functions of trophoblast cells to promote the progression of pre-eclampsia via the miR-942-5p/THBS2 network[J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 577-588.
[21] ZHANG Q, WANG Z, CHENG X, et al. lncRNA DANCR promotes the migration an invasion and of trophoblast cells through microRNA-214-5p in preeclampsia[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9424-9434.
[22] DAI C, ZHAO C, XU M, et al. Serum lncRNAs in early pregnancy as potential biomarkers for the prediction of pregnancy-induced hypertension, including preeclampsia[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 24: 416-425.
[23] CHAPPELL L C, DUCKWORTH S, SEED P T, et al. Diagnostic Accuracy of Placental Growth Factor in Women With Suspected Preeclampsia A Prospective Multicenter Study[J]. Circulation, 2013, 128(19): 2121-2131.
[24] POSSOMATO-VIEIRA J S, PALEI A C, PINTO-SOUZA C C, et al. Circulating levels of hydrogen sulphide negatively correlate to nitrite levels in gestational hypertensive and preeclamptic pregnant women[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(9): 1224-1230.
[25] ABDEL RAZIK M, MOSTAFA A, TAHA S, et al. Combined Doppler ultrasound and platelet indices for prediction of preeclampsia in high-risk pregnancies[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(24): 4128-4132.
[26] 孙思维.子痫前期多指标联合预测的研究进展[J].现代妇产科进展,2018,27(6):465-467,470.
[27] SOONGSATITANON A, PHUPONG V. First trimester 3D ultrasound placental volume for predicting preeclampsia and/or intrauterine growth restriction[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(4): 474-479.

收稿日期：2023-08-18
（本文编辑：陈志翔）

3D 打印多孔钛合金支架的研究进展

陈锡炯，胡勇，罗林威

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.01.040
【中图分类号】 R608 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)01-0133-04

医用钛合金凭借良好的生物相容性，优秀的机械强度和耐腐蚀性成为骨科修复领域应用最广泛的植入材料之一[1-2]。然而传统致密钛合金植入物的弹性模量远高于人体骨组织，由此产生的应力屏蔽效应使周围骨质长期处于较低的应力水平而逐渐被吸收，最终引发植入物无菌性松动[3]。研究表明，通过 3D 打印制备多孔支架是消除这种弹性模量不匹配的有效方法[4]。多孔支架能促进骨长入和骨整合，使骨和多孔结构之间形成机械连锁来提高固定效果[3]，但促进其成骨的最佳孔隙尺寸目前尚无统一标准[5]。探讨多孔支架适宜的孔径参数从而实现生物相容性和机械强度的平衡是当前研究的热点与难点。本文就 3D 打印技术在多孔钛合金支架制备中的应用，多孔钛合金支架的优势及缺陷，均匀和梯度孔径多孔钛合金支架的研究进展等方面展开综述，并对 3D 打印多孔钛合金支架的发展趋势进行展望。

1 3D 打印技术在多孔钛合金支架制备中的应用

多孔支架结构自提出以来受到广泛关注，但其实际应用因传统制造技术难以准确控制内部微观结构而受到限制[6]。近年来，3D 打印为组织工程带来了全新的制造工艺：该技术将电子束熔化（electron beam melting，EBM）和选择性激光熔化（selective laser melting，SLM）与计算机辅助设计（computer aided design，CAD）结合，通过高能电子束或激光束将金属粉末完全熔化、冷却和凝固，然后与基体金属冶金焊接，逐层堆积后形成三维实体[1]。通过 3D 打印技术制备的多孔钛合金支架与传统技术相比，不仅具有精确的孔径、孔隙率和孔隙形状，还摆脱了模具的束缚，能够根据需求创建复杂的三维结构[7]。Ran 等[8]通过对 SLM 制备的不同孔径多孔支架进行形态特征评估，发现其孔隙分布清晰，具有内在互连性，

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY1147）
作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（陈锡炯、罗林威）；宁波市第六医院（胡勇）
通信作者： 胡勇，Email：huyong610@163.com

且各样品的平均孔径与预设值非常接近。

然而研究发现 3D 打印多孔钛合金支架样品的孔径总是小于预设值。Warnake 等[9]的研究显示设计和实际生产的支杆之间有 100 μm 的尺寸差异，这可能是因为支杆生产时扫描矢量转角处（支杆末端）熔池扩大，导致支杆变厚，孔径相对减小。此外，由于阶梯效应和球化效应，粉末粘附也是导致实际孔径小于预设值的重要因素[10]。粘附在样品表面的粉末不但会影响孔隙参数，而且有脱离基体结构的风险[4]。目前国际主流运用双酸蚀刻工艺将其去除[11]。

3D 打印技术在骨科植入领域具有广阔的发展前景，通过该技术可制备具有精确孔隙参数的多孔钛合金支架。未来可将该支架与骨科其他植入物（椎弓根螺钉、椎间融合器等）相结合，甚至将其纳入空心侧孔植入物内部，并通过 3D 打印制备出一体化植入物以适应不同的内固定需求。

2　多孔钛合金支架的优势及缺陷

2.1　多孔钛合金支架的优势

2.1.1　适宜的弹性模量　目前广泛应用的传统致密钛合金种植体虽然能够提供优良的短期固定效果，但其弹性模量远高于人体骨组织（人皮质骨和松质骨的弹性模量在 0.5 ～ 20 Gpa 之间）[5]，由此产生的应力屏蔽效应会导致植入物周围的骨吸收而降低远期稳定性[3]。研究表明，模仿骨小梁的多孔结构可以大幅减小植入物的弹性模量，从而减轻应力屏蔽所带来的影响[2,12]。Ran 等[8]通过 SLM 制备了不同孔径的多孔钛合金支架，机械强度测试结果显示弹性模量在 5.0 ～ 8.0 GPa 之间。Taniguchi 等[13]用相同方法制备的多孔支架弹性模量则更接近松质骨（介于 0.55 ～ 0.66 GPa）。

2.1.2　支杆和孔隙的作用　支杆和孔隙作为多孔支架的基本组成部分，在促进骨生长过程中发挥重要作用。新骨通过邻近活骨的爬行替代而沉积，这一生理机制使支杆在骨长入过程中起到骨传导作用[14]。支杆还可以作为细胞因子的传递载体，将宿主招募的前体细胞转化为骨基质生成细胞，从而提供骨诱导[14]。内部相互连接的孔隙有利于细胞代谢过程中的营养和氧气交换，同时允许血管化和骨质增长，由此增加种植体表面和宿主组织的界面结合面积，使骨和支架之间形成生物锚定来提高远期稳定性[15]。此外，多孔钛合金支架与松质骨的高摩擦系数（μ=1.09）能够为种植体提供较高的早期固定强度，从而确保新骨形成的稳定环境[16]。Wang 等[17]比较不同孔隙结构的多孔钛合金支架和致密钛合金的体内及体外性能，结果显示所有多孔支架在术后 8 周有大量骨长入，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）活性和各期固定强度均明显高于致密钛合金，提示多孔支架较致密钛合金具有更好的骨整合和成骨能力。

2.1.3　加载功能性生物制剂　通过往多孔支架内部孔隙中加载功能性生物制剂可实现特定需求，如加载骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）、基质细胞衍生因子-1α（stromal-derived factor-1α，SDF-1α）和辛伐他汀可以促进更多的骨生成[18-19]。然而需要注意的是，上述制剂不允许用于恶性肿瘤患者，因为它们可能通过刺激血管生成而导致肿瘤的复发和转移[7]。对于恶性肿瘤的治疗，加载抗肿瘤制剂是一种可行的办法。此外，抗菌药物或抗结核药物也可被加载以达到抗感染或治疗骨结核的目的。

2.2　多孔钛合金支架的缺陷

体外实验证明，经过喷砂和等离子喷涂的钛合金种植体比抛光的更容易被细菌粘附[20]。因此与表面光滑的植入物相比，支架多孔和粗糙的表面可能会增加与植入物有关的感染风险。此外，较高孔径和孔隙率虽然可以引发更多成骨，但多孔支架的抗压强度随着孔径增大而降低，孔径 800 μm 的支架仅有着略高于天然骨的屈服强度[8]。过高孔隙体积将导致机械性能下降，不利于承重和抗疲劳，这一缺陷为孔隙大小和孔隙率设定了功能上限[21]。

3　均匀和梯度孔径多孔钛合金支架的研究进展

支架的孔径对骨生长性能和机械性能有着至关重要的影响[22]。理想的孔径大小不仅要利于细胞间的物质运输和交换，为成骨细胞的增殖迁移和血管神经长入提供优越的环境，还需保证足够的机械强度来承受骨的应力[23]。目前国内外学者主要致力于均匀孔径支架和梯度孔径支架的研究。

3.1　均匀孔径多孔钛合金支架的研究进展

1970 年 Hulbert 等[24]指出多孔钛合金支架最小孔隙尺寸应大于 100 μm。然而 Karageorhiou 等[14]认为 100 μm 孔

径仅能满足细胞的迁移和运输要求，较大的孔隙尺寸（＞ 300 μm）才能促进骨长入和毛细血管形成。Taniguchi 等 [13] 通过 SLM 技术制备了 3 种不同孔径（300、600、900 μm）的多孔钛合金支架，并将它们植入兔松质骨进行固定强度测试和骨长入分析，结果显示孔径 600 μm 的支架结合强度明显高于其他组，而孔径 300 μm 的支架骨生长情况最差。Ran 等[8]的研究得到了类似的实验结果，他们指出大孔隙有丰富的营养和氧气补充，因而有利于细胞增殖，但其高渗透性会导致高流体速度，使细胞有更少的时间附着，不利于细胞的黏附和分化，小孔隙则相反。Ouyang 等[25]测试了 400、650、850 和 1 100 μm 4 种孔径多孔钛合金支架的流体力学参数对多孔支架骨长入的影响，结果证实了 Ran 等的猜想，孔径的增大使支杆尺寸和比表面积降低，但增加了渗透性、液体流入量和流速。同时，剪切应力从 400 μm 增加到 650 μm 后开始下降。体外实验结果也表明细胞增殖首先增加，然后随着孔径的增大而减少，且 650 μm 是其转折点。刘邦定等[5]采用 EBM 技术制备了孔径分别为 1.0、2.0、3.0 mm 的多孔钛合金支架，结果显示 1.0 mm 孔径组的骨长入效果最佳，孔径更大反而不利于新骨形成。他们提出材料中新骨形成需要一定的支撑作用，当孔径大于一定范围，支架的支撑作用就会消失而抑制新骨的形成。

支架孔径过小容易发生孔隙堵塞，阻碍氧气供应和营养物质运输，导致成骨细胞生长不良。孔径过大则不利于细胞的粘附和分化，同时降低材料的机械强度。600 ～ 700 μm 似乎是一个合适的范围，该孔径范围内的支架能够达到材料力学性能和生物相容性之间的最佳平衡点。然而有研究得出了不同的结论，Li 等[26]通过 EBM 技术制备具有 300 ～ 400、400 ～ 500 和 500 ～ 700 μm 3 种孔径的多孔钛合金支架，并通过体外培养人骨髓间充质干细胞（human bone mesenchymal stem cells，hBMSCs）评估它们的细胞相容性。结果显示，第 7 天 300 ～ 400 μm 组拥有明显高于其他两组的 hBMSCs 数量及 ALP 活性，说明该组支架更适合 hBMSCs 的粘附和增殖。Wally 等[27]的研究结果显示孔径 400 μm 和 650 μm 的支架在促进细胞增殖上没有差异，他们指出 250 ～ 650 μm 之间的任何孔径都是骨细胞生长的支持性结构。因此，对于能获得最佳骨生长性能的孔隙尺寸仍有待后续进一步研究。

3.2　梯度孔径多孔钛合金支架的研究进展　大小孔径支架各有不同的优势及缺陷，面对两者的矛盾，近年来有学者提出构建梯度孔径支架这一优化方案[28]。Onal 等[28]将外大内小（表面 1 000 μm，核心 700 μm）和外小内大（表面 700 μm，核心 1 000 μm）2 种结构的梯度孔径多孔支架与 3 种均匀孔径支架（孔径分别为 1 100、900、700 μm）比较，体外研究结果表明外大内小梯度孔径支架和 1 100 μm 孔径支架拥有最多的细胞增殖，而前者的机械强度却是后者的 2 倍，此外，外小内大梯度孔径支架在促进细胞增殖上表现不佳。Wally 等[27]制备了一种形似“蜘蛛网”的梯度孔径支架，其孔径由外向内逐渐减小（650 ～ 400 μm），中间为致密钛合金核心，该支架的体外骨细胞培养结果与孔径 400 μm 和 650 μm 的均匀多孔支架相比无明显差异，但其屈服强度明显高于后两者。因此他们指出在支架中纳入致密核心可以为整个支架提供足够的强度来承受生理负荷且不影响生物相容性。

梯度孔径多孔支架的外周大孔径可以避免孔隙闭塞，利于细胞增殖，中间小孔径则能在维持机械强度的同时改善细胞沉积。该结构结合了大小孔径的优势，在骨科植入领域具有广阔的应用前景。然而需要指出的是，已往研究大多是体外研究，其在体内能否发挥上述作用仍需通过进一步临床试验加以验证。

4　总结和展望

3D 打印技术可对植入材料的外形、孔径、孔隙率等物理参数进行精确调控，从而制做出充分满足患者需求的理想多孔钛合金支架。这种支架具有诸多优势：（1）与人体骨质相近的弹性模量，有效避免应力屏蔽发生；（2）优良的骨传导性和骨诱导性，明显促进骨长入和骨整合；（3）充足的内部孔隙，为生物制剂或药物加载提供足够的空间。但多孔结构所带来的感染风险和机械强度下降仍不可忽视。目前对于多孔支架的最佳孔隙尺寸仍存在较大争议，梯度孔径支架外大内小的孔隙结构似乎是可行的解决方案，但需进一步增加其体内研究。此外，在 3D 打印技术的加持下，可将多孔支架纳入椎弓根螺钉、椎间融合器等其他骨科植入物中来满足不同的内固定

需求，并通过加载药物或制剂以预防或治疗相关疾病，使多孔支架不仅在设计上实现“量体裁衣”，在治疗上也能起到“对症下药”的效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] XU Z, ZHANG Y, WU Y, et al. In Vitro and In Vivo Analysis of the Effects of 3D-Printed Porous Titanium Alloy Scaffold Structure on Osteogenic Activity [J]. BioMed Research International, 2022, 2022: 1-13.

[2] DIEZ-ESCUDERO A, CARLSSON E, ANDERSSON B, et al. Trabecular Titanium for Orthopedic Applications: Balancing Antimicrobial with Osteoconductive Properties by Varying Silver Contents [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(37): 41751-41763.

[3] CHANG TU C, TSAI P I, CHEN S Y, et al. 3D laser-printed porous Ti(6)Al(4)V dental implants for compromised bone support[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(1 Pt 3): 420-429.

[4] CHEN Z, YAN X, YIN S, et al. Influence of the pore size and porosity of selective laser melted Ti6Al4V ELI porous scaffold on cell proliferation, osteogenesis and bone ingrowth [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 106: 110289.

[5] 刘邦定, 郭征, 郝玉琳, 等. 多孔钛合金不同孔径大小对新骨长入的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(9): 1601-1604.

[6] DENG F, LIU L, LI Z, et al. 3D printed Ti6Al4V bone scaffolds with different pore structure effects on bone ingrowth [J]. J Biol Eng, 2021, 15(1): 4.

[7] JING Z, ZHANG T, XIU P, et al. Functionalization of 3D-printed titanium alloy orthopedic implants: a literature review [J]. Biomed Mater, 2020, 15(5): 052003.

[8] RAN Q, YANG W, HU Y, et al. Osteogenesis of 3D printed porous Ti6Al4V implants with different pore sizes [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2018, 84: 1-11.

[9] WARNKE P H, DOUGLAS T, WOLLNY P, et al. Rapid prototyping: porous titanium alloy scaffolds produced by selective laser melting for bone tissue engineering [J]. Tissue Eng Part C Methods, 2009, 15(2): 115-124.

[10] THOMANN G, MAGNIER C, VILLENEUVE F, et al. Designing for physically disabled users: benefits from human motion capture-a case study [J]. Disabil Rehabil Assist Technol, 2016, 11(8): 695-700.

[11] WYSOCKI B, IDASZEK J, BUHAGIAR J, et al. The influence of chemical polishing of titanium scaffolds on their mechanical strength and in-vitro cell response [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 95: 428-439.

[12] CHEONG V S, FROMME P, MUMITH A, et al. Novel adaptive finite element algorithms to predict bone ingrowth in additive manufactured porous implants [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2018, 87: 230-239.

[13] TANIGUCHI N, FUJIBAYASHI S, TAKEMOTO M, et al. Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An in vivo experiment [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2016, 59: 690-701.

[14] KARAGEORGIOU V, KAPLAN D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis [J]. Biomaterials, 2005, 26(27): 5474-5491.

[15] LIU F, RAN Q, ZHAO M, et al. Additively Manufactured Continuous Cell-Size Gradient Porous Scaffolds: Pore Characteristics, Mechanical Properties and Biological Responses In Vitro [J]. Materials (Basel), 2020, 13(11):2589.

[16] GU Y, SUN Y, SHUJAAT S, et al. 3D-printed porous Ti6Al4V scaffolds for long bone repair in animal models: a systematic review [J]. Journal of orthopaedic surgery and research, 2022, 17(1): 68.

[17] WANG H, SU K, SU L, et al. The effect of 3D-printed Ti(6)Al(4)V scaffolds with various macropore structures on osteointegration and osteogenesis: A biomechanical evaluation [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2018, 88: 488-496.

[18] ZHANG T, WEI Q, FAN D, et al. Improved osseointegration with rhBMP-2 intraoperatively loaded in a specifically designed 3D-printed porous Ti6Al4V vertebral implant [J]. Biomater Sci, 2020, 8(5): 1279-1289.

[19] BOLLMAN M, MALBRUE R, LI C, et al. Improvement of osseointegration by recruiting stem cells to titanium implants fabricated with 3D printing [J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1463(1): 37-44.

[20] XIE K, GUO Y, ZHAO S, et al. Partially Melted Ti6Al4V Particles Increase Bacterial Adhesion and Inhibit Osteogenic Activity on 3D-printed Implants: An In Vitro Study [J]. Clinical orthopaedics and related research, 2019, 477(12): 2772-2782.

[21] PAŁKA K, POKROWIECKI R. Porous Titanium Implants: A Review [J]. Advanced Engineering Materials, 2018, 20: 1700648.

[22] 王中汉, 王辰宇, 刘贺, 等. 3D 打印钛合金孔隙支架骨长入影响因素的分析 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(52): 7821-7828.

[23] 李昊鹏, 薛静波. 3D 打印多孔钛合金孔隙结构对骨诱导性能影响的研究进展 [J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2019, 11(6): 358-363.

[24] HULBERT S F, YOUNG F A, MATHEWS R S, et al. Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses [J]. J Biomed Mater Res, 1970, 4(3): 433-456.

[25] OUYANG P, DONG H, HE X, et al. Hydromechanical mechanism behind the effect of pore size of porous titanium scaffolds on osteoblast response and bone ingrowth [J]. Materials & Design, 2019, 183: 108151.

[26] LI G, WANG L, PAN W, et al. In vitro and in vivo study of additive manufactured porous Ti6Al4V scaffolds for repairing bone defects [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 34072.

[27] WALLY Z J, HAQUE A M, FETEIRA A, et al. Selective laser melting processed Ti6Al4V lattices with graded porosities for dental applications [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2019, 90: 20-29.

[28] ONAL E, FRITH J, JURG M, et al. Mechanical Properties and In Vitro Behavior of Additively Manufactured and Functionally Graded Ti6Al4V Porous Scaffolds [J]. Metals, 2018, 8:200.

收稿日期：2023-07-26

（本文编辑：吴迪汉）