

· 研究进展 ·

3D 生物打印支架材料的研究进展

史建峰, 王涵, 赵蕾, 韩倩倩*, 王春仁* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 综述3D生物打印支架材料的研究进展和应用。方法: 应用计算机检索PubMed数据库关于3D生物打印支架材料的文章, 检索词为“3D bioprinting, scaffold”。结果与结论: 3D生物打印技术具有快速成型、精确控制等特点, 而且可以应用于个性化治疗。天然材料和复合材料可制备成生物墨水用于3D生物打印, 通过化学修饰和交联、多种材料复合可提高材料力学和生物性能。利用3D生物打印可以构造精密、复杂的组织结构。在再生医学领域, 3D生物打印有广阔的发展前景。

关键词: 3D 生物打印; 组织工程; 支架材料; 生物墨水

中图分类号: R318.08 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)10-1406-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.10.015

Research Progress of Scaffold Materials for 3-Dimensional Bioprinting

Shi Jianfeng, Wang Han, Zhao Lei, Han Qianqian*, Wang Chunren* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To review research progress and application of scaffold materials for 3-dimensional (3D) bioprinting. **Methods:** A computer-based retrieval was performed to search articles addressing scaffold materials for 3D bioprinting published in PubMed database by using the keywords of “bioprinting”, “scaffold”. **Result and Conclusion:** The 3D bioprinting possesses the characteristics of rapid prototyping and precise control and can be applied to personalized treatments. Natural and synthetic materials can be used to prepare bioink for the 3D bioprinting. The mechanical and biological properties of the materials can be improved by chemical modification and cross-linking. Complex and precise tissue structure can be fabricated by the 3D bioprinting. It is believed that the 3D bioprinting has a great prospect in the field of regenerative medicine.

Keywords: 3D bioprinting; tissue engineering; scaffold material; bioink

组织工程技术首次应用距今已有二十多年^[1], 其不仅应用于组织器官修复、再生, 也可以用于细胞行为研究和药物筛选。随着科学技术的发展, 组织工程领域引入了许多新的理念和技术。近年来兴起的3D打印技术在组织工程领域得到快速发展, 可以通过构建三维立体和结构复杂的支架模型实现3D生物打印, 可以更好地模拟细胞微环境, 而且

兼具高通量、可重复、自动化和精确可控等特点, 还可以针对患者病情进行个性化治疗, 可见3D生物打印在组织工程领域的发展前景非常广阔。用于3D生物打印的支架材料分为天然材料和合成材料, 合理选取材料并加工成适于打印的生物墨水、打印的支架材料可以成形并具有一定力学性能和精细结构、种子细胞可以黏附于支架并存活和发挥作

基金项目: 国家重点研发计划-华南生物医用材料与植入器械创新示范基地(编号 2017YFC1105000); 中国食品药品检定研究院学科带头人基金-三维打印体内全降解血管支架的质量控制和支架材料的血管内皮化机理研究(编号 2015X2)

作者简介: 史建峰, 硕士, 主要从事医疗器械生物学检验; Tel: (010) 53852590; E-mail: shengwushi@163.com

通信作者: 韩倩倩, 副研究员; 研究方向: 高风险医疗器械的安全性评价; Tel: (010) 53852592; E-mail: hanqianqian2005@163.com

王春仁, 研究员; 研究方向: 医用生物材料和组织工程方面的安全性评价; Tel: (010) 53852580; E-mail: chunrenwang@263.net

用是3D生物打印支架材料的研究热点。

1 3D生物打印

3D打印, 又称增材制造, 该技术将计算机辅助设计、数字模型产生的信号转入制造设备, 用“喷墨”材料打印出程序设计的实物。3D打印由最初的立体光固化技术^[2]逐步发展到工艺粘结剂喷射、定向能量沉积、材料挤出、材料喷射、粉末床熔融、薄材叠层等技术。随着细胞生物学和生物材料技术的发展, 3D打印技术被引入仿生学和再生医学的研究领域并获得快速发展, 很多技术都应用于组织工程领域, 如材料挤出和材料喷射等。3D生物打印主要包括医学成像、打印程序设计、“生物墨水”选择与设计、生物打印和打印后检验程序5个步骤。医学成像依靠CT和核磁技术获得靶组织器官结构; 打印程序设计运用CAD程序建模将信号转导至打印设备; 3D生物打印所用的“生物墨水”可以分成含细胞和不含细胞两种; 生物打印有两种策略: 一种是先打印出支架再接种种子细胞的间接打印, 另外一种为支架材料和种子细胞一起打印的直接打印; 生物打印完成后应在体内或体外对打印成品进行再评价。应用3D生物打印制造出具有一定结构和功能的组织器官成为组织工程和再生医学领域的研究热点。

2 3D生物打印支架材料

支架在组织工程技术中非常关键, 它不仅可起结构支撑作用, 还可以黏附和招募细胞浸润至缺损部位, 诱导缺损组织的修复或再生。作为生物墨水用于3D打印的支架材料分为天然材料和合成材料, 天然材料主要有海藻酸盐、纤维蛋白、胶原、丝素蛋白、透明质酸钠、壳聚糖和脱细胞外基质等。合成材料有聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等。

2.1 天然支架材料

2.1.1 海藻酸盐

海藻酸盐具有很好的生物相容和生物降解性能, 在组织工程和再生医学领域得到广泛应用。海藻酸盐是一个非常理想的三维支架材料, 可应用于软骨修复和再生。通过离子互换可以使海藻酸盐水凝胶固化。海藻酸盐可以通过物理手段改变材料的特性, 例如海藻酸盐4%浓度比2%浓度具有更好的黏度, 制备的支架稳定性更高^[3]。海藻酸盐与其他材料交联可提高其性能, 将海藻酸钠与聚乙二醇交

联, 打印的支架具有更好的弹性^[4]; 与纳米纤维素交联可以提升黏度, 更加有利于细胞黏附。这两种材料形成的生物墨水加入软骨细胞可以打印出人耳和半月板^[5]。海藻酸盐也可以化学修饰, 例如通过硫酸化的海藻酸盐支架与生长因子的结合能力更强从而更有利于细胞存活和增殖^[6-7], 硫酸化的海藻酸盐与纳米纤维素交联可以使软骨细胞存活并合成II型胶原^[8]。研究人员将纳米纤维化纤维素与海藻酸盐制成的生物墨水, 与辐照后软骨细胞同培养后的诱导多能干细胞3D打印后, 细胞存活、增殖和分化效果会得到显著提升^[9]。

2.1.2 纤维蛋白

纤维蛋白是由纤维蛋白原聚合而成, 纤维蛋白原是一种糖蛋白, 由肝脏合成。发生创伤后, 纤维蛋白原表达上调, 与凝血酶共同作用促进止血。纤维蛋白在外科手术中作为止血剂和封堵剂, 已经得到广泛使用, 由于其良好的生物相容性和附着细胞的能力, 在组织工程领域中纤维蛋白是一种比较理想的支架材料^[10]。纤维蛋白原不仅可以为种子细胞提供一个良好的黏附和增殖的微环境, 也可以与其他支架材料结合^[11]。通过酶分解和水解作用纤维蛋白可以在体内降解^[12], 因此这种支架材料缺乏长期稳定性而且结构强度较低, 但是利用纤维蛋白可以打印出结构复杂的软组织, 例如纤维蛋白与NT2神经元祖细胞打印出具有3D结构的神经组织^[13], 再如纤维蛋白可以应用于肾脏近端小管的3D打印^[14]。钙离子可以使纤维蛋白交联使其结构更加稳定, 也可以通过抑肽酶等蛋白酶来延缓纤维蛋白的降解^[15]。

2.1.3 胶原

胶原是细胞外基质重要的组成成分, 占人体重量的25%。胶原分为I、II、III三种类型, 其中I型胶原在组织工程领域应用最为广泛。I型胶原主要来源于动物的皮肤和肌腱, 也可以重组产生类人的胶原^[16]。胶原的免疫原性较低, 有很好的生物相容性, 在体内可以降解, 是一种常用的天然组织工程材料。胶原具有精氨酸-甘氨酸-赖氨酸组成的RGD (arginine-glycine-aspartic) 功能域, 可与多种整合素特异性结合, 因而可以有效促进细胞的黏附与增殖^[17]。胶原主要应用于一些具有韧性的组织修复与再生, 如人造皮肤、角膜上皮支架和组织工程骨等。

明胶是由胶原水解的产物,来源非常广泛,如动物皮肤和鱼等。根据水解反应的不同,明胶可以分为酸法水解A型和碱法水解B型。明胶免疫原性比胶原更低,具有良好的生物相容性并且可以生物降解。明胶可用于食品药品生产,组织工程中明胶支架最普遍的形式是水凝胶。明胶也具有RGD功能域,但是因为较差的力学性能,明胶需要进行化学修饰或交联其他材料才更适合生物打印。例如明胶结合甲基丙烯酸酯经过紫外辐照后与透明质酸结合后3D生物打印性能提升^[18]。多层明胶-陶瓷支架在体外接种软骨细胞可促进软骨细胞增殖和胶原合成^[19]。蚕丝-纤维蛋白-明胶支架可以促进骨髓干细胞黏附、增殖和分化,为新生软骨细胞提供一个优良的微环境^[20]。

2.1.4 丝素蛋白

丝绸主要成分为丝胶和丝素蛋白,在自然界中可以从节肢动物中提取,丝素蛋白大规模生产主要依靠重组合成,例如微生物发酵。丝素蛋白支架具有良好的生物相容性和力学性能,其降解速率较慢,支架材料植入体内1年后仍有残留。丝素蛋白根据不同工艺可以制成多种形态的生物材料,如薄膜、水凝胶和海绵状等。研究人员发现将骨髓间充质干细胞接种到丝素蛋白薄膜会比接种到胶原的细胞增殖能力更强,炎症反应更低^[21]。丝素蛋白作为支架材料的生物墨水可以添加多种成分,如生长因子、纳米粒子、酶和抑菌剂等。丝素蛋白在软骨修复与再生领域应用较为广泛^[22]。

2.1.5 透明质酸

透明质酸是一种天然的细胞外基质成分,软骨和结缔组织较为丰富,是3D生物打印的重要生物材料。透明质酸水凝胶力学性能较差,其可用于关节润滑和伤口修复。通过化学修饰和交联等方式可以提升材料性能,如研究人员通过用甲基丙烯酸酯化学修饰提高水凝胶成骨能力,通过交联技术可以在提升材料力学性能的同时,提高支架细胞黏附性能^[23]。透明质酸也可以与合成材料一起使用,使支架力学性能和生物性能同时得到提升^[24]。

2.1.6 壳聚糖

壳聚糖是一种天然聚合物,其亲水层可以促进细胞的黏附和增殖,壳聚糖可以生物降解,降解产物细胞毒性较低,而且壳聚糖还具有抗菌的性能,因此,壳聚糖是一种被广泛应用的生物材料。

壳聚糖支架在骨和软骨组织工程中应用比较广泛,研究表明在体外壳聚糖材料支架可以促进成骨细胞附着和增殖,还可以促进骨基质矿物化^[25]。壳聚糖可以根据不同需要加工成不同孔径的支架,而且可以通过修饰以及与其他材料共同打印支架具备更好的机械和生物性能。通过3D生物打印和定向冷冻技术可以精确控制壳聚糖-海藻酸盐支架的结构,更加有利于细胞的浸润和合理分布,使支架结构更加接近关节软骨^[26]。负载着MC3T3-E1前成骨细胞的壳聚糖-羟磷灰石水凝胶3D打印,与其他材料支架相比,具有更好的机械稳定性、细胞存活增殖能力以及成骨作用^[27]。研究人员用海藻酸盐-羧甲基壳聚糖-琼脂糖与诱导多能干细胞制备的生物墨水3D打印,发现诱导多能干细胞可以发育分化为神经组织^[28]。

2.1.7 脱细胞外基质

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是组织器官的主要构成成分(占10%~90%),包括结构蛋白、粘连蛋白、氨基多糖、生长因子和酶类。ECM不仅对组织形态提供物理支撑,还决定细胞的分布和迁移并控制细胞的增殖与分化,在组织修复和再生中起着关键作用。脱细胞外基质(decellularized extracellular matrix, dECM)在保留ECM活性的基础上去除了细胞、抗原、病毒和化学残留物等成分。dECM来源较多,如皮肤、软骨、骨和心脏等。含有组织特异的dECM生物墨水对种子细胞的存活、增殖和分化有显著的促进作用^[29]。将脂肪组织的dECM与人的脂肪细胞3D打印,在没有添加刺激因子的情况下,细胞可以存活两周并且可以表达成脂分化基因,植入到裸鼠体内可以检测到组织浸润、重塑和形成^[30]。脱细胞外基质作为生物墨水可以为细胞提供一个更加接近天然组织的微环境,能够有效促进细胞存活增殖和发挥功能。

2.2 合成材料

2.2.1 聚己内酯

聚己内酯[Poly(caprolactone), PCL]是组织工程中常用的一种材料,PCL有很好的拉伸硬度、生物相容性和结构稳定性,并且这种材料应用于人体已经得到FDA的批准。PCL熔点较低为60℃,可以应用于3D生物打印。PCL体内降解速率较低,能够在体内存在接近2年时间,材料弹性较差,可以通过与其他材料混合使用使材料更加符合实际需要。

例如PCL与聚L-丙交酯-己内酯(PLCL)按1:1比例结合可以提高支架材料的弹性和降解速度,而且这种支架与尿道上皮细胞和平滑肌细胞结合可以3D打印出尿道组织^[31]。PCL支架可以结合间充质干细胞和纤维蛋白凝胶3D打印出兔子的食道^[32]。

2.2.2 聚乙二醇

聚乙二醇[Poly(ethylene glycol), PEG]有很好的水溶性,可以化学修饰,生物相容性好。PEG可以促进软骨细胞外基质的产生^[33],而且材料支架的力学性能与软骨非常接近^[34],所以PEG材料在软骨修复再生领域应用较多。聚乙二醇二甲基丙烯酸酯[Poly(ethylene glycol) dimethacrylate, PEGDMA]和软骨细胞3D打印成的生物膜可以直接修复软骨损伤,支架可以使细胞保持最初的分布状态,细胞存活率高,组织黏多糖分泌水平比对照组升高^[35]。用间充质干细胞和PEG材料打印出的组织工程软骨在组织结构、细胞外基质成分和机械性能等方面与自然软骨更加接近,新生软骨分泌粘多糖和II型胶原能力增强,细胞分布可以精确控制^[36]。

2.2.3 聚乳酸-羟基乙酸共聚物

聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]是一种可降解材料,降解产物为乳酸和羟基乙酸,材料和降解产物的生物相容性良好。PLGA被FDA认证作为药用辅料收录进FDA药典,在组织工程中也是常用的合成材料。PLGA可以应用于基于FDM技术的溶液沉积制造技术(liquid-frozen deposition manufacturing, LFDM)^[37], PLGA结合间充质干细胞能力较低,可以通过与海藻酸凝胶混合提高支架黏附细胞的能力,而且可以促进间充质干细胞的软骨生成^[37]。

除上述材料外,还有其他材料也应用于3D打印,如从鱼鳞中提取胶原蛋白打印眼角膜;将活菌制成生物墨水,利用细菌纤维素实现伤口修复^[38]。

3 面临挑战

组织工程的3D打印技术种类较多,应用于生物打印的技术主要有喷墨打印、熔融沉积制造(FDM)和选择性激光烧结(selective laser sintering, SLS)等,每种技术都有其两面性。用于SLS打印的材料非常广泛,如PCL、PCL/羟基磷灰石(hydroxyapatite, HA)等,但打印的成品表面粗糙、设备造价和维护成本较高。FDM操作简便,成品具有良好的力学性能,材料不需要溶解,适用于

FDM的材料有PCL、PCL/PLGA等,此方法的缺点是材料受热塑性限制,温度较高时不能将细胞与材料一起打印。喷墨打印可以适用于细胞打印,但是只有胶原、明胶纤维蛋白等有限的几种材料适合此打印方法,而且产品的精密度和力学性能较差。另外,3D生物打印过程在选用支架材料的同时也要兼顾生物活性。打印速度、压力和材料温度对成品质量有重要影响。如微型挤出成型技术,喷口孔径大小直接影响打印速度和压力,压力大、速度快会使材料和活性成分受损,反之,会使生产周期延长影响支架成形和细胞活性。目前,可用于3D生物打印的材料非常有限,制约着这一技术的发展。3D生物打印可以构建多种人类组织器官,包括肝脏小单元、心脏、肾脏、皮肤和血管等,但是组织器官的活性相较原型还有很大差距。其中生长因子就是重要的研究对象,组织器官活性与细胞分化和发挥功能相关,而生长因子可以调节细胞增殖和分化,最适生长因子的选择和浓度调节都需要进一步探索,另一方面器官结构的建模也需要新的技术去改进。

4 展望

传统组织工程支架可以满足结构简单组织的修复与再生的要求,但是对于结构复杂、含多种细胞的组织器官,如体积较大、具有柔韧性的软组织和结构复杂的器官,传统组织工程技术具有一定的局限性。3D生物打印可以将生物材料打印成高精度、结构复杂的支架,使细胞的空间分布更加合理,而且可以实现细胞与生物材料共同打印,从而使人工组织器官更加接近于天然器官,使人工制造出结构复杂、工艺精密又可定制化的组织器官替代物成为可能。3D生物打印在组织工程和再生医学领域具有巨大的发展潜力,是解决组织器官修复再生难题的重要技术手段。虽然现在可用于3D生物打印的支架材料还非常有限,但是随着材料科学和制造技术的发展,面临的难题终会被解决。

参考文献:

- [1] Langer R, Vacanti JP. Tissue Engineering [J]. Science, 1993, 260: 920-926.
- [2] Hull, Charles W. Apparatus for Production of Three-dimensional Objects by Stereolithography: America, 5556590 [P]. 1996-09-17.

- [3] Park SA, Lee SH, Kim W. Fabrication of Hydrogel Scaffolds Using Rapid Prototyping for Soft Tissue Engineering [J]. *Macromol Res*, 2011, 19: 694–698.
- [4] Hong S, Sycks D, Chan HF, et al. 3D Printing: 3D Printing of Highly Stretchable and Tough Hydrogels into Complex, Cellularized Structures [J]. *Adv Mater*, 2015, 27 (27): 4034.
- [5] Markstedt K, Mantas A, Tournier, I, et al. 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose–alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Application [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16 (5): 1489–1496.
- [6] Freeman I, Kedem A, Cohen S. The Effect of Sulfation of Alginate Hydrogels on the Specific Binding and Controlled Release of Heparin–binding Proteins [J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (22): 3260–3268.
- [7] Arlov Ø, Aachmann FL, Feyzi E, et al. The Impact of Chain Length and Flexibility in the Interaction between Sulfated Alginates and HGF and FGF–2 [J]. *Biomacromolecules*, 2015, 16 (11): 3417–3424.
- [8] Müller M1, Öztürk E1, Arlov Ø, et al. Alginate Sulfate – Nanocellulose Bioinks for Cartilage Bioprinting Applications [J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45 (1): 210–223.
- [9] Nguyen D, Hägg DA, Forsman A, et al. Cartilage Tissue Engineering by the 3D Bioprinting of iPS Cells in a Nanocellulose/Alginate Bioink [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 658.
- [10] Whelan D, Caplice NM, Clover AJ. Fibrin as a Delivery System in Wound Healing Tissue Engineering Applications [J]. *J Control Release*, 2014, (196): 1–8.
- [11] Stabenfeldt SE, Gourley M, Krishnan L, et al. Engineering Fibrin Polymers Through Engagement of Alternative Polymerization Mechanisms [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (2): 535–544.
- [12] Zhao H, Ma L, Zhou J, et al. Fabrication and Physical and Biological Properties of Fibrin Gel Derived from Human Plasma [J]. *Biomed Mater*, 2008, 3 (1): 15001.
- [13] Xu T, Gregory CA, Molnar P, et al. Viability and Electrophysiology of Neural Cell Structures Generated by the Inkjet Printing Method [J]. *Biomaterials*, 2006, 27 (19): 3580–3588.
- [14] Homan KA, Kolesky DB, Skylar–Scott MA, et al. Bioprinting of 3D Convulated Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips [J]. *Sci. Rep.*, 2016, (6): 34845.
- [15] Gasperini L, Mano JF, Reis RL. Natural Polymers for the Microencapsulation of Cells [J]. *J. R. Soc. Interface*, 2014, 11 (100): 817.
- [16] Parenteau–Bareil R, Gauvin R, François B. Collagen–based Biomaterials for Tissue Engineering Applications [J]. *Materials*, 2010, 3 (3) 1863–1887.
- [17] Lee JH, El–Fiqui A, Han CM, et al. Physically–strengthened Collagen Bioactive Nanocomposite Gels for Bone: a Feasibility Study [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2015, 12 (2): 90–97.
- [18] Schuurman W, Levett PA, Pot MW, et al. Gelatin–methacrylamide Hydrogels as Potential Biomaterials for Fabrication of Tissue–engineered Cartilage Constructs [J]. *Macromol Biosci*, 2013, 13 (5): 551–561.
- [19] Lien SM, Chien CH, Huang TJ. A Novel Osteochondral Scaffold of Ceramic – gelatin Assembly for Articular Cartilage Repair [J]. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29 (1): 315 – 321.
- [20] Shi W, Sun M, Hu X, et al. Structurally and Functionally Optimized Silk–Fibroin–Gelatin Scaffold Using 3D Printing to Repair Cartilage Injury in vitro and in vivo [J]. *Adv Mater*, 2017, doi: 10.1002/adma.201701089.
- [21] Meinel L1, Hofmann S, Karageorgiou V, et al. The Inflammatory Responses to Silk Films in vitro and in vivo [J]. *Biomaterials*, 2005, 26 (2): 147 – 155.
- [22] Tao H, Marelli B, Yang M, et al. Inkjet Printing of Regenerated Silk Fibroin: from Printable Forms to Printable Functions [J]. *Adv. Mater*, 2015, 27 (29): 4273–4279.
- [23] Poldervaart MT, Goversen B, Ruijter MD, et al. 3D Bioprinting of Methacrylated Hyaluronic Acid (MeHA) Hydrogel with Intrinsic Osteogenicity [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0177628.
- [24] Stichler S1, Böck T, Paxton N, et al. Double Printing of Hyaluronic Acid/Poly(Glycidol) Hybrid Hydrogels with Poly(ϵ –caprolactone) for MSC Chondrogenesis [J]. *Biofabrication*, 2017, 9 (4): 044108.
- [25] Seol YJ, Lee JY, Park YJ, et al. Chitosan Sponges as Tissue Engineering Scaffolds for Bone Formation [J]. *Biotechnol Lett*, 2004, 26 (13): 1037–1041.

- [26] Reed S, Lau G, Delattre B, et al. Macro- and Micro-designed Chitosan-alginate Scaffold Architecture by Three-dimensional Printing and Directional Freezing [J]. *Biofabrication*, 2016, 8 (1) : 015003.
- [27] Demirtaş TT, Irmak G, G ü m ü şderelioğlu M. A Bioprintable Form of Chitosan Hydrogel for Bone Tissue Engineering [J]. *Biofabrication*, 2017, 9 (3) : 35003.
- [28] Gu Q, Tomaskovic-Crook E, Wallace GG, et al. 3D Bioprinting Human Induced Pluripotent Stem Cell Constructs for In Situ Cell Proliferation and Successive Multilineage Differentiation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, doi: 10.1002/adhm. 201700175.
- [29] Pati F, Jang J, Ha DH. Printing Three-dimensional Tissue Analogues with Decellularized Extracellular Matrix Bioink [J]. *Nat Commun*, 2014, (5) : 3935.
- [30] Pati F, Ha DH, Jang J, et al. Biomimetic 3D Tissue Printing For Soft Tissue Regeneration [J]. *Biomaterials*, 2015, 62:164-175.
- [31] Zhang K1, Fu Q, Yoo J, et al. 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 [J]. *Acta Biomater*, 2017, (50) : 154-164.
- [32] Park SY, Choi JW, Park JK, et al. Tissue-engineered Artificial Oesophagus Patch Using Three-dimensionally Printed Polycaprolactone with Mesenchymal Stem Cells: a Preliminary Report [J]. *Interact Cardiovasc Torac Surg*, 2016, 22 (6) : 712-717.
- [33] Bryant SJ, Anseth KS. Hydrogel Properties Influence ECM Production by Chondrocytes Photoencapsulated in Poly(ethylene glycol) Hydrogels [J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, (59) : 63-72.
- [34] Soman P, Fozdar DY, Lee JW, et al. A Three-dimensional Polymer Scaffolding Material Exhibiting a Zero Poisson's Ratio [J]. *Soft Matter*, 2012, 8 (18) : 4946-4951.
- [35] Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, et al. Direct Human Cartilage Repair Using Three-Dimensional Bioprinting Technology [J]. *Tissue Eng Part A*, 2012, 18 (11-12) : 1304-1312.
- [36] Gao G, Hubbell K, Schilling AF, et al. Bioprinting Cartilage Tissue from Mesenchymal Stem Cells and PEG Hydrogel [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1612: 391-398.
- [37] Hsu SH, Huang TB, Cheng SJ, et al. Chondrogenesis from Human Placentaderived Mesenchymal Stem Cells in Three-dimensional Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering [J]. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17 (11-12) : 1549-1560.
- [38] Schaffner M, R ü hs PA, Coulter F, et al. 3D Printing of Bacteria into Functional Complex Materials [J]. *Sci Adv*, 2017, 3 (12) : eaao6804.

(收稿时间 2018年2月23日 编辑 王雅雯)