

3D骨肿瘤打印技术的研究进展

任乾鑫¹, 魏海峰²

¹上海理工大学健康科学与工程学院, 上海

²海军军医大学第二附属医院(上海长征医院), 骨肿瘤科, 上海

收稿日期: 2024年12月8日; 录用日期: 2025年1月1日; 发布日期: 2025年1月9日

摘要

骨肿瘤的手术治疗包括肿瘤切除和功能重建两部分, 传统手术方式往往存在各种局限性。近年来, 3D打印技术在临床领域广泛应用, 其是基于生物材料研究成果、计算机三维重建技术等发展起来的一项新兴技术。对于骨肿瘤领域, 3D打印技术可以通过生成模拟, 在各个方向和多角度上实现病变区域和供体部位骨结构的结构整合。因此, 可以制定个性化和准确的治疗方案, 以恢复解剖结构, 肌肉附着点和最大功能。本文总结回顾了3D骨肿瘤打印技术在骨肿瘤治疗中的应用情况及研究进展, 并分析了现有技术的优缺点, 发现3D骨肿瘤打印技术在临床治疗中具有独特的优势, 在骨肿瘤个性化和精准化治疗中具有广泛的应用前景。

关键词

3D打印技术, 骨肿瘤, 生物材料, 计算机三维重建, 修复和重建

Research Progress on 3D Bone Tumor Printing Technology

Qianxin Ren¹, Haifeng Wei²

¹School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

²Department of Bone Oncology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai

Received: Dec. 8th, 2024; accepted: Jan. 1st, 2025; published: Jan. 9th, 2025

Abstract

Surgical treatment of bone tumors includes two parts: tumor resection and functional reconstruction, and traditional surgical methods often have various limitations. In recent years, 3D printing technology has been widely applied in the clinical field, which is an emerging technology based on

文章引用: 任乾鑫, 魏海峰. 3D 骨肿瘤打印技术的研究进展[J]. 建模与仿真, 2025, 14(1): 89-97.

DOI: 10.12677/mos.2025.141009

research achievements in biomaterials and computer 3D reconstruction technology. For the field of bone tumors, 3D printing technology can achieve structural integration of lesion areas and donor site bone structures in various directions and angles through generative simulation. Therefore, personalized and accurate treatment plans can be developed to restore anatomical structure, muscle attachment points, and maximum function. This article summarizes and reviews the application and research progress of 3D bone tumor printing technology in bone tumor treatment, and analyzes the advantages and disadvantages of existing technologies. It is found that 3D bone tumor printing technology has unique advantages in clinical treatment and has broad application prospects in personalized and precise treatment of bone tumors.

Keywords

3D Printing Technology, Bone Tumors, Biomaterials, Computer 3D Reconstruction, Repair and Reconstruction

Copyright © 2025 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

骨肿瘤由于恶性程度高、复杂性高、侵袭性强、死亡率高等特点,给患者带来极大的痛苦。在临床上,骨肿瘤的常规疗法主要包括手术干预、化疗和放疗。不幸的是,手术切除通常无法完全根除微转移瘤,这可能导致术后复发和转移[1]。在某些情况下,手术引起的骨缺损是身体残疾的主要原因。有时,尝试仅通过化疗和放疗来消除肿瘤。然而,化疗期间可能会出现耐药性和强烈的副作用。此外,骨肉瘤等一些骨肿瘤对放疗不敏感,并且倾向于化疗耐药性[2]。自20世纪80年代初3D打印技术问世,在骨科手术中引起了强烈兴趣,并迅速应用在脊柱、肿瘤、创伤手术中[3]。3D打印技术又称为“增材制造”或“快速成型”技术,是利用一种以数字模型文件为基础,运用粉末状金属或塑料等可黏合材料,通过逐层打印的方式来构造物体的技术[4]。3D打印技术在辅助骨肿瘤精准切除、个体化修复骨缺陷以及实现肿瘤假体个性化设计与安装等方面凸显优势,有效提高了骨肿瘤外科的治疗水平[5]。本文将从3D骨肿瘤打印技术、3D骨肿瘤模型制备流程及方法、3D骨肿瘤模型的应用几个方面进行综述。

2. 3D骨肿瘤打印技术概述

3D打印主要分为图1所示的五个时期,第五个时期可以说是3D打印的觉醒,生物打印开始被广泛采用,成为主流。3D生物打印技术被分为不同的策略,如基于挤压的打印、基于喷墨的打印、基于立体光刻(SLA)的打印、激光辅助生物打印和基于熔融沉积建模(FDM)的打印。不同的3D生物打印技术在骨肿瘤领域的应用各不相同,其优缺点也存在一定的差异,具体差异如表1所示,医疗工作者可以根据具体需求和情况选择合适的技术来应用,以提高治疗效果和患者的生活质量。利用这些技术,打印肿瘤已经发展成各种各样的结构,从纤维、微珠、盘状、晶格或多层晶格到夹层结构、类器官和定制形状。此外,3D生物打印已经与微流控装置集成,可以在不同的墨水之间切换,并产生复杂的生物结构,如血管化的多材料模型[6]-[9]。

为了增强骨仿生学性能,无机化合物(即nHA)可以与选定的聚合物混合或使用接枝方法将其作为涂层基材结合到3D支架表面[10]-[12]。此外,由 β -磷酸三钙(TCP)或磷酸钙化合物制成的水泥或糊状油墨也可用于为细胞提供更模拟骨的环境[13][14]。与此同时,3D生物打印技术通过将拟制的细胞封装在

仿骨生物墨水中，实现了细胞负载结构的制造[15] [16]。由于细胞嵌入的含义，3D 生物打印方法需要同时满足高可打印性(即形状保真度)和细胞友好封装要求。因此，生物连接的选择至关重要，它在最终骨结构的成功实现中起着至关重要的作用[9] [17] [18]。事实上，生物墨水应该保证适当的粘度，以便具有适当的剪切减薄行为，这是挤出/或喷墨 3D 打印方法所需要的[19] [20]。此外，生物墨水的交联条件和固化特性应该为开发高度生物相容性的微环境提供良好的生物力学和物理特性，以确保初步的细胞活力，并最终重现目标组织功能[21]-[24]。

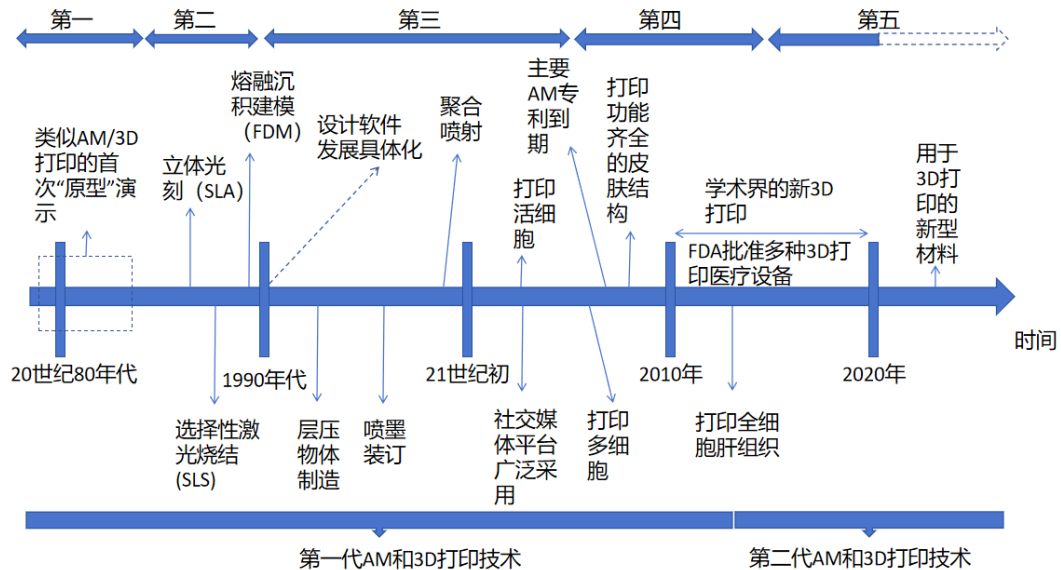


Figure 1. 3D development history of printing
图 1. 3D 打印发展历程

Table 1. Application and advantages and disadvantages of different 3D printing technologies in the field of bone tumors
表 1. 不同 3D 打印技术在骨肿瘤领域的应用及优缺点

技术	应用	优点	缺点
粘结剂喷射技术	常用于制造复杂形状的骨支架和人工骨骼，可以打印出高度定制化和具有良好生物相容性的结构。	打印速度快、成本较低、可使用多种材料。	精度相对较低、材料强度不如其他技术高、后期需要进行烧结或其他处理。
定向能沉积技术	常用于制造复杂形状和大型骨支架，可以使用金属材料进行打印。	打印速度快、能够制造大型结构、可以使用多种材料。	表面质量相对较低、需要后期加工处理、设备成本较高。
粉末床熔融技术	常用于制造具有良好力学性能的骨支架和人工骨骼，可以使用金属或聚合物材料进行打印。	精度高、打印复杂结构、材料强度高。	设备成本高、打印速度相对较慢、限制打印尺寸。
FDM 技术	常用于定制骨支架和模型制造，可以根据患者的具体情况进行个性化设计，提高手术准确性和治疗效果。	成本较低、制造速度快、材料种类多样化。	表面粗糙度高、精度相对较低、需要后期加工处理。
SLA、DLP 光固化技术	常用于手术前的规划和仿真操作。	精度高、表面光滑、制造速度较快。	设备成本高、材料选择相对较少、制造大小受到限制。
喷墨技术	主要用于细胞生物打印，可以制造生物相容性良好的人工骨骼替代品。	能够直接打印生物材料、制造复杂结构。	分辨率相对较低、打印速度慢、材料选择受限。

3. 3D 骨肿瘤模型制备

3.1. 3D 打印骨肿瘤模型流程

3D 打印模型通过术前获取患者的 CT 及 MRI 数据来识别目标区域的解剖结构，随后采用专业软件对其分割处理转换为数字 3D 模型，根据临床需求选择合适的材料来完成模型的制备[25]。孔金海等[26]报道了 3D 打印模型在脊索瘤切除中的临床应用，术前通过薄层 CT 数据制作的 3D 打印模型成功展现了病变部位及解剖，使术者直观认识了肿瘤边界与正常组织的关系，成功指导了术者术前手术方案的制定。虽然用 CT 数据能成功重建 3D 模型来识别病变部位，但 CT 数据无法准确分辨软组织结构，与术中实际肿瘤仍存在一定误差，因此有学者提出将 CT 数据与 MRI 融合起来进行建模，发挥各自优势，清晰地呈现软组织和骨骼等硬组织，使特殊部位的肿瘤切除更加真实，提高手术效率和安全性[27]。张亚等[28]采用 3D MRI 序列与 CT 建模配准结合的方式，利用核磁对软组织天然成像的优势完整重现了骶骨肿瘤的解剖结构。骶骨毗邻盆腔脏器，神经、血管伴行复杂，在 3D 打印模型中通过不同颜色区分不同结构，使术者对肿瘤与神经、血管的空间关系有更为深刻的认识，有效辅助医生进行术前规划和模拟，在保证手术疗效的基础上提升了切除、重建的精准性，缩短了手术时间，减少了并发症的出现。

3D 骨肿瘤模型的制备流程会因适用场景不同而存在一些差异，但大致流程都是相同的。随着 3D 打印技术和图像融合技术的进步，3D 打印模型突破传统技术的限制，在临床应用中，为术前规划、术中治疗以及术后修复重建提供了巨大潜力。

3.2. 3D 骨肿瘤模型制备方法

制备 3D 骨肿瘤模型的方法可以根据制造过程分为：基于扫描数据的模型重建、3D 打印加工、生物相容性材料注模和软硬件结合等，不同方法的优缺点以及适用场景如表 2 所示。

Table 2. Comparison of preparation methods for 3D bone tumor models
表 2. 3D 骨肿瘤模型制备方法对比

方法名	方法	优点	缺点	适用场景
基于扫描数据的模型重建	通过对患者进行 CT 或 MRI 扫描，获取高分辨率的骨肿瘤图像数据，然后使用计算机软件将这些图像数据转换为三维模型。	能够精确还原患者的个体化骨肿瘤结构，包括大小、形状等细节。可以提供丰富的解剖信息和可视化效果。	制备过程相对复杂，需要专业的软件和技术支持。依赖于获取到的扫描数据的质量。	适用于需要准确重建患者特定骨肿瘤的情况，如个体化手术规划和教学演示等。
3D 打印加工	根据重建的骨肿瘤模型，使用 3D 打印技术制造物理模型。常用的打印技术包括 FDM、SLA、DLP、粘结剂喷射等。	可以快速制造复杂形状的物理模型，适用于个体化定制和小批量生产。	打印精度、材料选择和打印时间等方面存在一定的限制。	适用于需要制造具体形状和组织结构的骨肿瘤模型
生物相容性材料注模	利用加工技术将生物相容性材料注入制备好的骨肿瘤模型模具中，待材料凝固后，取出模具得到物理模型。	可以使用具有生物相容性的材料制造模型，具有较高的模型强度和稳定性。	模具制造过程相对复杂，需要较长的制备时间。模具模型的制造成本较高。	适用于仿真手术操作和模拟治疗测试。
软硬件结合	将医学影像数据导入到虚拟手术模拟平台或计算机仿真软件中，进行骨肿瘤治疗方案的虚拟模拟和实时反馈。	能够模拟手术操作、评估治疗效果，并提供实时的指导和反馈。	模型的真实性和计算模拟精度和软件平台的限制。	适用于手术规划和医学教学等场景。

3.3. 3D 骨肿瘤模型的制备材料

3D 骨肿瘤模型的制备材料主要包括生物打印材料和支撑材料两大类, 除此之外, 一些用于生物链接的材料对于模型的制备而言也是不可或缺的。

3.3.1. 生物打印材料

生物打印材料包括生物相容性高分子材料(如聚乳酸、聚酰胺酰胺等)和生物陶瓷材料(如羟基磷灰石等)。Esposito 等[29]系统评价了 3D 打印构建聚乳酸-纳米羟基磷灰石(PLA/nanoHA)复合材料的可能性。采用多步骤无溶剂工艺制备了用于低成本 3D 打印机的 PLA/nanoHA 长丝, 并通过扫描电子显微镜、能量色散 x 射线光谱、热重分析(TGA)、差示扫描量热法和流变学对其进行表征。TGA 分析证实复合材料中使用的纳米 ha 含量为 5%和 15%。PLA 的玻璃化转变温度和结晶度不受纳米 ha 存在的影响, 其基本保持无定形。打印样品的形态分析和压缩测试表明, 纳米 ha 均匀分散在 PLA 基体中, 在不改变 PLA 流变性能的情况下改善了 PLA 的力学性能。Budharaju 等[30]证明陶瓷骨植入物具有理想的长期植入应用的潜在特性。与其他材料相比, 陶瓷生物材料具有生物相容性、低成本、骨导电性、骨诱导性、耐腐蚀性等优点, 并且可以制成具有所需表面性能的各种形状。对陶瓷生物材料的广泛研究已经导致 3D 打印成功的复杂骨设计, 孔隙率 > 50%, 具有皮质骨力学性能。这些材料具有生物相容性好、结构可调、可降解等优点, 适用于制备具有生物仿生性的骨肿瘤模型, 广泛应用于手术规划、医学教育和个性化治疗等场景。然而, 这些材料也存在打印精度限制、成本较高、结构稳定性等方面的缺点, 限制了它们在一些应用场景下的推广。

3.3.2. 支撑材料

支撑材料通常为可溶性或可洗除的材料, 如聚乙烯醇(PVA)、聚乳酸(PLA)等。PVA 是一种水溶性高分子材料, 广泛应用于 3D 打印中的支撑结构。其优势在于可溶性良好, 打印后的骨肿瘤模型可以通过简单的水洗除去支撑材料, 而不会对模型的生物兼容性或其他特性产生不利影响。PVA 作为支撑材料, 能够在打印过程中提供必要的支撑结构, 有助于打印出复杂结构的骨肿瘤模型。此外, PVA 材料具有可降解性, 这意味着可以在骨肿瘤模型打印完成后自然降解, 不需要人为干预。而 PLA 是一种生物降解材料, 也被广泛应用于 3D 打印中。PLA 材料在打印骨肿瘤模型时可以拥有良好的机械性能和耐磨损性, 这对于打印出具有复杂结构的骨肿瘤模型是非常重要的。此外, PLA 具有生物相容性, 因此适合用于医学领域的应用。骨组织工程(BTE)的标准支架应该基于其化学混合物、刚性层次和特征来模拟典型骨组织的形状和生理活动。陶瓷基支架如钙盐陶瓷、钙硅(CS)陶瓷和生物活性玻璃(BGs)由于其与天然骨化学成分、生物相容性、润湿性、生物活性、骨诱导和可打印性相似, 正引起人们对 BTE 应用的极大兴趣[31]。然而, 这些支撑材料也存在一些限制。例如, 支撑材料的去除过程可能需要时间和精力, 对于一些需要大量支撑结构的模型来说, 去除支撑可能是非常耗时的。同时, 支撑材料溶解后有可能对模型的表面质地和生物相容性产生影响, 因此需要谨慎考虑支撑材料在实际应用中可能带来的影响。随着 3D 打印技术的不断发展, 未来可以预期会出现更多新型的支撑材料, 在提高模型质量和简化后续处理方面发挥更大作用。这些新型支撑材料可能包括更易于去除、对模型影响更小、更适用于特定应用场景的材料。

3.3.3. 生物链接材料

由于水凝胶具有独特的仿生特性, 包括高亲水性、生物相容性和可调节的机械性能, 因此被认为是生物链接材料组分的最佳候选物[21] [32]。具体来说, 一般选用海藻酸盐[21]、明胶[33]和凝胶[10] [34] [35]、丝素[36]-[38]、壳聚糖[39] [40]和胶原[41]-[43]等天然聚合物。事实上, 这些聚合物具有类似于骨原生组织有机 ECM 成分的生物和化学线索[38] [41]-[43]。为了增强这方面的能力, 在粉末或微米/纳米颗粒

中添加无机对应物, 如生物陶瓷(即生物活性玻璃, TCP)、nHA 和纳米粘土也已成功应用[13] [18] [44]。

4. 3D 骨肿瘤模型的应用

3D 打印技术制作的骨肿瘤模型在临床和研究中有广泛的应用, 特别是在手术规划、医学教育和培训、新药筛选、个性化治疗等方面。

4.1. 手术规划

3D 打印的骨肿瘤模型可为外科医生提供一个具体的、可触及的模型, 有助于手术规划和操作的准确性。医生可以在模型上进行手术模拟和实践, 评估不同手术方法的可行性, 并选择最佳的手术途径和器械。这可以提高手术的安全性和成功率, 并减少手术时间和并发症的发生。术前 3D 模型的建立可以帮助医生提前预判手术过程中可能出现的问题与困境, 选择合适的手术入路, 提前准备术中需要的各种医疗器械。在 3D 模型上模拟手术, 可以在术前将钢板预弯, 螺钉预放置, 甚至可以将个性化钢板、螺钉直接打印出来, 不再需要准备大量的备用器械, 极大节约了手术消耗。研究表明, 在骨肿瘤的术前计划中使用 3D 打印可以减少手术时间、术中出血量和使用透视的次数[45] [46]。

4.2. 医学教育和培训

骨肿瘤模型可用于医学院校和医院内的教育和培训。医学生和外科医生可以在模型上进行操作训练, 学习解剖结构、病理变化和手术技术。这种实践性的教学方法可以提高医学生和医生的技能水平, 并增加对骨肿瘤相关疾病的理解和认识。研究表明, 3D 打印模型可以被纳入病理学讲座, 并能积极影响教学成果[47] [48]。

4.3. 新药筛选

骨肿瘤模型可以用于评估新药的疗效和毒副作用。研究人员可以使用这些模型来测试新药对肿瘤的作用, 并评估其治疗效果。这种建模方法可以作为一种低成本、快速评估模型的方法, 从而降低新药研发的风险。3D 打印的显著增长促进了制药应用, 使开发针对个体患者的定制药物筛选和药物输送系统成为可能, 摆脱了主要依赖转基因动物实验和大规模生产的传统方法[49]。

4.4. 个性化治疗

骨肿瘤大多局部解剖复杂, 尤其常见的骨盆、膝关节、肩关节周围肿瘤毗邻重要器官, 通过影像资料和术中判断, 难以直接、立体化地界定肿瘤三维空间位置, 无法精准把握病灶切除范围, 往往导致病灶清除过多或不足, 肿瘤易复发或功能重建困难。3D 打印技术可直接成型 1:1 的个性化、立体化解剖实物模型, 在患者的个体化治疗中, 3D 打印的骨肿瘤模型可以帮助医生选择最佳的治疗方案。例如, HAN 等采用三维打印技术治疗 1 例周围股骨骨折后巨大骨缺损, 通过 3D 打印的股骨缺损模型模拟定制假体植入, 采用术前模拟方案, 术后骨与软组织肿瘤协会(musculoskeletal tumor society, MSTs) 93 评分满意, 功能恢复良好[50]。

5. 3D 骨肿瘤打印的挑战与展望

着眼当下, 3D 打印技术给人类医学带来了福音, 且应用前景广阔, 但仍面临一些挑战和限制。在材料选择方面, 目前可用于 3D 打印骨肿瘤模型的材料有限, 对于模拟骨骼和软组织的多材料结构打印仍然具有挑战性。需要更多生物相容性、仿生性和功能性材料的开发, 以实现更真实的模拟。在打印精度方面, 当前 3D 打印技术在精度和分辨率方面仍有改进空间。骨肿瘤模型需要高精度和细致地模拟, 以反

映真实的肿瘤结构和组织特征, 然而目前这方面还有待提高。在生物相容性方面, 3D 打印材料的生物相容性对于临床应用至关重要。确保打印的模型能够在医学研究和实际手术中安全使用, 需要对材料的生物相容性进行更深入地研究和验证。在成本方面, 目前, 高精度的 3D 打印设备和材料成本仍较高, 成本效益仍是一个挑战。特别是对于医疗机构和研究单位来说, 进行大规模使用 3D 打印技术制作骨肿瘤模型所面临的成本限制仍然存在。

展望未来, 随着新型生物相容性材料和仿生材料的不断研发, 将为 3D 骨肿瘤打印技术提供更多的材料选择, 以实现更真实、多样化的模型打印。随着 3D 打印技术的发展, 打印精度和速度将进一步提高, 同时多材料、多色彩的多模态打印技术也将得到改进, 以适应更为复杂的骨肿瘤结构模拟需求。自动化的 3D 打印系统将成为发展方向之一, 从文件准备到打印成品, 实现全流程的自动化生产, 提高效率和降低成本。3D 打印技术将更多应用于个性化医疗领域, 例如根据患者具体的骨肿瘤情况, 定制化打印符合个体化需求的模型, 为手术规划和实施提供更精准的辅助。因此, 未来将会看到更多的材料创新、打印技术改进、自动化和个性化医疗发展的趋势, 这有望解决当前 3D 骨肿瘤打印技术面临的挑战和限制, 推动其在临床和研究中的应用更加广泛和深入。

参考文献

- [1] Chen, H. and Yao, Y. (2021) Progress of Biomaterials for Bone Tumor Therapy. *Journal of Biomaterials Applications*, **36**, 945-955. <https://doi.org/10.1177/08853282211035236>
- [2] Miwa, S., Yamamoto, N. and Tsuchiya, H. (2021) Bone and Soft Tissue Tumors: New Treatment Approaches. *Cancers*, **13**, Article 1832. <https://doi.org/10.3390/cancers13081832>
- [3] 丹尼尔·赛德尔丁, 黄晓夏, 陈江涛, 等. 3D 打印假体重建骨肿瘤术后大段骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(29): 4628-4634.
- [4] Sugano, N. (2018) Computer Assisted Orthopaedic Surgery for Hip and Knee. Springer.
- [5] Papagelopoulos, P.J., Megaloikonomos, P.D., Korkolopoulou, P., Vottis, C.T., Kontogeorgakos, V.A. and Savvidou, O.D. (2019) Total Calcaneus Resection and Reconstruction Using a 3-Dimensional Printed Implant. *Orthopedics*, **42**, e282-e287. <https://doi.org/10.3928/01477447-20190125-07>
- [6] Berish, R.B., Ali, A.N., Telmer, P.G., Ronald, J.A. and Leong, H.S. (2018) Translational Models of Prostate Cancer Bone Metastasis. *Nature Reviews Urology*, **15**, 403-421. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0020-2>
- [7] Datta, P., Dey, M., Ataie, Z., Unutmaz, D. and Ozbolat, I.T. (2020) 3D Bioprinting for Reconstituting the Cancer Microenvironment. *npj Precision Oncology*, **4**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1038/s41698-020-0121-2>
- [8] Parrish, J., Lim, K., Zhang, B., Radisic, M. and Woodfield, T.B.F. (2019) New Frontiers for Biofabrication and Bioreactor Design in Microphysiological System Development. *Trends in Biotechnology*, **37**, 1327-1343. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.04.009>
- [9] Cheng, F., Cao, X., Li, H., Liu, T., Xie, X., Huang, D., et al. (2019) Generation of Cost-Effective Paper-Based Tissue Models through Matrix-Assisted Sacrificial 3D Printing. *Nano Letters*, **19**, 3603-3611. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b00583>
- [10] Meng, F., Meyer, C.M., Joung, D., Vallera, D.A., McAlpine, M.C. and Panoskaltsis-Mortari, A. (2019) 3D Bioprinted in Vitro Metastatic Models via Reconstruction of Tumor Microenvironments. *Advanced Materials*, **31**, Article 1806899. <https://doi.org/10.1002/adma.201806899>
- [11] Vanderburgh, J., Sterling, J.A. and Guelcher, S.A. (2016) 3D Printing of Tissue Engineered Constructs for in Vitro Modeling of Disease Progression and Drug Screening. *Annals of Biomedical Engineering*, **45**, 164-179. <https://doi.org/10.1007/s10439-016-1640-4>
- [12] Holmes, B., Zhu, W. and Zhang, L.G. (2014) Development of a Novel 3D Bioprinted in Vitro Nano Bone Model for Breast Cancer Bone Metastasis Study. *MRS Proceedings*, **1724**, 1-6. <https://doi.org/10.1557/opl.2014.941>
- [13] Almela, T., Al-Sahaf, S., Brook, I.M., Khoshroo, K., Rasouljanboroujeni, M., Fahimipour, F., et al. (2018) 3D Printed Tissue Engineered Model for Bone Invasion of Oral Cancer. *Tissue and Cell*, **52**, 71-77. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.03.009>
- [14] Park, S., Lee, H., Kim, K., Lee, S., Lee, J., Kim, S., et al. (2018) In Vivo Evaluation of 3D-Printed Polycaprolactone Scaffold Implantation Combined with B-TCP Powder for Alveolar Bone Augmentation in a Beagle Defect Model.

- Materials*, **11**, Article 238. <https://doi.org/10.3390/ma11020238>
- [15] Cui, H., Esworthy, T., Zhou, X., Hann, S.Y., Glazer, R.I., Li, R., *et al.* (2019) Engineering a Novel 3D Printed Vascularized Tissue Model for Investigating Breast Cancer Metastasis to Bone. *Advanced Healthcare Materials*, **9**, Article 1900924. <https://doi.org/10.1002/adhm.201900924>
 - [16] Chen, Y., Shen, Y., Ho, C., Yu, J., Wu, Y.A., Wang, K., *et al.* (2018) Osteogenic and Angiogenic Potentials of the Cell-Laden Hydrogel/Mussel-Inspired Calcium Silicate Complex Hierarchical Porous Scaffold Fabricated by 3D Bioprinting. *Materials Science and Engineering: C*, **91**, 679-687. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.005>
 - [17] Theus, A.S., Ning, L., Hwang, B., Gil, C., Chen, S., Wombwell, A., *et al.* (2020) Bioprintability: Physiomechanical and Biological Requirements of Materials for 3D Bioprinting Processes. *Polymers*, **12**, Article 2262. <https://doi.org/10.3390/polym12102262>
 - [18] Mehrotra, S., Moses, J.C., Bandyopadhyay, A. and Mandal, B.B. (2019) 3D Printing/Bioprinting Based Tailoring of in Vitro Tissue Models: Recent Advances and Challenges. *ACS Applied Bio Materials*, **2**, 1385-1405. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00073>
 - [19] Paxton, N., Smolan, W., Böck, T., Melchels, F., Groll, J. and Jungst, T. (2017) Proposal to Assess Printability of Bioinks for Extrusion-Based Bioprinting and Evaluation of Rheological Properties Governing Bioprintability. *Biofabrication*, **9**, Article 044107. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa8dd8>
 - [20] Ma, Y., Zhang, B., Sun, H., Liu, D., Zhu, Y., Zhu, Q., *et al.* (2023) The Dual Effect of 3d-Printed Biological Scaffolds Composed of Diverse Biomaterials in the Treatment of Bone Tumors. *International Journal of Nanomedicine*, **18**, 293-305. <https://doi.org/10.2147/ijn.s390500>
 - [21] Neufurth, M., Wang, X., Schröder, H.C., Feng, Q., Diehl-Seifert, B., Ziebart, T., *et al.* (2014) Engineering a Morphogenetically Active Hydrogel for Bioprinting of Bioartificial Tissue Derived from Human Osteoblast-Like Saos-2 Cells. *Biomaterials*, **35**, 8810-8819. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.002>
 - [22] Ling, K., Huang, G., Liu, J., Zhang, X., Ma, Y., Lu, T., *et al.* (2015) Bioprinting-Based High-Throughput Fabrication of Three-Dimensional MCF-7 Human Breast Cancer Cellular Spheroids. *Engineering*, **1**, 269-274. <https://doi.org/10.15302/j-eng-2015062>
 - [23] Malda, J., Visser, J., Melchels, F.P., Jüngst, T., Hennink, W.E., Dhert, W.J.A., *et al.* (2013) 25th Anniversary Article: Engineering Hydrogels for Biofabrication. *Advanced Materials*, **25**, 5011-5028. <https://doi.org/10.1002/adma.201302042>
 - [24] Gholamalazadeh, A., Nazifkerdar, S., Safdarian, N., Ziaee, A.E., Mobedi, H., Rahbarghazi, R., *et al.* (2023) Critical Elements in Tissue Engineering of Craniofacial Malformations. *Regenerative Medicine*, **18**, 487-504. <https://doi.org/10.2217/rme-2022-0128>
 - [25] Rengier, F., Mehndiratta, A., von Tengg-Kobligk, H., Zechmann, C.M., Unterhinninghofen, R., *et al.* (2010) 3D Printing Based on Imaging Data: Review of Medical Applications. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, **5**, 335-341. <https://doi.org/10.1007/s11548-010-0476-x>
 - [26] 孔金海, 钱明, 钟南哲, 等. 3D 打印模型辅助骶骨脊索瘤整块切除[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(10): 620-628.
 - [27] 陈雍君, 钟华, 华强, 等. 3D 打印技术辅助上颈椎肿瘤模型的术前规划及手术模拟[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(35): 5614-5619.
 - [28] 张亚, 孙允龙, 冉君, 等. 基于 3DMRI 与 CT 建模的 3D 打印模型在骶骨肿瘤术前规划中的应用[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2021, 18(2): 12-16.
 - [29] Esposito Corcione, C., Gervaso, F., Scalera, F., Montagna, F., Sannino, A. and Maffezzoli, A. (2016) The Feasibility of Printing Polylactic Acid-Nanohydroxyapatite Composites Using a Low-Cost Fused Deposition Modeling 3D Printer. *Journal of Applied Polymer Science*, **134**, Article 44656. <https://doi.org/10.1002/app.44656>
 - [30] Budharaju, H., Suresh, S., Sekar, M.P., De Vega, B., Sethuraman, S., Sundaramurthi, D., *et al.* (2023) Ceramic Materials for 3D Printing of Biomimetic Bone Scaffolds—Current State-of-the-Art & Future Perspectives. *Materials & Design*, **231**, Article 112064. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.112064>
 - [31] Woodard, J.R., Hildore, A.J., Lan, S.K., Park, C.J., Morgan, A.W., Eurell, J.A.C., *et al.* (2007) The Mechanical Properties and Osteoconductivity of Hydroxyapatite Bone Scaffolds with Multi-Scale Porosity. *Biomaterials*, **28**, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.08.021>
 - [32] Reid, J.A., Palmer, X., Mollica, P.A., Northam, N., Sachs, P.C. and Bruno, R.D. (2019) A 3D Bioprinter Platform for Mechanistic Analysis of Tumors and Chimeric Mammary Organoids. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 7466. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43922-z>
 - [33] Wang, X., Tolba, E., Schröder, H.C., Neufurth, M., Feng, Q., Diehl-Seifert, B., *et al.* (2014) Effect of Bioglass on Growth and Biomineralization of Saos-2 Cells in Hydrogel after 3D Cell Bioprinting. *PLOS ONE*, **9**, e112497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112497>

- [34] Zhou, X., Zhu, W., Nowicki, M., Miao, S., Cui, H., Holmes, B., *et al.* (2016) 3D Bioprinting a Cell-Laden Bone Matrix for Breast Cancer Metastasis Study. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **8**, 30017-30026. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b10673>
- [35] Wang, Y., Shi, W., Kuss, M., Mirza, S., Qi, D., Krasnoslobodtsev, A., *et al.* (2018) 3D Bioprinting of Breast Cancer Models for Drug Resistance Study. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **4**, 4401-4411. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b01277>
- [36] Kwakwa, K.A., Vanderburgh, J.P., Guelcher, S.A. and Sterling, J.A. (2017) Engineering 3D Models of Tumors and Bone to Understand Tumor-Induced Bone Disease and Improve Treatments. *Current Osteoporosis Reports*, **15**, 247-254. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0385-9>
- [37] Farokhi, M., Mottaghtalab, F., Samani, S., Shokrgozar, M.A., Kundu, S.C., Reis, R.L., *et al.* (2018) Silk Fibroin/Hydroxyapatite Composites for Bone Tissue Engineering. *Biotechnology Advances*, **36**, 68-91. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.10.001>
- [38] Dadwal, U., Falank, C., Fairfield, H., Linehan, S., Rosen, C.J., Kaplan, D.L., *et al.* (2016) Tissue-Engineered 3D Cancer-In-Bone Modeling: Silk and PUR Protocols. *Bone Key Reports*. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.75>
- [39] Demirtaş, T.T., Irmak, G. and Gümüşdereioğlu, M. (2017) A Bioprintable Form of Chitosan Hydrogel for Bone Tissue Engineering. *Biofabrication*, **9**, Article 035003. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aa7b1d>
- [40] Murugan, S.S., Anil, S., Sivakumar, P., Shim, M.S. and Venkatesan, J. (2021) 3d-Printed Chitosan Composites for Bio-medical Applications. In: *Advances in Polymer Science*, Springer, 87-116. https://doi.org/10.1007/12_2021_101
- [41] Swaminathan, S., Hamid, Q., Sun, W. and Clyne, A.M. (2019) Bioprinting of 3D Breast Epithelial Spheroids for Human Cancer Models. *Biofabrication*, **11**, Article 025003. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aafc49>
- [42] Nashchekina, Y.A., Yudintceva, N.M., Nikonov, P.O., Ivanova, E.A., Smagina, L.V. and Voronkina, I.V. (2017). Effect of Concentration of Collagen Gel on Functional Activity of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **163**, 123-128. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3751-9>
- [43] Li, Q., Lei, X., Wang, X., Cai, Z., Lyu, P. and Zhang, G. (2019) Hydroxyapatite/Collagen Three-Dimensional Printed Scaffolds and Their Osteogenic Effects on Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Engineering Part A*, **25**, 1261-1271. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2018.0201>
- [44] Cidonio, G., Alcala-Orozco, C.R., Lim, K.S., Glinka, M., Mutreja, I., Kim, Y., *et al.* (2019) Osteogenic and Angiogenic Tissue Formation in High Fidelity Nanocomposite Laponite-Gelatin Bioinks. *Biofabrication*, **11**, Article 035027. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab19fd>
- [45] Morgan, C., Khatri, C., Hanna, S.A., Ashrafian, H. and Sarraf, K.M. (2019) Use of Three-Dimensional Printing in Pre-operative Planning in Orthopaedic Trauma Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Orthopedics*, **11**, 57-67. <https://doi.org/10.5312/wjo.v11.i1.57>
- [46] 孙涛, 崔林江, 窦超超. 3D 打印技术在骨肿瘤手术术前规划中的初步应用[J]. 中国数字医学, 2016, 11(9): 74-76.
- [47] Youman, S., Dang, E., Jones, M., Duran, D. and Brenseke, B. (2021) The Use of 3D Printers in Medical Education with a Focus on Bone Pathology. *Medical Science Educator*, **31**, 581-588. <https://doi.org/10.1007/s40670-021-01222-0>
- [48] 谭海涛, 黄文华, 钟世镇, 等. 医学 3D 打印技术在骨科修复重建的应用[Z]. 贵港市人民医院, 2017.
- [49] Gao, G., Ahn, M., Cho, W., Kim, B. and Cho, D. (2021) 3D Printing of Pharmaceutical Application: Drug Screening and Drug Delivery. *Pharmaceutics*, **13**, Article 1373. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091373>
- [50] 谭海涛, 陈国平, 张其标. 3D 打印技术在骨肿瘤手术应用中的研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(3): 356-360.