

陶瓷增材制造在生物医学领域的应用研究进展*

熊征宇¹, 马国芝¹, 张超¹, 刘润哲², 张亚辉², 胡锦涛¹, 吴劲男¹

(1. 湖南师范大学 工程与设计学院, 湖南 长沙 410006; 2. 湖南师范大学树达学院, 湖南 长沙 410006)

摘要: 陶瓷增材制造技术的日益成熟, 将推动其产品生物医学领域的应用。该文介绍了陶瓷增材制造的主要技术方法, 回顾了陶瓷增材制造在口腔全瓷修复体和骨组织工程领域的应用研究现状, 最后指出陶瓷增材制造产品应用在生物医学领域存在的问题, 并对其应用研究前景进行了展望。

关键词: 增材制造; 陶瓷材料; 口腔修复体; 骨组织; 生物医学

中图分类号: TQ174

Research progress in application of ceramic additive manufacturing in biomedical field*

XIONG Zhengyu¹, MA Guozhi¹, ZHANG Chao¹, LIU Runzhe², ZHANG Yahui², HU Jincheng¹, WU Jinnan¹

(1. College of Engineering and Design, Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410006, China;

2. College of Shuda, Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410006, China)

Abstract: The increasing of ceramic additive manufacturing will promote the application of its products in biomedical field. Firstly, this paper introduces the main technical methods of ceramic additive manufacturing. Secondly, the application and research status of ceramic additive manufacturing in the field of all-ceramic dental prostheses and bone tissue engineering are reviewed. Finally, the problems existing in the application of ceramic additive manufacturing products in biomedical field are pointed out, and its application research prospect is prospected.

Keywords: additive manufacturing; ceramic materials; dental prosthesis; osseous tissue; biomedicine

1 简介和动机

陶瓷材料因其优越的使用性能及生物相容性, 在生物医学领域应用越来越广泛^[1]。然而, 陶瓷材料固有的硬度及脆性导致其成型加工异常困难, 并且传统的加工工艺成本高, 耗时长, 难以加工复杂的结构, 这极大地限制了陶瓷材料在生物领域的工程化应用。增材制造技术有望克服传统加工工艺存在的缺点^[2], 不仅可以制造任意形状或具有复杂内部结构的工件, 并且生产周期短, 产品后续加工量小, 在提高生产率的同时提高了产品质量。因此, 将增材制造技术应用到陶瓷材料加工成型领域, 必将推动其在生物医学领域的进

一步发展。

事实上, 陶瓷增材制造技术在口腔医学领域的应用, 已经显示出显著的优势^[3-6]。以全瓷修复体为例, 其传统成型工艺主要是以铸造、粉浆涂塑成型的等材制造^[3]或者以数控切削成型的减材制造^[4]。这些工艺存在数字化程度低、难以加工微小结构、易造成表面微裂以及浪费材料等缺陷^[5]。采用增材制造能有效避免上述问题, 并有效简化加工环节。WANG 等^[6]使用立体光固化工艺 (SLA) 制备了氧化锆全瓷牙冠, 并将其与采用传统铣削工艺制备的牙冠进行对比, 发现其冠内外表面及边缘的精度误差只有 30~50 μm , 这就表

收稿日期: 2023-11-21

* 基金项目: 国家级大学生创新训练项目 (S202312652003); 省级大学生创新训练项目 (S202210542170, S202212652010, S202310542096)

[通信作者] 马国芝, E-mail: mgzatdresden@163.com

面采用 SLA 工艺制备的全瓷冠能够密合基牙边缘,并且其性能显著优于传统切削成型工艺。

到目前为止,陶瓷增材制造在生物医学领域得到了越来越广泛的应用并取得了一定的研究成果。但在增材制造技术以及陶瓷材料方面还存在很多问题需要解决。此外,陶瓷增材制造产品的生物相容性,以及药物释放等方面的临床应用中还存在很多问题,这都值得进一步深入研究。因此,为推动陶瓷增材制造在生物医学领域的发展,本文将对陶瓷材料的常用增材制造方法进行介绍,并探讨陶瓷增材制造在生物医学领域的研究新进展,最后对陶瓷增材制造应用在生物医学领域方面的发展趋势进行展望。

2 陶瓷材料的增材制造方法

增材制造技术是结合数字建模、材料和信息采集等多领域于一体的先进制造技术^[7]。该技术将三维实体转变成由下至上的若干二维平面,大大降低了材料加工的复杂程度。一般来说,增材制造需要经过以下四个步骤:建模、分层切片、打印和后处理^[8]。从最初的增材制造技术——立体光固化工艺(stereo lithography appearance, SLA)^[9]开始,增材制造技术已经发展成几十种不同类型的工艺技术^[2]。

针对陶瓷材料的增材制造技术,层叠制造成形、激光选区烧结、激光选区熔融、挤出成型以及光固化成型等技术得到了较多研究^[2]。其中,光固化成型(SLA)因可满足陶瓷精细结构的成型,在陶瓷材料加工方面展示出很大的潜力^[9]。RAY 等^[10]利用 SLA 技术制备出了平均孔径小于 10 nm 的陶瓷膜。值得一提的是,SLA 工艺还可以达到微米级的精细分辨率^[11]。

在光固化(SLA)原理的基础上,研究者^[12]通过采用高分辨率的数字处理器投影仪代替了激光逐层光固化液态聚合,开发出数字光处理技术(DLP)。SLA 工艺采用的是点-线-面的原理进行打印,而 DLP 工艺直接将三维实体分割成一系列二维图像平面,拥有更快的打印速度和更高的打印精度。HE 等^[13]成功制备出适用于 DLP 工艺的二氧化锆(ZrO_2)浆料,并通过成形、脱脂和烧结获得了具有精细蜂窝结构的陶瓷零件。这表明在以陶瓷浆料为原料的陶瓷增材制造工艺中,DLP 工艺具有更重要的应用推广前景,并有望成为未来陶瓷增材制造发展的主要方向。

3 陶瓷增材制造在生物医学领域的研究进展

随着陶瓷增材制造技术的不断发展,越来越多具有良好生物相容性的陶瓷材料被应用到生物医学领域。其中,最常见的应用包括口腔全瓷修复体和骨组织工程领域。本节将从陶瓷材料的角度,重点对陶瓷增材制造在生物医学这两个领域的研究进展进行介绍和综述。

3.1 陶瓷增材制造在口腔全瓷修复体领域的研究进展

3.1.1 基本进展 陶瓷材料因其良好的耐磨性、耐腐蚀性、极佳的生物相容性以及类似天然牙齿的美学性能,成为口腔修复体的首选材料^[14]。早在 1774 年,法国药剂师 DU CHATEAN 和牙科医生 DE CHEMANT^[15]就利用陶瓷材料制作出世界上第一颗陶瓷义齿。但由于当时技术不成熟,此陶瓷义齿使用性能较差,并未广泛推广使用。随着制造技术的发展,尤其是增材制造技术的不断突破,增材制造陶瓷成为口腔修复领域的研究热点。BAUMGARTNER 团队^[16]提出了一种利用 DLP 技术制造仿生牙齿的方法,并使用该方法打印出二硅酸玻璃陶瓷单冠。并且,研究证明用该方法打印的牙齿基本可以满足口腔全瓷修复体所需的性能。

用于制造口腔修复体的陶瓷材料除了二硅酸玻璃之外,还有氧化锆陶瓷(ZrO_2)、氧化铝陶瓷(Al_2O_3)以及以磷酸钙(TCP)为代表的生物活性陶瓷材料。其中, ZrO_2 陶瓷因其优异的力学性能、良好的生物相容性以及自然逼真的色泽从众多陶瓷材料中脱颖而出,成为应用潜力最广的材料^[17]。

3.1.2 增材制造 ZrO_2 陶瓷修复体的研究进展 ZrO_2 陶瓷修复体的增材制造,研究者主要采用 SLA 和 DLP 技术制造 ZrO_2 陶瓷。陈芬等^[18]采用 SLA 技术打印出 ZrO_2 陶瓷,并将其在不同温度下进行烧结。通过分析产品在不同烧结温度下的表面形貌(图 1),研究发现陶瓷致密度随着烧结温度的升高不断升高。力学性能测试表明样品在烧结温度达到 1 500℃时,其维氏硬度和断裂韧性达到最高值。此外,还利用大鼠骨髓间充质干细胞(rBMSCs)进行体外实验,采用荧光显微镜对染色后的细胞进行表征(图 2),证明了 SLA 制备的 ZrO_2 生物陶瓷的生物相容性。

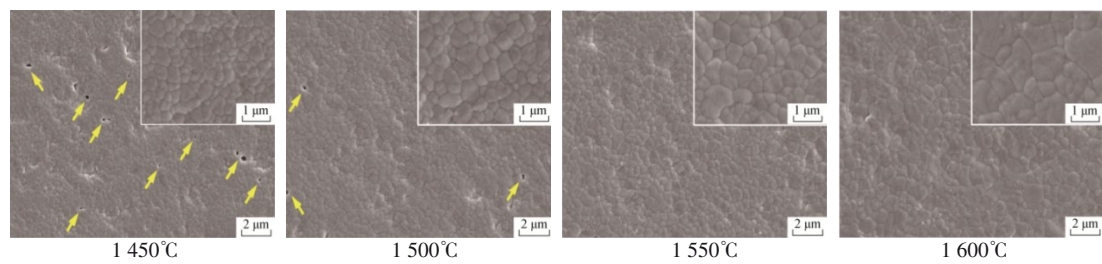


图 1 不同烧结温度下 ZrO₂ 陶瓷的表面样貌

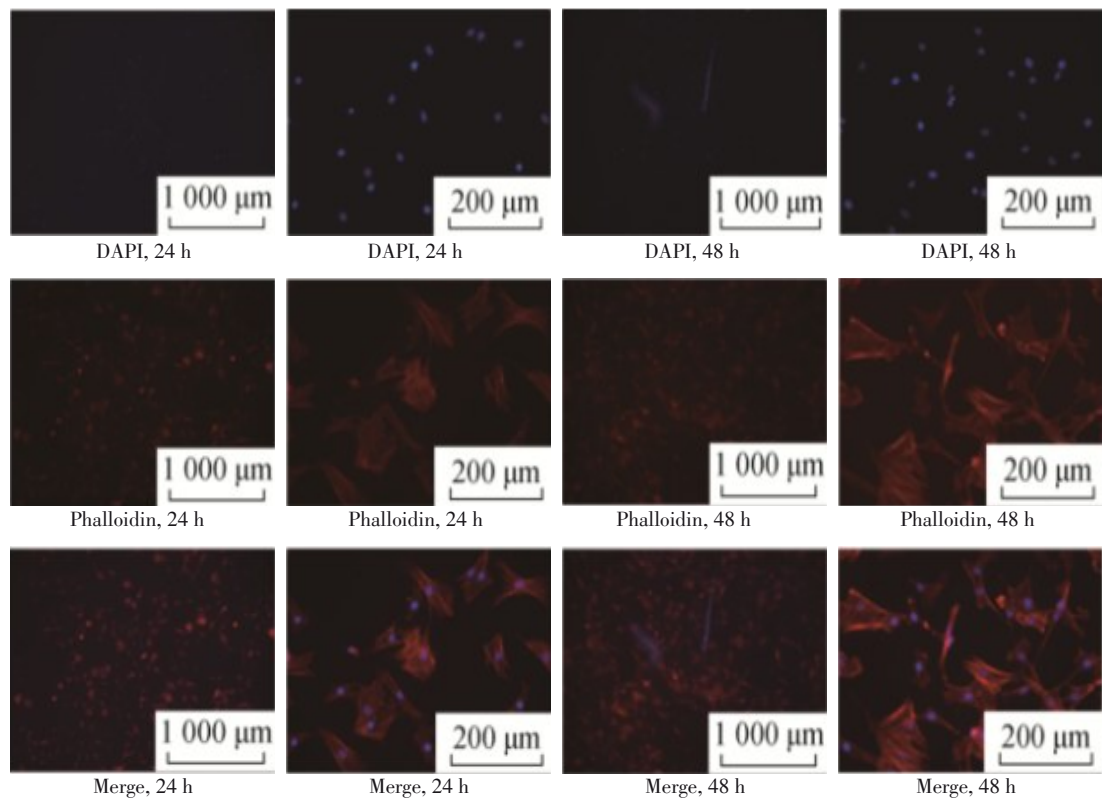


图 2 rBMSCs 细胞在 ZrO₂ 陶瓷上不同部位和时间的细胞黏附结果

梅子或等^[19]对通过 DLP 成型的 ZrO₂ 陶瓷和数控切削制备的 ZrO₂ 陶瓷进行对照实验,研究了增材制造方法和传统加工方法对陶瓷微观结构和机械性能的影响。研究发现,DLP 成型 ZrO₂ 的微观结构及机械性能与切削成型的 ZrO₂ 相似。麻健丰等^[14]和 MITTERAMSKOGLER 等^[20]以 ZrO₂ 陶瓷光固化浆料为原材料,采用 DLP 打印并烧结成型,得到了 ZrO₂ 种植体,见图 3。但由于光固化介质中溶剂的蒸发使得陶瓷比例不足,导致产品存在细微裂纹。随后,OSMAN 等^[21]和赵祯等^[22]研究发现使用 DLP 制备的 ZrO₂ 全瓷种植体,表面也存在 0.196~3.300 μm 的裂纹和气孔。但是,通过优化打印的工艺参数,可以改善产品的微观结构。这进一步证明通过使用 DLP 制备 ZrO₂ 陶瓷修复体具有巨大的潜在临床应用前景。

事实上,奥地利 LITHOZ 公司已经将陶瓷 DLP 技术商业化,并称之为 LCM (lithography based ceramic manufacturing)^[6]。SCHWEIGER 等^[23]使用 LCM 技术制备了 ZrO₂ 全瓷冠,并对产品进行了染色上釉,得到了全瓷冠产品,见图 4。并且,研究发现采用该方法制备的 ZrO₂ 全瓷冠边缘菲薄且咬合面窝沟点隙清晰,有效降低了微裂纹的发生率。

综上所述,虽然增材制造 ZrO₂ 全瓷修复体的研究取得了一定的进展,并且基于 DLP 技术制备的 ZrO₂ 全瓷冠也有一定的商业化应用。但是,如何调整打印工艺参数优化产品微观结构以及推广 LCM 制造 ZrO₂ 全瓷修复体的应用仍然需要深入的探索和研究。



图 3 基于数字光处理技术成型的 ZrO₂ 种植体和 ZrO₂ 工艺制品



图 4 使用 LCM 技术制备的 ZrO₂ 全瓷冠

3.2 陶瓷增材制造在骨组织工程领域的研究进展

3.2.1 基本进展 由于人体骨组织承担着造血和新陈代谢的作用^[24]，用于口腔修复体的 ZrO₂ 惰性陶瓷无法代替天然骨来实现组织再生的功能。面对骨组织缺损等骨科方面的疾病，亟需开发一种具有生物活性的陶瓷材料。1969 年，HENCH 等^[25] 开发了生物活性陶瓷材料，推开了骨组织工程领域的大门。目前骨组织工程中常用的生物活性陶瓷有两种：磷酸钙陶瓷（TCP）和羟基磷灰石〔化学式为 Ca₁₀（PO₄）₆OH₂，简称 HA〕陶瓷^[26]。其中，TCP 陶瓷具有良好的生物相容性、骨诱导性以及可降解性^[26]。而 HA 陶瓷特有的化学性能可以保证骨细胞在材料表面黏附、增殖和矿化，是骨组织工程中理想的生物陶瓷材料^[27]。生物活性陶瓷材料的开发，为骨组织方面疾病的治疗提供了有力的材料保障。

3.2.2 增材制造骨组织 TCP 陶瓷和 HA 陶瓷的研究进展 目前，研究者主要采用 DLP 技术制备生物活性 TCP 陶瓷和 HA 陶瓷材料。张航等^[28] 采用 DLP 技术制备出多孔 β-TCP 陶瓷，样品内部孔道完全贯通，大孔孔径 400~600 μm，微孔孔径 500~1 500 nm，孔隙率 56.42%~64.79%，与人体松质骨孔隙率相当，同时其压缩强度也满足人体松质骨压缩强度的要求。随后，为优化 TCP 陶瓷结构，张航等^[28] 将 DLP 技术与冷冻干燥法相结合，以含有冷冻溶剂的浆料作为打印机的给料，可以

同时获得增材制造技术构建的宏观尺度的大孔与冷冻干燥法形成的微孔。张笑妍等^[29] 和 KIM 等^[30] 以苧烯-樟脑为造孔剂、以 TCP 粉体为主要原料，使用该方法制备了螺旋状的多级孔 TCP 支架，见图 5。LEE 等^[31] 使用该方法制备了内部有分级的宏、微孔，而外层致密的 TCP 陶瓷骨支架（图 6），该支架机械强度符合疏松骨的强度要求。

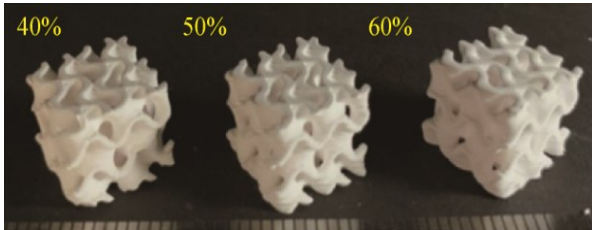


图 5 不同数量苧烯-樟脑合金的多级 TCP 支架

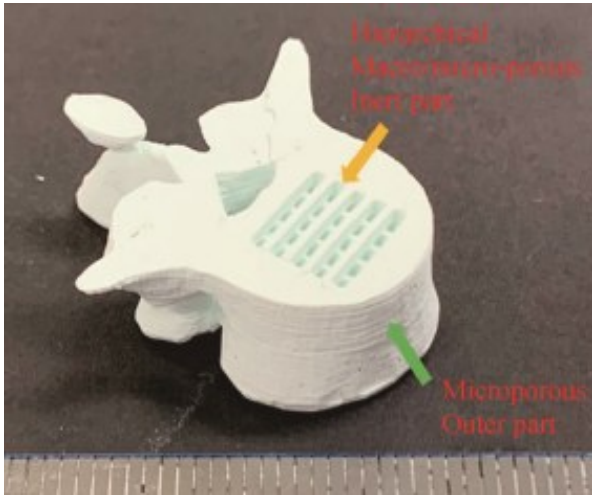


图 6 设计的内部有分级的宏、微孔，外层致密骨支架的图像

化帅斌等^[32] 通过 DLP 工艺成型出具有金刚石结构（DS）、菱形十二面体结构（RDS）和八角桁架结构（OTS）的 HA 陶瓷素坯，并成功烧结出孔隙率为 70% 的 3 种点阵结构 HA 陶瓷支架，其最小孔径为 200~300 μm。此外，体外细胞实验证明制备的 HA 陶瓷骨支架表面有利于骨间充质干细

胞良好的铺展黏附。陈清华等^[33]以自然界中的丝瓜瓢内络为基础，成功打印出基于丝瓜瓢内络结构的 HA 陶瓷仿生骨实体件（图 7）。随后将脱脂、

烧结处理后的仿丝瓜瓢内络骨修复支架植入新西兰兔顶骨缺损部位，验证了其良好的成骨性能。

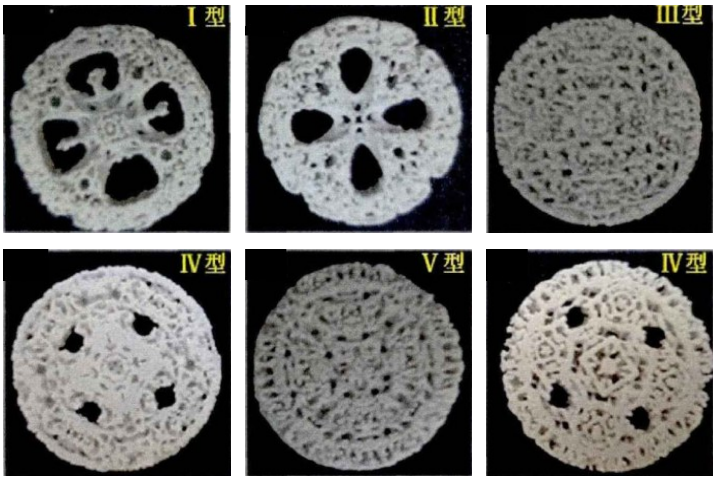


图 7 基于丝瓜瓢内络结构的 HA 陶瓷仿生骨实体件

这里需要说明的是， β -TCP 陶瓷本身的力学性能较差。因此， β -TCP 陶瓷复合材料的研发成为今后的一大发展方向。PODGÓRSKI 等^[34]将 β -TCP 陶瓷与聚乳酸（PLLA）和聚己内酯（PCL）分别复合，采用 DLP 技术制备了 β -TCP 不同占比的复合产品支架，研究发现样品表现出良好的生物活性。崔东林等^[35]在聚多巴胺（PDA）涂层的辅助下，将柚皮苷负载在 β -TCP 支架上，3D 打印出负载柚皮苷的骨组织工程支架。生物活性测试表明，高浓度柚皮苷的引入可以提高 β -TCP 支架的细胞增殖能力、黏附能力和骨诱导能力，研究结果证实了其在骨组织工程领域的应用潜力。BAGWAN 等^[36]将 HA 和 β -TCP 复合制备出复合油墨，并研究了该油墨在 5~20℃ 的流动扫描行为。研究发现该油墨在 10℃ 具有最佳性能，可以用于打印一些单层结构。

上述研究结果均验证了采用 DLP 技术制备的 β -TCP 陶瓷和 HA 陶瓷作为促进骨再生的生物材料支架的可行性，并且，这两类增材制造陶瓷在骨组织损伤修复方面具有很大的应用前景。因此，TCP 陶瓷和 HA 陶瓷的增材制造研究将成为骨组织工程领域发展中不可忽视的方向，值得进一步深入的研究。

4 总结与展望

本文介绍了陶瓷增材制造的常用技术方法，然后对陶瓷增材制造在生物医学领域的应用进行

了综述。综上可知，随着陶瓷增材制造技术的突破，ZrO₂ 陶瓷修复体和 β -TCP 陶瓷支架以及 HA 陶瓷支架的成功制备，在口腔修复以及骨组织治疗领域取得了不错的研究进展。然而，陶瓷增材制造技术发展面临的科学问题，比如陶瓷粉末或浆料的可控制备、材料打印工艺参数的优化以及样品缺陷（表面孔隙度、气孔等）的改进途径，直接影响陶瓷增材制造产品的质量以及可重复性，亟需深入研究。

此外，陶瓷增材制造产品在口腔修复和骨组织治疗应用中面临的生物安全性、生物相容性等方面依然缺乏临床研究数据，这将限制陶瓷增材制造产品在上述生物医学领域的应用和推广。因此，陶瓷增材制造产品的临床应用，将成为制造业和医学领域一个非常重要的交叉研究方向。但可以预见的是，陶瓷增材制造技术的发展将为更多疾病的治疗提供新的可能，并推动医疗行业的发展和进步。

参 考 文 献

[1] PAVESE M, VALLE M, BADINI C. Effect of porosity of cordierite preforms on microstructure and mechanical strength of co-continuous ceramic composites[J]. J Eur Ceram Soc, 2007, 27(1): 131-141.

[2] 梁栋, 何汝杰, 方岱宁. 陶瓷材料与结构增材制造技术研究现状[J]. 现代技术陶瓷, 2017, 38(4): 231-247.

[3] 周安亮, 王德成, 屈贤明. 基于历史发展的等材制造智能化趋势研究[J]. 机电产品开发与创新, 2018, 31(2): 10-12.

- [4] LU B, LI D, TIAN X. Development trends in additive manufacturing and 3D printing[J]. Engineering, 2015, 1(1): 85-89.
- [5] 曹彦泽, 魏洪波, 董加一, 等. 基于增材制造的口腔全瓷修复成型工艺研究进展与展望[J]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(2): 65-70.
- [6] WANG WN, YU H, LIU YF, et al. Trueness analysis of zirconia crowns fabricated with 3-dimensional printing[J]. J Prosthet Dent, 2019, 121(2): 285-291.
- [7] 何永军. 3D 打印技术——改变世界格局的源动力[J]. 新材料产业, 2013(8): 2-8.
- [8] KARAKURT I, LIN LW. 3D printing technologies: techniques, materials, and post-processing[J]. Curr Opin Chem Eng, 2020, 28: 134-143.
- [9] 余刘洋, 李丹杰, 夏培斌, 等. 陶瓷光固化 3D 打印技术研究进展及应用[J]. 橡塑技术与装备, 2022, 48(1): 5-9.
- [10] RAY SS, DOMMATI H, WANG JC, et al. Solvent based Slurry Stereolithography 3D printed hydrophilic ceramic membrane for ultrafiltration application[J]. Ceram Int, 2020, 46(8): 12480-12488.
- [11] LIU Y, CHEN ZW. Research progress in photopolymerization-based 3D printing technology of ceramics[J]. Journal of Materials Engineering, 2020(9): 1-12.
- [12] 王浩, 田佳阳. 数字光处理(DLP)3D 打印技术演进分析[J]. 科学技术创新, 2020(16): 154-155.
- [13] HE RX, LIU W, WU ZW, et al. Fabrication of complex-shaped zirconia ceramic parts via a DLP- stereolithography-based 3D printing method[J]. Ceram Int, 2018, 44(3): 3412-3416.
- [14] 麻健丰, 林婷婷, 黄盛斌. 3D 打印技术在牙科陶瓷成型领域的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(2): 107-112.
- [15] 贺勇, 余琼. 氧化锆陶瓷用作齿科修复材料的现状及发展趋势[J]. 兵器材料科学与工程, 2022, 45(5): 183-188.
- [16] BAUMGARTNER S, GMEINER R, SCHÖNHERR JA, et al. Stereolithography-based additive manufacturing of lithium disilicate glass ceramic for dental applications[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 116: 111180.
- [17] GAUTAM C, JOYNER J, GAUTAM A, et al. Zirconia based dental ceramics: structure, mechanical properties, biocompatibility and applications[J]. Dalton Trans, 2016, 45(48): 19194-19215.
- [18] 陈芬, 吴亚茹, 朱皓, 等. 氧化锆生物陶瓷的立体光固化制备及其力学与生物性能[J]. 硅酸盐学报, 2021, 49(9): 1837-1845.
- [19] 梅子彧, 鲁雨晴, 楼雨欣, 等. 数字光处理打印牙科氧化锆的微观结构和机械性能研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2021, 39(5): 576-581.
- [20] MITTERAMSKOGLER G, GMEINER R, FELZMANN R, et al. Light curing strategies for lithography-based additive manufacturing of customized ceramics[J]. Addit Manuf, 2014, 1/2/3/4: 110-118.
- [21] OSMAN RB, VAN DER VEEN AJ, HUIBERTS D, et al. 3D-printing zirconia implants; a dream or a reality? An *in-vitro* study evaluating the dimensional accuracy, surface topography and mechanical properties of printed zirconia implant and discs[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2017, 75: 521-528.
- [22] 赵祯, 代康, 高勃. 3D 打印陶瓷技术在口腔医学领域的研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2021, 14(6): 739-744.
- [23] SCHWEIGER J, BOMZE D, SCHWENTENWEIN M. 3D printing of zirconia – what is the future?[J]. Curr Oral Health Rep, 2019, 6(4): 339-343.
- [24] LI K, ZHANG FY, WANG DZ, et al. Silkworm-inspired electrohydrodynamic jet 3D printing of composite scaffold with ordered cell scale fibers for bone tissue engineering[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 172: 124-132.
- [25] HENCH LL, SPLINTER RJ, ALLEN WC, et al. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials[J]. J Biomed Mater Res, 1971, 5(6): 117-141.
- [26] 李晓雪, 樊世锋, 侯晓薇. 3D 打印生物陶瓷材料在口腔修复领域的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(4): 39-45.
- [27] RAMESH N, MORATTI SC, DIAS GJ. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: a review of current trends[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2018, 106(5): 2046-2057.
- [28] 张航, 许宋锋, 熊胤泽, 等. 多孔 β -TCP 生物陶瓷 DLP 打印工艺研究[J]. 机械工程学报, 2019, 55(15): 81-87.
- [29] 张笑妍, 杨君洁, 李雯昊. 基于浆料的陶瓷增材制造技术制备多孔陶瓷研究进展[J]. 硅酸盐学报, 2021, 49(9): 1810-1827.
- [30] KIM JW, LEE JB, KOH YH, et al. Digital light processing of freeze-cast ceramic layers for macroporous calcium phosphate scaffolds with tailored microporous frameworks[J]. Materials, 2019, 12(18): 2893.
- [31] LEE JB, MAENG WY, KOH YH, et al. Novel additive manufacturing of photocurable ceramic slurry containing freezing vehicle as porogen for hierarchical porous structure[J]. Ceram Int, 2019, 45(17): 21321-21327.
- [32] 化帅斌, 朱皓, 吴甲民, 等. 点阵结构羟基磷灰石支架的数字光处理制备及性能[J]. 硅酸盐学报, 2021, 49(4): 608-617.
- [33] 陈清华. 基于光固化 3D 打印的颅骨植入物制备及其生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [34] PODCÓRSKI R, WOJASIŃSKI M, TREPKOWSKA-MEJER E, et al. A simple and fast method for screening production of polymer-ceramic filaments for bone implant printing using commercial fused deposition modelling 3D printers[J]. Biomater Adv, 2023, 146: 213317.
- [35] 崔东林. 3D 打印负载柚皮苷的骨组织工程支架的制备与成骨性能研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023: 1-38.
- [36] BAGWAN JK, AHUJA BB. Understanding and investigating rheological properties of HA/ β -TCP bio-ceramic composite ink for extrusion-based additive manufacturing process to fabricate bone scaffold[J]. Mater Today Proc, 2023, 72: 911-917.

(张咏 编辑)