

3D 生物打印技术在耳廓修复重建中的应用研究进展



陈小雷¹, 胡浩磊^{2△}, 李谊², 岳玮², 张秀静³, 沈德新², 麻文来², 邢培梅², 张亚戈², 关泰红²

1. 新乡医学院 (河南新乡 453003)
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院耳鼻咽喉科 (郑州 450042)
3. 中国人民解放军总医院京南医疗区复兴路门诊部 (北京 100089)

【摘要】 目的 对 3D 生物打印技术在耳廓修复重建方面的应用研究进展作一综述。方法 广泛查阅近年来国内外 3D 打印与耳廓修复重建相关研究文献, 对 3D 生物打印技术概念及其在耳廓修复重建中的应用研究进展进行总结。结果 耳廓具有复杂解剖结构和功能, 需要精确的组织重建和形态复制, 因此 3D 打印技术在耳廓修复重建方面具有巨大应用潜力。与传统 3D 打印技术相比, 3D 生物打印技术不仅能模拟耳廓外形结构, 还能将细胞与材料混合打印, 在支架成型过程中实现细胞在支架内部精准分布, 模拟天然组织组成及结构, 更有利于构建具有生物活性功能的耳廓组织, 从而提高修复效果。结论 3D 生物打印技术可以重建耳廓组织, 能避免传统自体软骨移植相关并发症, 寻找既符合耳廓组织机械性要求, 又符合生物要求的生物墨水是目前研究的主要挑战。

【关键词】 3D 生物打印技术; 耳廓修复重建; 组织工程支架; 生物墨水

Research progress of three-dimensional bioprinting technology in auricle repair and reconstruction

CHEN Xiaolei¹, HU Haolei², LI Yi², YUE Wei², ZHANG Xiuqing³, SHEN Dexin², MA Wenlai², XING Peimei², ZHANG Yage², GUAN Taihong²

1. Xinxiang Medical University, Xinxiang Henan, 453003, P. R. China
 2. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, the 988th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Zhengzhou Henan, 450042, P. R. China
 3. Fuxing Road Outpatient Department of Jingnan Medical District, General Hospital of Chinese PLA, Beijing, 100089, P. R. China
- Corresponding author: LI Yi, Email: liyi153@aliyun.com

【Abstract】 Objective To review the research progress on the application of three-dimensional (3D) bioprinting technology in auricle repair and reconstruction. **Methods** The recent domestic and international research literature on 3D printing and auricle repair and reconstruction was extensively reviewed, and the concept of 3D bioprinting technology and research progress in auricle repair and reconstruction were summarized. **Results** The auricle possesses intricate anatomical structure and functionality, necessitating precise tissue reconstruction and morphological replication. Hence, 3D printing technology holds immense potential in auricle reconstruction. In contrast to conventional 3D printing technology, 3D bioprinting technology not only enables the simulation of auricular outer shape but also facilitates the precise distribution of cells within the scaffold during fabrication by incorporating cells into bioink. This approach mimics the composition and structure of natural tissues, thereby favoring the construction of biologically active auricular tissues and enhancing tissue repair outcomes. **Conclusion** 3D bioprinting technology enables the reconstruction of auricular tissues, avoiding potential complications associated with traditional autologous cartilage grafting. The primary challenge in current research lies in identifying bioinks that meet both the mechanical requirements of complex tissues and biological criteria.

DOI: 10.7507/1002-1892.202403001
基金项目: 河南省医学科技计划项目 (LHGJ20230698)
通信作者: 李谊, Email: liyi153@aliyun.com
△共同第一作者

【Key words】 Three-dimensional bioprinting technology; auricle repair and reconstruction; tissue engineered scaffold; bioink

Foundation item: Henan Provincial Medical Science and Technology Research Project (LHGJ20230698)

耳廓畸形是一种常见颅面部畸形,主要由外伤、肿瘤导致以及胚胎发育期环境、遗传等因素影响造成^[1]。耳廓畸形不仅给患者带来严重心理负担,还伴随不同程度听力损失。目前临床主要采用自体肋软骨修复重建,存在肺气肿、感染、植入物暴露和术后瘢痕等并发症,而且耳廓重建效果与术者软骨雕刻技术密切相关^[2]。高密度多孔聚乙烯(Medpor)也是临床常用的耳廓重建植入物,能够缩短手术时间并获得与对侧耳廓尺寸匹配的重建效果^[3]。但植入物与宿主组织结合过程中,除了术区感染和血肿发生比例较高外,还存在植入物移位和生物活性不足的问题。

随着组织工程技术的发展,组织工程耳廓成为耳廓修复重建的一种新方法^[4]。传统3D打印技术制作的耳廓植入物存在机械稳定性不足、软骨细胞生长空间有限和框架收缩变形等问题^[5]。为了解决这些问题并更好地模拟天然耳廓结构和功能,学者们开始采用3D生物打印技术。该技术作为一种特殊的3D打印技术,成功结合了生物技术和3D打印技术,可以精确打印具有复杂结构和功能的耳廓植入物,有望提高重建效果。现就3D生物打印技术在耳廓修复重建中的应用研究进展作一综述,以期后续相关研究提供参考。

1 3D生物打印技术概述

3D打印技术是通过逐层堆叠、熔融沉积建模、激光烧结等方式创建三维物体,目前已广泛应用于医学领域^[6-7],构建的模型不仅能直观展现耳廓复杂解剖结构,还能用于术前模拟操作,提高手术成功率。但是传统3D打印过程中存在高温、干燥或需要采用有毒化学品等对细胞不利的因素,因此需要先打印支架,然后将体外培养细胞接种至支架来构建组织工程耳廓。该构建方式无法有效利用支架孔隙,而且难以精确控制细胞分布。

3D生物打印技术是一种新兴制造技术,可以将细胞混合于生物墨水中,通过控制打印环境,直接打印出含有活细胞的组织工程耳廓。与传统3D打印技术相比,该技术可以更好地保护细胞,并实现细胞精确分布,通过编程控制和采用多条打印路径,构建具有多重复杂功能的组织,在组织工程领域具有巨大应用潜力^[8]。3D生物打印方式的选

择是组织再生成功的关键之一,目前主流打印方式包括挤压、液滴、光固化和激光辅助打印,各有优势,需要根据打印材料理化性质和细胞生长环境要求进行选择^[9]。见表1。

2 传统3D打印技术在耳廓修复重建中的应用

软骨是耳廓主要组织,其弹性和柔韧性使耳廓能保持特定外形,承受一定外力且不易变形。但软骨再生能力有限,临床上对软骨缺损的治疗效果尚不理想,尤其是耳廓缺损修复重建。充足的细胞与成熟组织形成是耳廓修复重建中耳状软骨支架维持良好形态的关键。大量研究采用传统3D打印技术构建支架并接种细胞,以构建组织工程耳廓^[21]。3D打印支架表面具有微孔或纳米纤维结构,增加了细胞附着和增殖表面积,有利于细胞黏附生长;打印材料主要选择天然、合成和可生物降解材料,如胶原蛋白、纤维素、聚己内酯及聚乳酸等^[22-23]。然而,这些涉及离体培养细胞接种的支架在实践中存在同样缺点,例如自体细胞来源有限、细胞扩增过程耗时、存活率低和免疫排斥等^[24]。

为了克服这些缺点,近年来学者们在材料设计和细胞环境方面寻求突破,希望能开发出更好的支架构建方法和适合打印的生物材料。Kim等^[21]使用3D打印技术采用聚氨酯材料制造了多孔、非多孔两种微结构支架,聚氨酯材料具有良好生物相容性和弹性力学性能,结果显示构建的多孔聚氨酯支架具有规则间距和线条的矩形微结构,孔隙率高(56.46%±10.22%),孔径为200 μm,可以更好地模拟正常耳廓特性。Brennan等^[5]采用聚己内酯以激光烧结方法设计构建双阶段支架。该方法将基础平台和耳部构件分开制作,并在手术中分两次植入。动物实验结果发现双阶段支架相比单阶段支架在减少软组织溃疡、坏死等并发症方面具有优势。Wang等^[25]选择了明胶和海藻酸钠作为细胞载体,填充到3D打印支架孔隙中,以促使支架与周围正常耳软骨结合。他们提出海藻酸钠具有逐渐被附近细胞及生物流体分解、去除的特性,为软骨细胞在支架孔隙中的增殖提供了足够时间和空间;而明胶则含有类似Arg-Gly-Asp序列的肽片段,能够促进细胞在支架上的附着和迁移。

表 1 3D 生物打印方式分类及特点

Tab.1 Classification and characteristics of 3D bioprinting methods

打印方式 Printing method	优点 Advantage	缺点 Disadvantage	参考文献 Reference
挤压方式	能够沉积高黏性生物墨水, 实现高细胞密度(包括细胞球体)。	打印分辨率有限以及存在细胞剪切力, 导致细胞存活率下降和再现细胞微环境能力减弱。	[10-12]
液滴方式	打印快速, 成本低, 细胞存活率高, 可用于实验性药物和医疗程序的测试。	喷嘴本身限制了打印分辨率且易堵塞, 生物墨水黏度受限, 而较低黏度生物墨水又会导致打印的组织结构支撑较差。	[13-15]
光固化方式	成型快速、定位精确、打印分辨率高, 与挤压方式相比打印速度显著提升。	光交联使用的光敏剂可能对细胞及人体有害, 且成型支架的力学强度有限。	[16-17]
激光辅助方式	无分配器直接接触, 从而避免细胞剪切力, 对细胞活力无影响, 无喷嘴堵塞。	撞击基层激光束导致的金属颗粒释放可能会对细胞产生毒性作用, 影响细胞生存和功能。	[18-20]

细胞选择是构建组织工程耳廓的关键环节之一, Otto 等^[26]选择人耳软骨祖细胞 (auricular chondrocyte progenitor cells, AuCPCs) 负载于 3D 打印耳廓支架, 体外培养结果显示 AuCPCs 能持续产生大量软骨基质成分, 对于维持软骨结构和功能具有重要意义。除选择单一类型细胞外, 学者们还探讨多种细胞共培养的可行性, 以提高耳廓支架组织再生能力。在软骨细胞与干细胞共培养方案中, 干细胞的存在提高了软骨细胞的软骨形成潜力^[27]。这种共培养方法可以使干细胞在基因水平表现出与软骨细胞相似的表达模式, 从而促进软骨细胞增殖, 并为软骨再生奠定基础^[28]。Landau 等^[29]用小鼠模型检测了不同来源软骨细胞与 MSCs 共培养组合可行性, 结果表明 70% ~ 80% MSCs 和 30% ~ 20% 软骨细胞组合共培养效果最佳, 这种比例可以确保细胞均匀分布, 并且有助于维持软骨细胞表型。同时, 他们采用 3D 打印和冷冻干燥成型方式制备支架。大孔径由 3D 打印模具形成, 小孔径由冷冻干燥过程形成, 这种结构有利于细胞定植以及软骨组织形成。Jang 等^[30]运用熔融沉积成型的 3D 打印技术构建了仿人耳软骨支架, 以藻酸盐水凝胶和聚己内酯交联, 模拟组织内细胞生长环境, 通过共培养脂肪干细胞和软骨细胞, 成功促进软骨和骨协同生成。研究表明通过 3D 打印技术将细胞搭载于支架上进行培养, 可更有效地促进代谢活性。相比于软骨细胞, MSCs 易于扩增, 但由于支架的表面性质不同, 可能引起细胞朝向肥大分化和软骨内骨化途径发展, 造成矿物质沉积乃至支架形变^[31]。

选择细胞来源和移植方法时还需要考虑免疫排斥反应、细胞增殖和迁移能力等因素^[32]。此外, 不同支架材料对细胞的影响也应纳入考虑范围, 需要综合考虑细胞生物学特性和支架材料特性, 以确保移植后的细胞能够有效地促进耳廓重建和组织修复。

3D 打印支架除细胞、生物材料的选择外, 为提

升支架软骨性能, 还有必要对支架表面性能进行改进。最近, 聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 涂层作为一种表面改性剂因其优异黏附能力受到关注^[33]。PDA 具有良好涂覆性能, 可以在物体表面形成约 50 nm 厚涂层, 当物体被浸泡在水溶液中时, 该涂层会形成孔隙结构。同时 PDA 涂层具有丰富的羧基、氨基和亚氨基等官能团, 可以作为生物反应的“桥梁”, 提高材料生物相容性^[34]。在此基础上, Yin 等^[35]研究了一种制备高密度聚乙烯 (high density polyethylene, HDPE) 多孔耳廓支架的新方法, 首先通过挤压 3D 打印方法构建支架, 然后采用 PDA 涂层法对支架进行活化, 并采用逐层自组装技术在支架表面构建多层 ϵ -聚赖氨酸和纤维蛋白修饰。与单纯 3D 打印 HDPE 耳廓支架相比, 涂层处理的 HDPE 耳廓支架能够促进组织向内生长, 并改善由局部应激引起的炎症反应。3D 打印技术和表面修饰技术的结合为开发具有生物功能涂层的个性化植入物提供了一种极具潜力的途径。

3 3D 生物打印技术在耳廓修复重建中的应用

与传统 3D 打印技术不同, 3D 生物打印技术通常采用混合细胞的生物墨水, 直接打印出均匀分布细胞的支架。这种支架植入时能够保持形状, 并以与软骨形成速度相匹配的速度降解^[36], 对于模拟真实的耳廓结构具有重要意义, 以获得满意的耳廓外观及功能。3D 生物打印目标是利用支架材料模拟细胞外基质, 并将细胞精准分布在支架中, 从而构建与正常耳廓组成、结构及功能相似的活性组织。根据打印目标组织不同, 生物墨水选择、细胞种类筛选以及支架结构设计均有所差异。目前研究常用于制备生物墨水的生物材料包括甲基丙烯酸明胶 (methacrylated gelatin, GelMA)、海藻酸钠和透明质酸等, 其中 GelMA 因具有优异的力学性能、生物相容性和抗菌能力已获得广泛研究^[37]。

Zeng 等^[38]开发了一种形状精确、力学性能高、软骨特异性基质丰富的仿生耳廓,并加入 0.375% 细菌纳米纤维素 (bacterial nanocellulose, BNC) 增强 GelMA 水凝胶的生物力学性能和可打印性,同时促进了水凝胶中细胞迁移。Bhamare 等^[39]研究了一种新型生物墨水用于打印软骨组织,该生物墨水中添加了聚乙烯醇和明胶,其中聚乙烯醇的使用对于平衡可打印性和物理特性起到重要作用,确保了生物墨水在打印过程中的流动性和稳定性;体内实验显示这种材料组合促进了软骨细胞和弹性纤维蛋白在 3D 打印耳廓中的再生。上述研究表明添加了聚合物的合成生物墨水在 3D 生物打印技术应用中具有重要价值。Jia 等^[40]设计了一种基于生物仿生微孔光交联无细胞软骨基质生物墨水——甲基丙烯酸酯改性脱细胞软骨基质 (methacrylate-modified acellular cartilage matrix, ACMMA)。他们利用集成多喷嘴的 3D 生物打印技术,将该生物墨水与 GelMA、聚己内酯结合,通过添加聚乙二醇作为孔形成剂,成功地在交联的 ACMMA/GelMA 水凝胶中形成了微孔结构。这种微孔结构有助于细胞迁移和营养物质交换,从而促进了软骨组织形成。类似的, Visscher 等^[41]对猪耳廓软骨组织进行脱细胞处理,并将其来源的脱细胞外基质使用甲基丙烯酸酯化方式加工制成生物墨水,在保证支架机械性与结构完整性的同时,成功促进软骨细胞活性,并构建了特异性三维微环境,从而促进软骨修复。

在 3D 生物打印过程中,加入活性生物分子(如细胞外基质、细胞外囊泡和 TGF- β_3 等)能促进细胞增殖、分化和受损组织修复。活性生物分子可采用涂覆、浸渍、直接混合于支架材料或包裹在微球、纳米颗粒中等方式引入。研究表明 MSCs 的软骨修复潜力主要源于细胞外囊泡/外泌体的分泌,这些外泌体是一组脂质结合的纳米颗粒,具有将治疗分子输送到特定细胞的能力,表明外泌体可能是一种修复软骨缺损的新方法^[42]。类似的, Guo 等^[43]研究发现来自耳软骨细胞的细胞外囊泡能有效促进脂肪干细胞的增殖和迁移能力。此外,细胞外囊泡能够上调弹性蛋白基因表达,在维持弹性软骨细胞表型方面比 TGF- β_3 更具优势。然而,这些外泌体能否促进成熟耳软骨细胞的软骨形成尚未明确。传统二维外泌体提取方式为超速离心法,但在长时间离心过程中,外泌体可能被强力离心力破坏或沉淀不完全。对此, Chen 等^[44]使用了孔径 100 ~ 200 μm 的多孔明胶-甲基丙烯酸酯基(多孔凝胶)水凝

胶三维培养人脂肪干细胞,并获得相应外泌体。与二维平面相比,三维平台培养的外泌体产量更大,有利于实现更大规模生产;同时外泌体显示出增强细胞增殖、减少细胞凋亡和促进耳廓软骨再生的效果。

4 总结及展望

由于软骨损伤通常呈不规则形状,因此需要进行个性化定制来减少结构不符引起的相关并发症。而 3D 打印支架能够轻松塑形以填充各种形状软骨缺损,并紧密贴合宿主软骨。目前,3D 生物打印技术构建组织工程耳廓面临的主要挑战是在寻找合适生物材料和优化支架结构设计之间取得平衡,寻找一种既符合复杂组织的机械性要求,又符合生物要求的生物墨水,以精确构建耳廓是研究技术难点。此外,为了实现良好的软骨再生,有必要对耳廓支架生物功能进行改进,以吸引更多内源性细胞。目前 3D 生物打印相关研究主要是动物实验,临床研究较少;要将构建的耳廓支架应用于临床,还需要进行更多临床前研究,以评估其在人体内的生物相容性和安全性,以期为临床医生及患者提供更多选择。

利益冲突 在文章撰写过程中不存在利益冲突;基金支持未影响文章观点及报道

作者贡献声明 陈小雷、胡浩磊: 综述设计、文献检索和文章撰写;李谊: 文章审阅及指导修改;岳玮、张秀静、沈德新、麻文来、邢培梅、张亚戈、关泰红: 参与文献检索及文章修改

参考文献

- Huang Y, Huang X, Li K, *et al.* Risk factors of isolated microtia: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*, 2023, 151(4): 651e-663e.
- Xu Z, Li Y, Li D, *et al.* Strategies for ear elevation and the treatment of relevant complications in autologous cartilage microtia reconstruction. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13536. doi: 10.1038/s41598-022-17007-3.
- Lee DJ, Kwon J, Kim YI, *et al.* Coating Medpor[®] implant with tissue-engineered elastic cartilage. *J Funct Biomater*, 2020, 11(2): 34. doi: 10.3390/jfb11020034.
- Enomura M, Murata S, Terado Y, *et al.* Development of a method for scaffold-free elastic cartilage creation. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8496. doi: 10.3390/ijms21228496.
- Brennan JR, Cornett A, Chang B, *et al.* Preclinical assessment of clinically streamlined, 3D-printed, biocompatible single- and two-stage tissue scaffolds for ear reconstruction. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2021, 109(3): 394-400.
- Mohamed EN, Elshahat A, Hany HE, *et al.* Segmentation of the 3D

- printed mirror image auricular model to ease sculpture of the costal cartilages in total auricular aesthetic reconstruction. *Asian J Surg*, 2023, 46(12): 5429-5437.
- 7 Nandra N, Jovic TH, Ali SR, *et al.* Models and materials for teaching auricular framework carving: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2023, 87: 98-108.
 - 8 Zhao T, Liu Y, Wu Y, *et al.* Controllable and biocompatible 3D bioprinting technology for microorganisms: Fundamental, environmental applications and challenges. *Biotechnol Adv*, 2023, 69: 108243. doi: 10.1016/j.biotechadv.2023.108243.
 - 9 McMillan A, McMillan N, Gupta N, *et al.* 3D bioprinting in otolaryngology: a review. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(19): e2203268. doi: 10.1002/adhm.202203268.
 - 10 Placone JK, Engler AJ. Recent advances in extrusion-based 3D printing for biomedical applications. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(8): e1701161. doi: 10.1002/adhm.201701161.
 - 11 Gillispie G, Prim P, Copus J, *et al.* Assessment methodologies for extrusion-based bioink printability. *Biofabrication*, 2020, 12(2): 022003. doi: 10.1088/1758-5090/ab6f0d.
 - 12 Shiwarski DJ, Hudson AR, Tashman JW, *et al.* Emergence of FRESH 3D printing as a platform for advanced tissue biofabrication. *APL Bioeng*, 2021, 5(1): 010904. doi: 10.1063/5.0032777.
 - 13 Ji Y, Yang Q, Huang G, *et al.* Improved resolution and fidelity of droplet-based bioprinting by upward ejection. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(8): 4112-4121.
 - 14 Kotlarz M, Ferreira AM, Gentile P, *et al.* Droplet-based bioprinting enables the fabrication of cell-hydrogel-microfibre composite tissue precursors. *Bio-Des Manuf*, 2022, 5: 512-528.
 - 15 Vitalis C, Wenzel T. Leveraging interactions in microfluidic droplets for enhanced biotechnology screens. *Curr Opin Biotechnol*, 2023, 82: 102966. doi: 10.1016/j.copbio.2023.102966.
 - 16 Hossain Rakin R, Kumar H, Rajeev A, *et al.* Tunable metacrylated hyaluronic acid-based hybrid bioinks for stereolithography 3D bioprinting. *Biofabrication*, 2021, 13(4). doi: 10.1088/1758-5090/ac25cb.
 - 17 Mondschein RJ, Kanitkar A, Williams CB, *et al.* Polymer structure-property requirements for stereolithographic 3D printing of soft tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 2017, 140: 170-188.
 - 18 K  rour  dan O, Hakobyan D, R  my M, *et al.* *In situ* prevascularization designed by laser-assisted bioprinting: effect on bone regeneration. *Biofabrication*, 2019, 11(4): 045002. doi: 10.1088/1758-5090/ab2620.
 - 19 Zhang M, Xu C, Jiang L, *et al.* A 3D human lung-on-a-chip model for nanotoxicity testing. *Toxicol Res (Camb)*, 2018, 7(6): 1048-1060.
 - 20 Douillet C, Nicodeme M, Hermant L, *et al.* From local to global matrix organization by fibroblasts: a 4D laser-assisted bioprinting approach. *Biofabrication*, 2022, 14(2). doi: 10.1088/17585090/ac40ed.
 - 21 Kim HY, Jung SY, Lee SJ, *et al.* Fabrication and characterization of 3D-printed elastic auricular scaffolds: A pilot study. *Laryngoscope*, 2019, 129(2): 351-357.
 - 22 Tang P, Song P, Peng Z, *et al.* Chondrocyte-laden GelMA hydrogel combined with 3D printed PLA scaffolds for auricle regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 130: 112423. doi: 10.1016/j.msec.2021.112423.
 - 23 Xie ZT, Zeng J, Kang DH, *et al.* 3D printing of collagen scaffold with enhanced resolution in a citrate-modulated gellan gum microgel bath. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(27): e2301090. doi: 10.1002/adhm.202301090.
 - 24 Chang B, Cornett A, Nourmohammadi Z, *et al.* Hybrid three-dimensional-printed ear tissue scaffold with autologous cartilage mitigates soft tissue complications. *Laryngoscope*, 2021, 131(5): 1008-1015.
 - 25 Wang H, Zhang J, Liu H, *et al.* Chondrocyte-laden gelatin/sodium alginate hydrogel integrating 3D printed PU scaffold for auricular cartilage reconstruction. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 1): 126294. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126294.
 - 26 Otto IA, Capendale PE, Garcia JP, *et al.* Biofabrication of a shape-stable auricular structure for the reconstruction of ear deformities. *Mater Today Bio*, 2021, 9: 100094. doi: 10.1016/j.mtbio.2021.100094.
 - 27 Hassan TA, Maher MA, El Karmoty AF, *et al.* Auricular cartilage regeneration using different types of mesenchymal stem cells in rabbits. *Biol Res*, 2022, 55(1): 40. doi: 10.1186/s40659-022-00408-z.
 - 28 Posniak S, Chung JHY, Liu X, *et al.* Bioprinting of chondrocyte stem cell co-cultures for auricular cartilage regeneration. *ACS Omega*, 2022, 7(7): 5908-5920.
 - 29 Landau S, Szklanny AA, Machour M, *et al.* Human-engineered auricular reconstruction (hEAR) by 3D-printed molding with human-derived auricular and costal chondrocytes and adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biofabrication*, 2021, 14(1). doi: 10.1088/1758-5090/ac3b91.
 - 30 Jang CH, Koo Y, Kim G. ASC/chondrocyte-laden alginate hydrogel/PCL hybrid scaffold fabricated using 3D printing for auricle regeneration. *Carbohydr Polym*, 2020, 248: 116776. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116776.
 - 31 Neufurth M, Wang S, Schröder HC, *et al.* 3D bioprinting of tissue units with mesenchymal stem cells, retaining their proliferative and differentiating potential, in polyphosphate-containing bio-ink. *Biofabrication*, 2021, 14(1). doi: 10.1088/1758-5090/ac3f29.
 - 32 Jakob Y, Kern J, Gvaramia D, *et al.* Suitability of *ex vivo*-expanded microtic perichondrocytes for auricular reconstruction. *Cells*, 2024, 13(2): 141. doi: 10.3390/cells13020141.
 - 33 Wei X, Zhou W, Tang Z, *et al.* Magnesium surface-activated 3D printed porous PEEK scaffolds for *in vivo* osseointegration by promoting angiogenesis and osteogenesis. *Bioact Mater*, 2023, 20: 16-28.
 - 34 Lee HA, Park E, Lee H. Polydopamine and its derivative surface chemistry in material science: a focused review for studies at KAIST. *Adv Mater*, 2020, 32(35): e1907505. doi: 10.1002/adma.201907505.
 - 35 Yin J, Zhong J, Wang J, *et al.* 3D-printed high-density polyethylene scaffolds with bioactive and antibacterial layer-by-layer modification for auricle reconstruction. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100361. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100361.
 - 36 Xie X, Wu S, Mou S, *et al.* Microtissue-based bioink as a chondrocyte microshelter for DLP bioprinting. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(22): e2201877. doi: 10.1002/adhm.202201877.
 - 37 Huang B, Li P, Chen M, *et al.* Hydrogel composite scaffolds achieve recruitment and chondrogenesis in cartilage tissue engineering applications. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 25. doi: 10.1186/s12951-021-01230-7.

- 38 Zeng J, Jia L, Wang D, *et al.* Bacterial nanocellulose-reinforced gelatin methacryloyl hydrogel enhances biomechanical property and glycosaminoglycan content of 3D-bioprinted cartilage. *Int J Bioprint*, 2022, 9(1): 631. doi: 10.18063/ijb.v9i1.631.
- 39 Bhamare N, Tardalkar K, Parulekar P, *et al.* 3D printing of human ear pinna using cartilage specific ink. *Biomed Mater*, 2021, 16(5). doi: 10.1088/1748-605X/ac15b0.
- 40 Jia L, Hua Y, Zeng J, *et al.* Bioprinting and regeneration of auricular cartilage using a bioactive bioink based on microporous photocrosslinkable acellular cartilage matrix. *Bioact Mater*, 2022, 16: 66-81.
- 41 Visscher DO, Lee H, van Zuijlen PPM, *et al.* A photo-crosslinkable cartilage-derived extracellular matrix bioink for auricular cartilage tissue engineering. *Acta Biomater*, 2021, 121: 193-203.
- 42 Nam GH, Choi Y, Kim GB, *et al.* Emerging prospects of exosomes for cancer treatment: from conventional therapy to immunotherapy. *Adv Mater*, 2020, 32(51): e2002440. doi: 10.1002/adma.202002440.
- 43 Guo R, Fan J. Extracellular vesicles derived from auricular chondrocytes facilitate cartilage differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Aesthetic Plast Surg*, 2023, 47(6): 2823-2832.
- 44 Chen J, Huang T, Liu R, *et al.* Congenital microtia patients: the genetically engineered exosomes released from porous gelatin methacryloyl hydrogel for downstream small RNA profiling, functional modulation of microtia chondrocytes and tissue-engineered ear cartilage regeneration. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 164. doi: 10.1186/s12951-022-01352-6.

收稿日期: 2024-03-01 修回日期: 2024-05-20

本文编辑: 刘丹