

3D 打印技术在眼科的应用

赵峰¹ 综述 任彦新² 审校

¹南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)眼科 210006; ²河北医科大学第二医院眼科, 石家庄 050000

通信作者:任彦新, Email:2242312488@qq.com

【摘要】 3D 打印指通过逐层增加材料的方式制造三维实体物件,其具有快速成型、高度灵活、节约成本的优势。医疗行业被广泛认为是 3D 打印最重要的应用领域之一。近年来,得益于技术的进步和国家对 3D 打印相关研究的支持,3D 打印技术在眼科的应用逐渐增多。本文就 3D 打印技术在眼科医学教育、基础研究、手术辅助及个性化治疗等方面的应用及可能的前景进行综述,并对近年来受到广泛关注的生物 3D 打印技术做了简要介绍。

【关键词】 3D 打印; 生物打印; 精准医疗; 个体化

基金项目: 南京医科大学医学教育研究项目 (2019LX051)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.017

The application of 3D printing in ophthalmology

Zhao Feng¹, Ren Yanxin²

¹Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu 210006, China; ²Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Ren Yanxin, Email:2242312488@qq.com

【Abstract】 3D printing refers to the approach in manufacturing the three-dimensional physical objects by adding materials layer by layer. It features the advantages of quick styling, high flexibility and cost saving. The medical industry is extensively regarded as one of the most important application sectors for 3D printing. In recent years, due to the development of technical and the enhanced support from the nation in the 3D related research, the application of 3D printing technology in the ophthalmology has been increasing. This review made the overview analysis on the 3D printing technology application and possible prospects in the aspects of medical education, foundation research, surgical assistance and individualized treatment of ophthalmology, made a brief introduction on the 3D bioprinting technology attracting extensive attention recently.

【Key words】 Printing, three-dimensional; Biologic printing; Precision medical treatment; Individualization

Fund program: Medical Education Research Project of Nanjing Medical University (2019LX051)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.017

3D 打印又称增材制造,是通过逐层增加或成型相应材料,最终形成三维实体的技术^[1]。该技术具有快速成型、高度灵活、节约成本的优势,非常适合加工复杂的结构或小批量生产定制构件,也可满足精准医疗及个体化的治疗方案,故医疗行业是 3D 打印重要的应用领域之一。3D 打印技术可实现眼球模型、眼镜、显微手术器械的个性化制作,在眼科学领域有巨大的发展前景。目前 3D 打印技术在眼科的应用正受到广泛的关注(表 1)。

1 3D 打印技术在眼科的应用现状

1.1 3D 技术在医学教育中的应用

Lichtenstein 等^[2]利用多种 3D 打印技术制作了高度仿真、包含软组织结构的 eyeball 解剖模型,并将其用于眼眶手术教学及

表 1 眼科常用 3D 打印技术的特点及适用范围

打印技术	耗材	特点	用途
FDM	ABS、PLA	设备及耗材价格低,打印精度低	眼科模型、手术器械原型
SLA、PolyJet	光敏树脂	设备及耗材价格中等,精度较高, PolyJet 技术可进行全彩打印	眼科模型、手术器械原型
SLM	金属粉末	设备及耗材价格高,精度高,强度大	手术导板、钛网等植入物、手术器械
细胞打印	细胞、生长因子、凝胶等	控制细胞在三维空间的分布	细胞、组织培养等基础研究

注:FDM:熔融堆积成形(fused deposition modeling);SLA:立体激光固化成形(stereo lithography apparatus);SLM:选择性激光熔化(selective laser melting)

模拟训练,能立体直观地还原眼眶解剖细节,提高手术培训的效率和安全性。医学教育的一个难点在于很多解剖结构及微观结构需要有较好的空间想象力,传统的教具种类少且精度低,难以满足教学需求。3D 打印技术的应用为医学教育提供了新的手段。此外,3D 打印模型还可用于术前沟通及患者教育,帮助患者更好地理解手术风险及并发症^[3-4]。

1.2 基础研究

3D 技术在近年来在基础研究领域 3D 打印技术受到很大关注。生物打印技术大致分为 3 类:无生物活性的支架打印、细胞打印和组织及器官打印。支架打印是利用可降解材料打印用于细胞接种及培养的支架,待组织细胞生长至所需形状后支架逐渐降解,从而获得特定形状的组织或器官。细胞打印的原理类似于喷墨打印,可使具有特定功能的细胞在三维空间里按需要的形状和密度分布,从而调控其生长。目前眼科已成功用于细胞打印技术的有视网膜神经节细胞、胶质细胞和角膜上皮细胞等,其终极目标是打印可用于移植的活性组织或器官,如角膜和视网膜等。Kador 等^[5]利用 3D 打印技术将视网膜神经节细胞移植于支架上,并处于富含脑源性神经生长因子和睫状神经生长因子的环境中,结果显示细胞存活并保持电生理特性。Wu 等^[6]报道了一种角膜上皮细胞打印的改良方法。

生物打印尚有很多技术难点^[7],如细胞通过打印喷头及载体交联成型时如何保持良好的活性及如何实现血管组织打印以解决氧气和养料供应问题等。角膜结构相对简单,没有血管,且基质细胞和上皮细胞具有再生能力,是 3D 打印重点研究的方向之一。

1.3 3D 打印在手术中的应用

1.3.1 术前模拟及手术设计 张翔等^[8]利用 Geomagic Studio 12.0 软件及镜像和反求技术对 CT 数据进行三维重建,打印眼眶骨折的等比例模型,用于手术规划、预成型钛网等操作,可为术者提供清晰的思路并进行针对性手术方案设计。

1.3.2 手术导板 Szymor 等^[9]利用 3D 打印技术制作眼眶手术导板,以便于术中将钛网插入合适的位置,认为该方法有助于减少手术时间和手术风险。Ruzza 等^[10]利用 3D 打印技术制作了用于角膜内皮移植的手术导板,以方便术中植片的临时保存及前房注入,有利于减少术中内皮细胞的丢失,便于植片注入,提高手术质量。

1.3.3 特殊手术器械的定制 一些特殊手术器械生产数量很少,传统开模制造方法成本较高,所需时间较长。使用 FDM 或 SLA 等方式来完成原型打印,待满意后再使用 SLM 方式进行成品打印,能有效缩减所需的时间和成本,适用于小批量、定制化生产的眼科手术器械。

1.4 3D 打印用于个体化治疗

1.4.1 眼科制药 Goyanes^[11]等的研究表明,几何形状在决定药物释放曲线中起着重要作用,利用 3D 打印技术可以制造传统压制方法难以获得的异形药片,从而控制剂量释放的强度及时间,认为未来药剂设计和制造可能会从大批量生产转变为针对单个患者限定剂量的即时制造。美国食品药品监督管理局 (food and drug Administration, FDA) 于 2015 年批准第一个使用 3D 打

印技术制造的处方药产品左乙拉西坦。3D 打印使得根据患者情况选择不同的剂量强度、药丸大小、味道和颜色成为可能,为长期服用多种药物的患者带来很多方便,尤其是幼儿和老人。此外,由于病原菌耐药性的逐渐增强,现有药物对角膜炎的治疗效果越来越差^[12]。3D 打印技术利用可降解凝胶支架材料,根据病情严重程度来打印类接触镜的缓释药物或是较好的解决方案。3D 打印还可以生产用于青光眼、眼眶病的缓释药物,以实现精准的个体化治疗^[13]。

1.4.2 定制义眼 Ruiters 等^[14]利用锥形 CT 对单眼盲眼部进行扫描,在 Mimics 软件中进行三维重建,参考健眼设计患眼眼模,3D 打印制作义眼,避免了常规方法取模时造成软组织受压导致的偏差及患者不适,个性化设计使患者的佩戴舒适性更好。Alam 等^[15]则利用 3D 打印技术设计了中空义眼,减轻了义眼的重量。

1.4.3 定制眼镜、接触镜和人工晶状体 Protos Eyewear 公司利用 3D 打印技术根据消费者的脸型订制镜架,使其佩戴更舒适^[16]。临床上也可以用该技术定制湿房镜、手术用眼罩等,以满足患者舒适佩戴的需求。荷兰的 LUXeXcel 公司开发了光学元件打印技术,利用 3D 打印方式先将透明聚合物液滴喷出,然后用紫外线照射进行固化来获得所需的镜片形状,实现了完整眼镜的打印^[17]。Debellemanière 等^[18]应用光学元件打印技术打印人工晶状体并进行了光学参数的测量,发现其能达到临床标准。这打印技术如能用于硬性透氧性角膜接触镜 (rigid gas permeable contact lens, RGP) 的生产,将使圆锥角膜和角膜移植患者的验配成功率和舒适性大大提高。

1.4.4 个体化植入物 Mustafa 等^[19]利用 3D Systems 公司的 Geomagic Freeform 软件对颌面部大面积外伤的手术进行设计并用金属 3D 打印机得到与骨折区域吻合的个性化钛金属修复假体以进行手术治疗,发现这种假体能减少术中反复操作,缩减手术时间,降低手术风险。3D 打印是眼眶骨折尤其是严重的颌面部多发性骨折个体化修复的发展方向。目前中国国家食品药品监督管理局批准了人工椎体及人工髋关节 3D 打印植入物的临床应用,眼眶手术中个体化植入物的应用尚待审批。个体化植入物发展的另一个方向是结合生物打印技术打印缺损区的骨组织,实现骨缺损修复^[20]。

2 3D 打印应用中存在的问题及挑战

尽管 3D 打印技术受到广泛关注,但其在医疗领域的应用尚处在初级阶段,距普及应用尚有很大差距,其原因主要有:首先,生物 3D 打印等技术尚未成熟,尚不具备临床应用的条件;其次,相关法规尚未完善,限制了技术的推广;再次,未形成有效的医工结合,工程师不了解医生的临床需求,医生亦不了解目前技术能实现哪些临床应用;最后,3D 打印技术成本较高且尚未进入医保目录。应注意的是,3D 打印技术的发展使得通过逆向工程对产品的复制和还原越来越简单,可能会对产权保护带来潜在冲击;此外,结合医疗影像的三维成像技术存在 3D 打印人脸模型等来破解生物识别系统的隐患,这些问题也是未来面临的挑战。

3 总结与展望

目前 3D 打印技术在眼科的应用尚集中于眼眶骨折等疾病,主要借鉴骨科及口腔颌面外科的应用经验,眼科特色的应用研究尚少。眼科影像数据如角膜地形图、光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等易于进行三维重建和 3D 打印,若影像仪器厂商能在设备的软件中提供导出为 DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 格式或 STL (STereo Lithography) 格式的选项将大大简化打印流程。除用于模型及植入物制造外,光固化 3D 打印中使用的数字化光源方案对角膜交联、眼底病光动力治疗等有较好的借鉴意义,或有助于实现个体化光斑控制。

目前, FDA^[21] 及中国食品药品监督管理局^[22] 均已经发布了 3D 打印植入物的指导意见,为该技术的临床应用提供了支持。随着技术的进步和成本的降低,3D 打印必将在医疗领域大有作为。采用云端医疗与 3D 打印相结合的方式可将 MRI、CT 及眼科 OCT、角膜地形图、超声测量等数据在医院服务器上进行三维重建,医生通过终端设备远程查看并根据需求进行打印,有望成为未来医疗服务的常态。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈为平,林有希,黄捷,等. 3D 打印发展现状分析及展望[J]. 工具技术, 2019, 53(8): 10-14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-7008. 2019. 08. 002.
Weiping C, Youxi L, Jie H, et al. Analysis and research on development of 3D printing[J]. Tool Engineering, 2019, 53(8): 10-14.
- [2] Lichtenstein JT, Zeller AN, Lemound J, et al. 3D-printed simulation device for orbital surgery[J]. J Surg Educ, 2017, 74(1): 2-8. DOI: 10. 1016/j. jsurg. 2016. 07. 005.
- [3] 郑嵩山,卜战云,柴昌. 计算机辅助设计与制作技术在眼眶爆裂性骨折治疗中的应用及疗效评价[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(8): 727-732. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 013.
Zheng SS, Bu ZY, Chai C. Application of computer-aided designing and manufacturing technology in the reconstruction of orbital blow-out fracture[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(8): 727-732. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 08. 013.
- [4] 张鹤,王丽杰. 3D 打印机在眼眶骨折患者个体化预成型钛网中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(2): 89-90. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 02. 003.
- [5] Kador KE, Grogan SP, Dorthé EW, et al. Control of retinal ganglion cell positioning and neurite growth: combining 3D printing with radial electrospun scaffolds [J]. Tissue Eng Part A, 2016, 22(3-4): 286-294. DOI: 10. 1089/ten. TEA. 2015. 0373.
- [6] Wu Z, Su X, Xu Y, et al. Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24474. DOI: 10. 1038/srep24474.
- [7] Ong CS, Yesantharao P, Huang CY, et al. 3D bioprinting using stem cells[J]. Pediatr Res, 2018, 83(1-2): 223-231. DOI: 10. 1038/pr. 2017. 252.
- [8] 张翔,陈伟,曹罡,等. 计算机辅助快速成型钛网在眼眶爆裂骨折整复中的应用[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(4): 407-410. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2016. 04. 015.
Zhang X, Chen W, Cao G, et al. Orbital blowout fracture reconstruction using titanium mesh pre-bent with computer-aided rapid prototyping technology[J]. J Med Postgrad, 2016, 29(4): 407-410. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2016. 04. 015.
- [9] Szymor P, Kozakiewicz M. Modification of orbital retractor to facilitate the insertion of orbital wall implants [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2017, 55(6): 633-634. DOI: 10. 1016/j. bjoms. 2017. 04. 001.
- [10] Ruzza A, Parekh M, Ferrari S, et al. Preloaded donor corneal lenticules in a new validated 3D printed smart storage glide for descemet stripping automated endothelial keratoplasty [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(10): 1388-1395. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-306510.
- [11] Goyanes A, Wang J, Buanz A, et al. 3D printing of medicines: engineering novel oral devices with unique design and drug release characteristics [J]. Mol Pharm, 2015, 12(11): 4077-4084. DOI: 10. 1021/acs. molpharmaceut. 5b00510.
- [12] 王明武. 新时期细菌性角膜炎的临床处置要点 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(11): 966-969. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 11. 002.
Wang MW. Clinical management of bacterial keratitis in the new era [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(11): 966-969. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 11. 002.
- [13] 葛坚. 青光眼视神经损伤与修复期待精准的个体化治疗 [J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 04. 001.
Ge J. The precise personal management is expected to glaucoma neuroprotection [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2017. 04. 001.
- [14] Ruiters S, Sun Y, de Jong S, et al. Computer-aided design and three-dimensional printing in the manufacturing of an ocular prosthesis [J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(7): 879-881. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-308399.
- [15] Alam MS, Sugavaneswaran M, Arumaikkannu G, et al. An innovative method of ocular prosthesis fabrication by bio-CAD and rapid 3-D printing technology: A pilot study [J]. Orbit, 2017, 36(4): 223-227. DOI: 10. 1080/01676830. 2017. 1287741.
- [16] Ayyildiz O. Customised spectacles using 3-D printing technology [J]. Clin Exp Optom, 2018, 101(6): 747-751. DOI: 10. 1111/cxo. 12795.
- [17] Gawedzinski G, Pawlowski ME, Tkaczyk TS. Quantitative evaluation of performance of 3D printed lenses [J]. Optical Eng, 2017, 56(8): 1-7. DOI: 10. 1117/1. OE. 56. 8. 084110.
- [18] Debellemanniè G, Flores M, Montard M, et al. Three-dimensional printing of optical lenses and ophthalmic surgery: challenges and perspectives [J]. J Refract Surg, 2016, 32(3): 201-204. DOI: 10. 3928/1081597X-20160121-05.
- [19] Mustafa SF, Evans PL, Sugar AW, et al. Streamlining the manufacture of custom titanium orbital plates with a stereolithographic three-dimensional printed model [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2017, 55(5): 546-547. DOI: 10. 1016/j. bjoms. 2016. 03. 003.
- [20] Peng WM, Liu YF, Jiang XF, et al. Bionic mechanical design and 3D printing of novel porous Ti6Al4V implants for biomedical applications [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2019, 20(8): 647-659. DOI: 10. 1631/jzus. B1800622.
- [21] Morrison RJ, Kashlan KN, Flanagan CL, et al. Regulatory considerations in the design and manufacturing of implantable 3D-printed medical devices [J]. Clin Transl Sci, 2015, 8(5): 594-600. DOI: 10. 1111/cts. 12315.
- [22] 仰东萍,蔡宏. 中国首个 3D 打印人体植入物获 CFDA 注册批准 [J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(5): 845.

(收稿日期:2019-02-18 修回日期:2019-11-10)

(本文编辑:张宇)