

3D生物打印技术在泌尿系统主要器官组织工程中的研究进展

周虹兵, 韦高猛*

右江民族医学院研究生院, 广西 右江

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

泌尿系统疾病涉及肾脏、输尿管、膀胱和尿道等多个器官, 常伴有结构缺损、屏障破坏、尿液传导障碍、储排尿功能异常及局部瘢痕化等问题。传统治疗手段在维持生命、恢复尿路连续性和改善症状方面仍具有基础地位, 但在供体短缺、免疫排斥、供区损伤、组织适配性不足和远期功能恢复有限等方面存在局限。3D生物打印融合医学影像建模、计算机辅助设计、生物材料、细胞打印和组织工程技术, 能够按照预设空间结构沉积细胞、生物墨水及生物活性因子, 为泌尿系统组织修复、类器官构建、疾病模型和个体化治疗评价提供新的技术路径。本文围绕肾脏、膀胱、尿道和输尿管等主要器官, 系统综述3D生物打印在泌尿系统组织工程中的研究进展, 重点讨论诱导多能干细胞来源肾脏类器官、可灌注肾小管模型、器官特异性脱细胞外基质生物墨水、膀胱分层支架、尿道狭窄修复和输尿管长段缺损替代等方向。现有研究显示, 该领域已由早期支架成型逐步转向细胞微环境调控、器官特异性功能模拟和患者个体化模型建立; 但完整功能性泌尿器官打印尚未实现, 血管化、神经化、功能成熟、长期安全性和标准化评价仍是制约临床转化的关键瓶颈。短中期内, 肾脏方向更适合服务于体外疾病模型和药物筛选, 尿道、输尿管及膀胱局部修复则可能成为较早开展临床前转化验证的应用场景。

关键词

3D生物打印, 泌尿系统, 组织工程, 生物墨水, 再生医学

Research Progress of 3D Bioprinting in Tissue Engineering of Major Urinary Organs

Hongbing Zhou, Gaomeng Wei*

Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Youjiang Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 周虹兵, 韦高猛. 3D 生物打印技术在泌尿系统主要器官组织工程中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1960-1970. DOI: 10.12677/acm.2026.1662416

Abstract

Diseases of the urinary system involve multiple organs, including the kidney, ureter, bladder and urethra, and are frequently associated with tissue defects, barrier dysfunction, impaired urine transport, abnormal storage and voiding function, infection and fibrosis. Conventional therapies, including dialysis, transplantation, reconstructive surgery and autologous tissue substitution, remain clinically indispensable but are limited by donor shortage, immune rejection, donor-site morbidity, anatomical mismatch and insufficient long-term functional recovery. Three-dimensional bioprinting integrates medical image-based modeling, computer-aided design, biomaterials, cell deposition and tissue engineering, allowing spatially controlled fabrication of cells, bioinks and bioactive cues. This review summarizes current progress in 3D bioprinting for major urinary organs, with emphasis on induced pluripotent stem cell-derived kidney organoids, perfusable renal tubule models, organ-specific decellularized extracellular matrix bioinks, layered bladder scaffolds, urethral stricture repair and ureteral reconstruction. Current evidence suggests that urological bioprinting has shifted from scaffold fabrication toward regulation of cellular microenvironments, organ-specific functional modeling and personalized platforms. However, printing of fully functional urinary organs remains a long-term goal, and clinical translation is still limited by vascularization, innervation, functional maturation, long-term safety and standardized evaluation. In the near to medium term, kidney bioprinting may be more suitable for *in vitro* disease modeling and drug screening, whereas localized bladder repair and personalized tubular grafts for the urethra and ureter may represent more feasible translational directions.

Keywords

3D Bioprinting, Urinary System, Tissue Engineering, Bioink, Regenerative Medicine

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

泌尿系统器官具有明显的结构异质性和功能专一性。肾脏承担滤过、重吸收、内分泌和代谢调节功能；膀胱需要在低压状态下完成储尿，并在排尿期实现协调收缩；尿道和输尿管则主要维持尿液传导、管腔通畅、抗感染屏障和局部力学稳定。因而，泌尿外科重建治疗不能仅以“恢复解剖连续性”为终点，还应关注尿液环境、血供重建、神经调控、抗纤维化和长期功能维持。

目前，终末期肾病患者主要依赖透析和肾移植维持生命。透析能够部分替代排泄功能，但难以模拟肾脏复杂的内分泌及代谢调节作用；肾移植疗效明确，却受到供体短缺、免疫排斥和长期免疫抑制风险的限制。对于膀胱、尿道和输尿管疾病，传统外科重建可恢复尿路连续性，但在长段缺损、反复狭窄、感染瘢痕明显或局部组织条件较差的病例中，术后再狭窄、尿漏、感染、结石、顺应性下降及生活质量受损等问题仍较突出[1]-[4]。

3D 生物打印是在传统组织工程基础上发展起来的组织制造技术。与常规支架制备相比，其优势并不在于简单复制器官外形，而在于可通过计算机辅助设计、材料复合和细胞空间沉积，对孔隙结构、

细胞类型、细胞密度和生物活性因子分布进行可控调节。对泌尿系统而言, 这种能力为肾脏类器官标准化构建、肾毒性评价模型、膀胱分层修复、尿道狭窄个性化支架和输尿管替代重建提供了新的技术工具[5]-[7]。

需要指出的是, 完整功能性泌尿器官打印仍属于远期目标。现阶段更现实的应用场景主要包括体外疾病模型、药物筛选、肾毒性评价、患者特异性支架、局部组织补片和临床前重建模型。因此, 本综述将题目范围聚焦于“泌尿系统主要器官组织工程”, 重点讨论肾脏、膀胱、尿道和输尿管中的 3D 生物打印研究, 而不将其泛化为已经可实现的完整器官替代技术。

文献检索策略与综述范围

为提高综述的可追溯性, 本文以 PubMed、Web of Science、ScienceDirect、中国知网和万方数据库为主要检索来源, 检索词包括“3D bioprinting”“bioink”“urinary system”“urology”“kidney organoid”“urethral reconstruction”“bladder tissue engineering”“ureter tissue engineering”“3D 生物打印”“泌尿系统”“尿道组织工程”“膀胱组织工程”“输尿管组织工程”等。检索时间以 2016 年至 2026 年为主, 同时纳入组织工程膀胱等领域的经典临床研究。纳入文献优先选择同行评议期刊论文、系统综述、代表性实验研究和高质量中文核心期刊文献; 新闻报道、会议摘要和来源不明文献不作为关键结论依据。

2. 技术基础、生物材料与细胞来源

2.1. 3D 生物打印技术特点

3D 生物打印通常包括医学影像数据获取、三维模型重建、打印路径规划、生物墨水制备、逐层沉积、交联成型和体外成熟培养等环节。按照成型方式, 可分为挤出式、喷墨式、激光辅助式、光固化式和同轴打印等类型。挤出式打印能够处理较高黏度水凝胶和细胞负载材料, 适合构建管状或块状组织支架; 喷墨式打印速度较快、细胞损伤相对较小, 但对材料黏度和细胞密度要求较高; 激光辅助打印分辨率较高, 适合精准细胞定位; 光固化和数字光处理技术在复杂结构快速成型方面具有优势, 但需严格控制光引发剂、光照强度和照射时间对细胞活性的影响[5] [6] [8]-[10]。

不同泌尿器官对打印技术的需求并不相同。肾脏模型强调微结构、细胞极性、转运功能和灌注条件; 膀胱支架更关注弹性、顺应性和尿路上皮屏障; 尿道和输尿管支架则要求管腔稳定、柔韧、抗塌陷、抗感染和促上皮化。单一打印技术难以覆盖全部应用场景, 多材料、多细胞、多尺度联合打印将成为重要方向。

2.2. 生物材料与生物墨水

生物墨水是 3D 生物打印的核心组成部分, 其性能直接决定打印成型质量、细胞活性和组织功能。理想生物墨水应同时具备可打印性、剪切变稀性、快速交联能力、细胞相容性、可降解性、力学稳定性和组织特异性生物信号。天然材料如胶原、明胶、海藻酸盐、透明质酸、纤维蛋白、丝素蛋白和脱细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM)具有较好细胞相容性和生物信号, 但力学强度、形状保持能力和批次稳定性不足; 合成材料如聚己内酯(polycaprolactone, PCL)、聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)加工稳定性较好, 却缺乏天然细胞识别位点, 通常需要与天然高分子、ECM 成分或生长因子联合应用[11]-[21]。

器官特异性 dECM 生物墨水是近年来的重要进展。肾脏 dECM 可保留胶原、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、糖胺聚糖及多种组织特异性信号, 为肾小管上皮细胞、肾祖细胞和肿瘤细胞提供更接近体内的微

环境。以甲基丙烯酸化肾脏 dECM 为代表的光交联生物墨水, 改善了天然 ECM 材料成型能力不足的问题[22]; 将猪肾 dECM 粉末与 GelMA 复合, 可提高材料稳定性、机械性能和肾癌模型构建能力[23]。Alginate-Norbornene 等可调控水凝胶则通过化学交联和肽功能化, 在可重复性、微流控打印和细胞黏附之间提供了更灵活的材料平台[24]。

2.3. 细胞来源与体外成熟体系

细胞来源决定打印组织的再生潜力和功能上限。肾脏相关研究常采用诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)、肾祖细胞、肾小管上皮细胞、足细胞和内皮细胞; 膀胱研究常涉及尿路上皮细胞、膀胱平滑肌细胞、脂肪来源间充质干细胞、骨髓间充质干细胞和尿源性干细胞; 尿道与输尿管修复则需同时考虑上皮化、平滑肌再生、血管化和抗感染微环境。自体细胞具有免疫相容性优势, 但扩增能力、取材损伤和疾病状态下细胞质量可能受限; 异体细胞来源相对稳定, 但存在免疫安全问题; iPSCs 可提供患者特异性细胞来源, 但诱导分化效率、遗传稳定性和潜在致癌风险仍需严格评估[24]-[30]。

体外成熟体系同样关键。三维细胞培养较二维培养更能模拟体内细胞-细胞和细胞-基质相互作用, 有助于提高细胞分化、组织结构形成和药物反应预测能力[31]。灌注式生物反应器和微流控芯片能够提供营养交换、氧气供应和流体剪切力刺激, 对肾小管模型、厚壁膀胱补片和大段管状支架的成熟尤其重要。

3. 主要泌尿器官的应用进展

3.1. 肾脏: 类器官、体外模型与局部组织修复

肾脏是人体结构和功能最复杂的器官之一, 包含肾小球、近端小管、远端小管、集合管、间质、血管和免疫细胞等多种成分。完整打印可移植肾脏目前仍难以实现, 主要障碍包括肾单位空间排列、肾小球滤过屏障、肾小管转运、尿液引流、血管层级网络和免疫微环境重建等。因此, 肾脏方向的近期价值主要集中在类器官标准化构建、可灌注肾小管模型、药物肾毒性评价和肾脏肿瘤微环境模型。

iPSCs 来源肾脏类器官能够在一定程度上模拟肾单位发育过程, 形成肾小管样、肾小球样和间质样结构, 可用于肾脏发育、遗传性肾病和药物筛选研究[28]-[30]。传统类器官培养常存在大小不均、构型差异大和批间重复性不足等问题。Lawlor 等将细胞挤出式生物打印用于肾脏类器官构建, 提高了起始细胞数、构型和实验重复性, 并将其用于药物毒性评价[7]。Shin 等进一步建立低成本、高通量、可定制的 iPSC 来源肾脏类器官打印系统, 为类器官规模化 and 标准化制备提供了技术路径[25]。这些研究表明, 肾脏生物打印现阶段的核心贡献不是替代肾移植, 而是提高体外模型的一致性和可评价性。

可灌注肾小管模型是肾脏生物打印的另一重要方向。Homan 等通过牺牲墨水打印构建 3D 卷曲近端小管, 并将其置于可灌注芯片中培养, 模型表现出较二维培养更接近组织样的上皮形态和功能特征, 可用于药物肾毒性评价[6]。与静态类器官相比, 可灌注模型更适合研究流体剪切力、上皮屏障、转运蛋白表达和药物暴露反应, 但其仍不能完整模拟肾单位多段结构和肾小球滤过。肾脏对血流动力学极为敏感。研究重点在于利用同轴打印技术构建分段特异性血管网络(如模拟入球/出球小动脉), 并利用肾脏 dECM 墨水诱导内皮细胞形成具有滤过屏障功能的毛细血管丛。结合微流控芯片技术, 在体外模拟肾小球的超滤压, 促进足细胞与内皮细胞的紧密连接形成。

肾脏 dECM 生物墨水和患者来源细胞模型拓展了该领域的个体化价值。dECM 可为肾相关细胞提供组织特异性微环境, 复合 GelMA、光交联体系或微流控打印策略后, 可改善材料可打印性和模型稳定性[22]-[24]。Wu 等利用猪肾 dECM 复合水凝胶打印肾细胞癌模型, 为肾癌药物筛选和肿瘤微环境研究提供平台[24]。从临床转化角度看, 肾脏方向短中期更应定位于疾病模型、肾毒性测试和精准用药评价, 而非过早宣称完整器官替代。

3.2. 膀胱：分层支架与功能性补片

膀胱组织结构包括尿路上皮、固有层、平滑肌层和浆膜层，功能上需要兼顾尿液屏障、低压储尿、周期性扩张和协调收缩。膀胱组织工程的核心难点在于，修复材料既要覆盖缺损，又要在尿液刺激和反复力学牵张环境下维持顺应性、屏障性和远期安全性。

膀胱组织工程具有较长研究基础。Atala 等早期临床研究将自体细胞接种于胶原-聚乙醇酸支架，用于需膀胱扩大成形患者，提示自体细胞工程化膀胱组织具有一定临床可行性[32]。但该研究并不等同于3D生物打印成熟应用，其意义在于证明“细胞+支架+外科重建”的组织工程路线可进入临床。相较传统支架，3D生物打印可进一步实现分层结构设计：内层模拟尿路上皮屏障，外层构建平滑肌样支撑层，并通过孔隙率、纤维取向和生长因子分布调控细胞迁移与组织整合[33][34]。

膀胱支架常用材料包括胶原、明胶、透明质酸、纤维蛋白、海藻酸盐、脱细胞膀胱基质、PCL和PLGA等。天然水凝胶有利于尿路上皮和平滑肌细胞黏附与增殖，合成材料则改善支架机械强度和形状保持。脂肪来源间充质干细胞、骨髓间充质干细胞和尿源性干细胞可通过定向分化和旁分泌作用参与尿路上皮和平滑肌再生，但细胞来源、培养周期、免疫安全和质量控制将直接影响临床可推广性。

膀胱生物打印评价不能停留于短期组织学观察。理想评价体系应同时包括尿路上皮屏障完整性、平滑肌排列、顺应性、收缩性、抗尿液刺激、感染和结石风险、支架降解与组织再生匹配关系，以及长期恶性转化风险。与肾脏相比，膀胱结构相对简单，局部补片和部分膀胱修复可能更接近临床前转化；但完整膀胱替代仍需解决血供、神经支配和排尿协调性问题。膀胱功能的核心在于“储尿-排尿”的神经反射。单纯的平滑肌层打印无法实现协调收缩。需要在支架中引入神经生长因子(NGF)缓释系统，或共打印背根神经节细胞(DRG)与平滑肌细胞，以诱导功能性神经肌肉接头(NMJ)的形成，恢复膀胱的传入感觉和传出收缩功能。

3.3. 尿道：狭窄修复与个体化管状支架

尿道狭窄是泌尿外科常见且易复发的疾病。传统治疗包括尿道扩张、内切开、端端吻合、口腔黏膜移植和皮瓣重建等，但复杂长段狭窄、多次复发、瘢痕明显或感染环境下疗效仍不稳定[3]。尿道组织工程的目标不是单纯制造一个“管”，而是构建具有合适管径、柔韧性、促上皮化能力、抗感染和抗瘢痕能力的组织化替代物。

3D生物打印在尿道重建中的优势较明确：可根据尿道造影、MRI或CT重建狭窄段长度、曲度和管径，实现患者特异性支架设计；可通过多材料打印将外层支撑结构与内层细胞负载水凝胶结合；还可在内外层分别配置尿路上皮细胞和平滑肌细胞，模拟天然尿道分层结构。Zhang等采用PCL/PLCL螺旋支架和纤维蛋白水凝胶，将尿路上皮细胞与平滑肌细胞分别负载于内外层，体外实验显示支架机械性能接近兔尿道，打印后7d细胞活性仍保持较高水平，为尿道生物打印动物实验奠定基础[35]。

近年来的尿道生物打印综述进一步强调，细胞负载构建体有望同时解决上皮覆盖、机械支撑和组织整合三类问题，但临床转化仍取决于大动物模型和长期随访证据[34]。尿道修复的难点主要来自局部瘢痕、慢性炎症、尿液刺激和感染风险，而非单纯管腔几何。未来支架可进一步进行功能化设计，如负载抗菌肽、抗炎因子、促血管生成因子或抗纤维化药物，以改善局部再生环境。

综合现有证据，尿道是泌尿系统3D生物打印较可能率先进入临床前转化验证的方向之一。原因在于其结构相对明确、病变范围可通过影像学评估、支架几何可个体化设计，且功能终点如管腔通畅率、再狭窄率、尿流率和感染发生率相对容易量化。不过，在证据不足前，不宜将其表述为已可替代口腔黏膜移植或传统尿道成形术。

3.4. 输尿管：长段缺损替代与分层管状构建

输尿管是连接肾脏与膀胱的细长管状器官，其功能不仅是尿液传导，还依赖平滑肌蠕动和抗反流机制。长段输尿管缺损的替代治疗长期以来是泌尿外科难题，传统方法包括肠代输尿管、膀胱瓣、肾自体移植和人工材料替代等，但可能伴随感染、结石、狭窄、代谢紊乱或手术创伤较大等问题[1][2]。

3D 生物打印在输尿管重建中的潜在价值主要体现在个体化管状支架制造、分层结构模拟和材料复合优化。理想输尿管支架应具备适当柔韧性、抗塌陷能力、可控降解、良好上皮化、抗尿液刺激和一定蠕动模拟能力。未来可通过外层高分子支撑材料与内层水凝胶或 dECM 复合，构建兼具机械强度和生物活性的多层结构；也可通过同轴打印或牺牲材料通道设计，为大段替代组织提供微血管化基础。

与尿道相比，输尿管重建还需额外关注上尿路压力传导、抗反流、蠕动功能和肾积水风险。现有研究总体少于尿道和膀胱方向，多处于材料设计、管状支架构建和早期动物实验阶段。因而，输尿管生物打印的临床前评价应避免仅以管腔通畅作为终点，还应纳入肾盂压力、肾积水程度、感染、结石、尿液渗漏和上皮硬化质量等指标。总结可见如表 1。

Table 1. Comparison of applications of 3D bioprinting in major urinary organs

表 1. 3D 生物打印在泌尿系统主要器官中的应用比较

器官	主要应用	常用细胞	材料/生物墨水	研究阶段	关键瓶颈
肾脏	类器官、近端小管芯片、肾毒性评价、肿瘤模型	iPSCs、肾祖细胞、肾小管上皮细胞、内皮细胞	GelMA、dECM、Alginate-Norbornene、可灌注芯片材料	体外模型和类器官为主	成熟度不足、血管化困难、尿液引流缺乏
膀胱	分层支架、局部补片、功能性膀胱替代探索	尿路上皮细胞、平滑肌细胞、MSCs、尿源性干细胞	胶原、透明质酸、纤维蛋白、dECM、PCL/PLGA 复合材料	体外及动物实验，具有组织工程临床基础	顺应性、屏障功能、神经支配和长期安全性
尿道	狭窄修复、个体化管状支架、抗再狭窄策略	尿路上皮细胞、平滑肌细胞、尿源性干细胞	PCL/PLCL、纤维蛋白、胶原、丝素蛋白、dECM	体外研究和早期动物实验，转化潜力较高	感染、瘢痕、长期通畅和局部组织整合
输尿管	长段缺损替代、分层管状支架	尿路上皮细胞、平滑肌细胞、内皮细胞	高分子支撑材料 + dECM/水凝胶复合体系	基础研究较多，临床前证据不足	蠕动、抗反流、肾积水风险和血供重建

4. 主要挑战与优化策略

4.1. 生物墨水性能与器官特异性不足

泌尿系统不同器官对材料性能要求差异明显。肾脏模型强调微结构、细胞极性和转运功能；膀胱支架强调弹性、顺应性和屏障功能；尿道和输尿管支架则更强调抗塌陷、抗感染和促上皮化。单一材料通常难以同时满足这些需求。未来材料研发应从“能否打印成型”转向“能否诱导目标细胞形成稳定功能表型”，并围绕器官特异性 ECM、动态力学环境和尿液刺激开展设计。

复合材料是解决多性能平衡的重要途径。天然材料与合成高分子复合，可同时提供细胞识别信号和机械支撑；丝素蛋白等材料可用于管状支架增强[19][20]；生长因子缓释、抗菌肽负载和抗纤维化分子递送可改善支架在尿路环境中的适应性。对于 dECM 材料，还需建立来源筛选、脱细胞质量控制、免疫残留检测和批次稳定性标准。

4.2. 打印精度、细胞活性与结构稳定性的矛盾

打印精度、打印速度和细胞活性之间存在天然矛盾。提高材料黏度有利于结构成型, 却可能增加剪切损伤; 降低黏度有利于细胞存活, 却可能导致支架塌陷; 光固化有助于快速成型, 却需平衡光毒性和引发剂残留。对于临床转化而言, 3D 生物打印不仅要实现形态成型, 还要满足稳定、可重复、可监管和可规模化生产等要求。

优化策略包括多喷头打印、微流控打印、同轴打印、低剪切喷嘴、温控打印、实时成型监测和人工智能辅助路径规划。医学影像、计算流体力学和材料力学模拟也应与打印路径设计结合, 使支架从“形态匹配”进一步走向“功能匹配”。

4.3. 血管化与神经化仍是核心瓶颈

厚度超过数百微米的细胞构建体若缺乏血管网络, 内部细胞容易因氧气和营养扩散不足而凋亡。肾脏高度依赖血流灌注和滤过功能, 膀胱、尿道和输尿管的大段重建也需要快速建立血供。当前生物打印虽可构建部分微通道结构, 但仍难以完整模拟天然血管网络的层级分支、内皮屏障和长期灌注功能。预血管化、内皮细胞共打印、牺牲材料通道和灌注式生物反应器是较具可行性的改进方向。

神经化问题在膀胱和尿道功能重建中尤为重要。膀胱储尿和排尿依赖神经调控, 尿道括约肌功能也与神经肌肉协调密切相关。现有研究更多关注结构再生、上皮化和短期组织整合, 对神经支配、感觉功能和排尿反射重建关注不足。若不能解决神经化问题, 打印组织可能只能实现形态修复, 而难以真正恢复协调排尿功能。

4.4. 标准化评价和长期安全性不足

多数泌尿系统 3D 生物打印研究仍处于体外实验和动物实验阶段, 主要证明细胞存活、组织样结构形成或短期修复效果, 长期功能成熟和安全性证据不足。不同研究在材料配方、细胞密度、交联方式、打印参数和评价指标上差异较大, 导致结果之间可比性有限。

临床前评价应更接近真实临床终点。肾脏模型需关注转运蛋白表达、屏障功能、肾毒性反应和代谢能力; 膀胱模型需评价顺应性、收缩性、尿路屏障、尿液刺激和结石风险; 尿道与输尿管模型需评价上皮化、管腔通畅、抗感染、抗瘢痕、尿液传导和长期降解行为。只有建立统一、可重复的评价标准, 才能推动基础研究向可监管产品转化过渡。总结可见如表 2。

Table 2. Main bottlenecks and suggested evaluation indicators of urinary 3D bioprinting

表 2. 泌尿系统 3D 生物打印的主要瓶颈及建议评价指标

瓶颈	主要表现	优化方向	建议评价指标
材料与生物墨水	力学强度、细胞相容性、降解速度和可打印性难兼顾	器官特异性 dECM、天然/合成复合材料、抗菌和抗纤维化功能化	流变学、细胞活性、降解曲线、尿液浸泡稳定性、免疫残留
结构成型	打印精度、速度和细胞损伤相互制约	多喷头、同轴、微流控、光固化和 AI 路径规划	成型误差、孔隙率、层间结合、细胞分布均一性
血管化/神经化	厚组织缺血坏死, 膀胱和尿道缺乏神经调控	预血管化、内皮共打印、灌注培养、神经诱导因子递送	灌注能力、内皮屏障、神经标志物、收缩/反射功能
功能成熟与安全	短期形态证据多, 长期功能证据少	大动物实验、长期随访、标准化质量控制	肾毒性反应、顺应性、尿流率、再狭窄率、感染和结石发生率

5. 非技术性障碍与产业化挑战

5.1. 监管审批路径的全球视野

全球监管框架的差异化特征显著, 3D 生物打印产品多归属“先进治疗医药产品”(ATMP)或“组合产品”范畴。各国监管路径呈现显著差异。

欧盟(EU): 依据 ATMP 法规(EC No. 1394/2007), 须获得 EMA 上市许可, 并满足组织库规范及 GMP 生产标准。

中国(NMPA): 参照《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》及《3D 打印医疗器械产品注册技术审查指导原则》, 按第三类医疗器械或生物制品实施双重监管。

产品属性与审批逻辑: 针对“通用型库存产品”, 监管体系已建立成熟框架; 而“患者特异性”3D 打印植入物(如尿道支架)的审批流程更为严苛, 需通过临床探索性研究(IIT)路径实现合规化。

5.2. GMP 标准下的标准化生产与质量控制(QC)

物料追溯与质量控制: 细胞来源(自体/异体)须执行严格供体筛选与溯源管理, 生物墨水需满足无菌化处理工艺, 并建立批次间一致性验证标准。

制造过程管控: GMP 环境下需确保无菌生产环境、细胞活性实时监测系统、以及打印参数(温度、压力、流速等)的数字化记录与可追溯性(电子批记录系统)。

放行检验标准: 需制定统一的质控指标, 包括细胞存活率($\geq 70\%$ ~ 80%)、无菌试验、内毒素检测, 以及支架物理性能验证(孔隙率、降解速率等关键参数)。

5.3. 成本效益分析与商业化模式

成本构成分析:

高成本端: 集中于细胞 GMP 级扩增工艺、个性化医学影像建模、专用生物墨水研发及漫长的临床试验阶段投入。

低成本端: 3D 打印设备折旧成本相对可控。

商业化模式创新方向:

高值医用耗材模式: 以打印成型的无细胞支架(如 PCL/PLGA 材料)作为医疗器械进行商业化, 为当前最可行的产业化路径。

服务 + 产品一体化模式: 构建中心化生产服务平台, 提供“影像建模 - 工艺设计 - 精准打印”全流程技术服务。

医保准入与支付体系适配性挑战: 现阶段产品单价或达数十万元人民币/例, 高昂成本构成医保覆盖的核心壁垒, 规模化生产与工艺优化是破解支付困境的关键路径。

6. 临床转化路径与应用前景

6.1. 近期可行应用: 模型、筛选与个体化支架

从转化路径看, 3D 生物打印在泌尿系统中的应用不宜直接从“完整器官替代”开始, 而应遵循风险递进路径。第一阶段可聚焦体外疾病模型、药物筛选、肾毒性评价和术前规划模型; 第二阶段发展无细胞或低风险个体化支架、局部补片和管状结构; 第三阶段再探索细胞负载支架、预血管化组织和复杂器官单元重建。

肾脏方向短中期应主要服务于体外研究和精准医学, 包括 iPSCs 来源类器官标准化构建、肾毒性评

价、肾癌微环境模型和患者来源细胞药物敏感性测试。尿道和输尿管方向则可围绕个体化管状支架开展大动物实验,重点验证通畅率、抗感染、抗瘢痕和长期降解行为。膀胱方向应优先发展局部补片和分层修复材料,而不是直接追求完整膀胱替代。

6.2. 监管、伦理和生产标准化问题

含细胞打印产品同时具有医疗器械、细胞治疗和组织工程产品属性,监管分类较复杂。安全性评价不仅包括材料毒性和降解产物,还包括细胞遗传稳定性、免疫反应、致癌风险、感染风险和长期功能变化。个体化产品还面临生产流程难以完全标准化的问题:不同患者细胞来源、病变范围、打印模型和术后修复环境均不相同,使质量控制和疗效评价更加复杂。

临床转化需要建立从临床需求提出、影像建模、材料选择、打印参数、无菌生产、体外检测、动物实验到术后随访的闭环体系。泌尿外科医生应参与定义可量化临床终点,材料学和工程学团队应解决材料稳定性与打印可重复性,细胞生物学团队则需建立稳定细胞来源和体外成熟流程。

6.3. 器官差异化发展方向

未来泌尿系统3D生物打印的发展应采取差异化策略。肾脏方向应避免过度强调完整器官打印,重点放在可灌注模型、类器官成熟、肾毒性评价和患者特异性疾病模型;膀胱方向应围绕分层补片、屏障功能、顺应性和神经调控开展长期动物实验;尿道方向可优先推进细胞负载管状支架和抗纤维化功能化支架;输尿管方向则需结合抗反流、蠕动和上尿路压力变化建立更严格的功能评价体系。

总体而言,3D生物打印在泌尿系统中的价值正在从概念性“器官制造”转向更具体的临床问题解决。只有明确不同器官的技术成熟度和临床边界,才能避免过度宣传,并提高综述和研究设计的学术可信度。

7. 结语

3D生物打印为泌尿系统组织工程提供了新的空间制造手段。肾脏领域的研究主要集中于iPSCs来源类器官、可灌注肾小管模型、器官特异性生物墨水和疾病模型构建;膀胱领域关注分层支架、尿路上皮和平滑肌再生以及功能性补片;尿道领域重点围绕个体化管状支架、尿道狭窄修复和抗再狭窄策略;输尿管领域则强调长段缺损的管状支架设计和替代材料优化。

现阶段,完整功能性泌尿器官打印尚未实现,多数研究仍停留在体外模型或动物实验阶段。材料性能、打印精度、细胞活性、血管化、神经化、功能成熟、质量控制和长期安全性仍是制约临床转化的关键问题。未来研究应以临床需求为导向,优先发展体外疾病模型、药物筛选、个体化支架和局部组织修复等更具现实可行性的应用方向,并通过标准化评价体系提高研究结果的可重复性和可比较性。随着材料科学、细胞生物学、工程制造和泌尿外科的持续协同,3D生物打印有望在泌尿系统疾病模型构建、个体化治疗评价和局部组织功能重建中发挥更加稳定和具体的作用。

参考文献

- [1] 王刚,李东辉,白志明.长段输尿管损伤替代治疗的方法、材料及修复重建的演变历程[J].中国组织工程研究,2020,24(8):1299-1305.
- [2] 赵文硕,胡梦博,李超婧,等.组织工程输尿管的研究进展及纺织技术应用前瞻[J].东华大学学报(自然科学版),2023,49(6):19-25.
- [3] 陈杰,廖成成,赵红波,等.组织工程尿道支架及其制备技术在尿道重建中的应用[J].中国组织工程研究,2021,25(22):3591-3596.
- [4] 杨国荣,吕凯凯,吴洋洋,等.下尿路和外生殖器战创伤及其诊疗研究进展[J].解放军医学杂志,2024,49(3):

335-342.

- [5] Turunen, S., Kaisto, S., Skovorodkin, I., Mironov, V., Kalpio, T., Vainio, S., *et al.* (2018) 3D Bioprinting of the Kidney—Hype or Hope? *AIMS Cell and Tissue Engineering*, **2**, 119-162. <https://doi.org/10.3934/celltissue.2018.3.119>
- [6] Homan, K.A., Kolesky, D.B., Skylar-Scott, M.A., Herrmann, J., Obuobi, H., Moisan, A., *et al.* (2016) Bioprinting of 3D Convoluted Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 34845. <https://doi.org/10.1038/srep34845>
- [7] Lawlor, K.T., Vanslambrouck, J.M., Higgins, J.W., Chambon, A., Bishard, K., Arndt, D., *et al.* (2021) Cellular Extrusion Bioprinting Improves Kidney Organoid Reproducibility and Conformation. *Nature Materials*, **20**, 260-271. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00853-9>
- [8] Xu, K., Han, Y., Huang, Y., Wei, P., Yin, J. and Jiang, J. (2022) The Application of 3D Bioprinting in Urological Diseases. *Materials Today Bio*, **16**, Article ID: 100388. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100388>
- [9] Zhao, Y., Liu, Y., Dai, Y., Yang, L. and Chen, G. (2022) Application of 3D Bioprinting in Urology. *Micromachines*, **13**, Article 1073. <https://doi.org/10.3390/mi13071073>
- [10] Liu, K., Hu, N., Yu, Z., Zhang, X., Ma, H., Qu, H., *et al.* (2023) 3D Printing and Bioprinting in Urology. *International Journal of Bioprinting*, **9**, Article 969. <https://doi.org/10.36922/ijb.0969>
- [11] 黄文华. 生物 3D 打印在器官再造中的前沿热点和研究进展[J]. 器官移植, 2022, 13(2): 161-168.
- [12] 王曙东, 马倩, 王可, 等. 3D 生物打印制备组织工程支架的研究进展[J]. 纺织学报, 2023, 44(3): 210-220.
- [13] 陈珊珊, 王胖胖, 甘闽, 等. 3D 生物打印技术综述[J]. 橡塑技术与装备, 2023, 49(4): 9-12.
- [14] 饶玮祎, 杨长明, 李竞航, 等. 生物 3D 打印技术及组织工程应用研究进展[J]. 电加工与模具, 2023(1): 1-8.
- [15] 宋佳奇, 陈海莲, 阳范文. 生物 3D 打印在医学领域的研究及应用[J]. 中国医疗设备, 2021, 36(7): 151-154, 165.
- [16] 李玲, 丁文, 刘明. 基于干细胞与生物 3D 打印技术的皮肤组织工程研究与应用进展[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(2): 198-207.
- [17] 安子彦, 肖树伟, 符伟军, 等. 生物来源水凝胶在膀胱组织工程中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(2): 220-223.
- [18] 王曙东, 丁晨, 王可, 等. 蚕丝蛋白管状支架材料的制备及应用进展[J]. 材料导报, 2023, 37(S1): 483-497.
- [19] 古孝雪, 于晶, 杨明英, 等. 丝素蛋白 3D 打印在生物医学领域中的应用[J]. 化学进展, 2022, 34(6): 1359-1368.
- [20] 王真, 黄传真, 徐龙华, 等. 生物陶瓷 3D 打印技术研究进展与趋势[J]. 燕山大学学报, 2024, 48(3): 189-203.
- [21] Quinteira, R., Gimondi, S., Melica, M.E., Caballero, D., Castanheira, A., Espiña, B., *et al.* (2026) 3D Bioprinting Meets Nanotherapeutics: A Vehicle for Sustained Extracellular Vesicle Delivery. *Biomaterials*, **328**, Article ID: 123851. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123851>
- [22] Shin, J., Tabatabaei Rezaei, N., Choi, S., Li, Z., Kim, D. and Kim, K. (2025) Photocrosslinkable Kidney Decellularized Extracellular Matrix-Based Bioink for 3D Bioprinting. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, Article ID: 2501616. <https://doi.org/10.1002/adhm.202501616>
- [23] Wu, M., Zhou, H., Hu, J., Wang, Z., Xu, Y., Wu, Y., *et al.* (2024) Decellularized Porcine Kidney-Incorporated Hydrogels for Cell-Laden Bioprinting of Renal Cell Carcinoma Model. *International Journal of Bioprinting*, **10**, Article 1413. <https://doi.org/10.36922/ijb.1413>
- [24] Perin, F., Ricci, A., Fagiolino, S., Rak-Raszewska, A., Kearney, H., Ramis, J., *et al.* (2025) Bioprinting of Alginate-Norbornene Bioinks to Create a Versatile Platform for Kidney *in Vitro* Modeling. *Bioactive Materials*, **49**, 550-563. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.03.010>
- [25] Shin, J., Chung, H., Kumar, H., Meadows, K., Park, S., Chun, J., *et al.* (2024) 3D Bioprinting of Human iPSC-Derived Kidney Organoids Using a Low-Cost, High-Throughput Customizable 3D Bioprinting System. *Bioprinting*, **38**, e00337. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2024.e00337>
- [26] Fransen, M.F.J., Addario, G., Bouten, C.V.C., Halary, F., Moroni, L. and Mota, C. (2021) Bioprinting of Kidney *in Vitro* Models: Cells, Biomaterials, and Manufacturing Techniques. *Essays in Biochemistry*, **65**, 587-602. <https://doi.org/10.1042/ebc20200158>
- [27] Takasato, M., Er, P.X., Chiu, H.S. and Little, M.H. (2016) Generation of Kidney Organoids from Human Pluripotent Stem Cells. *Nature Protocols*, **11**, 1681-1692. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.098>
- [28] Taguchi, A. and Nishinakamura, R. (2017) Higher-Order Kidney Organogenesis from Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **21**, 730-746.e6. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.10.011>
- [29] Little, M.H. and Combes, A.N. (2019) Kidney Organoids: Accurate Models or Fortunate Accidents. *Genes & Development*, **33**, 1319-1345. <https://doi.org/10.1101/gad.329573.119>

- [30] Humphreys, B.D. (2021) Bioprinting Better Kidney Organoids. *Nature Materials*, **20**, 128-130. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00881-5>
- [31] Chaicharoenaudomrung, N., Kunhorm, P. and Noisa, P. (2019) Three-Dimensional Cell Culture Systems as an *in Vitro* Platform for Cancer and Stem Cell Modeling. *World Journal of Stem Cells*, **11**, 1065-1083. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i12.1065>
- [32] Atala, A., Bauer, S.B., Soker, S., Yoo, J.J. and Retik, A.B. (2006) Tissue-Engineered Autologous Bladders for Patients Needing Cystoplasty. *The Lancet*, **367**, 1241-1246. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68438-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68438-9)
- [33] Chowdhury, S.R., Keshavan, N. and Basu, B. (2021) Urinary Bladder and Urethral Tissue Engineering, and 3D Bioprinting Approaches for Urological Reconstruction. *Journal of Materials Research*, **36**, 3781-3820. <https://doi.org/10.1557/s43578-021-00255-w>
- [34] Booth, D., Afshari, R., Ghovvati, M., Shariati, K., Sturm, R. and Annabi, N. (2024) Advances in 3D Bioprinting for Urethral Tissue Reconstruction. *Trends in Biotechnology*, **42**, 544-559. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.10.009>
- [35] Zhang, K., Fu, Q., Yoo, J., Chen, X., Chandra, P., Mo, X., *et al.* (2017) 3D Bioprinting of Urethra with PCL/PLCL Blend and Dual Autologous Cells in Fibrin Hydrogel: An *in Vitro* Evaluation of Biomimetic Mechanical Property and Cell Growth Environment. *Acta Biomaterialia*, **50**, 154-164. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.008>