

快速成形技术制造组织工程支架研究进展

李祥, 王成焄

上海交通大学机械与动力工程学院, 上海 200240

摘 要: 支架作为组织工程的关键要素之一, 影响着所接种细胞的分布和增值以及新组织的形成。传统的方法虽然可以制造出各种孔隙率的支架, 但缺乏对支架多孔结构的控制。近年来, 快速成形技术发展迅速, 并成功应用于组织工程支架的制造, 实现了组织工程支架内部多孔结构与复杂外形的精确控制, 从而使得构建理想的组织工程化结构体成为可能。以下回顾了应用快速成形技术制造组织工程支架的优势与潜力, 展望了未来组织工程支架的设计制造发展方向。

关键词: 快速成形, 组织工程, 支架

Current Progress of Fabricating Tissue Engineering Scaffold using Rapid Prototyping Techniques

Xiang Li, and Chengtao Wang

Department of Mechanical Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Abstract: As one of the key factors for tissue engineering, scaffolds affect the spread and proliferation of seeded cells and the formation of new tissue. Although conventional methods can produce porous scaffolds with different porosities, they lack controls the porous structures of the scaffolds. In recent years, rapid prototyping (RP) techniques have been developed and have successfully applied to fabricate TE scaffolds. RP techniques can provide accurate control over internal pore architectures and complex-shapes. As a result of these techniques, ideal tissue-engineered constructs could be prepared. This paper reviewed the advantages, potential and future directions of RP techniques in the design and fabrication of TE scaffolds.

Keywords: rapid prototyping, tissue engineering, scaffold

组织工程(Tissue engineering)是应用生命科学和工程学的原理与技术, 研究、开发用于修复、维护、促进人体各种组织或器官损伤后的功能和形态生物替代物的科学。其核心就是建立细胞与生物材料的三维空间复合体, 即具有生命力的活体组织, 用以对病损组织进行形态、结构和功能的重建并达到永久性替代^[1]。支架是组织工程的关键要素之一, 支架作为细胞和新生组织的临时载体, 不但要具有

良好的机械强度和生物活性, 而且要具备能够提供细胞和新生组织长入的合理三维空间结构, 以及与缺损部位相匹配的复杂外形^[2-6]。传统的方法包括相分离、发泡法、粒子沥滤等可以制造出各种孔隙的多孔支架, 但是, 这些方法缺乏对孔结构(如孔的尺寸、空间走向、连通性等)的控制, 更缺乏制造复杂外形的能力^[7-9]。20 世纪 80 年代出现的一种基于计算机辅助设计(Computer aided design, CAD)的新型

Received: November 22, 2007; **Accepted:** March 3, 2008

Supported by: the National Natural Science Foundation of China (No. 50235020).

Corresponding author: Xiang Li. Tel: +86-21-34206128; Fax: +86-21-34206815; E-mail: xiangliwj@yahoo.com.cn

国家自然科学基金项目(No. 50235020)资助。

制造技术——快速成形(Rapid prototyping, RP)技术,可以制造任意复杂形状的三维实体,为组织工程支架的仿形与仿生制造提供了可能^[10-15]。

RP 是一种基于离散堆积成形思想的新型成形技术,它采用材料累加的制造原理,通过计算机处理 CAD 数据模型,快速制造出三维实体模型。其基本过程是首先对零件的 CAD 数据进行分层处理,得到零件的二维截面数据,然后根据每一层的截面数据,以特定的成型工艺(挤压成型材料、固化光敏树脂或烧结粉末等)制作出与该层截面形状一致的一层薄片,这样不断重复操作,逐层累加,直至“生长”出整个零件的实体模型^[10]。RP 技术应用于组织工程支架制造的基本形式有 2 种,一是直接制造形式,即应用 CAD 软件设计支架的三维 CAD 模型,通

过 RP 设备将生物材料直接制造出与设计结构一致的支架实体模型;二是间接制造形式,即先应用 CAD 软件设计支架的负型结构,通过 RP 设备制造出来,作为模具,然后将生物材料填充到模具中,再去除模具,获得相应的多孔支架。

1 RP 直接制造方法

RP 技术按制造工艺原理进行分类主要包括:立体光固化法(StereoLithography, SL)、层叠实体制造(Laminated object manufacturing, LOM)、熔融沉积制造(Fused deposition modeling, FDM)、激光选择性激光烧结(Selective laser sintering, SLS)、三维打印(Three-dimensional printing, 3DP)。这些方法直接制造骨组织工程支架的基本工艺流程是一致的,如图 1 所示。

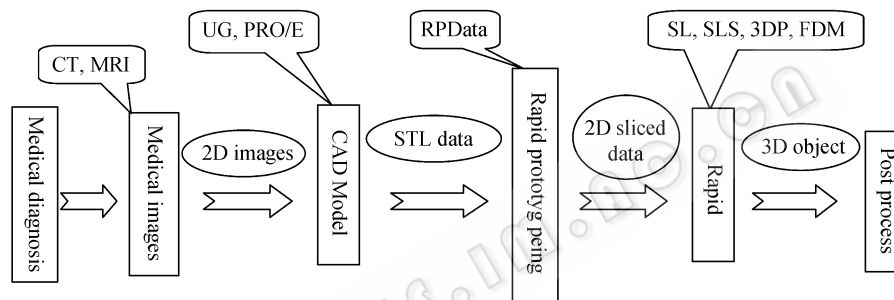


图 1 RP 直接制造方法工艺流程
Fig. 1 Direct route of RP fabrication

1.1 立体光固化法

SL 技术成形过程如下:开始时,可升降工作台的上表面处于液面下一个截面层厚的高度(通常为 0.125~0.75 mm),该层液态光敏聚合物被激光束扫描而发生聚合固化,并形成所需第一层固态截面轮廓后,工作台下降一层高度,液槽中的液态光敏聚物流过已固化的截面轮廓层。刮刀按照设定的层高作往复运动,刮去多余的聚合物,再对新铺上的这一层液态聚合物进行扫描固化,形成第二层所需固态截面轮廓,新固化的一层能牢固地粘结在前一层,如此重复直到整个制件成形完毕。

SL 技术应用于生物医学方面,最初只是制作一些解剖模型供外科手术参考和教学之用^[16,17]。Cooke 等^[18]利用 Pro/Engineer 软件设计了一个直径 50 mm,高 4 mm 的支架,以 Polypropylene fumarate (PPF)为支架材料,通过 SL 技术直接制造出了与设计结构一

致的多孔支架。由于使用 SL 技术直接制造组织工程支架对成形材料要求很高,不但要具备良好的生物学特性,而且要具有光敏聚合属性,因此,限制了 SL 技术直接应用于组织工程支架的制造。

1.2 熔融沉积制造

FDM 技术成形过程是:在切片数据和丝材准备好之后,计算机的控制模块根据规划好的扫描路径,控制喷头在 X-Y 平面运动,同时将熔化了的材料喷挤出来,成形一个截面的形状。当前层成形完毕即控制工作台下降一个层厚的高度,再进行下一层截面的成形。如此一层一层成形,最终形成所需要的零件形状。

Zein 等^[19]利用 FDM 技术制造了具有相互连通管道结构的 PCL 支架,管道尺寸为 160~700 μm ,孔隙率为 48%~77%,支架的抗压刚度为 4~77 MPa,屈服强度为 0.4~3.6 MPa。Hutmacher 等^[20]通过接种人

成纤维细胞和成骨样细胞对 FDM 技术制造的 PCL 支架做了进一步的体外培养试验研究,发现:成纤维细胞和成骨样细胞都能多孔 PCL 支架上增值、分化、分泌细胞外基质。Kalita 等^[21]利用 FDM 技术制备了可控孔隙率的聚合物-陶瓷复合支架,所制备的具有不同形状、尺寸内部孔隙结构的聚合物-陶瓷复合支架。通过对孔的平均尺寸为 160 μm ,孔隙率分别为 36%、48%和 52%的支架进行的轴向压缩试验,发现:孔隙率为 36%的支架抗压强度最大为 12.7 MPa (± 2 MPa),其平均抗压模量为 264 MPa (± 28.6 MPa)。在支架上通过接种人成骨细胞进行的细胞毒性和增值试验研究表明:支架无毒性,细胞能够很好的在支架上生长、增值。清华大学的熊卓等^[22]采用一种类似 FDM 的快速成形技术,即低温挤出成形技术,制备了聚左旋乳酸/磷酸三钙复合材料支架,支架孔隙率为 89.6%,抗压强度为 4.7 MPa,通过犬桡骨 20 mm 节段性缺损的修复实验,证明了支架具有良好的生物相容性、体内可降解性以及骨传导性。

FDM 的优点是材料的利用率高,材料的成本低,可选用的材料种类多,工艺干净、简单、易于操作且对环境的影响小。缺点是精度低,结构复杂的零件不易制造,表面质量差,成型效率低。所制造支架的管道走向只能是与 X 轴、Y 轴或 Z 轴方向一致,且管道最小尺寸受加工层厚的限制,制造复杂外形的支架时,必须添加支撑。

1.3 选择性激光烧结

SLS 技术是在事先设定的预热温度下,先在工作台上用辊筒铺一层粉末材料,然后激光束在计算机控制下,按照截面轮廓信息对制件的实心部分所在的粉末进行扫描,使粉末的温度升至熔点,于是粉末颗粒交界处熔化,粉末相互粘结,逐步得到一层轮廓。在非烧结区的粉末仍呈松散状,作为工件和下一层粉末的支撑。一层成形完成后,工作台下降一个截面层的高度,再进行下一层的铺料和烧结,如此循环,最终形成三维制件。

Tan 等^[23]用 SLS 技术制造了多孔 PEEK-HA 复合支架,并且通过改变 polyetheretherketone (PEEK)与 hydroxyapatite (HA)的质量百分比对 SLS 技术用于制造 PEEK-HA 复合支架的适用性作了进一步的评估。用扫描电镜观察了支架的微结构,证明了 SLS

技术制造组织工程支架的潜力。Chua 等^[24]先将 polyvinyl alcohol (PVA)和 HA 材料经过喷涂-干燥技术与物理混合处理,然后再用 SLS 技术制造了 PVA-HA 复合支架,通过扫描电镜和 X 线衍射分析测试了支架的微结构与成分,并通过模拟体液环境的浸泡试验测试了支架的生物活性,证明 SLS 技术制造组织工程支架有巨大的潜力。Das 等^[25]以尼龙-6 为材料,用 SLS 技术制造了仿生结构组织工程支架。生物相容性试验研究表明支架适合细胞的黏附生长,组织学分析研究发现:支架植入体内后有矿化组织形成,只是尼龙-6 材料不具有生物可吸收性。Williams 等^[26]以生物可吸收性聚合物 polycaprolactone (PCL)为材料,利用 SLS 技术制备了多孔 PCL 支架,力学性能测试表明支架的抗压模量为 52~67 MPa,屈服强度为 2.0~3.2 MPa,与人体骨小梁力学性能接近。作者还通过接种成纤维细胞并植入动物体内,对支架的生物学特性进行了评估,通过组织学和 Micro-Computed tomography (CT)分析发现所制造的 PCL 支架中有新骨形成。为了证明 SLS 技术的临床应用能力,作者还以猪下颌骨髁为模型,根据 CT 扫描数据重建猪下颌骨髁的 CAD 模型,并结合多孔结构设计,制造了具有猪下颌骨髁外形与内部多孔结构一体化的 PCL 支架。

SLS 制备的支架,其内部孔隙尺寸取决于粉体颗粒的尺寸,通常都小于 50 μm ,不适合细胞/组织的长入,而且由于 SLS 工艺过程温度很高,不适合加工聚合物材料。

1.4 三维打印

三维打印成形技术最早是由美国麻省理工学院开发的。3DP 技术通过使用液态连结体将铺有粉末的各层固化,以创建三维实体原型。Lam 等^[27]以 50 wt%的玉米淀粉、30 wt%的右旋糖苷、20 wt%的明胶组成的混合物为原材料,加入一定量的去离子水进行粘结后,用 3DP 技术设计制造了四种管道结构和一种实体结构的圆柱形支架(直径 12.5 mm,高 12.5 mm),所设计管道的形状为圆柱形(直径 2.5 mm)和矩形(2.5 mm \times 2.5 mm),并将所制造的多孔支架浸入含 75% poly-L-lactide (PLLA)、25% PCL 的二氯甲溶液,以增强支架的机械强度和抗水性。支架孔隙率测试结果显示,未渗透聚合物的实体支架孔隙率为 59%,具有管道结构的支架孔隙率在 42%到

50%范围内。渗透了聚合物的支架孔隙率有所降低, 实体结构支架为 54.7%, 管道结构支架孔隙率在 33.5%到 43.9%之间。力学测试结果证明渗透了聚合物的支架力学性能和抗水性都明显提高。Lin 等^[28]通过拓扑优化算法优化设计了与人体骨小梁弹性属性和孔隙率相匹配的多孔支架, 并利用 3DP 技术制造了支架原型。Seitz 等^[29]用 3DP 技术将改良的 HA 粉体制造成多孔陶瓷支架坯体, 然后进行高温烧结去除聚合物粘结剂, 得到具有预设计内部管道结构的陶瓷支架, 支架内部管道尺寸在 450 μm 到 570 μm 范围内。

3DP 制备的支架内部孔隙尺寸同样受粉体颗粒尺寸的影响, 通常小于 50 μm , 不利于新组织的形成, 且一般制造过程中都使用具有一定细胞毒性的有机粘结剂。

2 RP 间接制造方法

增强 RP 技术制造组织工程支架灵活性的一个关键要素在于如何扩展生物材料的选择范围。如: SL 技术只能应用于制造具有光敏固化属性的树枝材料, 如何利用 SL 技术制造生物陶瓷支架, 等一系列类似问题, 已经成为研究者们越来越关注的焦点。基于这一思考, 一种 RP 间接制造方法出现了。Chu 等^[30]先根据 CAD 数据, 利用 SL 技术制造了支架的负型模具, 然后将 HA 浆体填充到模具中, 待浆体凝固后, 通过烧结的方法去除负型模具, 得到了具有相互连通多孔结构的 HA 支架。他们还进一步研究 HA 支架的力学性能和体内生物学特性, 发现孔隙率 40% 的 HA 支架抗压强度为 (30 ± 8) MPa, 抗压模量为 (1.4 ± 0.4) GPa。植入猪下颌骨的试验发现, 术后 5 周新骨在支架内部管道形成, 术后 9 周新骨长入 1.4 mm^[31]。Woesz 等^[32]将 SL 间接制造技术与凝胶注模成形技术相结合制造了具有更好力学性能的 HA 支架, 并通过体外细胞培养测试了支架的生物相容性, 发现支架接种细胞并培养 2 周后, 支架的内外表面均被细胞及其分泌的基质覆盖。李祥等人^[33,34]以磷酸钙骨水泥为材料, 根据 CT 数据, 通过三维重构获取骨骼复杂外形, 采用 SL 间接制造技术制备的骨组织工程支架, 不但具有可控的内部微管道结构, 而且具有与犬股骨远端外形轮廓相匹配的复杂外形。

Bose 等^[35]以氧化铝陶瓷为材料, 采用间接

FDM 制造技术制备了多孔结构氧化铝陶瓷支架, 并将 HA 材料涂覆在支架表面以改善支架的生物相容性。通过鼠垂体肿瘤细胞和人体骨肉瘤细胞的体外培养试验研究, 发现涂有 HA 涂层与没有涂层的多孔氧化铝支架都适合 2 种细胞的黏附生长。作者还进一步制造了孔的尺寸 300~500 μm 、孔隙率 25%~45%的氧化铝和磷酸三钙生物陶瓷支架, 并研究了孔的尺寸及孔隙率对支架力学性能以及生物学特性的影响, 研究发现支架孔的尺寸对细胞的生长没有显著影响, 但是支架孔隙率越大就越能促进细胞的在支架上的黏附生长。但是孔隙率大的支架其机械强度会明显降低, 而孔尺寸的改变对支架机械强度也没有很大的影响^[36]。

Sachlos 等^[37]利用间接 RP 制造技术制备了内部通道最小尺寸为 135 μm 的胶原支架, 先根据模具的 CAD 数据用 3DP 技术制造成型, 然后将胶原注入模具并进行冷冻, 再用乙醇溶解模具, 最后利用液态二氧化碳进行临界点干燥获得胶原支架。Charriere 等^[38]通过 CAD 软件设计支架负型结构, 并应用 3DP 技术制造了相应的负型模具, 将羟基磷灰石水泥填充到负型, 经过热处理去除掉负型模具, 得到具有可控微结构的支架。Taboas 等^[39]结合快速成形技术与传统多孔支架制备方法各自的优点, 利用 3DPrint 设计制造一系列支架负型模具, 通过铸造技术来获得支架宏孔(500~800 μm)结构, 同时结合传统的溶液浇铸/粒子沥滤方法获得支架内部的微孔(50~100 μm), 并模仿人骨小梁结构制造出了具有复杂内部多孔结构体系的 polylactic acid (PLA)支架。从而增强对支架外形、孔隙率、孔的结构(如: 尺寸、形状、空间走向、分支、相互连通性)的控制。Wilson 等^[40]所设计的支架外形为长方体结构, 2.8 mm \times 3.6 mm \times 5.2 mm, 内部微管道的截面均为 400 μm \times 400 μm 的矩形, 由于烧结过程会出现一定的收缩, 相应的模具尺寸放大 20%后, 用 ModelMaker II 快速成形系统制备了石蜡材料的模具原型, 将 HA 浆体填充到模具, 并烧结成形, 显微镜观测发现, 所制备的支架与设计特征相符合, 动物试验证明所有移植到体内的支架中均发现有新骨形成, 6 周后新骨生成率基本在 6%左右。Lee 等^[41]将间接 3DP 技术与传统的粒子沥滤法相结合制造聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)支架, 并通过体外细胞培养证明所制备的支

架适合细胞的生长、增值。为了充分展示间接 3DP 技术的灵活性与制造能力,作者根据颧骨医学 CT 数据构建了相应的颧骨三维 CAD 模型,在此基础上设计了尺寸 300 μm ~500 μm 的微孔,最后利用间接 3DP 技术制造了具有颧骨外形和内部连通微孔的颧骨 PLGA 支架模型。

虽然快速成形技术在制造组织工程支架方面具有很大的优势,但是,这一技术也存在一些缺点,正如吴林波等人^[42]所述,所制备的支架孔隙率偏低,通常小于 80%,其制造精度还有待于进一步提高。随着快速成形技术的不断发展,直接金属快速成形技术与 Micro-lithography 技术已经开始逐步应用于生物医学领域^[43]。直接金属快速成形技术可以实现定制化金属关节假体制造,而 Micro-lithography 技术可以使支架精度得到进一步的提高,相信在不远的将来,随着快速成形技术的不断完善,功能更加完备的组织工程支架必将成为现实。

3 结论与展望

RP 技术应用于组织工程支架的制造已经取得了巨大的成功,而且还蕴藏着无限的潜力。RP 技术不但克服了传统制造方法中存在的支架复杂外形制造困难和内部微结构无法控制的缺陷,而且还可以通过有限元分析预先对支架的结构进行优化,以实现改善支架机械强度等某些特殊的要求。间接 RP 技术与传统制孔方法的联合应用虽然扩展了生物材料的使用范畴,但是,由于组织器官的特殊性,支架不仅仅要从结构上得到优化与控制,还要用 RP 技术将不同类型的生物材料组合起来,以便所接种的各种细胞在支架不同部位、不同的生物材料上进行自适应与自装配,更好地发挥各自的功能,从而促进组织再生,完成缺损组织的修复。

REFERENCES

- [1] Langer R. Tissue engineering. *Sciences*, 1993, **260**(5110): 920-926.
- [2] Brekke JH, Toth JM. Principles of tissue engineering applied to programmable osteogenesis. *J Biomed Mater Res*, 1998, **43**(7): 380-398.
- [3] Chang BS, Lee CK, Hong KS, *et al.* Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations. *Biomaterials*, 2000, **21**: 1291-1298.
- [4] Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, 2000, **21**: 2529-2543.
- [5] Tsang VL, Bhatia SN. Three-dimensional tissue fabrication. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, **56**: 1635-1647.
- [6] Ma PX. Scaffolds for tissue fabrication. *Materialstoday*, 2004, **5**: 30-40.
- [7] Liao CJ, Chen CF, Chen JH, *et al.* Fabrication of porous biodegradable polymer scaffolds using a solvent merging/particulate leaching method. *J Biomed Mater Res*, 2002, **59**(4): 676-681.
- [8] Almirall A, Larrecq G, Delgado JA, *et al.* Fabrication of low temperature macroporous hydroxyapatite scaffolds by foaming and hydrolysis of an α -TCP paste. *Biomaterials*, 2004, **25**(17): 3671-3680.
- [9] Kim HD, Bae EH, Kwon IC, *et al.* Effect of PEG-PLLA diblock copolymer on macroporous PLLA scaffolds by thermally induced phase separation. *Biomaterials*, 2004, **25**(12): 2319-2329.
- [10] Yan X, Gu P. A review of rapid prototyping technologies and systems. *Computer-Aided Design*, 1996, **28**(4): 307-318.
- [11] Hollister SJ, Maddox RD, Taboas JM. Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints. *Biomaterials*, 2002, **23**: 4095-4103.
- [12] Hieu LG, Zlatov N, Sloten V, *et al.* Medical rapid prototyping applications and methods. *Rapid Prototyping Journal*, 2005, **25**(4): 284-292.
- [13] Leong KF, Cheah CM, Chua CK. Solid freeform fabrication of three-dimensional scaffolds for engineering replacement tissues and organs. *Biomaterials*, 2003, **24**: 2363-2378.
- [14] Hutmacher DW, Sittlinger M, Risbud M. Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. *Trends Biotechnol*, 2004, **22**(7): 354-362.
- [15] Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nature materials*, 2005, **4**: 518-524.
- [16] Cohen M, Letelier JLC. Clinical applications of stereolithography in ear surgery. *Otolaryngol, Head Neck Surg*, 2003, **129**: 225-231.
- [17] Vrielinck L. Image-based planning and clinical validation of zygoma and pterygoid implant placement in patients with severe bone atrophy using customized drill guides: Preliminary results from a prospective clinical follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003, **32**: 7-14.
- [18] Cooke MN, Fisher JP, Dean D, *et al.* Use of stereolithography to manufacture critical-sized 3D biodegradable scaffold for bone ingrowth. *J Biomed Mater Res*, 2002, **64B**: 65-69.
- [19] Zein I, Hutmacher DW, Tan KC, *et al.* Fused deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications. *Biomaterials*, 2002, **23**(4): 1169-1185.
- [20] Hutmacher DW, Schantz T, Zein I, *et al.* Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone

- scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling. *J Biomed Mater Res*, 2001, **55**(2): 203–216.
- [21] Kalita SJ, Bose Susmita, Hosick HL, *et al.* Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling. *Materials and Engineering C*, 2003, **23**: 611–620.
- [22] Xiong Z, Yan YL, Zhang C, *et al.* Low-temperature extrusion manufacturing of poly (L-lactic acid)/tricalcium phosphate composite scaffolds for bone tissue engineering. *J Tsinghua Univ*, 2003, **43**(5): 593–596.
熊卓, 颜永年, 张超, 等. PLLA/TCP 复合骨组织载体框架的低温挤出成形. 清华大学学报, 2003, **43**(5): 593–596.
- [23] Tan KH, Chua CK, Leong KF, *et al.* Scaffold development using selective laser sintering of polyetheretherketone-hydroxyapatite biocomposite blends. *Biomaterials*, 2003, **24**: 3115–3123.
- [24] Chua CK, Leong KF, Tan KH, *et al.* Development of tissue scaffolds using selective laser sintering of polyvinyl alcohol/hydroxyapatite biocomposite for craniofacial and joint defects. *J Mater Sci: Mater Med*, 2004, **15**: 1113–1121.
- [25] Das S, Hollister SJ, Flanagan C, *et al.* Freeform fabrication of nylon-6 tissue engineering scaffolds. *Rapid Prototyping J*, 2003, **9**(1): 43–49.
- [26] Williams JM, Adewunmi A, Schek RM, *et al.* Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering. *Biomaterials*, 2005, **26**(12): 4817–4827.
- [27] Lam CFX, Mo XM, Teoh SH, *et al.* Scaffold development using 3D printing with a starch-based polymer. *Mater Sci Eng C*, 2002, **20**(1-2): 49–56.
- [28] Lin CY, Kikuchi N, Hollister SJ. A novel method for biomaterial scaffold internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity. *Journal of Biomechanics*, 2004, **37**: 623–636.
- [29] Seitz H, Rieder W, Irsen S, *et al.* Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 2005, **74**: 782–788.
- [30] Chu TMG, Halloran JW, Hollister SJ, *et al.* Hydroxyapatite implants with designed internal architecture. *J Mater Sci: Mater Med*, 2001, **12**: 471–478.
- [31] Chu TMG, Orton DG, Hollister SJ, *et al.* Mechanical and in vivo performance of hydroxyapatite implants with controlled architectures. *Biomaterials*, 2002, **23**: 1283–1293.
- [32] Woesz A, Rumpler M, Stampfl J, *et al.* Towards bone replacement materials from calcium phosphates via rapid prototyping and ceramic gelcasting. *Mater Sci Eng C*, 2005, **25**: 181–186.
- [33] Li X, Li DC, Lu BH, *et al.* Stereolithography rapid prototyping indirect fabrication approach of scaffolds with controlled microstructure. *Chin J Mech Eng*, 2005, **41**(11): 86–90.
李祥, 李涤尘, 卢秉恒, 等. 可控微结构支架光固化快速成形间接构造方法. 机械工程学报, 2005, **41**(11): 86–90.
- [34] Li X, Li DC, Lu BC, *et al.* Fabrication and evaluation of calcium phosphate cement scaffold with controlled internal channel architecture and complex shape. *Proc IMechE Part H: J Engineering in Medicine*, 2007, **221**(8): 951–958.
- [35] Bose S, Darsell J, Hosick HL, *et al.* Processing and characterization of porous alumina scaffolds. *J Mater Sci: Mater Med*, 2002, **13**: 23–28.
- [36] Bose S, Darsell J, Kintner M, *et al.* Pore size and pore volume effects on alumina and TCP ceramic scaffolds. *Materials Science and Engineering C*, 2003, **23**: 479–486.
- [37] Sachlos E, Reis N, Ainsley C, *et al.* Novel collagen scaffolds with predefined internal morphology made by solid freeform fabrication. *Biomaterials*, 2003, **24**: 1487–1497.
- [38] Charriere E, Lemaitre J, Zysset P. Hydroxyapatite cement scaffolds with controlled macroporosity: fabrication protocol and mechanical properties. *Biomaterials*, 2003, **24**: 809–817.
- [39] Taboas JM, Maddox RD, Krebsbach PH, *et al.* Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds. *Biomaterials*, 2003, **24**: 181–194.
- [40] Wilson CE, Bruijn JD, Blitterswijk CA, *et al.* Design and fabrication of a standardized hydroxyapatite scaffolds with a defined macro-architecture by rapid prototyping for bone-tissue-engineering research. *J Biomed Mater Res*, 2004, **68A**: 123–132.
- [41] Lee M, Dunn JCY, Wu BM. Scaffold fabrication by indirect three-dimensional printing. *Biomaterials*, 2005, **26**: 4281–4289.
- [42] Wu LB, Ding JD. Advances in fabrication methodology and technology of three-dimensional porous scaffolds for tissue engineering. *J Funct Polym*, 2003, **16**(1): 91–96.
吴林波, 丁建东. 组织工程三维多孔支架的制备方法和技术进展. 功能高分子学报, 2003, **16**(1): 91–96.
- [43] Yan YN, Lin F, Zhang RJ, *et al.* Current development and trends of rapid manufacturing. *Electromech Mould*, 2006, **S1**, 12–21.
颜永年, 林峰, 张人估, 等. 快速制造技术的最新进展及其发展趋势, 电加工与模具, 2006, 增刊, 12–21.