

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.270

3D 打印技术在鼻科学的应用及进展

程熹乔^{1,2}, 瞿申红²

1. 广西中医药大学 研究生院, 广西 南宁 530200

2. 广西壮族自治区人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广西 南宁 530021

摘要:3D 打印技术以数字模型为基础,通过逐层打印将粉末状金属或其他材料构建 3D 打印结构。在医学领域加入 3D 打印技术与先进的成像技术、人工智能相结合,丰富了临床教学、术前规划与医患沟通,更为组织器官修补、重建提供了更多可能。鼻部解剖结构精细、毗邻结构复杂、个体差异明显、手术难度大,且随着生活质量提高,鼻部整形美容和疾病导致的缺损修补需求逐渐增加,常规手术并不能充分满足多种需求,因此 3D 打印与各技术的结合顺应这一趋势,成为近年来鼻科学乃至多学科的重点方向。本综述将围绕这一研究方向,概括介绍 3D 打印技术方法,并针对近年来其在鼻科学的鼻部再造及整形、3D 打印鼻骨、术后组织重建、改善鼻通气功能、辅助手术、教学与解剖训练及药物传递方面的进展进行综述,分析未来的研究方向并提出展望。

关键词:3D 打印技术; 鼻科学; 3D 打印支架; 软骨细胞

中图分类号:R765;TP **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)02-0128-09

引用格式:程熹乔, 瞿申红. 3D 打印技术在鼻科学的应用及进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(2):128-136. CHENG Xiqiao, QU Shenhong. Application and progress of three-dimensional-printing technology in rhinology[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(2):128-136.

Application and progress of three-dimensional-printing technology in rhinology

CHENG Xiqiao^{1,2}, QU Shenhong²

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China

2. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China

Abstract: Three-dimensional (3D)-printing technology is based on a digital model and 3D-printed structures from powdered metal or other materials printed layer by layer. The application of 3D-printing-technology in the medical field, combined with advanced imaging technology and artificial intelligence, facilitates clinical teaching, preoperative planning, and doctor-patient communication, and enhances tissue and organ repair and reconstruction. The nasal anatomy is fine, the adjacent structure is complex, the individual differences are evident, and the operation is difficult. With the improvement of quality of life, the demand for defect repair caused by rhinoplasty and other diseases have increased gradually, and conventional surgery cannot fully satisfy various needs. The combination of 3D-printing and various technologies is consistent with this trend and has become a hot topic in rhinology and other disciplines in recent years. Therefore, this review summarizes the 3D-printing technology methods in this research direction, and presents recent progress in rhinology in nasal reconstruction and plastic surgery, 3D-printing nasal bones, postoperative tissue reconstruction, improvement of nasal ventilation function, assisted surgery, teaching and anatomical training, and drug delivery. Furthermore, future research directions and prospects for practical applications are highlighted.

Key words: Three-dimensional printing technology; Rhinology; Three-dimensional printed bracket; Chondrocytes

凭借数字化、个性化、网络化的特点,3D 打印技术(又称增材制造技术)被誉为第三次工业革命的核心技术,在建筑、设计、航空航天、医疗等方面蓬勃发展^[1]。例如在航空航天制造业高性能构件设计中的材料轻量化和结构一体化成型方面,3D 打印

技术应用范围已从零发展到整机级^[2](如无人机、发动机整机打印);在食品营养学中 3D 打印技术替代用于蛋白质的培养肉^[3],也可通过生物 3D 打印将不同细胞、蛋白质、营养物质和生长因子以不同的排列组合方式打印出来^[4-5],在一定程度上避免了

收稿日期:2023-07-07

基金课题:广西科技计划项目重点研发计划(桂科 AB1850010);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018039)

通信作者:瞿申红。E-mail:qshdoctor@163.com

传统饲养带来的食源性疾病和营养不均问题^[6]。随着生产、生活多方面不断精细化和多元化,3D 打印技术在外科术前规划、医学生和临床医生教学及人体组织替代等方面有了飞速发展。针对鼻科的特点,3D 打印技术不仅可以应用于常规的术前规划、术前沟通、教学和解剖练习中,在鼻部外伤修复、整形、术后缺损重建等更多新兴手术中更是发挥着重要作用。

1 3D 打印技术基本原理

3D 打印技术即快速成型技术,在计算机的控制下导入数字模型文件,并以其为基础,经由计算机辅助设计和断层扫描技术(computed tomography, CT)得到的数据,按照“分层制造、逐层叠加”的原理,将 3D 打印材料打印出与数字文件模型一致的三维立体精细的个体模型^[7-8]。3D 建模是基于 CT 图像进行三维几何建模的整套流程,包括医学成像方式、计算机图像处理和三维建模方法。

2 3D 打印技术方法

3D 打印技术方法需首先确定打印组织的最佳 CT 扫描参数,获得该组织层厚、层间距的 DICOM 数据,利用医学重建软件 Mimics16.0 分割内部解剖结构,建立三维几何模型后导入 Geomagic studio 12 进行网格光滑与优化处理,经 IntamSuite 切片软件生成.stl 格式的 3D 数字几何模型后由 3D 打印机打印出精准的个体模型^[9]。常见的打印方法有光固化立体印刷技术(sterolithography apparatus, SLA)、熔融沉积成型技术(fused deposition modelling, FDM)、选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS)、3D 喷印、活细胞打印等^[10-11]。

2.1 SLA

SLA 是传统的印刷技术,由计算机在紫外激光束作用下对数字模型文件进行逐点逐层扫描,使扫描区内的液态树脂在激光作用下发生光聚合或光交联反应,继而由液态变为固态。此时移动工作台使之变为垂直方向,在固化的液态树脂表面覆盖新的一层液态树脂。重复以上“逐点逐层扫描、固化、再移动”步骤,最终获得与数字模型文件一致的三维立体结构。SLA 打印出的产品精度高、力学强度高、性能稳定,在各个领域的使用范围均较广泛,常用于 3D 打印模型教学、术前规划等方面。应用光敏树脂耳郭支架矫正先天性耳郭畸形^[12],为年轻患者取得了较好的矫正效果。3D 打印耳模还原了耳的解剖结构细节和空间构造,以三维耳郭支架作为

参照,适量切取肋软骨进行耳郭再造,不但可以得到精细化和个体化的耳郭支架,也可避免肋软骨切除过量导致胸廓畸形等情况发生^[13]。但由于 SLA 成品需经过清洗去除表面杂质,清洗后会有支架变形等情况,易引起组织错位或继发病变导致重新手术增加风险,故仍需多方面的改进(如材料选择和打印支架密度的优化等)。

2.2 FDM

FDM 应用具有热缩性的高分子材料,包括聚乙烯内酯(polyvinyl lactone, PCL)、聚乳酸(poly lactic acid, PLA)等^[14-15]。FDM 成品精度高、质量较好,且原材料对环境无污染、成本低,因而被广泛应用于组织工程支架如耳郭支架和骨折外固定支架^[16]中,以较低成本获得较高生物力学性能的支架植入,但其安全性仍需长时间的专业评估。手术矫正鼻骨骨折有时会忽略伴随的鼻中隔骨折,应用 FDM 打印可吸收鼻植入物插入鼻中隔软骨和软骨膜之间可在降解前起到支撑作用并维持 2~3 年^[17],有效防止软骨二次变形且不会引起特定并发症和影响愈合,改良了鼻中隔穿孔治疗术式,有望替代传统鼻中隔成形术成为缺损修补的新方向。

2.3 活细胞打印

相对于传统 3D 打印先打印支架后种植细胞,活细胞打印支架可精准调节细胞与细胞间、支架与细胞间的相互作用以获得更高的细胞密度,组织和器官细胞活性更高^[18]。活细胞 3D 打印可建立具体的情境以模拟体内的生理或病理过程。Suarez-Martinez 等^[5]通过将癌细胞打印到小鼠活组织上建立肿瘤微血管模型以“放大”微环境中的生理过程,给鼻窦炎等鼻部炎性疾病的基础研究提供方向。在软骨组织工程中,目前的技术尚无法实现利用软骨组织直接打印人耳软骨支架^[19],但在可降解的支架上负载软骨细胞植入体内^[20]已应用于鼻软骨损伤的修复、耳郭支架^[19]的植入,极大提高患者的生活质量。近年来以活细胞和聚合物支架相结合的生物墨水打印^[18,21]技术使用水凝胶材料,在打印的挤出阶段可保护细胞减少细胞损耗^[20],并传递细胞信号增加支架的生物活性,为组织支架提供更高的生物功能性。活细胞打印仍处于初级探索阶段,由于生物材料与非生物材料的不同,材料的融合、支架性能、在体内是否发生反应等问题都需具体关注,材料、部位及性能之间多种组合方式达到的效能仍需更深入的研究以匹配不同患者的个性化需求。

2.4 其他

SLS 的材料选择除聚乙烯内酯、聚醚醚酮

(polyetheretherketone, PEEK) 等聚合物外,也可使用陶瓷粉末、石蜡、生物玻璃、橡胶金属等。SLS 打印成品在不影响生物效能的同等情况下较其他技术的成品表面光滑度稍差。SLS 打印听小骨的植入在美观度和整体听力修复中可替代听骨链^[22],但目前的材料会降低传导的固有频率,一些必要结构如肌腱、韧带等仍不能做到完全还原。另外,3D 喷印的喷射时间短,热量未传递至细胞,不会对细胞造成伤害,目前在骨及软骨打印中应用较普遍^[23]。

打印方式和材料的选择与用途是密不可分的,脱离用途只讨论材料特性的优缺点得出的结论并不能适用于不同的场景。例如,制作简易教学模型仅需保证结构正确、形状美观即可,但用于解剖训练时则要求更高,不同组织部位的结构、触感、反馈等需具备高还原度,保证前期训练的拟真方能保证实际操作中的低失误。随着 3D 打印技术和医学的深度融合,缺损填补、美容整形乃至结合数字化技术等要求愈来愈高,需要结合术式、用途综合制定打印材料与方案。

3 3D 打印在鼻科的技术发展

3.1 鼻部再造的现状

鼻部整形美容手术通过在鼻部和鼻基底骨面上填充具有一定厚度的已成型材料(如自体肋软骨^[24]、硅胶假体^[25])或注射透明质酸、自体脂肪、磷酸钙化合物^[25-26]等方法进行鼻修复或美容,常用于鼻部先天缺损、外伤、肿瘤等。Binder 综合征患者常表现为短鼻畸形、重度鞍鼻,严重影响美观^[27],目前常用的手术方法为移植硅胶等合成材料或自体软骨组织^[28]。其中合成材料不涉及自身的损伤,但存在假体外露感染的风险;自体软骨或骨组织是目前应用较为广泛的鼻部修补、再造方式之一,虽然后期有变形的可能,但当重建鼻中隔所需填充支架较大时,肋软骨移植仍常常作为首选^[29]。

3.2 3D 打印鼻骨和鼻软骨的应用现状

作为鼻的支撑结构,鼻软骨的完整性尤为重要。应用自体软骨移植面临自体分化良好的软骨细胞有限、供体部位易发病等^[30]问题,因此目前常选用 3D 打印的鼻种植体^[31]作为鼻软骨替代物。传统 3D 打印假体常使用 PEEK、PCL、PLA 等高分子材料,针对个体采用数字化设计使之更符合人体生物学形态特征,但由于这类材料较为光滑且与人体正常组织界限明显,鼻部需终身植入钢钉,导致感染风险增加,且存在排异反应的可能^[32]。由组织工程技术结合 3D 打印技术制成的鼻软骨力学强度高^[31],可有

效保持鼻软骨的精细程度。与单纯高分子材料支架相比,组织工程软骨打印支架与自身组织差异更小^[19],在一定程度上减少排异反应的发生,更符合人体生物学特征,是目前骨与软骨三维打印填补、重建的较好方法。

组织工程软骨打印支架所需自体肋软骨有限,从何处培养自体软骨亟待解决。有研究构建具有仿生结构的三维支架促脂肪源性干细胞软骨分化^[33],该支架内的微孔道可促进物质交换,加速软骨组织生成,从而实现生物墨水^[34](多种材料、生物活性因子^[35])的共同打印。理想的生物墨水应具备良好的生物相容性、降解性和适宜的机械性能以支持鼻形态,并能够模拟天然细胞外基质。与此同时,针对支架体内降解情况,在生物墨水加入示踪材料将会成为未来的支架评定方法之一。目前已证实含有人鼻甲酯来源的间充质干细胞的 3D 结构可用于骨再生治疗^[36],干细胞移植分化与 3D 打印的结合在鼻软骨和骨组织的修复方面将会有更多可能。

3.3 3D 打印在鼻科术后组织重建的应用

鼻中隔穿孔周围黏膜萎缩、炎症反应和缺乏足量的组织材料来重建缺损使得局部皮瓣、同种异体移植等传统重建手术极难实施^[37]。使用 3D 打印植入物有利于减少鼻中隔成形术后的出血、穿孔或感染^[38]。当缺损较大时,应用携带纳米颗粒(抗生素或噬菌体)的植入物生物材料框架进行穿孔重建也能闭合鼻中隔穿孔^[39]。

上颌骨肿瘤切除术式包括上颌骨全切和次全切,为了保证患者面部外形和功能完整,缺损的填补尤为重要。三维钛种植体具有一定的硬度和强度,根据缺损大小、形状精准重建,且不易感染、腐蚀,作为上颌骨切除后的填充材料在患者术后 6 个月的回访中并未有感染、挤出伴异位等情况出现^[40]。作为非生物材料,填充材料植入后往往要在人体中存在多年,虽然短期内的重建效果可以肯定,但其是否可以在数年内保持化学与物理性质稳定还未有长时间的随访,是否存在远期并发症仍需确定,且软骨或骨组织重建或填补后血液运输及营养物质的传递也是未来应重点解决的问题。

3.4 3D 打印在改善鼻通气功能的应用现状

针对鼻骨移位导致鼻通气功能受限的问题,葛瑜庭等^[41]借助 3D 打印鼻骨复位器用于改善患者鼻外形和鼻通气功能,相比传统鼻骨复位器,3D 打印鼻骨复位器的解剖复位更精准、更易被患者接受,但对于双侧鼻骨折、明显鼻中隔偏曲和缺损患者,尚需扩大鼻骨复位器的应用范围、增加受试者并进行

远期术后随访以评估该复位器的远期疗效。针对前鼻孔狭窄患者,3D 打印的个性化鼻前庭支撑器可有效改善前鼻孔狭窄^[42],恢复正常的通气功能,且对鼻腔气流的温湿度调节作用影响无较大改变($P > 0.05$),未来期望通过与鼻部整形、睡眠呼吸障碍性疾病的结合实现多种组织的重建,过程中需保证安全性,避免出现复位支撑器异位等风险。

3D 打印还可用于鼻生理功能的研究。马瑞萍等^[43]通过制作透明、可拆卸的 3D 打印鼻腔鼻窦模型,探讨鼻内镜手术前后、鼻腔不同部位、鼻腔最小截面积等对鼻腔鼻阻力的作用。3D 打印方法有助于清晰客观展示多种因素对鼻阻力的改变,同时避免人体或动物实验导致的个体误差和生理性鼻周期、体位及黏膜高反应性的影响,使量化研究鼻阻力成为现实。该技术可与个体特异性手术结合进行“量化手术”,使针对个体的手术更精确、治疗效果更好,减少手术误差从而改善愈后。

3.5 3D 打印在鼻辅助手术和操作的应用现状

术前对鼻腔鼻窦患恶性肿瘤的患者进行建模或 3D 打印,有利于临床评估手术程度和范围、制定个性化的手术方案、减少术中意外并降低手术并发症。针对鼻窦手术,3D 打印三维鼻窦模型选择多冠状面分割不同的断面解剖模型,精确展示各鼻窦气房及其引流开口位置,有助于鼻窦精细解剖位置的学习和术前规划^[44]。针对颅底手术,因颅底结构复杂不易观察,当颅底骨折或继发缺损时导致手术视野较小较难实施时,可借助 3D 打印的“微观放大”作用,放大颅底精细结构使之更易观察、操作。Grau 等^[45]针对 1 例泌乳素瘤致大面积颅底缺损最终脑脊液鼻漏手术治疗失败的患者制作了充分显示颅底缺损的头骨底部 3D 打印模型,更真实地显示其颅底破坏程度以及现有和可能出现渗漏的部位,最终患者放射状筋膜皮瓣覆盖颅底大面积缺损手术成功实施。

局部清洗在慢性鼻窦炎(chronic sinusitis, CRS)的治疗中起着重要作用,但由于解剖结构的复杂性,冲洗剂的渗透效果往往难以预测,因此打印个体化、特异化的鼻窦模型^[46],全面分析喷头位置、注射角度、流速等可为 CRS 带来良好预后。Lee 等^[47]将 3D 打印模型用于经鼻内镜手术训练,帮助临床工作者对解剖和颅底空间形态达到更深的理解,对鼻内镜颅底手术实际术中的成功率有一定提升。基于 3D 打印与鼻内镜结合的基础,Barber 等^[48]设计并结合了虚拟现实技术(virtual medicine, VR),这一“虚拟手术室”方便操作、不限制使用者的环境,

在模拟和实际手术中均可做到实时跟踪^[49],其高保真模拟和触觉反馈的特性保证手术更精准地进行,这也是目前 3D 打印与手术相结合后更直观、更立体的方式,可提高模拟训练或实际手术的真实感。3D 打印与人工智能的结合可基于鼻内镜定性图像进行大数据分析^[50],对疾病判断的准确性较高,用于鼻腔、颅底的三维重建时可提高重建的精准度。但目前人工智能仍处于发展阶段,尚需专业人员再次核对减少误差。3D 打印技术与其他新兴技术如仿生材料、纳米技术、人工智能的结合将是其辅助更多术式的潜在途径。

3.6 3D 打印在教学和解剖训练的应用

在传统的解剖训练中,由于尸头来源有限且价格昂贵,很难保证医生或医学生均可进行解剖训练至技术娴熟。而通过 3D 打印技术制作特定部位的解剖模型,不仅在一定程度上降低成本、增加普及度,更能较好地保证模型的保真性,确保训练的可行^[51]。例如 3D 打印鼻截骨训练器用于鼻整形手术中的鼻截骨手术模拟^[52]、3D 打印鼻咽模型用于医护人员培训新型冠状病毒肺炎抗体检测的鼻咽拭子检测^[46]、三维打印额窦解剖模型^[53]等,均可通过较低的成本、较仿真的模型来提高实际操作的熟练度。鼻内镜经鼻和蝶窦切除垂体肿瘤手术难度较大,为了更好地将空间结构展示出来,可采用 3D 打印技术将三维数据转换为完整模型(包括颅骨、鼻腔、血管、视神经和垂体瘤)^[54],该模型具有精确的器官结构,能可靠地用于鼻内镜下经鼻蝶入路垂体手术准备,包括教学、培训与术前计划。用于鼻衄管理的新型模拟器可以模拟识别鼻出血的出血源,帮助专业人士或非专业人士进行鼻出血情况的判断和训练,该模拟器目前在柔韧性与弹性方面仍有改进空间,但并不影响其基本功能^[55]。目前常用于教学和辅助手术的还有打印鼻模型,可用于鼻内镜的操作培训^[56]。鼻内镜结合 VR 高度还原术中环境^[48,57],而具备触觉刺激的 VR 技术可在传统 3D 打印的基础上,增加鼻内镜在鼻窦和颅底手术模拟^[58]的真实性,甚至可与人工智能程序相结合处理简单的医疗 3D 打印问题^[58]。综上,3D 打印模型在解剖教学和手术术前规划的应用可帮助医学生及临床医生更好地掌握解剖位置、提高教学训练的质量及手术成功率等,有助于手术训练、与患者及家属的沟通^[59]。随着技术革新和医疗的精准化要求,模型的形态精确化已不能满足教学、训练,模型的触觉仿真、反馈具有更好的应用前景。

3.7 3D 打印药物在鼻部疾病的应用现状

3D 打印在制药领域优点之一是能够定制个体化剂型^[60]。通过制造适当的剂型、调整药物剂量或将剂型、剂量通过多种组合方式,根据患者的个体化需要改变剂型的释放曲线来定制。3D 打印缓释药物可根据不同患者的病情个体化定制,通过测量鼻腔黏膜处药物浓度调整缓释药物的缓释速度,且与传统药物承载量一致不同的是,经 3D 打印的药物能根据个体需求承载不同剂量。针对肿瘤放射治疗,Dai 等^[61]将 3D 打印的硅胶丸剂用于鼻 NK/T 细胞淋巴瘤,个体化的丸剂可改善靶区的贴合性和均匀性,减少表面的空气间隙。肿瘤的分期繁多,根据肿瘤的大小、侵袭和转移部位针对性地制定方案可与 3D 打印的特性高质量结合。Menegatou 等^[62]设计的基质——活塞装置(matrix-posten nease device, MPD)可将制剂传递到嗅区,其中基质采用热塑性聚氨酯聚合物,活塞采用丙烯腈丁二烯苯乙烯,二者材料的选择是由其制作部位所需的理化性质决定的。通过 MPD 的测评可得到鼻腔给药较适宜薄膜厚度,但该装置在出血、穿孔或需大剂量给药时存在局限性。由于鼻腔体积有限,黏膜较敏感,一般炎症性疾病如变应性鼻炎患者较难接受长时间的鼻部填塞,因此目前使用喷雾类制剂治疗较多。笔者认为未来的研究方向将着力于开发对黏膜低刺激、低填充感的材料作为填充药剂,这有助于 3D 打印填塞药物与鼻部疾病的深度结合,为变应性鼻炎治疗提供更多选择。

针对 3D 打印药物的特性,目前有研究制作了负载药物缓释微球的 3D 打印支架^[63],即在打印出的 β -磷酸三钙支架上负载聚乳酸-羟基乙酸共聚物抗结核药物(利福平、异烟肼)药物缓释微粒,可促进骨和软骨增殖生长,也可在局部缓慢释放药物对抗骨结核。针对感染性骨缺损的复合支架,多孔 β -磷酸三钙负载了万古霉素/聚乳酸-羟基乙酸缓释微球,其中万古霉素可抗感染^[64]; β -磷酸三钙可提供骨组织生长必备的钙、磷,同时与酸性的聚乳酸-羟基乙酸共聚物中和从而保持体内酸碱平衡^[65]。在鼻咽咽底肿瘤合并骨缺损的治疗中将抗肿瘤药物与抗感染药物相结合负载于特异性打印的 3D 复合支架,从而使抗肿瘤与骨修复治疗齐头并进将是未来的前进方向。

4 影响 3D 打印技术应用的因素

3D 打印技术作为新兴的科学技术之一,仍存在着许多挑战。影响 3D 打印技术在鼻科学医、教、研

应用的主要因素可概括为以下几方面:①新型打印材料缺乏。目前用于 3D 打印的生物材料多为人造或生物工程材料,存在生物相容性差、功能与正常组织有差距、支架内组织和细胞存活率低、打印物与正常组织间的物质输送困难等问题,易引起排异反应,或与正常组织或器官的功能有差距、难以维持正常的生理功能。生物打印支架植入后支架消化分解后,软骨组织仍能保留原有形态和生理功能,也降低了支架材料引起的排异反应^[66],但支架降解速率与软骨细胞生长速率的平衡仍有待进一步研究。②建模的精细度有待提高。为了达到较高精度使之与生理器官更接近,从而获得更好的生理功能,前期的器官数字模型的构建则需要消耗很多时间,而打印物的加工时间也较长,这一步虽然可以通过 CT 扫描获取器官或组织的形态学特征从而减少前期建模时长^[67],但 CT 扫描和数字建模相比会在一定程度上影响打印物的精度,所以相对的也会在一定程度上影响打印物的效能。③缺乏多学科合作。多学科合作可综合选择打印材料的特性。如材料更高的亲水性(更低的接触角)可干扰植入物表面的细胞间相互作用,更高的接触角(更高的疏水性)可以导致降低的细胞对打印输出的黏附,从而降低生物相容性^[68]。亲水性表面可有益于抗炎细胞因子的产生,而疏水性表面促进促炎细胞因子的产生^[38]。因此根据实际需求选择材料往往需要多学科的知识从而达到目标效果。④数据库不完善。随着人工智能等高科技技术的发展,建立大数据的数据库作为 3D 打印和医学结合的前期储备必不可少,足量的数据可以增加其作出判读的准确度,并且能够在解剖训练、实际操作中发挥辅助性的作用。

5 展望

材料的选择、打印方式、打印成品的用途、组织的培养都是影响打印支架特性的因素之一,关系着其是否稳定不易降解,是否伴随并发症,是否与植入部位的柔韧度、形状相匹配等。个体化研究作为该技术的初衷之一,并不能脱离前期的整体化研究。个体化仅仅是局部组织的形状、空间等物理特征,而前期的整体研究则是根据不同疾病、不同部位与 3D 打印材料、方法的适配度高低来框定范围,从而保证疾病、范围、材料、方法的交集利益最大化,达到最优效果。

3D 打印技术在一定程度上解决了很多单纯靠医疗方法无法解决的问题,但仍存在着许多挑战。不论在临床教学、辅助手术还是组织器官修复和重

建方面,3D 打印技术都有巨大的发展前景,相信在不久的将来通过与组织工程技术、物理学、细胞学等多学科的联合,解决现存的组织差异性、仿真性不足、远期稳定性存疑等问题,使打印成品高度趋近正常组织,从实际需求出发,综合制定方案,将这一技术更好地应用于医疗卫生行业,让更多的患者获得个体化、更安全、更精准的治疗,也为医疗行业的科技化建设添砖加瓦。

参考文献:

[1] Hsieh TY, Cervenka B, Dedhia R, et al. Assessment of a patient-specific, 3-dimensionally printed endoscopic sinus and skull base surgical model [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 144(7): 574-579. doi:10.1001/jamaoto.2018.0473

[2] 顾冬冬, 张红梅, 陈洪宇, 等. 航空航天高性能金属材料构件激光增材制造[J]. 中国激光, 2020, 47(5): 24-47
GU Dongdong, ZHANG Hongmei, CHEN Hongyu, et al. Laser additive manufacturing of high-performance metallic aerospace components [J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(5): 24-47

[3] Choudhury D, Anand S, Naing MW. The arrival of commercial bioprinters-Towards 3D bioprinting revolution! [J]. Int J Bioprint, 2018, 4(2): 139. doi:10.18063/IJB.v4i2.139

[4] Kačarević ŽP, Rider PM, Alkildani S, et al. An introduction to 3D bioprinting: possibilities, challenges and future aspects[J]. Materials, 2018, 11(11): 2199. doi:10.3390/ma11112199

[5] Suarez-Martinez AD, Sole-Gras M, Dykes SS, et al. Bioprinting on live tissue for investigating cancer cell dynamics[J]. Tissue Eng Part A, 2021, 27(7/8): 438-453. doi:10.1089/ten.TEA.2020.0190

[6] K Handral H, Tay SH, Weng WC, et al. 3D Printing of cultured meat products [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(1): 272-281. doi: 10.1080/10408398.2020.1815172

[7] 贺超良, 汤朝晖, 田华雨, 等. 3D 打印技术制备生物医用高分子材料的研究进展[J]. 高分子学报, 2013(6): 722-732
HE Chaoliang, TANG Huitang, TIAN Huayu, et al. Progress in the development of biomedical polymer materials fabricated by 3-dimensional printing technology[J]. Acta Polymerica Sinica, 2013(6): 722-732

[8] 王艳杰, 程冯丽, 赵长青. 3D 打印技术应用于耳鼻咽喉科临床前瞻创新[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(2): 114-118. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.538
WANG YanJie, CHENG Fengli, ZHAO Changqing. Lat-

est research progress of 3D printing technology and clinical applications in otorhinolaryngology [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35(2): 114-118. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.538

[9] 罗慧娉, 方锐, 蒋家琪. 3D 打印支气管模型用于硬支气管镜检查的模拟训练[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2020, 20(3): 230-232. doi: 10.14166/j.issn.1671-2420.2020.03.024
LUO Huiping, FANG Rui, JIANG Jiaqi. Rigid bronchoscopy training with a 3D printed bronchial model[J]. Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, 2020, 20(3): 230-232. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2020.03.024

[10] Chytas D, Piagkou M, Johnson EO. Can three-dimensional visualization technologies be more effective than cadavers for dental anatomy education? [J]. Anat Sci Educ, 2020, 13(5): 664-665. doi:10.1002/ase.1953

[11] Khorsandi D, Fahimipour A, Abasian P, et al. 3D and 4D printing in dentistry and maxillofacial surgery: printing techniques, materials, and applications[J]. Acta Biomater, 2021, 122: 26-49. doi:10.1016/j.actbio.2020.12.044

[12] Zhu YF, Zhou YM, Zhao QN, et al. 3D technique-based nonsurgical correction of deformational congenital auricular deformities[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2021, 83(2): 59-64. doi:10.1159/000509493

[13] 李腾海, 杨田野, 彭维海. 3D 打印耳廓模型在耳廓再造软骨支架雕刻成形中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(3): 770-776. doi:10.13481/j.1671-587X.20230328
LI Tenghai, YANG Tianye, PENG Weihai. Application of 3D printing auricular model in carving and shaping of cartilage scaffold in auricle reconstruction[J]. Journal of Jilin University(Medicine Edition), 2023, 49(3): 770-776. doi:10.13481/j.1671-587X.20230328

[14] Holländer J, Genina N, Jukarainen H, et al. Three-dimensional printed PCL-based implantable prototypes of medical devices for controlled drug delivery[J]. J Pharm Sci, 2016, 105(9): 2665-2676. doi: 10.1016/j.xphs.2015.12.012

[15] Melocchi A, Parietti F, Maroni A, et al. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling[J]. Int J Pharm, 2016, 509(1/2): 255-263. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.036

[16] Landaeta FJ, Shiozawa JN, Erdman A, et al. Low cost 3D printed clamps for external fixator for developing countries: a biomechanical study [J]. 3D Print Med, 2020, 6(1): 31. doi:10.1186/s41205-020-00084-3

- [17] Olson MD, Barrera JE. A comparison of an absorbable nasal implant versus functional rhinoplasty for nasal obstruction[J]. *Am J Otolaryngol*, 2021, 42(6): 103118. doi:10.1016/j.amjoto.2021.103118
- [18] Takagi D, Lin WK, Matsumoto T, et al. High-precision three-dimensional inkjet technology for live cell bioprinting[J]. *Int J Bioprint*, 2019, 5(2): 208. doi:10.18063/ijb.v5i2.208
- [19] 张帆, 李高峰, 胡益高, 等. 颗粒软骨加 α -氰基丙烯酸正丁酯胶结合 3D 打印技术辅助制作个性化耳支架[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(34): 5520-5525. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2321
ZHANG Fan, LI Gaofeng, HU Yigao, et al. Granule cartilage plus n-butyl α -cyanoacrylate glue combined with 3D printing technology for preparation of individualized ear scaffolds[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24(34): 5520-5525. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2321
- [20] Hull SM, Brunel LG, Heilshorn SC. 3D bioprinting of cell-laden hydrogels for improved biological functionality[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(2): e2103691. doi:10.1002/adma.202103691
- [21] Groll J, Burdick JA, Cho DW, et al. A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks[J]. *Biofabrication*, 2018, 11(1): 013001. doi:10.1088/1758-5090/aaec52
- [22] Kuru I, Maier H, Müller M, et al. A 3D-printed functioning anatomical human middle ear model[J]. *Hear Res*, 2016, 340: 204-213. doi:10.1016/j.heares.2015.12.025
- [23] Remuñán-Pose P, López-Iglesias C, Iglesias-Mejuto A, et al. Preparation of vancomycin-loaded aerogels implementing inkjet printing and superhydrophobic surfaces[J]. *Gels*, 2022, 8(7): 417. doi:10.3390/gels8070417
- [24] 杨明洁, 梁艳, 权怡辰, 等. 自体软骨颗粒填充鼻翼基底的应用[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(2): 109-111. doi:10.3969/j.issn.1673-7040.2019.02.012
YANG Mingjie, LIANG Yan, QUAN Yichen, et al. Application of autologous diced cartilage in paranasal augmentation[J]. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*, 2019, 30(2): 109-111. doi:10.3969/j.issn.1673-7040.2019.02.012
- [25] 楚祺, 胡刚. 鼻基底区凹陷填充治疗的研究进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(9): 541-542
- [26] Tse RW, Knight R, Oestreich M, et al. Unilateral cleft lip nasal deformity: three-dimensional analysis of the primary deformity and longitudinal changes following primary correction of the nasal foundation[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(1): 185-199. doi:10.1097/PRS.0000000000006389
- [27] 李萍, 贾敏. 自体脂肪填充联合自体肋软骨对 Binder 综合征短鼻畸形的矫正[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(2): 232-235. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2019.02.022
LI Ping, JIA Min. Autogenous fat combined with autogenous costal cartilage in correction of Binder syndrome patient with short-nose deformity[J]. *Chinese Journal of Clinical Research*, 2019, 32(2): 232-235. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2019.02.022
- [28] Yi HG, Choi YJ, Jung JW, et al. Three-dimensional printing of a patient-specific engineered nasal cartilage for augmentative rhinoplasty[J]. *J Tissue Eng*, 2019, 10: 2041731418824797. doi:10.1177/2041731418824797
- [29] 蒋治远, 游晓波, 蔡震, 等. 自体肋软骨移植技术修复 Binder 综合征的疗效评价[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2018, 32(8): 1056-1060. doi:10.7507/1002-1892.201802064
JIANG Zhiyuan, YOU Xiaobo, CAI Zhen, et al. Effectiveness of autologous costal cartilage transplantation in repair of Binder's syndrome[J]. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2018, 32(8): 1056-1060. doi:10.7507/1002-1892.201802064
- [30] Jodat YA, Kiaee K, Vela Jarquin D, et al. A 3D-printed hybrid nasal cartilage with functional electronic olfaction[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(5): 1901878. doi:10.1002/advs.201901878
- [31] Cao YY, Sang SB, An Y, et al. Progress of 3D printing techniques for nasal cartilage regeneration[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2022, 46(2): 947-964. doi:10.1007/s00266-021-02472-4
- [32] 张金辉, 任志龙, 翟旭, 等. 3D 设计打印 PEEK 假体填充鼻基底部临床应用一例[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2022, 33(10): 637-638. doi:10.3969/j.issn.1673-7040.2022.10.021
ZHANG Jinhui, REN Zhilong, ZHAI Xu, et al. Clinical application of 3D design printing PEEK prosthesis to fill the base of nose: a case report[J]. *Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery*, 2022, 33(10): 637-638. doi:10.3969/j.issn.1673-7040.2022.10.021
- [33] Zhang C, Wang G, Lin HY, et al. Cartilage 3D bioprinting for rhinoplasty using adipose-derived stem cells as seed cells: review and recent advances[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(4): e13417. doi:10.1111/cpr.13417
- [34] 路冬冬, 朱天峰, 张一健, 等. 3D 生物打印甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶支架促进软骨下骨缺损的修复[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(34): 5454-5460
LU Dongdong, ZHU Tianfeng, ZHANG Yijian, et al. 3D bio-printing methylacrylated gelatin hydrogel scaffolds promote the repair of subchondral bone defects[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022,

- 26(34): 5454-5460
- [35] 程德林, 陈必秀, 吴明明, 等. 3D 打印复合墨水体系在软骨组织工程领域研究[J]. 中国科学(技术科学), 2021, 51(9): 981-997. doi:10.1360/SST-2020-0259
- CHENG Delin, CHEN Bixiu, WU Mingming, et al. Research progress of 3D printing composite inks for cartilage tissue engineering [J]. *Scientia Sinica (Technologica)*, 2021, 51(9): 981-997. doi:10.1360/SST-2020-0259
- [36] Yun BG, Lee SH, Jeon JH, et al. Accelerated bone regeneration via three-dimensional cell-printed constructs containing human nasal turbinate-derived stem cells as a clinically applicable therapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(11): 6171-6185. doi:10.1021/acsbiomaterials.9b01356
- [37] Medikeri GS, Khong GC, Fleming S, et al. Quality-of-life changes following three-dimensional printing of prosthesis for large nasal septal perforations-Our experience of 13 patients[J]. *Clin Otolaryngol*, 2021, 46(1): 60-64. doi:10.1111/coa.13622
- [38] Gnatowski P, Gwizdała K, Kurdyn A, et al. Investigation on filaments for 3D printing of nasal septum cartilage implant[J]. *Materials*, 2023, 16(9): 3534. doi:10.3390/ma16093534
- [39] Rajzer I, Strejka P, Wiatr M, et al. Biomaterials in the reconstruction of nasal septum perforation[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2021, 130(7): 731-737. doi:10.1177/0003489420970589
- [40] 吴昆旻, 吴建, 李泽卿, 等. 3D 打印辅助上颌骨切除术后缺损重建[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(6): 29-32. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2016.368
- WU Kunmin, WU Jian, LI Zeqing, et al. Application of three-dimensional printing technique in assisting reconstruction after maxillectomy[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2016, 30(6): 29-32. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2016.368
- [41] 葛瑜庭, 许晨婕, 王珮华, 等. 两种鼻骨复位器在鼻骨复位术中的应用研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(2): 131-137. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202103248
- GE Yuting, XU Chenjie, WANG Peihua, et al. Clinical study on application of two nasal bone reduction devices in nasal bone reduction[J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2021, 27(2): 131-137. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202103248
- [42] 汪涛, 陈东, 蔡伟宇, 等. 3D 打印鼻前庭支撑扩张在前鼻孔狭窄治疗中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 36(10): 746-752. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.10.004
- WANG Tao, CHEN Dong, CAI Weiyu, et al. Application of 3D printed nasal vestibular support in the treatment of anterior nostril stenosis[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2022, 36(10): 746-752. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.10.004
- [43] 马瑞萍, 郑国玺, 鄂殿玉, 等. 基于 3D 打印透明鼻腔模型的鼻阻力变化规律研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(12): 1101-1106. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.009
- MA Ruiping, ZHENG Guoxi, E Dianyu, et al. Study on changes of nasal resistance based on 3D printing transparent nasal cavity models[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2021, 35(12): 1101-1106. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.009
- [44] 查洋, 吕威, 高雅丽, 等. 以鼻窦引流通道为关注点的断面解剖模型设计[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(9): 683-686. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.09.010
- ZHA Yang, LÜ Wei, GAO Yali, et al. Design of cross-sectional anatomical model focused on drainage pathways of paranasal sinuses[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 32(9): 683-686. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.09.010
- [45] Grau S, Kellermann S, Faust M, et al. Repair of cerebrospinal fluid leakage using a transfrontal, radial adipofascial flap: an individual approach supported by three-dimensional printing for surgical planning [J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: 315-318. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.083
- [46] Zhao K, Kim K, Craig JR, et al. Using 3D printed sinonasal models to visualize and optimize personalized sinonasal sinus irrigation strategies[J]. *Rhinology*, 2020, 58(3): 266-272. doi:10.4193/Rhin19.314
- [47] Lee WJ, Kim YH, Hong SD, et al. Development of 3-dimensional printed simulation surgical training models for endoscopic endonasal and transorbital surgery [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 966051. doi:10.3389/fonc.2022.966051
- [48] Barber SR, Jain S, Son YJ, et al. Virtual functional endoscopic sinus surgery simulation with 3D-printed models for mixed-reality nasal endoscopy [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 159(5): 933-937. doi:10.1177/0194599818797586
- [49] Barber SR, Kozin ED, Naunheim MR, et al. 3D-printed tracheoesophageal puncture and prosthesis placement simulator[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(1): 37-40. doi:10.1016/j.amjoto.2017.08.001
- [50] 朱志玲, 李松, 管国芳. 人工智能在耳鼻咽喉头颈外科的运用及展望[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2020, 34(2): 115-120. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.598
- ZHU Zhiling, LI Song, GUAN Guofang. Application

- and prospect of artificial intelligence in otolaryngology [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2020, 34(2): 115-120. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2019.598
- [51] 郭颖媛, 张德军, 管国芳, 等. 3D 打印技术在耳鼻喉科住院医师规范化培训中的应用探索[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2017, 31(3): 119-122. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.166
- GUO Yinyuan, ZHANG Dejun, GUAN Guofang, et al. Exploration of the application of three-dimensional printing technology in the standardized training of doctors in the otolaryngological department[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2017, 31(3): 119-122. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.166
- [52] Schlegel L, Malani E, Belko S, et al. Design, printing optimization, and material testing of a 3D-printed nasal osteotomy task trainer[J]. *3D Print Med*, 2023, 9(1): 20. doi:10.1186/s41205-023-00185-9
- [53] Low CM, Choby G, Viozzi M, et al. Construction of three-dimensional printed anatomic models for frontal sinus education[J]. *Neuroradiol J*, 2020, 33(1): 80-84. doi:10.1177/1971400919849781
- [54] Shen Z, Xie Y, Shang XQ, et al. The manufacturing procedure of 3D printed models for endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery [J]. *Technol Health Care*, 2020, 28(S1): 131-150. doi: 10.3233/THC-209014
- [55] Gao RW, Rooney D, Harvey R, et al. To pack a nose: high-fidelity epistaxis simulation using 3D printing technology [J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(4): 747-753. doi:10.1002/lary.29757
- [56] Dong D, Liu WT, Wu SX, et al. Use of high-fidelity 3-dimensional-printed models for training novice residents in basic nasal endoscopic skills[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(12): 1309-1315. doi:10.1002/alr.22601
- [57] Kim DH, Kim HM, Park JS, et al. Virtual reality haptic simulator for endoscopic sinus and skull base surgeries [J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(6): 1811-1814. doi: 10.1097/SCS.00000000000006395
- [58] Sriwastwa A, Ravi P, Emmert A, et al. Generative AI for medical 3D printing: a comparison of ChatGPT outputs to reference standard education[J]. *3D Print Med*, 2023, 9(1): 21. doi:10.1186/s41205-023-00186-8
- [59] Vimawala S, Gao T, Goldfarb J, et al. Initial experience using 3-dimensional printed models for head and neck reconstruction in Haiti[J]. *Ear Nose Throat J*, 2022, 101(3): NP89-NP91. doi:10.1177/0145561320938920
- [60] Vaz VM, Kumar L. 3D printing as a promising tool in personalized medicine[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(1): 49. doi:10.1208/s12249-020-01905-8
- [61] Dai GY, Xu X, Wu XH, et al. Application of 3D-print silica bolus for nasal NK/T-cell lymphoma radiation therapy[J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(6): 920-928. doi: 10.1093/jrr/rraa084
- [62] Menegatou IM, Papakyriakopoulou P, Rekkas DM, et al. Design of a personalized nasal device (matrix-piston nasal device, MPD) for drug delivery: a 3D-printing application[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(6): 205. doi: 10.1208/s12249-022-02351-4
- [63] Gong D, Ma YH, Yang XL, et al. Study on cytotoxicity of three-dimensional printed β -tricalcium phosphate loaded poly (lactide-co-glycolide) anti-tuberculosis drug sustained release microspheres and its effect on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Chin J Reparative Reconstr Surg*, 2018, 32(9): 1131-1136. doi:10.7507/1002-1892.201803067
- [64] 王建, 范江伟, 陈洪涛. 3D 打印多孔 β -TCP 负载 VAN/PLGA 缓释微球复合支架的表征评价[J]. *北京生物医学工程*, 2022, 41(5): 471-476. doi: 10.3969/j.issn.1002-3208.2022.05.006
- WANG Jian, FAN Jiangwei, CHEN Hongtao. Characterization and evaluation of 3D printed porous β -TCP scaffolds loaded with VAN/PLGA microsphere scaffold [J]. *Beijing Biomedical Engineering*, 2022, 41(5): 471-476. doi: 10.3969/j.issn.1002-3208.2022.05.006
- [65] Zeng W, Hui H, Liu ZY, et al. TPP ionically cross-linked chitosan/PLGA microspheres for the delivery of NGF for peripheral nerve system repair [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 258: 117684. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117684
- [66] 钟自玲, 瞿申红, 韩星, 等. 兔耳郭软骨细胞的分离培养与鉴定[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(23): 3633-3637
- ZHONG Ziling, QU Shenhong, HAN Xing, et al. Isolation, culture and identification of rabbit auricular chondrocytes[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(23): 3633-3637
- [67] Papanioniou I, Sonnaert M, Geris L, et al. Three-dimensional characterization of tissue-engineered constructs by contrast-enhanced nanofocus computed tomography [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2014, 20(3): 177-187. doi:10.1089/ten.TEC.2013.0041
- [68] Honig B, Shapiro L. Adhesion protein structure, molecular affinities, and principles of cell-cell recognition[J]. *Cell*, 2020, 181(3): 520-535. doi:10.1016/j.cell.2020.04.010