在对模型进行多次训练后,预测准确率达到99%。以下是机器学习在常用骨科生物材料中的应用。

机器学习已经在骨科植入物的产品开发或临床研究中有大量应用,例如清华大学庄茁教授团队发布了全球首款分钟级的从影像到3D打印点阵个性化骨修复体智能设计技术,利用机器学习将传统定制骨植入物设计周期从1~7d缩短至1min内完

成,大大缩减了设计时间和成本,该技术目前已经在北京大学第三医院骨科临床治疗实践中得到应用。此外,在2023年开展的一次创新性的骨科手术中,北京大学第三医院成功实施了生物力学适配型假体植入技术,该技术利用CT扫描获取患者的骨骼数据,通过机器学习进行分析设计植入假体,为患者制定了高度个性化的治疗方案,不仅确保了假体能够完美适应患者的骨骼结构和功能需求,还极大地提升了手术后的舒适度和功能性恢复。

机器学习在金属、陶瓷、高分子和3D打印生物材料的设计与优化中具有共性,如性能预测、参数优化和缩短研发周期,但在研究侧重和方法应用上存在差异。金属材料侧重力学性能与抗腐蚀性能优化,常用支持向量机和随机森林;陶瓷材料关注加工工艺与性能提升,多用神经网络与回归模型;高分子材料强调生物相容性与加药物传递,适合深度学习和神经网络;3D打印材料则侧重个性化结构设计与材料配方优化,适合随机森林和卷积神经网络。未来,机器学习将在生物材料领域进一步释放潜力,通过多模态数据融合、跨学科方法整合、个性化设计与智能制造等技术手段,推动骨科生物材料向高效、精准、智能化的方向发展。

4 总结与展望

机器学习可以处理大量数据并预测结果,从而减少实验次数,在加速骨科生物材料的设计与优化方面潜力巨大。在金属材料中,高熵合金受益于机器学习应用于多参数优化。对于陶瓷材料,除了预测材料失效之外,还可以筛选生物活性玻璃的抗菌性能。在聚合物生物材料中,机器学习可以筛选水凝胶形成和聚合物部分的新材料,以减轻异物反应。在纳米材料开发领域,筛选共聚集的建模结果可以外推到一个巨大的FDA批准的药物和辅料数据库。另外,二维材料如石墨烯及其衍生物等材料也有着生物相容性、促进骨再生、抗菌及多功能性等特点,有望在骨科植入物、修复材料、药物载体等方面发挥重要作用,机器学习算法能预测未发现的二维材料的多种性质,扩展其合成与应用研究,并大幅降低研发时间与成本^[77]。

然而,目前机器学习在骨科植入物的临床研究和开发仍然存在一些瓶颈问题:①生物材料的数据尚未标准化,不同实验室制备的数据集不尽相同,例如用于输出生物反应测定的试剂和细胞系在不同的研究者之间往往是不同的,这使得研究人员难以对

数据进行评估。不同的3D打印技术采用各异的制造工艺,即使是同一型号的打印机,在构建物体时也可以通过多种方式进行操作。这使得在机器学习领域中,收集规模足够大且具有客观对比性的数据集成为一项极具挑战性的任务。除了数据本身可能存在的不可靠性和不完整性外,在许多情况下,难以获取足够多的输入参数数据,特别是高性能骨科生物材料的配方和测试结果,通常受到知识产权保护,公开数据的数量有限。此外,不同实验室使用的记录方法、单位、标准不同,导致最终得到的数据集在某些关键方面也可能不完整或存在偏差。以上种种原因导致制备充足且准确的训练数据集具有一定挑战性,因此需要通过国家、行业协会等牵头,建立一套合适的数据标准体系。②当前模型的解释性较差,机器学习,尤其是通过深度学习训练的模型,具有很高的复杂性,这使得模型的输出难以解释,因此研究人员在结果不理想时,难以有针对性地优化。③临床应用存在个体差异性和伦理问题,机器学习与其他医疗技术一样,在现实环境中应用时,必须根据卫生技术评估的原则进行评估,即尽可能在结构化的研究框架中,如队列研究和随机对照试验。在大范围采用机器学习之前,也必须经历许多第三阶段的试验,必须确保临床应用中患者的隐私和安全。

综上所述,生物材料科学正在向多学科交叉融合与智能化的方向发展,机器学习作为这一发展趋势中的关键技术,必将更加高效地推动骨科生物材料的设计优化与临床应用。

参考文献:

- [1] Guo JL, Januszyk M, Longaker MT. Machine learning in tissue engineering[J]. *Tissue Eng Part A*, 2023, 29(1/2): 2-19.
- [2] Merz KM, Choong YS, Cournia Z, et al. Editorial: machine learning in materials science[J]. *J Chem Inf Model*, 2024, 64(10): 3959-3960.
- [3] Suwardi A, Wang F, Xue K, et al. Machine learning-driven biomaterials evolution[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(1): e2102703. doi: 10.1002/adma.202102703
- [4] Xue K, Wang FK, Suwardi A, et al. Biomaterials by design: harnessing data for future development[J]. *Mater Today Bio*, 2021, 12: 100165. doi: 10.1016/j.mtbio.2021.100165
- [5] Hughes MC, Pradier MF, Ross AS, et al. Assessment of a prediction model for antidepressant treatment stability using supervised topic models[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(5): e205308. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5308

- [6] XU ZL, KING I. Introduction to semi-supervised learning [M]. Boca Raton: CRC Press, 2014, 250.
- [7] Guo YY, Rui SS, Xu W, et al. Machine learning method for fatigue strength prediction of nickel-based superalloy with various influencing factors[J]. *Materials*, 2022, 16(1): 46. doi: 10.3390/ma16010046
- [8] van Engelen JE, Hoos HH. A survey on semi-supervised learning[J]. *Mach Learn*, 2020, 109(2): 373-440.
- [9] 武丽, 丁琴, 葛彩成. 融合公平因子的半监督学习医学图像分割模型[J]. *电子测量技术*, 2024, 47(23): 171-180. WU Li, DING Qin, GE Caicheng. Semi-supervised learning medical image segmentation model fused with equity factors[J]. *Electronic Measurement Technology*, 2024, 47(23): 171-180.
- [10] Marković G, Manojlović V, Ružić J, et al. Predicting low-modulus biocompatible titanium alloys using machine learning [J]. *Materials*, 2023, 16(19): 6355. doi: 10.3390/ma16196355
- [11] Noguchi S, Nishio M, Sakamoto R, et al. Deep learning-based algorithm improved radiologists' performance in bone metastases detection on CT[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(11): 7976-7987.
- [12] Rosenblum D, Joshi N, Tao W, et al. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1410. doi: 10.1038/s41467-018-03705-y
- [13] Yang DP, Oo MN, Deen GR, et al. Nano-star-shaped polymers for drug delivery applications [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2017, 38(21): 1700410. doi: 10.1002/marc.201700410
- [14] Koons GL, Diba M, Mikos AG. Materials design for bone-tissue engineering [J]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5: 584-603. doi: 10.1038/s41578-020-0204-2
- [15] Liu Q, Zheng S, Ye K, et al. Cell migration regulated by RGD nanospacing and enhanced under moderate cell adhesion on biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2020, 263: 120327. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120327
- [16] Veiseh O, Doloff JC, Ma ML, et al. Size- and shape-dependent foreign body immune response to materials implanted in rodents and non-human Primates [J]. *Nat Mater*, 2015, 14(6): 643-651.
- [17] Yeo T, Tan SJ, Lim CL, et al. Microfluidic enrichment for the single cell analysis of circulating tumor cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22076. doi: 10.1038/srep22076
- [18] Charrier EE, Pogoda K, Wells RG, et al. Control of cell morphology and differentiation by substrates with independently tunable elasticity and viscous dissipation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 449. doi: 10.1038/s41467-018-02906-9
- [19] 闵子洋, 穆妮热·艾力, 郑耘昊, 等. 细胞外基质力学微环境与细胞间相互作用的机制与特征[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(25): 4034-4045.
- MIN Ziyang, Munire · Aili, ZHENG Yunhao, et al. Mechanism and characteristics of mechanical microenvironment of extracellular matrix and intercellular interaction[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(25): 4034-4045.
- [20] 欧阳思慧, 余加, 陈先华, 等. 可降解镁基复合材料的制备及其在骨科领域的研究进展[J]. *金属学报*, 2025, 61(3): 455-474. OUYANG Sihui, SHE Jia, CHEN Xianhua, et al. Preparation of biodegradable mg-based composites and their recent advances in orthopedic applications [J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2025, 61(3): 455-474.
- [21] 马静, 苏秀云, 唐斌, 等. 骨修复中可吸收材料降解行为的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2023, 42(5): 626-635. MA Jing, SU Xiuyun, TANG Bin, et al. Research progress of degradable behavior of absorbable biomaterials in bone repair [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2023, 42(5): 626-635.
- [22] Li L, Yu F, Zheng LM, et al. Natural hydrogels for cartilage regeneration: modification, preparation and application [J]. *J Orthop Transl*, 2019, 17: 26-41. doi: 10.1016/j.jot.2018.09.003
- [23] 潘雨崧, 彭旭龙, 陈子光. 金属材料腐蚀疲劳的近场动力学模拟[J]. *固体力学学报*, 2024, 45(3): 326-340. PAN Yusong, PENG Xulong, CHEN Ziguang. Peridynamic modeling of corrosion fatigue in metallic materials [J]. *China Industrial Economics*, 2024: 45(3): 326-340.
- [24] Liu FL, Chen Y, He C, et al. Tensile and very high cycle fatigue behaviors of a compressor blade titanium alloy at room and high temperatures [J]. *Mater Sci Eng A*, 2021, 811: 141049. doi: 10.1016/j.msea.2021.141049
- [25] Mitragotri S, Anderson DG, Chen XY, et al. Accelerating the translation of nanomaterials in biomedicine [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(7): 6644-6654.
- [26] Dai Q, Wilhelm S, Ding D, et al. Quantifying the ligand-coated nanoparticle delivery to cancer cells in solid tumors [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 8423-8435.
- [27] Vegas AJ, Veiseh O, Doloff JC, et al. Combinatorial hydrogel library enables identification of materials that mitigate the foreign body response in Primates [J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(3): 345-352.
- [28] Salinas AJ, Esbrit P, Vallet-Regí M. A tissue engineering approach based on the use of bioceramics for bone repair [J]. *Biomater Sci*, 2013, 1(1): 40-51.
- [29] Barber CC, Burnham M, Ojameruaye O, et al. A systematic review of the use of titanium versus stainless steel implants for fracture fixation [J]. *OTA Int*, 2021, 4

- (3); e138. doi: 10.1097/OI9.000000000000138
- [30] Xing YH, Zhong XY, Chen ZF, et al. Optimized osteogenesis of biological hydroxyapatite-based bone grafting materials by ion doping and osteoimmunomodulation[J]. *Biomed Mater Eng*, 2023, 34(3): 195-213.
- [31] Chen N. Embedded 3D printing and pressurized thermocuring of PMMA for medical implants[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2023, 146: 106083. doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106083
- [32] Kołakowska A, Kołbuk D, Chwojnowski A, et al. Chitosan-based high-intensity modification of the biodegradable substitutes for cancellous bone[J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(8): 410. doi: 10.3390/jfb14080410
- [33] Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties[J]. *Biomed Eng Online*, 2019, 18(1): 24. doi: 10.1186/s12938-019-0647-0
- [34] Prasad K, Bazaka O, Chua M, et al. Metallic biomaterials: current challenges and opportunities[J]. *Materials*, 2017, 10(8): 884. doi: 10.3390/ma10080884
- [35] Kordijazi A, Zhao T, Zhang J, et al. A review of application of machine learning in design, synthesis, and characterization of metal matrix composites: current status and emerging applications[J]. *JOM*, 2021, 73(7): 2060-2074.
- [36] Eliaz N. Corrosion of metallic biomaterials: a review[J]. *Materials*, 2019, 12(3): 407. doi: 10.3390/ma12030407
- [37] Su YC, Luo C, Zhang ZH, et al. Bioinspired surface functionalization of metallic biomaterials[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2018, 77: 90-105. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.08.035
- [38] Tepla TL, Izonin IV, Duriagina ZA, et al. Alloys selection based on the supervised learning technique for design of biocompatible medical materials[J]. *Arch Mater Sci Eng*, 2018, 1(93): 32-40.
- [39] Cao XY, Zhang YB, Li JH, et al. Composition design of 7XXX aluminum alloys optimizing stress corrosion cracking resistance using machine learning[J]. *Mater Res Express*, 2020, 7(4): 046506. doi: 10.1088/2053-1591/ab8492
- [40] Pourrahimi S, Hakimian S, Bouzid AH, et al. On the use of machine learning algorithms to predict the corrosion behavior of stainless steels in lactic acid[J]. *Metals*, 2023, 13(8): 1459. doi: 10.3390/met13081459
- [41] Bao H, Wu SC, Wu ZK, et al. A machine-learning fatigue life prediction approach of additively manufactured metals[J]. *Eng Fract Mech*, 2021, 242: 107508. doi: 10.1016/j.engfracmech.2020.107508
- [42] Barbosa JF, Correia JAFO, Júnior RCSF, et al. Fatigue life prediction of metallic materials considering mean stress effects by means of an artificial neural network[J]. *Int J Fatigue*, 2020, 135: 105527. doi: 10.1016/j.ijfatigue.2020.105527
- [43] Zou CX, Li JS, Wang WY, et al. Integrating data mining and machine learning to discover high-strength ductile titanium alloys[J]. *Acta Mater*, 2021, 202: 211-221. doi: 10.1016/j.actamat.2020.10.056
- [44] Yang F, Li Z, Wang Q, et al. Cluster-formula-embedded machine learning for design of multicomponent β -Ti alloys with low young's modulus[J]. *NPJ Comput Mater*, 2020, 6: 101. doi: 10.1038/s41524-020-00372-w
- [45] Marimuthu KP, Lee J, Han G, et al. Machine learning based dual flat-spherical indentation approach for rough metallic surfaces[J]. *Eng Appl Artif Intell*, 2023, 125: 106724. doi: 10.1016/j.engappai.2023.106724
- [46] Valipoorsalimi P, Sari YA, Pegguleryuz M. Mechanical property design of bio-compatible mg alloys using machine-learning algorithms[J]. *ArXiv*, 2023, abs/2305.12060. doi: 10.48550/arXiv.2305.12060
- [47] Punj S, Singh J, Singh K. Ceramic biomaterials: properties, state of the art and future prospectives[J]. *Ceram Int*, 2021, 47(20): 28059-28074.
- [48] Vaiani L, Boccaccio A, Uva AE, et al. Ceramic materials for biomedical applications: an overview on properties and fabrication processes[J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(3): 146. doi: 10.3390/jfb14030146
- [49] Piconi C. Bioinert ceramics: state-of-the-art[J]. *Key Eng Mater*, 2017, 758: 3-13. doi: 10.4028/www.scientific.net/kem.758.3
- [50] Montazerian M, Dutra Zanotto E. History and trends of bioactive glass-ceramics[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2016, 104(5): 1231-1249.
- [51] Qi L, Zhao T, Yan JG, et al. Advances in magnesium-containing bioceramics for bone repair[J]. *Biomater Transl*, 2024, 5(1): 3-20.
- [52] Behbahani R, Yazdani Sarvestani H, Fatehi E, et al. Machine learning-driven process of alumina ceramics laser machining[J]. *Phys Scr*, 2023, 98(1): 015834. doi: 10.1088/1402-4896/aca3da
- [53] Arif S, Alam MT, Ansari AH, et al. Analysis of tribological behaviour of zirconia reinforced Al-SiC hybrid composites using statistical and artificial neural network technique[J]. *Mater Res Express*, 2018, 5(5): 056506. doi: 10.1088/2053-1591/aabec8
- [54] Gopinath KGS, Pal S, Tambe P. Prediction of weight percentage alumina and pore volume fraction in bioceramics using Gaussian process regression and minimax probability machine regression[J]. *Mater Today Proc*, 2018, 5(5): 12233-12239.

- [55] Boone K, Tjokro N, Chu KN, et al. Machine learning enabled design features of antimicrobial peptides selectively targeting peri-implant disease progression [J]. *Front Dent Med*, 2024, 5: 1372534. doi: 10.3389/fdmed.2024.1372534
- [56] Koh YG, Park KM, Lee JA, et al. Total knee arthroplasty application of polyetheretherketone and carbon-fiber-reinforced polyetheretherketone: a review[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 100: 70-81. doi: 10.1016/j.msec.2019.02.082
- [57] Gupta A, Prasad A, Mulchandani N, et al. Multifunctional nanohydroxyapatite-promoted toughened high-molecular-weight stereo complex poly (lactic acid)-based bionanocomposite for both 3D-printed orthopedic implants and high-temperature engineering applications [J]. *ACS Omega*, 2017, 2(7): 4039-4052.
- [58] Xu XW, Song J. Segmental long bone regeneration guided by degradable synthetic polymeric scaffolds[J]. *Biomater Transl*, 2020, 1(1): 33-45.
- [59] Elkaseer A, Mueller T, Azcarate S, et al. Replication of overmolded orthopedic implants with a functionalized thin layer of biodegradable polymer [J]. *Polymers*, 2018, 10(7): 707. doi: 10.3390/polym10070707
- [60] Özden G, Öteyaka MÖ, Cabrera FM. Modeling of cutting parameters in turning of PEEK composite using artificial neural networks and adaptive-neural fuzzy inference systems [J]. *J Thermoplast Compos Mater*, 2023, 36(2): 493-509.
- [61] Li F, Han JS, Cao T, et al. Design of self-assembly dipeptide hydrogels and machine learning via their chemical features [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(23): 11259-11264.
- [62] Moumen A, Lakhdar A, Laabid Z, et al. Towards smart modeling of mechanical properties of a bio composite based on a machine learning [J]. *Int J Electr Comput Eng IJECE*, 2022, 12(3): 3138. doi: 10.11591/ijece.v12i3.pp3138-3145
- [63] Shokrollahi Y, Dong PF, Gamage PT, et al. Finite element-based machine learning model for predicting the mechanical properties of composite hydrogels [J]. *Appl Sci*, 2022, 12(21): 10835. doi: 10.3390/app122110835
- [64] Collins MN, Ren G, Young K, et al. Scaffold fabrication technologies and structure/function properties in bone tissue engineering [J]. *Adv Funct Materials*, 2021, 31(21): 2010609. doi: 10.1002/adfm.202010609
- [65] Roseti L, Parisi V, Petretta M, et al. Scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and new perspectives [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 78: 1246-1262. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.017
- [66] Meng M, Wang JZ, Huang HG, et al. 3D printing metal implants in orthopedic surgery: methods, applications and future prospects [J]. *J Orthop Translat*, 2023, 42: 94-112. doi: 10.1016/j.jot.2023.08.004
- [67] Tan J, Chen ZC, Xu Z, et al. A 3D-printed scaffold composed of AlG/HA/SIS for the treatment of diabetic bone defects [J]. *J Orthop Translat*, 2024, 48: 25-38. doi: 10.1016/j.jot.2024.07.006
- [68] Wang C, Huang W, Zhou Y, et al. 3D printing of bone tissue engineering scaffolds [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(1): 82-91.
- [69] Zhang YH, He FP, Zhang Q, et al. 3D-printed flat-bone-mimetic bioceramic scaffolds for cranial restoration [J]. *Research*, 2023, 6: 0255. doi: 10.34133/research.0255
- [70] Sun J, Yao K, An J, et al. Machine learning and 3D bioprinting [J]. *Int J Bioprint*, 2023, 9(4): 717. doi: 10.18063/ijb.717
- [71] Chen HY, Liu YC, Balabani S, et al. Machine learning in predicting printable biomaterial formulations for direct ink writing [J]. *Research*, 2023, 6: 0197. doi: 10.34133/research.0197
- [72] Gu GX, Chen CT, Richmond DJ, et al. Bioinspired hierarchical composite design using machine learning: simulation, additive manufacturing, and experiment [J]. *Mater Horiz*, 2018, 5(5): 939-945.
- [73] Peng B, Wei Y, Qin Y, et al. Machine learning-enabled constrained multi-objective design of architected materials [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6630. doi: 10.1038/s41467-023-42415-y
- [74] Ratnavel R, Viswanath S, Subramanian J, et al. Predicting the optimal input parameters for the desired print quality using machine learning [J]. *Micromachines*, 2022, 13(12): 2231. doi: 10.3390/mi13122231
- [75] Horikawa S, Suzuki K, Motojima K, et al. Material design of porous hydroxyapatite ceramics via inverse analysis of an estimation model for bone-forming ability based on machine learning and experimental validation of biological hard tissue responses [J]. *Materials*, 2024, 17(3): 571. doi: 10.3390/ma17030571
- [76] Wu C, Entezari A, Zheng KK, et al. A machine learning-based multiscale model to predict bone formation in scaffolds [J]. *Nat Comput Sci*, 2021, 1(8): 532-541.
- [77] Ryu B, Wang LQ, Pu HH, et al. Understanding, discovery, and synthesis of 2D materials enabled by machine learning [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(6): 1899-1925.

(编辑:房红娟)