

3D 打印在眼科血管性疾病的应用进展

方健文,朱佩文,邵毅

引用:方健文,朱佩文,邵毅. 3D 打印在眼科血管性疾病的应用进展. 国际眼科杂志 2019;19(9):1499-1502

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81160118,81400372,81660158);江西省青年科学基金资助项目(No.20161ACB21017,20151BAB215016);江西省科技计划项目(No.20151BBG70223)

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

作者简介:方健文,本科,研究方向:角膜病与眼表疾病。

通讯作者:邵毅,博士,研究方向:眼表与眼影像.freebee99@163.com

收稿日期:2019-02-22 修回日期:2019-07-31

摘要

近年 3D 打印技术在各个领域广泛应用,在医学领域的应用也日趋增多,为医学研究的发展提供了新的方向。作为一种数字化制造技术,3D 打印在对眼科疾病的评估、研究和治疗中发挥了重要作用。目前,3D 打印的生物材料、细胞、组织和器官在眼科逐渐投入应用并引起重视,同时展现出巨大的潜力。随着医学成像技术的发展和打印技术的进步,3D 打印与各种医学成像技术结合使眼部血管可视化,有助于眼科血管性疾病的研究和诊断。本文主要对 3D 打印在眼科血管性疾病的应用进展进行简要综述。

关键词:3D 打印技术;眼科;血管性疾病;视网膜;脉络膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.12

Application progress of 3D printing technology in ophthalmic vascular disease

Jian-Wen Fang, Pei-Wen Zhu, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81160118,81400372,81660158); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No.20161ACB21017,20151BAB215016); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No.20151BBG70223)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2019-02-22 Accepted:2019-07-31

Abstract

• In recent years, 3D printing technology has been widely used in various fields, and it has been increasingly applied in the medical field, providing a new direction for the development of medical research. As a digital manufacturing technology, 3D printing plays an important

role in the evaluation, research and treatment of eye diseases. At present, 3D printed biological materials, cells, tissues and organs have gradually been applied in ophthalmology and attracted attention. Also, they are showing great potential. With the development of medical imaging technology and the advancement of printing technology, the combination of 3D printing and various medical imaging technologies can visualize ophthalmic vessels, which is conducive to the research and diagnosis of ophthalmic vascular diseases. This article reviews the application progress of 3D printing in ophthalmic vascular diseases.

• **KEYWORDS:** 3D printing technology; ophthalmology; vascular disease; retina; choroid

Citation: Fang JW, Zhu PW, Shao Y. Application progress of 3D printing technology in ophthalmic vascular disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(9):1499-1502

0 引言

1892 年 Blather 提出用分层制作的方法来制作地形图,被认为是 3D 打印技术的思想起源,但在随后的数十年 3D 打印技术发展缓慢,直到 20 世纪 50 年代后,3D 打印出现了井喷式发展,第一台 3D 打印机在 20 世纪 80 年代中期问世,代表着 3D 打印技术的成熟。2012 年美国将 3D 打印技术写入发展工作计划,推动了 3D 打印的研究热潮,其技术在多个领域的发展日新月异,2012 年也被认为是现代 3D 打印技术的元年。目前,医学界正在迅速地接受这一新技术,并将其应用于多种疾病的研究和治疗。本文将对 3D 打印在眼科血管性疾病的应用进展进行简要综述。

1 3D 在眼科血管性疾病应用的理论基础

3D 打印模型能够提供触觉反馈和组织学、病理学上具体的有形的信息,提供了医学数字成像和通信技术无法提供的需求^[1]。3D 打印以数字模型文件为基础创建物理对象^[2],通过将塑料或金属材料一层一层地堆积产生三维物体^[3]。到目前为止,3D 打印技术在医学领域已经取得了许多成果,包括 3D 打印假牙^[4]、骨支架^[5]、细胞^[6]、血管^[7]、皮肤^[8]和耳朵^[9]等。在眼科方面则有 3D 打印眼镜^[3]、角膜^[10-11]、眼眶模型^[12]、眼球模型^[13],甚至 3D 打印视网膜^[14]等应用。

3D 数字图像和软件是 3D 打印的重要组成部分,其中最常用的影像来自传统的电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[15]。在临床上实践 3D 打印技术并不容易,需要使用不熟悉的软件和打印技术,但是随着医学的快速发展,3D 打印与医学各个领域的融合将会加速其在临床上的应用发展。3D 打印对于血管性疾病有独特的优势^[16],以往的影像学检查只能显示血管的二维情况,就算

是三维血管造影也只是在平面上展示三维的血管成像,而3D打印技术和影像检查结合,将目标血管段在体外重塑,直观地显示出病变血管段的形态学结构,有助于临床医生更加形象地了解血管的解剖学变化,从而做出更准确的诊断。以肝胆外科为例,肝部分切除术的手术计划依赖于对肿瘤与肝内血管树三维关系的精确理解, Yang等^[17]进行了一项特别的实验,他们选择了4个预先切除的肿瘤,对每个肿瘤进行多探测器计算机断层扫描,虚拟三维重建和3D打印,然后将45名住院医生分为3组(多探测器计算机断层扫描组、虚拟三维重建组和3D打印组),利用3种不同的技术对肿瘤进行评估,然后给出手术建议并记录评估时间。结果发现3D打印组医生对肿瘤位置的理解和手术切除范围建议均较其他组准确、迅速。对于眼科血管性疾病,3D打印同样能够提供具体可视化的血管系统,并帮助医生制定和改进治疗方案。视网膜和脉络膜作为眼部的两个血管系统,对正常眼功能起到重要作用。眼底血管病变是许多眼部疾病发生的原因,甚至会导致失明。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)和年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)等疾病都存在血液循环和血管形态发生变化的情况^[18]。通过3D打印可视化有助于诊断相关的眼科疾病。

目前,3D打印的应用不仅仅局限于模型的制造,通过3D打印技术打印生物材料^[19]以及活细胞、组织和器官的研究已经成为研究热点。患者对人工制造的生物性细胞、组织和器官的需求并未得到很好的缓解,而3D打印有望在未来的发展中提供有效的帮助。

2 3D打印与视网膜血管性疾病

人眼视网膜是一种高度复杂的血管化组织,其包含的多种细胞彼此配合才能将视觉信号传递给大脑。未来某些疾病可以通过移植视网膜上特定的细胞进行治疗,如ARMD患者移植视网膜色素上皮细胞^[20],部分患者甚至需要进行全视网膜移植。因此,3D打印视网膜模型、视网膜细胞和人工视网膜对视网膜疾病的研究、诊断和治疗十分必要。

布鲁赫氏薄膜(Bruch's membrane)的改变被认为与ARMD的发生相关^[21]。有研究通过3D打印技术成功地打印出一种由聚己内酯(polycaprolactone, PCL)、人视网膜色素上皮细胞系和人视网膜母细胞瘤细胞系等组成的混合视网膜结构^[22]。PCL超薄膜被用来代表布鲁赫氏薄膜,最终超薄膜上形成完整的细胞单层。可见3D打印技术在构建细胞和组织结构上具有很大的潜力。视网膜模型有助于ARMD的诊断和早期治疗。这种视网膜等同物可用于研究视网膜相关疾病的发病机制、治疗方案和药物输送,在视网膜相关领域具有广泛的应用前景。

喷墨打印是许多3D打印技术的基础,该方法已经成功地打印出多种哺乳动物的神经细胞,并创造了细胞结构^[14]。喷墨打印技术可分为热喷墨式和压电式,两种方式均能够打印出活细胞,能够替代神经退行性疾病、脑或脊髓损伤导致退化和损伤的细胞,这种创造细胞的能力将会在再生医学中得到有效的应用。英国一项研究表明,成年大鼠的视网膜神经节细胞和神经胶质细胞可以通过压电式喷墨打印技术打印出来,并证实该打印技术不会对打印出的视网膜细胞的生存能力产生显著的影响,打印出的

神经胶质细胞也能够保持生长特性,为开发用于再生医学的打印移植提供了可能性^[23]。但是由于压电式打印出来的视网膜细胞要么在培养液中沉积成单层,要么会沉积在打印出的神经胶质细胞上,该技术能否应用到视网膜的打印中还有待观察。美国一项研究通过模拟视网膜细胞组织,使用热喷墨3D细胞打印技术在静电纺丝支架表面将打印出来的视网膜神经节细胞精确连接,并且能够维持打印细胞的存活、正常电生理特性和轴突生长^[24]。尽管如此,3D打印视网膜还是存在一定的困难,主要挑战是能否进行高密度精确打印细胞从而获得构成功能性视网膜所需要的细胞数量。此外,对长期细胞存活的功能性组织来说,脉管系统是至关重要的,能否形成维持组织细胞生存的血管系统是3D打印技术在血管应用中成熟的关键。到目前为止,构建包含不同细胞类型和血管网络的多层组织仍受到技术限制^[14],而提高生物打印的分辨率可以允许在设计的组织内打印血管网络^[25]。

视网膜血管性疾病是以视网膜血管改变为主要表现的一类疾病,包括DR、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)和视网膜血管炎等。DR是糖尿病微血管并发症,威胁着所有糖尿病患者,如未及时治疗将导致视力下降或失明^[26]。DR的主要表现有黄斑水肿、微血管瘤和视网膜出血等。RVO是成年人获得性视网膜血管异常最常见的原因之一,也是视力下降的常见原因之一^[27]。RVO根据阻塞位置分为视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)和视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)。RVO的主要表现有视网膜水肿、出血等。视网膜血管炎可分为特发性或继发于感染、肿瘤或全身炎症性疾病,导致血管阻塞和视网膜缺血,最终会严重威胁视力^[28]。

光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)作为一种新型的、无创性的眼底血管造影技术,可以显示出脉络膜的3D结构,并能检测脉络膜血流的变化^[29]。通过观察脉络膜成像可以发现和诊断早期的脉络膜血管疾病,并且有助于研究这些疾病的发病机制、治疗和用药效果^[30]。与传统的二维血管造影技术眼底荧光血管造影(fluorescence fundus angiography, FFA)和吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)相比, OCTA提供了深度信息,而且无需注入荧光染料,避免了不良反应发生的风险^[18]。随着成像技术的进步和3D打印技术的发展,血管肿瘤及其并发症的检测、诊断和监测都有了很大的改善。Maloca等^[31]首次使用OCTA数据集进行视网膜血管的3D打印,该打印模型可用于深入研究视网膜血管的3D结构和视网膜微循环中不同血管网络的相互作用。OCTA已被证明可以保存各种视网膜疾病的3D结构,包括DR、RVO和黄斑毛细血管扩张^[32]。OCTA与3D打印的结合可能有助于改善视网膜血管疾病的诊断及评估,并可成为介入治疗方案和药物开发的平台,为视网膜血管性疾病的研究提供了新的思路。

3 3D打印与脉络膜血管性疾病

脉络膜位于视网膜和巩膜之间,具有十分丰富的脉管系统,对于视网膜色素上皮和外层视网膜的氧化和代谢活动至关重要^[33]。目前,OCTA已被广泛应用于视网膜血管网络的成像,然而更深层的脉络膜成像更具有挑战性^[34]。近年提出的扫频光学相干断层扫描技术(swept source

OCT,SS-OCT)具备扫描速度提高及穿透深度加深的优点,可通过密集的光栅扫描获得3D的OCT数据集,较传统OCT更为精准,经相应程序处理所得到的SS-OCT血管造影(SS-OCT angiography,SS-OCTA)成像系统可迅速对脉络膜分层成像,并准确定位血管位置和深度^[35]。通过SS-OCT进行可视化研究可以获得脉络膜血管和肿瘤的3D视图,以及容积、体积数据^[36],表明SS-OCT可用于辅助检查和监测脉络膜肿瘤病变。Maloca等^[37]首次将通过SS-OCT收集的健康眼睛和患有脉络膜色素瘤的眼睛数据用于对脉络膜血管和肿瘤的3D打印中,最终获得了数个3D打印的OCT模型,这些模型展现了脉络膜血管的解剖结构及其与脉络膜肿瘤之间的相互作用。但是,由于目前的技术无法对某些细小血管进行成像,脉络膜毛细血管层难以构建。对患者3D脉络膜模型的研究有助于评估脉络膜的渗透性或炎症性疾病。

4 其他

2015年,Furdová等^[38]利用CT和MRI数据,通过3D打印技术制造出具有葡萄膜黑色素瘤的眼球模型,用于改良对脉络膜黑色素瘤患者的立体定向放射治疗。观察具有肿瘤的眼球模型可以获得肿瘤在眼内的真实情况,消除在确定肿瘤边界过程中的主观影响,提高治疗方案的精准度。

5 展望

3D打印作为一种快速成型制造技术,具有能够与不同学科交叉结合的优点,目前正处于飞速发展、趋于成熟的阶段。在医学领域中,3D打印的应用为医学工作者提供了更多的选择,如个性化治疗、精准治疗等。3D打印快捷、精准的特点符合临床应用的要求。与此同时,3D打印的缺点也十分明显,在临床上大范围应用还需要对其技术进行一定的改进和完善。随着临床治疗需求的增加,未来适用于临床辅助治疗的3D打印材料会越来越多,制作成本也会越来越低。3D打印活的细胞、组织和器官还有许多进步空间和潜力,值得持续关注。3D打印在眼科的应用同样有着广阔的前景,我们相信更加精准的3D打印眼球模型、更加真实的人工眼组织、更加精确的3D打印眼部血管系统等3D打印的应用,都将推动眼科血管性疾病的研究进展,在临床治疗中发挥更加重要的作用。

参考文献

- Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A, et al. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics* 2015; 35(7): 1965-1988
- Huang W, Zhang X. 3D printing: print the future of ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(8): 5380-5381
- Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(2): 159-161
- Hoang LN, Thompson GA, Cho SH, et al. Die spacer thickness reproduction for central incisor crown fabrication with combined computer-aided design and 3D printing technology: an *in vitro* study. *J Prosthet Dent* 2015; 113(5): 398-404
- He HY, Zhang JY, Mi X, et al. Rapid prototyping for tissue-engineered bone scaffold by 3D printing and biocompatibility study. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7): 11777-11785
- Miller JS, Stevens KR, Yang MT, et al. Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered 3D tissues. *Nat Mater* 2012; 11(9): 768-774
- Zhao X, Liu L, Wang J, et al. *In vitro* vascularization of a combined

- system based on a 3D printing technique. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10(10): 833-842
- Lee V, Singh G, Trasatti JP, et al. Design and Fabrication of Human Skin by Three-Dimensional Bioprinting. *Tissue Eng Part C Methods* 2014; 20(6): 473-484
- Mannoor MS, Jiang Z, James T, et al. 3D Printed Bionic Ears. *Nano Lett* 2013; 13(6): 2634-2639
- 周楚建,何志国,原伟浩.3D打印技术在人工角膜制备中的研究. *价值工程* 2018;37(4): 146-147
- Ludwig PE, Huff TJ, Zuniga JM. The potential role of bioengineering and three-dimensional printing in curing global corneal blindness. *J Tissue Eng* 2018; 9: 2041731418769863
- 李春威,陈珺.个体化3D打印眼眶模型辅助AO三维预成型钛网用于眼眶骨折手术临床观察. *山东医药* 2016; 56(48): 71-73
- Xie P, Hu Z, Zhang X, et al. Application of 3-Dimensional Printing Technology to Construct an Eye Model for Fundus Viewing Study. *PLoS One* 2014; 9(11): e109373
- Lorber B, Hsiao WK, Martin KR. Three-dimensional printing of the retina. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27(3): 262-267
- Hoang D, Perrault D, Stevanovic M, et al. Surgical applications of three-dimensional printing: a review of the current literature & how to get started. *Ann Transl Med* 2016; 4(23): 456
- Tam CHA, Chan YC, Law Y, et al. The Role of Three-Dimensional Printing in Contemporary Vascular & Endovascular Surgery A systematic review. *Ann Vasc Surg* 2018; 53: 243-254
- Yang T, Lin S, Xie Q, et al. Impact of 3D printing technology on the comprehension of surgical liver anatomy. *Surg Endosc* 2018; 33(2): 411-417
- Poddar R, Migacz JV, Schwartz DM, et al. Challenges and advantages in wide-field optical coherence tomography angiography imaging of the human retinal and choroidal vasculature at 1.7-MHz A-scan rate. *J Biomed Opt* 2017; 22(10): 1-14
- Visser CW, Kamperman T, Karbaat LP, et al. In-air microfluidics enables rapid fabrication of emulsions, suspensions, and 3D modular (bio)materials. *Sci Adv* 2018; 4(1): eaao1175
- Ramsden CM, Powner MB, Carr AJ, et al. Stem cells in retinal regeneration: Past, present and future. *Development* 2013; 140(12): 2576-2585
- Heller JP, Martin KR. Enhancing RPE Cell-Based Therapy Outcomes for AMD: The Role of Bruch's Membrane. *Transl Vis Sci Technol* 2014; 3(4): 11
- Shi P, Tan YSE, Yeong WY, et al. Hybrid Three-dimensional (3D) Bioprinting of Retina Equivalent for Ocular Research. *Int J Bioprint* 2017; 3(2): 138-146
- Lorber B, Hsiao WK, Hutchings IM, et al. Adult rat retinal ganglion cells and glia can be printed by piezoelectric inkjet printing. *Biofabrication* 2014; 6(1): 015001
- Kador KE, Grogan SP, Dorthé EW, et al. Control of retinal ganglion cell positioning and neurite growth: combining 3D printing with radial electrospun scaffolds. *Tissue Eng Part A* 2016; 22(3-4): 286-294
- Thomas M, Willerth SM. 3-D Bioprinting of Neural Tissue for Applications in Cell Therapy and Drug Screening. *Front Bioeng Biotechnol* 2017; 5: 69
- Dow C, Mancini F, Rajaobelina K, et al. Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 2018; 33(2): 141-156
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United

States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319

28 Talat L, Lightman S, Tomkinsnetzer O. Ischemic Retinal Vasculitis and Its Management. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 197675

29 de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; 1: 5

30 Poddar R, Werner JS. Implementations of three OCT angiography (OCTA) methods with 1.7MHz A-scan rate OCT system on imaging of human retinal and choroidal vasculature. *Optics Laser Technol* 2018; 102: 130-139

31 Maloca PM, Spaide RF, Rothenbuehler S, et al. Enhanced resolution and speckle-free three-dimensional printing of macular optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(2): e317-e319

32 Spaide RF. Volume - Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study. *Am J Ophthalmol* 2015; 160(6): 1200-1210

33 Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye*

Res 2010; 29(2): 144-168

34 Diaz JD, Wang JC, Oellers P, et al. Imaging the Deep Choroidal Vasculature Using Spectral Domain and Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. *J Vitreoretin Dis* 2018; 2(3): 146-154

35 周双双, 谭钢, 邵毅. 扫频光学相干断层扫描在眼科的应用进展. *眼科新进展* 2017; 37(8): 788-792

36 Maloca P, Gyger C, Hasler PW. A pilot study to compartmentalize small melanocytic choroidal tumors and choroidal vessels with speckle-free 1050 nm swept source optical coherence tomography (OCT choroidal "tumorscopy"). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016; 254(6): 1211-1219

37 Maloca PM, Tufail A, Hasler PW, et al. 3D printing of the choroidal vessels and tumours based on optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2019; 97(2): e313-e316

38 Furdová A, Sramka M, Thurzo A, et al. Early experiences of planning stereotactic radiosurgery using 3D printed models of eyes with uveal melanomas. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 267-271

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

本刊讯 由中国科学文献计量评价研究中心和清华大学图书馆联合研制、《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社出版的2018《中国学术期刊影响因子年报》于2018年10月25日在北京会议中心隆重发布。《年报》发布了反映学术期刊影响力的综合评价指标——学术期刊影响力指数(Academic Journal Clout Index, 简介 CI)。CI是反映一组期刊中各刊影响力大小的综合指标。《年报》分区选择“影响力指数(CI)”这一综合指标为依据,对每个学科期刊按影响力指数(CI)降序排列,依次按期刊数量平均划分为4个区,即Q1、Q2、Q3、Q4。Q1区为本学科CI指数排名前25%的期刊。该指标可以更客观地反映期刊的学术影响力水平在本学科刊群中的相对位置。

2018 眼科期刊学术影响力指数 (CI) 排名及分区

排名	刊名	影响指数(CI)	分区
1	中华眼科杂志	834.134	Q1
2	眼科新进展	690.578	Q1
3	中华眼底病杂志	628.964	Q1
4	国际眼科杂志中文版	569.517	Q1
5	中华实验眼科杂志	523.491	Q2
6	临床眼科杂志	350.761	Q2
7	中国眼耳鼻喉杂志	324.388	Q2
8	中国中医眼科杂志	275.903	Q3
9	中华眼视光学和视觉科学杂志	233.998	Q3
10	中华眼科医学杂志(电子版)	228.396	Q3
11	眼科	196.298	Q3
12	中华眼外伤职业眼病杂志	195.573	Q3
13	中国斜视与小儿眼科杂志	169.619	Q4
14	眼科学报	150.435	Q4
15	国际眼科纵览	110.913	Q4
16	实用防盲技术	41.805	Q4

摘编自 2018 版《中国学术期刊影响因子年报》