

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.01.009

· 综述 ·

3D打印复合PVA骨组织工程支架研究现状

刘小元, 张凯, 韩祥祯, 左新慧, 李君, 何惠宇

新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔修复科·新疆维吾尔自治区口腔医学研究所,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市(830054)

【摘要】 3D打印复合多孔性骨组织工程支架已成为研究热点。复合聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)具备良好的生物相容性及可降解性能,但因不能抵抗较大机械抗力,不能单独制备支架,复合其他机械性能佳及生物相容性良好的材料,可表现出良好的生物相容性、可降解性及机械性能等优点,因此3D打印复合PVA支架材料可以优化PVA支架的性能,本文从3D打印骨组织工程支架技术、PVA、复合PVA支架在体内外骨形成效果等方面作一综述。

【关键词】 骨缺损; 3D打印; 光固化成型; 选择性激光烧结; 熔融层积成型; 喷墨印刷; 生物墨水; 组织工程骨支架; 聚乙烯醇; 骨形成

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)01-0052-04

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 刘小元,张凯,韩祥祯,等.3D打印复合PVA骨组织工程支架研究现状[J].口腔疾病防治,2020,28(1):52-55.

Research status of 3D-printed composite PVA bone tissue engineering scaffolds LIU Xiaoyuan, ZHANG Kai, HAN Xiangzhen, ZUO Xinhui, LI Jun, HE Huiyu. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Department of Prosthodontics, the First Affiliated Hospital (Affiliated Stomatological Hospital) of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: HE Huiyu, Email: hehuiyu01@126.com, Tel: 86-13079998882

【Abstract】 Three dimensionally printed composite porous bone tissue engineering scaffolds have become a research focus. Composite polyvinyl alcohol (PVA) has good biocompatibility and degradability, but it cannot be prepared independently because it cannot resist high mechanical resistance. This material shows many advantages, such as good biocompatibility, degradability and mechanical properties, when compounded with other materials with good mechanical properties and good biocompatibility. Therefore, 3D printed composite PVA scaffold material can optimize the performance of PVA scaffolds. This article reviews 3D printing bone scaffold technology, polyvinyl alcohol (PVA), and composite PVA scaffolds for *in vivo* and *in vitro* bone formation.

【Key words】 bone defect; 3D printing; stereo lithography appearance; selective laser sintering; fused deposition modeling; ink jet printing; bioink; tissue engineering bone scaffold; polyvinyl alcohol; bone formation

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(1): 52-55.

近年来,3D打印复合多孔性骨支架^[1]已成为组织工程骨领域的研究热点。由于3D打印复合聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)支架有良好的生物

相容性,目前对其研究越来越多,本文将从骨组织工程支架3D打印技术、PVA、复合PVA支架在体内外骨形成效果等方面进行综述。

【收稿日期】 2019-05-26; **【修回日期】** 2019-08-01

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81660177);自治区科技支撑项目计划(2018E02060)

【作者简介】 刘小元,医师,在读硕士研究生,Email: liuxiaoyuan0423@126.com

【通讯作者】 何惠宇,教授,博士,Email: hehuiyu01@126.com, Tel: 13079998882

1 骨组织工程支架3D打印技术

3D打印技术^[2]可以快速打印精确性及机械强度高、孔隙率及空间结构复杂的个性化骨组织工程支架,其通过材料的表面改性赋予支架与人体天然骨细胞外基质成分相似的性能,使其更加符合人体仿生学,为骨缺损修复提供新的方法,它可

以根据缺损情况打印出大小、形状及孔隙合适的个性化支架。目前,骨组织工程领域中最常用的3D打印技术^[3]有光固化成型(stereo lithography appearance, SLA),选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS),熔融层积成型(fused deposition modeling, FDM),喷墨印刷(ink jet printing)、生物墨水(bioink)。

SLA是由3D系统公司于1986年开发。随着3D打印技术的发展,它在生物医学工程领域得到了广泛的应用。SLA系统^[4]包括一个光敏液体树脂罐、可移动的搭建平台、紫外线(UV)激光照射树脂及动态反射镜系统。SLA采用紫外激光逐层制作感光液体树脂材料制成三维支架,一旦树脂材料一层完全固化在一个平台上,平台就会垂直下降,随后大量液体材料覆盖前一层,形成下一层。重复上述步骤,直至形成一个完整的三维部件。最后,将未固化的材料洗掉,骨支架在紫外光下进行固化。骨组织工程中用SLA制作的支架材料包含聚合物、生物陶瓷及其复合材料等,SLA可利用上述材料制作具备生物降解性能的复合支架,如交联设计的多孔性结构,能够精确控制支架的孔隙、尺寸及结构,并具有较佳的力学性能^[5]。

SLS技术^[4]于1986年在奥斯汀得克萨斯大学开发,1992年由DTM公司商业化。它利用一个CO₂激光束将选定区域的材料粉末熔(或烧结)到粉末床表面形成材料层,第一层固化后,粉末层厚度降低一层,下一层的材料放置在床的顶部形成一个滚筒。重复此过程,直到零件完成为止,固体粉末作为结构载体,样品的残余粉末被去除。

FDM技术^[4]是1992年由Stratasys公司开发和商业化,FDM是将熔融和挤压材料(通常是热塑性聚合物)通过一个带有小孔的可移动喷嘴在基板平台上制造出了三维多孔性支架,被广泛用于组织工程领域支架的制备。

喷墨印刷又称三维印刷^[4](3D printing, 3DP)是1989年麻省理工学院开发的喷墨打印技术之一。该技术通过在粉末床上一层选择性地喷涂液体粘合剂来创建一个复杂的三维固体物体,它将颗粒结合在一起形成一个固体层。然后降低粉末床,由滚筒将新的粉末层铺在前一层的表面上。重复此过程,直到得到预先设计的对象。

随着组织工程领域的研究发展,诸多科学家不断尝试将组织工程的三要素(种子细胞、生长因子及支架)进行不断的融合,期望提高人造组织更

好修复人体软硬组织的缺损,从而创造性的发明了3D打印“生物墨水”技术。生物墨水必须是生物相容性佳的凝胶,才能更好将细胞混合在凝胶中,从而更好打印出理想的支架,He等^[6]通过研究发现:①生物墨水必须具备黏度的可调性(比如通过温度、剪切变细等特性),只有可调才能设计适合的打印方式及打印参数区间;②生物墨水在打印前要是液态的,以避免堵塞喷嘴,打印后要能迅速变为固态以保持形状;③拥有或找到针对该材料的打印窗口或工艺参数区间也非常重要。由于PVA凝胶的诸多优点,在利用3D打印时可呈现液态,可能在未来有望成为3D打印的生物墨水。

2 3D打印复合PVA支架及其体外应用

利用3D打印技术制备出优异的组织工程支架,往往离不开满足生物学性能的优质生物材料。PVA分子式为(C₂H₄O)_n,是由聚醋酸乙烯酯水解而成的一种具有生物降解性的水溶性高分子^[7],其分子链上含有大量羟基,因此具有良好的水溶性、成膜性、粘结性、热稳定性^[8]。同时,因其具备较好的机械性能、化学稳定性、易于成型、无毒、无不良反应,以及与人体组织良好的相容性,所以其在生物医学各个方面得到了广泛的应用^[9-10]。He等^[11]利用FDM技术构建三维煅烧羊椎骨-双相陶瓷复合材料/PVA凝胶支架,在体外培养兔骨髓间充质干细胞,然后接种到通过3D打印获得的灭菌骨支架上,通过毒性检测、抗压力试验、三维孔隙分析,表明复合PVA支架具备上述一系列的优点。所以PVA因其生物相容性、可降解性等因素,越来越多的研究将其用作骨组织替代材料。

因PVA具备良好的物理性能及化学性能。所以PVA复合胶原、甲壳素、马鹿角粉及丝素蛋白(silk fibroin, SF)等^[12-14]天然高分子聚合物之后,可制作生物相容性良好的骨支架,因天然聚合物具有细胞识别信号(如某些氨基酸序列),利于细胞黏附、增殖和分化。PVA常复合人工合成多聚体材料,以聚乳酸、聚羟基乙酸及其聚乳酸-羟基乙酸共聚物为代表^[15-17],聚乳酸和聚羟基乙酸已经通过美国FDA的批准,允许作为植入物。赵小琦等^[12]利用FDM技术以15%PVA凝胶,分别混合鹿角粉、纳米级羟基磷灰石(nano-hydroxylapatite, nHA)打印出鹿角粉/PVA支架与n-HA/PVA支架,对其性能进行了分析,得出鹿角粉/PVA支架具有良好的机械力学性能及细胞相容性,可作为异种

骨组织工程支架材料研究的新方向。丁刘闯等^[18]利用FDM技术在体外以SF/PVA凝胶体积比为1:4的比例进行混合配成混合液及将nHA粉与SF/PVA凝胶混合液、15%PVA凝胶打印的SF/PVA/nHA支架与PVA/nHA支架的研究,得出PVA/nHA支架与SF/PVA/nHA支架具有良好的理化性能和细胞相容性,3D打印SF/PVA/nHA支架有更加优良的孔隙率以及规则连续的支架结构。周琦琪等^[19]使用15%PVA溶液,分别将nHA、羊椎骨粉与PVA溶液混匀,利用FDM技术3D打印成型,对其分析得出,3D打印羊椎骨粉/PVA支架具有良好的物理、化学性能及骨诱导性。Ngadiman等^[20]利用FDM技术和静电纺丝技术制备了PVA/磁赤铁矿组织工程支架,并进行了支架降解和细胞穿透试验,表明复合PVA支架能够降解并有利于人成纤维细胞的黏附生长。

复合PVA支架除在骨组织工程领域的研究之外,在其他诸多组织工程支架领域也均有涉及,在外周神经组织再生领域,Weller等^[21]将PVA水凝胶植入物用于拇指腕掌关节及神经导管用于数字神经修复。在血管再生领域,Pazos等^[22]优化PVA水凝胶支架的拉伸性能,可匹配猪主动脉的根部。在组织缺损修复等领域,Costa-junior等^[23]制备PVA/壳聚糖交联水凝胶,发现成纤维细胞在支架上的粘附性好,无毒,可作为组织缺损愈合的敷料。

3 3D打印复合PVA支架回植动物体内的效果

现在越来越多的研究经外科手术构建动物骨缺损区模型,采取3D打印方法制备个性化、精准化的骨组织工程支架,将体外构建的组织工程骨移植于骨缺损区,连续观察一段时间,处死实验动物,取出动物骨缺损区的新生组织,对其进行骨形成的分析,检测一系列有关血管生成及骨形成指标。Song等^[24]利用3DP打印技术打印纳米双相磷酸钙(nano-biphasic calcium phosphate, BCP)/PVA/富含血小板的纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)支架,研究表明支架在体外对骨髓间充质干细胞的粘附、增殖和成骨分化的促进作用明显优于3D打印BCP/PVA支架。在兔体内,3D打印BCP/PVA/PRF支架在临界大小的节段性骨缺损模型中相比BCP/PVA支架明显有助于骨形成。Somasundaram等^[25]利用SLS打印技术打印多孔性氧化石墨烯复合PVA支架回植动物体内,发现三维打印氧化石

墨烯增强了支架的强度。同时,2.5%氧化石墨烯促进了成骨细胞增殖和分化。He等^[11]将3D打印羊椎骨粉/PVA支架植入兔子体内,表现出其良好的生物相容性。张旭婧^[26]通过3D同轴(FDM)打印SF/PVA复合水凝胶,并与HA混合制备SF/PVA/HA复合支架回植动物体,经过支架的降解试验及细胞毒性试验分析表明,证明了3D打印SF/PVA及SF/PVA/HA复合支架的降解速率及成骨效能,其为骨组织工程支架为基础的植入式载药缓释系统的研究和应用提供了一定的实验依据。

3D打印PVA复合其他生物相容性高强度材料,可以增强机械应力,将有望成为组织工程骨修复临床患者骨缺损的新型骨移植材料。目前,诸多复合PVA支架的研究还处于体外分析的早期阶段,大量的体内研究还有待进行。前瞻性的体外和体内研究更有助于阐明复合PVA支架的实际应用价值及其诱导骨形成的作用机制。

参考文献

- Turnbull G, Clarke J, Picard F, et al. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Bioact Mater*, 2017, 3(3): 278-314.
- Chang CH, Lin CY, Liu FH, et al. 3D printing bioceramic porous scaffolds with good mechanical property and cell affinity[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(11): 1-15.
- Thavornnyutikarn B, Chantarapanich N, Siththiseripratip K, et al. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques[J]. *Prog Biomater*, 2014, 3(11): 61-102.
- Hopkinson N, Dickens P. Rapid manufacturing: an industrial revolution for the digital age[M]. West Sussex, Wiley, 2006: 55-80.
- Van Bochove B, Grijpma DW. Photo-crosslinked synthetic biodegradable polymer networks for biomedical applications[J]. *Biomater Sci Polym Ed*, 2018, 11(29): 1-49.
- He Y, Yang F, Zhao H, et al. Research on the printability of hydrogels in 3D bioprinting[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(20): 29977-29989.
- Gaaz TS, Sulong AB, Akhtar MN, et al. Properties and applications of polyvinyl alcohol, halloysite nanotubes and their nanocomposites[J]. *Molecules*, 2015, 20(12): 22833-22847.
- Pineda-Castillo S, Bernal-Ballén A, Bernal-López C, et al. Synthesis and characterization of poly(vinyl alcohol)-chitosan-hydroxyapatite scaffolds: a promising alternative for bone tissue regeneration [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2414-2432.
- Hasan A, Morshed M, Memic A, et al. Nanoparticles in tissue engineering: applications, challenges and prospects[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13(9): 5637-5655.
- Parhi R. Cross-linked hydrogel for pharmaceutical applications: a review[J]. *Adv Pharm Bull*, 2017, 7(4): 515-530.
- He HY, Zhang JY, Mi X, et al. Rapid prototyping for tissue-engi-

- neered bone scaffold by 3D printing and biocompatibility study[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11777-11785.
- [12] 赵小琦, 丁刘闯, 韩祥祯, 等. 3D打印鹿角粉/聚乙烯醇支架与纳米级羟基磷灰石/聚乙烯醇支架的性能比较[J]. *口腔医学研究*, 2018, 34(9): 1011-1015.
- Zhao XQ, Ding LC, Han XZ, et al. Performance comparison of 3D printed antler powder/polyvinyl alcohol scaffolds and nano-scale Hydroxyapatite/polyvinyl alcohol scaffolds[J]. *J Oral Sci Res*, 2018, 34(9): 1011-1015.
- [13] Singh BN, Pramanik K. Development of novel silk fibroin/polyvinyl alcohol/sol-gel bioactive glass composite matrix by modified layer by layer electrospinning method for bone tissue construct generation[J]. *Biofabrication*, 2017, 9(1): 015028.
- [14] Al-Qarni A, Lewington MR, Wong IH. Reconstruction of focal femoral head cartilage defects with a chitin-based scaffold[J]. *Arthrosc Tech*, 2016, 5(2): 257-262.
- [15] Shim JH, Won JY, Park JH, et al. Effects of 3D-printed polycaprolactone/ β -tricalcium phosphate membranes on guided bone regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1-16.
- [16] Shim JH, Moon TS, Yun MJ, et al. Stimulation of healing within a rabbit calvarial defect by a PCL/PLGA scaffold blended with TCP using solid freeform fabrication technology[J]. *J Mater Sci*, 2012, 23(12): 2993-3002.
- [17] Hwang KS, Choi JW, Kim JH, et al. Comparative efficacies of collagen-based 3D printed PCL/PLGA/ β -TCP composite block bone grafts and biphasic calcium phosphate bone substitute for bone regeneration[J]. *Materials (Basel)*, 2017, 10(4): 421.
- [18] 丁刘闯, 赵小琦, 韩祥祯, 等. 3D打印PVA/nHA支架与SF(丝素蛋白)/PVA/nHA支架的性能比较[J]. *口腔医学*, 2018, 38(7): 598-602.
- Ding LC, Zhao XQ, Han XZ, et al. Performance comparison of three-dimensional printed silk fibroin/polyvinyl alcohol/nano-hydroxyapatite scaffold and polyvinyl alcohol/nano-hydroxyapatite scaffold[J]. *Stomatol*, 2018, 38(7): 598-602.
- [19] 周琦琪, 韩祥祯, 宋艳艳, 等. 3D打印羊椎骨粉/聚乙烯醇支架、纳米级羟基磷灰石/聚乙烯醇支架、羊椎骨粉/聚乙烯醇无孔骨板的性能比较[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(52): 7851-7857.
- Zhou QQ, Han XZ, Song YY, et al. Performance comparison of 3D printing sheep vertebral bone meal/polyvinyl alcohol scaffold, nano-hydroxyapatite/polyvinyl alcohol scaffold and sheep vertebral bone meal/polyvinyl alcohol nonporous bone plate[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2016, 20(52): 7851-7857.
- [20] Ngadiman NHA, Yusof NM, Idris A, et al. Novel processing technique to produce three dimensional polyvinyl alcohol/maghemite nanofiber scaffold suitable for hard tissues[J]. *Polymers (Basel)*, 2018, 10(4): 353-371.
- [21] Weller WJ. Emerging technologies in upper extremity surgery: polyvinyl alcohol hydrogel implant for thumb carpometacarpal arthroplasty and processed nerve allograft and nerve conduit for digital nerve repairs[J]. *Orthop Clin North Am*, 2019, 50(1): 87-93.
- [22] Pazos V, Mongrain R, Tardif JC. Polyvinyl alcohol cryogel: optimizing the parameters of cryogenic treatment using hyperelastic models[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2009, 2(5): 542-549.
- [23] Costa-Júnior ES, Barbosa-Stancioli EF, Mansur AAP. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 76(3): 472-481.
- [24] Song Y, Lin K, He S, et al. Nano-biphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13(1): 505-523.
- [25] Somasundaram P, Santhosh S, Raymond W. Osteogenic potential of graphene in bone tissue engineering scaffolds[J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(8): 1430-1448.
- [26] 张旭婧. 3D同轴打印组织工程骨支架成型工艺与实验研究[D]. 新疆维吾尔自治区: 新疆大学, 2017.
- Zhang XJ. 3D coaxial print bone engineering scaffold molding process and experimental research[D]. Xinjiang Uygur Autonomous Region: Xinjiang University, 2017.

(编辑 张琳)



官网



公众号