

3D 打印在泌尿外科个体化治疗中的应用

时佳子 王杰 王志向 刘冰 王林辉

3D 打印又称增材制造,其基本原理是将所需产品分层加工、层层叠加,最终生成实物。近年来 3D 打印在临床医学领域应用越来越广泛,目前主要用于假体制作、组织工程等,在泌尿外科中也崭露头角。3D 打印的技术原理和特点决定了其可以按照人类意愿制造出任意形状的物品,实现个体化制造。而作为一项基本的医疗原则,个体化治疗指导着泌尿外科医疗行为的开展。本文从个体化的角度,对 3D 打印技术在泌尿外科领域的应用现状及发展前景作如下综述。

1 个体化治疗

目前,医学实践是以循证医学为基础展开的,这种医学模式所追求的终点指标多为人群的治愈率、平均生存时间等,是对总体的评价,它有利于治疗方案的标准化、医疗行为的规范化,提高效率,满足了大多数患者的需求,但忽略了每一个个体的感受,因而处于人群正态分布两端的少数患者往往成为这一医疗模式的受害者^[1-2]。伴随着医学模式从生物医学模式向生物-医学-心理-环境模式的转变,人的个体属性、社会属性及与环境的相互作用越来越被重视^[3]。现代疾病的治疗越来越强调在遵循循证医学原则的基础上,根据患者自身的特点和需求,同时结合医生个人临床经验,制定出最合理的医疗方案^[4]。针对同一疾病,在治疗过程中,必须考虑到患者的个人特点(包括遗传特征、个性心理、价值观等),从而做出最适合的个体化方案^[5]。近年来,人类基因组计划的实施,极大地证实了个体基因遗传特征与疾病表型的密切相关性,例如单核苷酸多态性可用于预测个体对药物治疗的反应^[6]。作为一项基本原则,个体化治疗指导着泌尿外科医疗实践的开展,如泌尿系肿瘤的靶向治疗需充分考虑个体化差异,制定符合个体需求的方案^[7]。

2 3D 打印技术

3D 打印技术(Three-Dimension Printing)诞生于 20 世纪 80 年代末,是一种将计算机辅助设计、辅助制造、计算机数控、精密伺服驱动、材料学等结合的高科技综合技术^[8]。区别于传统的减材加工,其基本原理是将设计产品分为若干薄层,分层加工、层层叠加,最终生成 3D 实体。3D 打印技

术可以生产出任意形状的产品,而且节约材料、打印精度高、生产周期短、能够满足个体化需求。正是这些优势的存在,使得 3D 打印技术自出现以来就广泛地应用于航空航天、军工、制造、建筑等多个领域^[9]。3D 打印技术在临床医学中的应用得益于医学影像及图像处理技术的发展,根据影像学检查结果,利用图像处理技术将二维纵向横断面数据合成为三维数字化模型,再与 3D 打印技术结合,使得实体模型的构建成为可能^[10]。目前主要用于医学模型以及植入物或假体的制造、组织工程等领域^[11]。

3 3D 打印应用于泌尿外科个体化治疗

3.1 个体化手术治疗 泌尿外科传统手术治疗是根据患者影像学检查结果(如 X 线、CT 等),凭借医生的经验确定手术方案,3D 打印可以在短期内获得手术区域的实体模型,使得医生对于该患者的病情有直观、真实的认识,根据患者独特的术区情况,确定手术方案、模拟手术过程、熟练手术操作、评估手术风险^[12]。同时,个体化模型应用于术前谈话,有助于患者及家属对于手术过程、手术意义及风险的理解,利于医患交流^[13]。Silberstein 等根据 CT 检查结果,以树脂为材料成功打印出了 5 例肾细胞癌患者的肿瘤实体模型,并认为该模型有助于提高医生及患者对肿瘤与毗邻的正常肾实质解剖关系、肾门结构的理解^[14]。Carling 等^[15]应用 3D 打印技术制作了小儿腹腔镜肾盂成形手术模型,在真实性和实用性上均取得良好效果,可以用于小儿腹腔镜技能训练及患者教育等。类似地,国内葛宏伟等^[16]报道了 10 例早期肾癌、预行肾部分切除患者的肾肿瘤模型,通过对 4 名泌尿外科专家及 2 例手术者进行问卷调查,初步认为 3D 打印的肾肿瘤模型能够很好地显示每位患者肿瘤与肾脏的关系,有效地帮助医生进行手术规划,并且可以作为术前谈话工具,利于医患交流。

由于个体泌尿系解剖结构的特异性,可以根据患者 X 线、CT 等影像学检查结果设计和制作植入物,这样能很好地解决植入物不匹配的问题,实现植入的“个性化”。Del Junco 等^[17]利用 CAD 软件成功制作出了输尿管支架以及腹腔镜套管,并且在动物及人的尸体上测试成功。这种 3D 打印产品可以很好地提高手术效果,例如根据患者自身解剖特点制作的输尿管支架可以与患者输尿管实现“完美”吻合。Ramy 等^[18]也报道了 3D 打印制作的 5 mm 腹腔镜套管及 9F 输尿管支架。然而,由于 3D 打印机种类及打印材料的限制,目前在泌尿外科手术器械及植入物中的应用仍非常有限。

3.2 个体化药物治疗 现阶段,大部分的药物测试主要是通过动物实验完成,其在人体中的药理作用难以得到确切反馈^[19]。3D 生物打印产生人体特定细胞、组织、器官用于新药测试后,可以更加真实模拟人体对药物的反应,得到准确的

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.23.049

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81272817/H1619);上海市领军人才计划资助项目(编号:2013046);上海市优秀学科带头人计划资助项目(编号:13XD1400100)

作者单位:200003 上海长征医院泌尿外科(时佳子,王杰,刘冰,王林辉);510000 广州市,解放军第 458 医院泌尿外科(王志向)

通信作者:王林辉 E-mail:wanglinhuicz@163.com

测试效果。比如 3D 制作患者的肾脏模型,用于评估某种药物在肾脏内的代谢规律以及肾毒性^[20]。同时,针对个体药物代谢特点及药物反应性,3D 打印可以产生特定剂量及释药模式的药片,用于不同患者的治疗^[21];目前针对肾癌的靶向治疗,不同患者对药物治疗的效果及不良反应存在着很大差异性,如何事先预测患者对于靶向药物治疗的反应?3D 打印为此提供了可能,“打印”患者的肾脏肿瘤模型,体外培养,加以靶向药物处理,评估肿瘤的变化以及对于肾脏的影响,能够更加针对性地为患者确定治疗方案。

3.3 器官移植 3D 生物打印(3D bio-printing)也称器官打印,其基本原理与普通的 3D 打印类似,逐层打印堆积组织及血管内皮细胞、胞外基质等,最终形成器官,发挥人体组织器官的作用^[22]。

组织工程在泌尿外科领域最早是应用于尿道及膀胱组织的构建,3D 生物打印将使得“定制化”的尿道、膀胱组织成为可能。以膀胱替代术为例,目前主要以患者肠道原位重建膀胱,虽然可以在一定程度上恢复储尿、排尿功能,但是手术创伤大、且功能有限。3D 生物打印通过获取患者少许正常膀胱组织,制作膀胱“支架”,体外促进移行及平滑肌细胞增殖,最终形成“特制”的人工膀胱,泌尿外科医生将其与尿道及输尿管吻合替代患者原有无功能膀胱,具有不损伤肠道、高度匹配、功能恢复良好等优势^[23]。除此以外,受损的输尿管、尿道等泌尿系空腔脏器也可以通过这种方法进行替代重建^[24]。

相比之下,更令人兴奋的是应用 3D 生物打印产生功能性实体器官。伴随着老龄化的加重,慢性终末期肾病患者越来越多,肾移植的需求量越来越大,相比之下,供体更显紧缺,由肾移植手术本身及术后长期免疫抑制治疗所带来的费用也是巨大的^[25]。3D 打印肾脏的出现将为肾移植手术的现状带来革命性改变。通过提取患者自身活细胞,根据自身器官特点,“打印”出“自体”肾脏用于移植,不仅解决了器官来源问题,能够很好地与患者匹配,而且因细胞来源于患者本身,具有很好的生物相容性,不存在术后免疫排斥,节约了医疗资源^[26]。然而,3D 打印产生的肾脏能够真正应用于肾移植仍需解决以下问题:(1)必须在对肾脏的解剖结构、微环境等有充分认识的基础上,在体外制作出结构和组成高度契合的肾脏;(2)人造肾脏不是单纯的结构复制,必须充分考虑到其本身的特点和临床功能的实现。比如肾脏内部具有复杂的血管结构及细胞组成,以实现其排泄功能,同时它可以分泌促红素,促进红细胞的生长成熟,因此有价值的 3D 打印肾脏必须具备这些生物学功能^[27]。(3)可以和体内肾脏一样按照既定的程序发育发展。

综上所述,作为一项新技术,3D 打印将成为泌尿外科疾病个体化治疗的有利工具,实现高效率、低成本,为特定患者定制“个体化”植入物甚至组织器官,但目前 3D 打印仍处于初级阶段,存在许多问题亟待解决:(1)无论是医疗辅助器械或是植入物,目前大部分研究多集中于有效性,缺乏安全性评估^[28];(2)3D 生物打印仍存在许多技术难关需要攻克;(3)目前国内医疗产品的审批是以批量生产为基础设计的,3D 打印虽有其个体化优势,但也成为医疗法律的限制所在,现有状况下难以快速推进。

备注:时佳子、王杰为共同第一作者。

4 参考文献

- [1] 王燎,戴魁戎.骨科个体化治疗与 3D 打印技术[J].医用生物力学,2014,29(3):193-199.
- [2] Subbiah MT. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine [J]. Transl Res, 2007,149(2):55-61.
- [3] 费嘉.后基因组时代预测性、预防性医疗、个体化治疗和个体参与医学模式对医学教育的影响[J].中华医学教育杂志,2015,35(1):11-14.
- [4] 曹孟苒,罗荣城.肿瘤综合治疗中的循证医学和个体化治疗[J].肿瘤研究与临床,2008,20(3):145-147.
- [5] Hood L. Systems biology and P4 medicine: past, present, and future [J]. Rambam Maimonides Med J, 2013,4(2):e0012.
- [6] Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, et al. When good drugs go bad [J]. Nature, 2007,446(7139):975-977.
- [7] 杨琳,于世英.肾癌个体化治疗研究进展[J].癌症进展,2010,8(6):572-575.
- [8] 张彦芳.3D 打印技术及其应用[J].科技视界,2013(13):123.
- [9] 黄沙,姚斌,付小兵.3D 打印技术在医学领域的应用与发展[J].中华创伤杂志,2015,31(1):7-9.
- [10] Miller BW, Moore JW, Barrett HH, et al. 3D printing in X-ray and Gamma-Ray Imaging: a novel method for fabricating high-density imaging apertures [J]. Nucl Instrum Methods Phys Res A, 2011,659(1):262-268.
- [11] Michalski MH, Ross JS. The shape of things to come: 3D printing in medicine [J]. JAMA, 2014,312(21):2213-2214.
- [12] Spottiswoode BS, van den Heever DJ, Chang Y, et al. Preoperative three dimensional model creation of magnetic resonance brain images as a tool to assist neurosurgical planning [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2013,91(3):162-169.
- [13] Zein NN, Hanouneh IA, Bishop PD, et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation [J]. Liver Transpl, 2013,19(12):1304-1310.
- [14] Siberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: a pilot study [J]. Urology, 2014,84(2):268-273.
- [15] Cheung CL, Looi T, Lendray TS, et al. Use of 3-dimensional printing technology and silicone modeling in surgical simulation: development and face validation in pediatric laparoscopic pyeloplasty [J]. J Surg Educat, 2014,71(5):762-767.
- [16] 葛宏伟,张弋,李宁忱,等.3D 打印技术在肾肿瘤手术规划中的应用研究初探[J].中华泌尿外科杂志,2014,35(9):659-663.
- [17] del Junco M, Okhunov Z, Yoon R, et al. Development and initial porcine and cadaver experience with three-dimensional printing of endoscopic and laparoscopic equipment [J]. J Endourol, 2015,29(1):58-62.
- [18] Youssef RF, Spradling K, Yoon R, et al. Applications of three-dimensional printing technology in urological practice [J]. BJU Int, 2015,116(5):697-702.
- [19] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs [J]. Nat biotechnol, 2014,32(8):773-785.
- [20] 张海荣,鱼泳.3D 打印技术在医学领域的应用[J].医疗卫生装备,2015,36(3):118-120.

- [21] Khaled SA, BuHey JC, Alexauder MR, et al. Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets [J]. Int J Pharm, 2014, 461(1-2): 105-111.
- [22] Seol YJ, Kang HW, Lee SJ, et al. Bioprinting technology and its applications [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2014, 46(3): 342-348.
- [23] Orabi H, Bouhout S, Morissette A, et al. Tissue engineering of urinary bladder and urethra: advances from bench to patients [J]. Scientific World Journal, 2013; 154564.
- [24] Soliman Y, Feibus AH, Baum N. 3D printing and its urologic applications [J]. Rev Urol, 2015, 17(1): 20-24.
- [25] 李振化, 王桂华. 3D 打印技术在医学中的应用研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(7): 1203-1205.
- [26] Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2013, 60(3): 691-699.
- [27] Atala A, Kasper FK, Mikos AG. Engineering complex tissues [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(160): 160rv12.
- [28] Lemu HG. Study of capabilities and limitations of 3D printing technology [J]. AIP Conf Proc, 2012, (1431): 857-865.

(收稿: 2015-09-01 编辑: 余丹)

腹腔间隔室综合征最新研究进展

刘文娜 李万成

腹腔间隔室综合征 (abdominal compartment syndrome, ACS) 是由于腹腔内压病理性、进行性或急剧升高影响引起多器官功能衰竭的一种临床症候群。一项研究表明重症监护室腹腔内高压 (intra-abdominal hypertension, IAH) 发生率为 50.5%, ACS 发生率为 8.2%, 相对外科创伤所致 ACS 患者 54% 的生存率, 内科重症监护室 ACS 患者有较高的多器官功能衰竭发生率和较低的生存率 (34%)^[1]。IAH/ACS 病死率高, 但目前仍未被临床医师充分认识, 出现误诊、漏诊及治疗不及时, IAH 若未被认识并及时治疗, 病死率接近 100%。正确腹内压测定, 适当手术干预等可提高患者生存率及改善患者预后。现结合国内外最新研究将目前 IAH/ACS 共识性定义、建议、病理生理变化以及诊疗新进展综述

如下。

1 IAH/ACS 定义、分类及危险因素

1.1 IAH/ACS 定义、分类 随着临床医师对 ACS 认识的提高, 以及因缺少共识而导致诊断和治疗各异, 2004 年成立了世界腹腔间隔室综合征协会 (WSACS), 并建立专业网站 (www.wsacs.org)。相继在 2006 年^[2]、2007 年^[3]、2009 年^[4] 统一定义, 提出诊断和管理准则以及研究建议, 2013 年 ACS 指南做了新的规定与补充 (表 1), 并新增 GRADE (the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation, GRADE) 分级系统, WASCS 指南对 IAH/ACS 处理流程做了详细规定, 以指导临床实践。

表 1 2013 世界成人腹腔间隔室综合征统一定义^[8]

定义 1	IAP 指腹腔内稳定的压力
定义 2	IAP 测量标准是排空膀胱后注入 25 mL 生理盐水膀胱内压
定义 3	IAP 以 mmHg 为单位, 取仰卧位, 腹壁肌肉无收缩, 呼气末测定, 腋中线水平为“0”点
定义 4	成人危重患者 IAP 约 5 ~ 7 mmHg
定义 5	IAH 指持续或反复 IAP 病理性升高 ≥ 12 mmHg
定义 6	ACS 指持续 IAP > 20 mmHg (伴或不伴 APP < 60 mmHg), 并伴有新的器官功能不全/衰竭
定义 7	IAH 分级: 级 IAP 12~15 mmHg; 级 IAP 16 ~ 20 mmHg; 级 IAP 21 ~ 25 mmHg; 级 IAP > 25 mmHg
定义 8	原发性 ACS 指发生在腹腔盆腔区域内创伤或疾病所致, 多发于腹部严重创伤和腹部术后
定义 9	继发性 ACS 指非腹腔盆腔区域疾病所致的 ACS。
定义 10	复发性 ACS 是先前原发性或继发性 ACS 手术或药物治疗好转后再次发生的 ACS
定义 11	APP = MAP-IAP
定义 12	多间隙综合征是指 2 个或 2 个以上的解剖腔隙压力增高所致的综合征
定义 13	腹壁顺应性是用于测量腹部张力的一种方法, 其大小取决于腹壁和膈肌的弹性, 表达为 IAP 随腹腔内容积变化而产生的变化
定义 14	腹部开放是指在剖腹探查后由于皮肤和筋膜不能缝合而需要临时关闭的腹部状态

注: ACS: 腹腔间隔室综合征; IAH: 腹腔内高压; IAP: 腹腔内压; APP (abdominal perfusion pressure): 腹腔灌注压; MAP (mean arterial pressure): 平均动脉压

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.23.050

作者单位: 610500 成都医学院 (刘文娜); 610500 成都医学院第一附属医院呼吸内科 (李万成)

通信作者: 李万成 E-mail: 21158593@qq.com