第 38 卷 第 12 期
2025 年 12 月

高 分 子 通 报
POLYMER BULLETIN

Vol. 38, No. 12
December, 2025

·综述·

3D 打印水凝胶支架构建血管化组织/器官研究进展

卜昊霖 柴牧原* 施雪涛*

(华南理工大学 国家人体组织功能重建工程技术研究中心，广州 510006)

摘要：3D打印水凝胶支架凭借其结构可控性强、生物相容性优异的特点，已成为构建血管化组织/器官的重要方法。目前，借助数字光处理、挤出式打印等技术，已实现分级血管网络的精准构建，并在心脏、肝脏等器官特异性模型方面取得了突破性进展，如可缝合血管支架、仿生肝血窦芯片等。然而，当前相关类器官构建仍面临一些瓶颈问题，如大尺寸组织(厚度>500 μm)缺氧、生物墨水标准化不足等。未来，需要依托人工智能(AI)优化打印路径，融合微流控技术构建可灌流模型，以推动血管化组织的临床转化。

关键词：水凝胶；3D打印；生物制造；血管化组织；类器官

Research Progress on Constructing Vascularized Tissues/Organs *via* 3D-Printed Hydrogel Scaffoldss

BU Hao-lin, CHAI Mu-yuan*, SHI Xue-tao*

(*National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China*)

Abstract: 3D-printed hydrogel scaffolds have become important tools for constructing vascularized tissues/organs owing to their high structural controllability and excellent biocompatibility. Currently, technologies such as digital light processing and extrusion-based printing have enabled the precise construction of hierarchical vascular networks, achieving breakthroughs in organ-specific models, such as the heart and liver, including suturable vascular scaffolds and bionic hepatic sinusoid chips. However, the current construction of relevant organoids still faces bottlenecks, such as hypoxia in large tissues (thickness > 500 μm) and insufficient standardization of bioinks. In this future, it will be necessary to rely on AI to optimize printing paths and integrate microfluidic technology to construct perfusable models, thereby promoting the clinical translation of vascularized tissues.

Keywords: Hydrogel; 3D printing; Biomanufacturing; Vascularized tissues; Organoid

引用：卜昊霖, 柴牧原, 施雪涛. 3D打印水凝胶支架构建血管化组织/器官研究进展. 高分子通报, **2025**, 38(12), 1776–1788.

Citation: Bu, H. L.; Chai, M. Y.; Shi, X. T. Research progress on constructing vascularized tissues/organs *via* 3D-printed hydrogel scaffoldss. *Polym. Bull.* (in Chinese), **2025**, 38(12), 1776–1788.

组织工程与再生医学的核心目标在于修复或替代因疾病、创伤而丧失功能的组织与器官。其关键在于，构建的组织工程化构建体必须能够与宿主的血管系统快速、有效地整合，从而为内部的细胞提供持续的氧气、营养供应并清除代谢废物。然而，人体组织的固有血管化过程极为缓慢，对于厚度超过500 μm的构建体，若完全依赖宿主血管的长度，构建体中心区域极易因缺氧和营养

高分子水凝胶专题；2025-08-20 收稿，2025-09-30 录用，2025-11-12 网络出版
基金项目：国家自然科学基金(基金号 52525211)
* 通信联系人：柴牧原，E-mail: chaimuyuan@scut.edu.cn；施雪涛，E-mail: shxt@scut.edu.cn
doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2025.25.236

匮乏而发生细胞坏死，形成“坏死核心”，严重制约了大尺寸、功能性组织工程支架或类器官的临床应用。为克服这一根本性挑战，研究者们探索了多种策略。早期方法主要依赖于在组织工程构建体中负载促血管生成因子，以期诱导宿主血管向内生长。然而，实践表明，单纯的生化信号引导难以形成稳定、高效且具有完整功能的血管网络，其效果往往短暂且不可控。因此，预先构建具有可灌流通道的工程化血管网络，成为支持大型组织长期存活与功能发挥的更具前景的策略。这种方法通过在构建体中预先形成可灌流的血管通道，为宿主血管的快速吻合与功能整合提供物理基础，从而显著加速血管化进程并提高组织工程产品的临床适用性。

传统的组织工程制造技术，如静电纺丝、脱细胞基质支架和薄片堆叠等，在构建复杂、分级的三维血管网络方面存在显著局限，往往难以实现结构的精确控制与可调性。近年来，3D打印技术的兴起为解决这一难题带来了革命性的机遇。该技术能够以数字化、自动化的方式，将生物相容性材料(生物墨水)精确地逐层堆积，从而制造出具有预设复杂几何形态的三维支架。一个理想的工程化血管不仅要具备仿生的几何形态，更需拥有与天然血管相匹配的力学强度，以承受穿刺、缝合和血流冲击，并具备抗血栓形成和促内皮化的表面特性，以确保长期通畅性。其中，水凝胶材料因其与天然细胞外基质(ECM)在含水量、柔软度和生物相容性等方面的优异相似性，已成为3D打印血管化组织最核心的生物墨水选择。通过3D打印，研究者不仅能精确复现天然血管网络的分级结构(从主干血管到微血管)，还能在打印过程中共载内皮细胞、周细胞及器官特异性细胞，为构建具有生物活性的、可灌流的血管化组织提供了前所未有的可能性。

血管网络是维持器官功能的“生命线”，在不同器官中发挥着独特而关键的生理作用。在心脏中，冠状动脉系统为心肌细胞提供持续的氧气和营养供应，确保心脏的规律性收缩与舒张；在肝脏中，门静脉和肝动脉共同构建的血管网络不仅负责输送营养物质，还承担着物质代谢、解毒及胆汁生成等核心功能；在肾脏中，独特的两级毛细血管网络(肾小球毛细血管网和管周毛细血管网)构成了高效的滤过与重吸收系统，维持体内水、电解质和酸碱平衡。在肺组织中，肺循环血管在肺泡周围形成密集的毛细血管网，实现静脉血与动脉血的高效气体交换，为全身提供氧气，同时体循环血管保障肺组织自身的代谢需求；而在阴茎海绵体中，血管系统通过精密的血流调控实现勃起功能，动脉系统负责输送氧气和营养物质，静脉系统则通过静脉阻塞效应维持充血状态，这是实现正常性功能的关键生理过程。因此，实现器官特异性功能的血管网络，是成功构建可移植人工器官的根本前提。本综述将聚焦于近10年来3D打印水凝胶支架在构建血管化组织领域的关键进展。我们将系统阐述高精度成型技术如何实现复杂血管结构的精准制造，探讨复杂仿生血管网络的设计理念，并重点评述这些技术在心脏、肝脏、肺、肾及海绵体等组织/器官特异性血管化模型构建中的前沿应用。最后，将剖析当前面临的挑战，并展望未来多模态技术融合、原位血管化策略及智能化设计等发展方向，旨在为推动血管化组织/器官的临床转化提供全面的理论参考与技术蓝图。

1　3D打印血管技术新进展

1.1　3D打印血管化水凝胶支架的关键技术

血管化组织构建对3D打印技术提出了高精度、高生物相容性和结构复杂性的要求。当前，多种3D打印技术已被应用于水凝胶支架的制备，每种技术在分辨率、打印效率和材料适用性方面各有特点，如表1所示。本节将系统梳理主要3D打印技术及其在血管化水凝胶支架构建中的应用进展，重点阐述技术原理与材料特性的协同关系。

表1　主流3D打印技术在血管化水凝胶支架构建中的性能对比

Table 1　Performance comparison of mainstream 3D printing technologies in the construction of vascularized hydrogel scaffolds

技术类型	分辨率	打印效率	血管网络复杂度
光固化成型	高(10~500 nm)	高	高
挤出式打印	中(50~300 μm)	低	中
牺牲式打印	中–高(20~200 μm)	中	高

1.1.1　光固化3D打印技术

光固化成型技术凭借光引发交联反应实现水凝胶的快速成型，在血管网络构建领域展现出高分辨率与高打印效率的双重优势。其中，数字光处理(DLP)技术通过数字微镜阵列投射光图案，

使光敏树脂整层同步固化，大幅提升了打印速度。近年来，研究者将毛细作用辅助粒子组装与双光子聚合直接激光打印(2PP)进行创新性融合，成功突破亚微米级结构制造瓶颈。Kesteren等利用2PP制备微结构模板引导胶体自组装，开发出兼具热响应与磁驱动功能的微机械系统，实现了约500 nm精度的血管网络模拟[1]。在材料体系方面，以甲基丙烯酰化的明胶(GelMA)和透明质酸(HAMA)为代表的光敏水凝胶墨水是当前研究主流，但其打印精度仍需进一步优化。

技术突破不仅体现在精度提升，还进一步延伸至生物相容性解决方案。2019年，Grigoryan等在*Science*报道的立体光刻组织工程技术，采用食品级食用色素替代传统有毒吸光剂，通过底部投影实现连续二维切片的光交联，将复杂软水凝胶支架的构建时间压缩至数分钟(分辨率10~50 μm)[2]。这种从下而上的并行化工艺特别适用于肺组织等具有双重血管系统的器官模型构建，通过调控食用色素浓度与曝光参数，可在GelMA、海藻酸钠等水凝胶中实现区域化、差异化交联，为器官特异性血管网络的精准复现建立技术范式。当前，光固化技术正沿着精度极限突破与生物安全性提升的双轨并进，持续推动组织工程向临床应用转化。

1.1.2 挤出式3D打印技术

挤出式3D打印凭借设备普及度高、材料适用范围广的优势，已成为组织工程领域应用最广泛的技术。该技术通过机械或气动压力驱动生物墨水挤出，实现水凝胶材料的逐层沉积成型，为多种天然与合成水凝胶体系提供了可行的构建路径。传统挤出工艺虽能通过精确控制针头运动与挤出速率实现基础结构成型，但在构建悬空结构和复杂血管网络时，面临支撑不足的挑战。为突破这一瓶颈，研究者开发出多项创新策略：Attala等采用多同轴挤出技术成功实现多细胞包埋，构建出具有分级结构的血管通道[3]；Liang等则通过水凝胶与纳米粘土的复合设计，创造出可扩展、直径可调且具备优异缝合性能的血管支架，其表面微管结构显著促进了内皮细胞的增殖与黏附[4]。在材料方面，海藻酸钠、明胶等天然水凝胶与聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)等合成材料构成核心体系，通过钙离子交联、光固化等物理化学手段实现快速定型[5]。

针对软性材料打印中的结构塌陷难题，Hinton等于2015年开创了悬浮水凝胶自由形式可逆包埋(FRESH)，该技术是一种通过pH调控实现高浓度天然胶原蛋白无化学修饰打印的悬浮支撑技术，为解决这一难题提供了革命性解决方案[6]。该技术将生物墨水由挤入明胶微粒构成的热可逆支撑浴中，利用支撑浴的临时力学支持确保精细结构的完整，待打印完成后通过37 ℃温控即可无损释放结构。2019年，Leed等推出的FRESH 2.0技术进一步拓展了应用范围边界，通过精准调控缓冲体系的pH值驱动胶原蛋白自组装，成功实现未经化学修饰的高浓度胶原蛋白(12~24 mg/mL)打印，构建出直径20~200 μm的微细胶原纤维网络[7]。这种基于天然细胞外基质的工艺特别适用于心脏等高机械强度需求的血管化组织构建，为复杂器官模型的仿生制造开辟了新途径。

1.1.3 牺牲式打印技术

牺牲式打印技术通过先打印牺牲性材料形成血管通道模板，再去除牺牲材料留下空腔，是构建复杂血管网络的有效策略。Kolesky等开发了基于聚环氧乙烷等可去除墨水的牺牲式生物打印技术，成功构建了异质血管化构建体[8]。该技术有效解决了基于碳水化合物的牺牲性生物打印中出现的渗透失衡挑战，实现了多级血管网络的精准构建。当技术焦点转向超高细胞密度组织的构建时，Skylar-Scott团队开发的牺牲书写(SWIFT，在高密度活细胞基质中嵌入温敏牺牲墨水以构建可灌流血管网络的生物制造方法)技术展现出独特价值(图1)[9]。该方法创新性地将数十万诱导多能干细胞衍生的器官构建块离心压缩为高密度活细胞基质(>10^8 cells/mL)，再通过嵌入式打印在基质内图案化温敏牺牲墨水，最终经低温溶解形成可灌流血管网络。相较于传统工艺，SWIFT技术突破了细胞密度与组织成熟度的双重限制，其采用的纤维蛋白、胶原蛋白等细胞培养基质既维持了微环境生物活性，又支撑起肝脏、心脏等实体器官的血管化结构。当前，挤出式打印正沿着材料创新、工艺优化与细胞密度提升的三重维度协同发展，持续推动血管化组织工程向临床转化迈进。

在材料选择方面，牺牲式打印常用的牺牲材料包括Pluronic F-127、聚环氧乙烷(PEO)等温敏材料，以及糖类物质如蔗糖、海藻糖等。这些材料在低温下保持固态，便于打印，而在室温或生理温度下迅速溶解或熔胶化，形成清晰的血管通

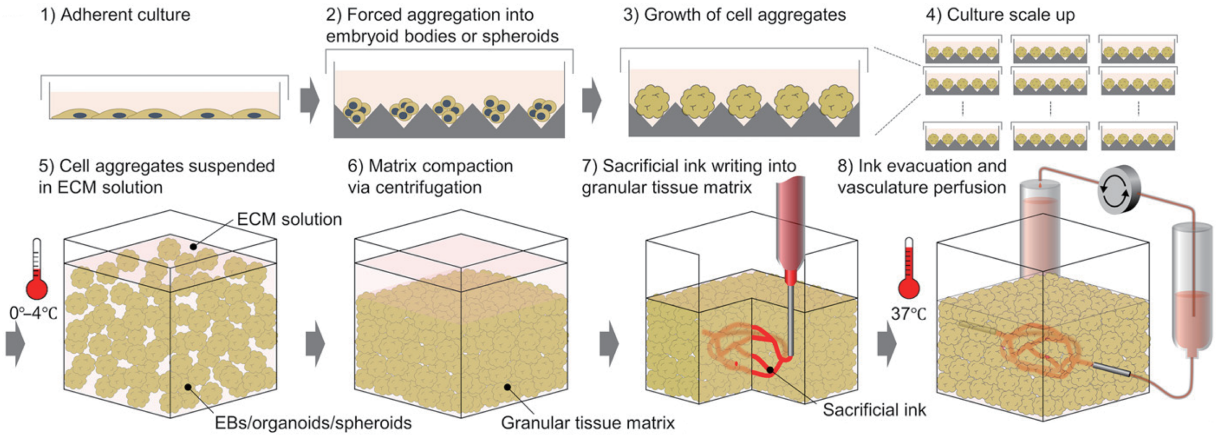


图 1　功能组织牺牲书写(SWIFT)技术整体流程的分步示意图[9] (2025 American Association for the Advancement of Science 版权许可)

Figure 1　Step-by-step schematic diagram of the SWIFT process (Reprinted with permission from Ref. [9]; Copyright 2025 American Association for the Advancement of Science)

道。主体水凝胶材料则根据目标器官需求选择，如GelMA用于心脏组织、Dexox-Gel用于肝脏组织等。

3D打印技术的不断发展与创新，为血管化水凝胶支架的精准构建提供了多样化解决方案。未来，随着打印精度的提高、材料体系的优化以及多技术的融合，3D打印将在血管化组织工程领域发挥更加重要的作用，为器官再生与疾病模型构建提供强有力的技术支撑。

1.2　用于3D打印血管结构的高强度水凝胶

基于3D打印水凝胶构建的仿生血管虽能有效模拟天然血管结构并实现近生理功能，但高交联密度与快速光反应动力学常导致交联网络不完善，使材料呈现显著脆性特征。这种力学缺陷不仅阻碍临床缝合操作，更在血液直接接触时引发结构失稳与功能退化，严重制约长期应用价值。针对此瓶颈，2024年，Ye等开发了聚乙烯醇基大分子前体油墨PVAGMA，通过高保真DLP 3D打印技术构建精密血管结构，继而采用碱处理诱导纳米晶域形成，成功实现机械性能的精准调控[10]。该工艺制备的AP-PVA水凝胶血管兼具突破性优势：其规则分子链结构经结晶工艺优化后，展现出卓越的机械强度、抗缝合能力及抗肿胀特性；表面功能化修饰的RGD-明胶涂层则显著提升内皮化潜能，赋予材料优异的抗血栓形成性与血液相容性。尤为关键的是，该体系首次在单一材料平台中同步实现纳米级结构精度、临床级缝合耐受性及长期血管通畅性，彻底突破传统水凝胶血管的力学-生物相容性矛盾。目前，该技术已成功构建多分支血管嫁接体及小尺寸血管网络等复杂结构，所制备的仿生带瓣静脉移植物在瓣膜形态与血流动力学功能上均达到天然静脉标准，为深静脉功能损伤患者提供了可定制化替代方案。

然而，尽管高强度水凝胶在血管结构打印中展现出良好前景，其临床转化仍受限于生物墨水标准化的严重不足。当前生物墨水普遍存在成分定义模糊、天然来源材料批次间性能波动大、缺乏统一的流变学、力学及降解行为评价标准等问题，且尚未建立覆盖原材料、制备工艺到终产品的一致性质量控制体系。这种标准化缺失不仅导致不同研究间结果难以重复与比较，也阻碍了监管审批与规模化生产。为突破这一瓶颈，亟需构建以细胞功能响应为核心的生物墨水评价体系，推动国际协作制定涵盖材料特性、打印适配性与生物安全性的标准规范，并发展可溯源的原材料筛选与工艺控制策略。唯有夯实材料层面的标准化基础，方能为3D打印血管化组织的临床转化提供可靠支撑。

1.3　复杂血管网络仿生结构设计

复杂仿生血管网络的精确构建是实现功能性血管化组织的关键挑战。天然组织中的血管网络呈现高度有序的分形结构，其拓扑特征对营养物质运输、代谢废物清除及信号分子传递具有决定性影响。传统3D打印技术虽能构建基础血管结构，但在模拟天然血管网络的复杂几何形态、空间分布及功能特性方面仍存在显著局限。为突破

这一瓶颈，研究者们正致力于开发新型仿生设计策略，以实现更接近生理状态的血管化组织构建。

近年来，基于分形几何学的血管网络设计展现出独特优势。希尔伯特曲线是由德国数学家希尔伯特提出的、具有自相似分形结构的经典空间填充曲线，能通过特定迭代方式实现一维区间到二维平面的连续映射，可在不重叠的情况下“填满”二维空间。2024年，Wang等将希尔伯特曲线函数应用于微血管网络设计，成功解决了厚组织模型中营养分布不均的难题(如图2所示)[11]。该研究系统比较了不同阶数希尔伯特曲线微血管网络的性能，发现2阶希尔伯特结构在有限空间内实现了较优的营养物质分布效率。通过葡萄糖扩散模拟实验，证实嵌入2阶希尔伯特血管网络的立方体模型显著减少了细胞死亡区域，其扩散渗透率(5.87×10^{-6} cm/s)与天然内皮单层(10^{-6}~10^{-5} cm/s)相当，有效模拟了体内血管的物质交换特性。值得注意的是，该血管结构仅占模型总体积的4.7%，却能将营养物质均匀输送到95%以上的组织区域，为大体积组织工程提供了理想解决方案。

当前，复杂仿生血管网络设计正朝着多尺度、多功能方向发展。研究者们开始整合计算建模、人工智能与先进打印技术，实现血管网络的个性化设计与优化。例如，基于深度学习的血管拓扑优化算法能根据组织代谢需求自动生成最优血管路径，而微流控辅助打印技术则实现了血管网络的动态调控与功能验证。这些创新不仅提升了血管化组织的生理相关性，也为药物筛选、疾病建模及器官替代治疗提供了更可靠的平台。未来，随着仿生设计策略的不断完善，3D打印技术有望构建出真正具有器官特异性和功能完备性的血管化组织，推动组织工程向临床应用迈出关键一步。

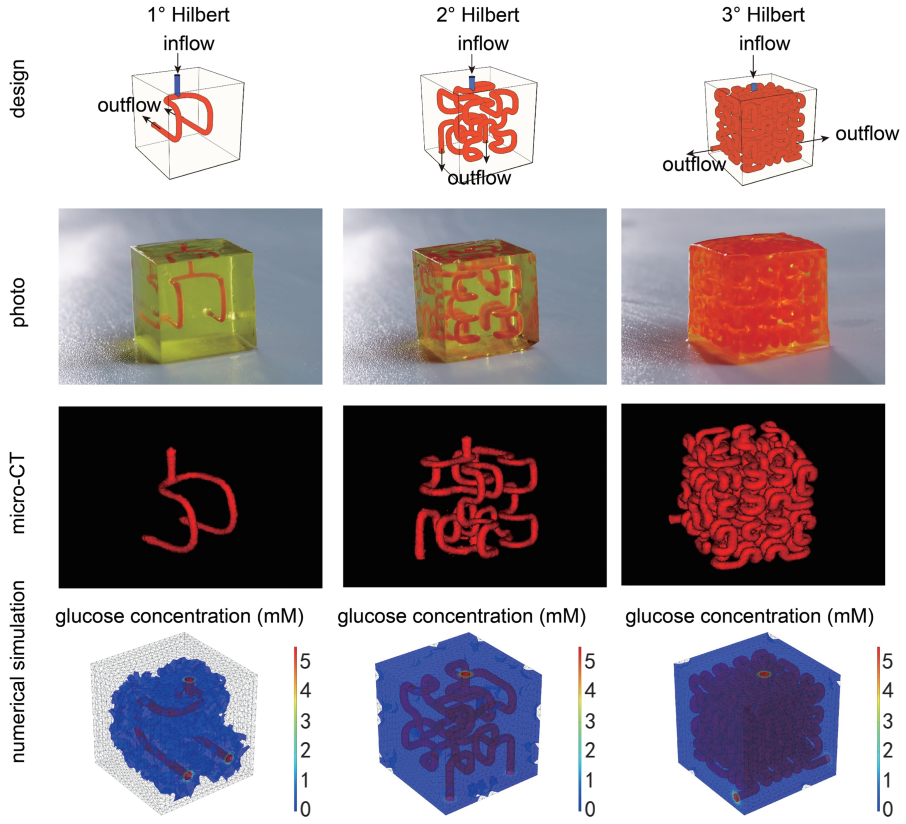


图 2 嵌入 1~3 阶希尔伯特结构微血管网络的模型设计与构建：含模型设计示意图、3D 打印模型、显微计算机断层扫描重建及模型内葡萄糖营养传输数值模拟[11] (2024 Oxford University Press and Chinese Society for Biomaterials 版权许可)

Figure 2 Design and construction of a microvascular network model embedded with 1st to 3rd order hilbert structures: including model design schematic, 3D-printed model, microcomputed tomography (MicroCT) reconstruction, and numerical simulation of glucose nutrient transport in the model (Reprinted with permission from Ref. [11]; Copyright 2024 Oxford University Press and Chinese Society for Biomaterials)

2　器官特异性血管化组织构建研究进展

血管网络在不同器官中呈现出高度特异性的结构与功能特征。心脏依赖冠状动脉系统提供持续的氧气和营养，确保心肌细胞的规律性收缩；肝脏则依靠门静脉与肝动脉构成的双重血供系统完成代谢、解毒等核心功能；肾脏凭借独特的两级毛细血管网络实现高效的滤过与重吸收；肺组织通过肺循环与体循环的双重血管系统完成气体交换与自身营养供应；而海绵体组织则依靠精密的血流调控机制实现勃起功能。这些器官特异性的血管结构不仅在解剖形态上各具特点，其血流动力学特性、内皮细胞表型及与实质细胞的相互作用也存在显著差异。水凝胶材料因其与天然细胞外基质相似的高含水量、柔软度和优异生物相容性，已成为构建器官特异性血管网络的关键材料。不同器官对水凝胶材料提出了差异化要求：心脏血管化需要兼具高强度与弹性的水凝胶以承受周期性机械应力；肝脏血管化则要求材料精确模拟肝血窦微环境，支持肝细胞代谢功能；肺组织血管化需材料具备优异的气体交换性能；肾脏血管化需同时模拟肾小球高压过滤与管周低压力重吸收的双重要求；而海绵体组织血管化则需要材料兼具结构稳定性与动态顺应性，以支持周期性充血—排血过程。

本节将系统阐述水凝胶材料在心脏、肝脏、肺、肾及海绵体等关键器官血管化组织构建中的最新研究进展，探讨各器官特异性血管网络的材料设计策略与功能实现，为未来多功能器官的临床转化提供理论基础与技术参考。

2.1　心脏组织

2.1.1　心脏血管系统与3D打印挑战

心脏作为循环系统的核心动力源，其功能实现高度依赖于复杂的血管网络系统。心脏血管包括动脉、毛细血管和静脉，共同构成精密的血液输送网络，确保氧气和营养物质输送到全身各处。心脏由4个腔室(左心房、左心室、右心房、右心室)组成，通过规律的收缩与舒张推动血液流动。全身回流的静脉血经上、下腔静脉进入右心房，再流入右心室；右心室将血液泵入肺循环进行氧合，随后通过肺静脉返回左心房，最终由左心室将富含氧气的动脉血输送到全身。心脏关联八条主要血管，包括主动脉、肺动脉、上腔静脉、下腔静脉、肺静脉、心静脉以及左右冠状动脉，这些血管协同工作，确保血液单向高效流动，为人体提供持续动力。

心脏组织工程面临的核心挑战在于如何构建具有电–机械耦合功能的血管化结构。传统方法难以精确模拟心脏特有的血管网络和力学环境，而3D打印技术凭借其结构可控性，为构建功能性心脏组织提供了新途径。2017年，Mirdamadi等开发的FRESH技术通过在热可逆明胶微粒支撑浴中挤压软生物材料，有效减轻重力影响，实现了精细无支撑结构的自由打印[12]。该技术通过扩展大容量挤出能力，可打印多达60 mL的生物材料，分辨率达100 μm，成功构建了具有精细内部结构的大型心脏解剖模型。这些模型不仅模拟了心脏组织的力学特性，还具有足够的耐用性进行处理、缝合和灌流，为全尺寸心脏打印奠定了基础。

2.1.2　基于水凝胶材料构建功能性心脏组织的创新策略

近年来，研究者开发了多种创新策略以构建功能性血管化心脏组织。2020年，Lee等展示了重组人原弹性蛋白(MeTro)与GelMA复合的生物墨水，用于血管化心脏构建体的3D打印[13]。这种生物墨水通过可见光交联，为细胞提供类似原生环境，增强打印结构的弹性和机械稳定性。打印出的构建体呈现出内皮屏障功能及心肌细胞的自发搏动，这些是心脏组织在体内的关键功能。植入大鼠皮下后，打印构建体引发的炎症反应极小，并显示出良好的生物降解性，证明了MeTro/GelMA生物墨水在打印功能性心脏组织方面的潜力[13]。

2023年，清华大学Fang等开发了可逆墨水模板中顺序打印(SPIRIT)技术，通过几个独立打印阶段复制心脏腔室等天然组织的外部几何形状[14]。该技术首先在可逆悬浮介质中打印生物墨水，生成复杂外部几何形状；其次将牺牲墨水打印到未交联结构中，形成自由形式血管网络；最后进行原位交联及去除悬浮介质和牺牲墨水。使用负载人诱导多能干细胞 (hiPSCs) 的微凝胶双相生物墨水，研究者成功打印出具有可灌流自由形式血管网络的心室模型，其可穿透性提高了氧气运输效率，显著提升细胞活力。这一技术突破了传统嵌入式3D打印的局限，为复杂心脏组织工程提供了新思路。

电刺激作为促进血管化的有效策略之一，在工程化组织领域展现出巨大应用潜力。2023年，Lu等针对这一方向开展研究，证实可通过电刺激调控工程化心脏组织内内皮细胞的伸长与连接行为[15]。该研究采用GelMA/纤维蛋白复合水凝胶，对人诱导多能干细胞衍生心肌细胞与人脐静脉内皮细胞(HUVECs)进行包裹培养，并施加2~5 Hz的增强型电刺激。结果显示，电刺激不仅显著促进了工程化心脏组织中HUVECs的伸长、迁移及相互连接，还上调了血管生成相关基因的表达水平，同时促进了心肌细胞与HUVECs间信号因子的分泌；上述效应共同作用，最终显著提升了工程化心脏组织的收缩功能。该研究发现为血管化工程化心脏组织的构建及其临床移植转化提供了关键技术支撑。

2.1.3 器官特异性结构的精准构建

心脏瓣膜和冠状动脉等特定结构的精准构建是心脏组织工程的重要方向。2019年，Coulter等提出了基于3D打印的患者定制仿生心脏瓣膜制造工艺[16]。该工艺通过非侵入性CT或MRI对主动脉解剖结构进行3D成像，创建虚拟心脏瓣膜置换系统，并使用喷墨式和挤出式直接墨水书写技术对完整假体进行增材制造。完整的假体通过依次沉积在复制心脏瓣膜和主动脉根部形状的心轴上制造而成：首先喷涂硅树脂溶液形成3个柔软瓣叶，然后通过直接墨水书写沉积单体墨水，在瓣叶上创建刚性硅树脂条纹和较厚的瓣叶间三角形。该技术制造的模型能有效重现心动周期的收缩和舒张状态，为制造接近生物对应物复杂多尺度结构的生物医学植入物提供了独特平台。2024年，Sokmen等将深度学习与3D打印相结合，开发了准确分割和打印冠状动脉复杂血管模式的方法[17]。研究采用含迁移学习的nnU-Net深度学习算法，精准分割医学图像中的冠状动脉树，Dice重叠分数达0.86。随后，使用海藻酸盐+葡甘露聚糖水凝胶，将3D模型中的分叉区域打印到普朗尼克F-127支撑浴中，成功制造出高精度的分叉冠状动脉结构。这一方法实现了患者特异性复杂血管结构的个性化3D打印，为冠心病的诊断和治疗提供了新工具。上述创新策略共同推动了血管化心脏组织工程的发展，为心脏疾病治疗和器官替代提供了新的可能性。随着材料科学、生物技术和人工智能的进一步融合，3D打印功能性心脏组织将朝着更精准、更高效的方向发展，最终实现临床转化的目标。

2.2 肝脏组织

肝脏作为人体最大的实质性器官，其复杂的生理功能高度依赖于精密的血管网络系统。肝脏血管系统呈现独特的跨尺度特征：宏观层面由门静脉(提供75%的入肝血液，携带来自肠道的营养物质)和肝动脉(提供25%的富氧血液)构成主干网络；微观层面则由肝血窦组成的微血管网络负责实质细胞与血液间的物质交换。这种特殊的双血供系统使肝脏每分钟血流量可达全身血量的30%，为肝细胞执行糖原储存、蛋白质合成、药物代谢和解毒等关键功能提供了必要的物质基础。值得注意的是，肝血窦内皮细胞具有独特的窗孔结构和基底膜缺失特征，使其成为连接血液与肝细胞的高效物质交换界面，这对维持肝脏代谢功能至关重要。

3D打印技术为构建具有功能性血管网络的肝脏组织提供了创新解决方案。与心脏等组织不同，肝脏血管化构建的核心挑战在于如何同时满足物质交换效率与细胞微环境维持的双重需求。肝细胞不仅需要充足的氧气和营养供应，还依赖于特定的生物化学信号和细胞–细胞相互作用来维持其代谢功能。

2022年，Carpentier等开发了氧化葡聚糖–明胶(Dexox-Gel)和降冰片烯修饰的葡聚糖-硫醇化明胶(DexNB-GelSH)水凝胶，并通过间接3D打印技术制备了物理化学性质与天然肝组织高度匹配的支架。研究结果表明，DexNB-GelSH在2D和3D层面上表现出的物理化学性质与天然肝组织最为接近，同时在HepG2细胞实验中展现出良好的生物相容性和功能保留能力，为肝组织工程提供了理想的支架材料[18]。2023年，Maji等进一步提出了一种单步同轴生物打印技术，成功构建了可灌流的肝血窦模型[19]。该技术通过同时打印芯片平台和血管化结构，实现了肝血窦的仿生构建，其扩散渗透率(5.87×10^{-6} cm/s)与天然内皮单层相当，显著提高了大体积组织模型的活力和功能。在药物毒性评估中，这种血管化肝组织模型表现出比传统2D培养系统更高的药物敏感性，能够更准确地预测人体药物反应。

肝脏血管化组织工程面临的特殊挑战在于其细胞类型的复杂性和功能多样性。肝脏不仅包含

执行代谢功能的肝细胞，还包括库普弗细胞、肝星状细胞和胆管上皮细胞等多种细胞类型，这些细胞在空间上形成特定的微环境，共同维持肝脏的生理功能。2022 年，Yang 等通过 3D 生物打印 HepaRG 细胞构建了肝类器官，该模型在体外分化 7 天后获得了多种肝脏功能，移植到肝损伤小鼠模型后进一步成熟，不仅形成了功能性血管系统，还显著提高了治疗小鼠的存活率(图 3)[20]，这一研究表明，血管化是维持肝脏组织长期功能的关键因素。然而，目前的 3D 打印技术虽能构建基本的血管网络，但对肝脏复杂微环境的精确模拟仍显不足。特别是肝血窦的特殊结构，包括内皮细胞的窗孔特征、缺乏完整基底膜以及肝细胞与血窦的特殊排列方式在体外难以完全复制。

肝脏组织工程中肝细胞的选择也面临挑战，目前应用于肝脏组织生物打印的肝细胞主要包括原代人肝细胞(PHHs)、肝细胞癌细胞系(如 HepG2、Huh7、HepaRG)以及干细胞衍生的肝细胞[21]。PHHs 虽然与体内人类肝细胞最为相似，但增殖能力和寿命有限；而 HepaRG 等细胞系虽具有双能性和较高的酶表达水平，但需要特定条件诱导且具有癌性表型。理想的肝细胞来源应兼具良好的增殖能力、稳定的代谢功能和低免疫原性，这仍是当前研究的重要方向[20]。

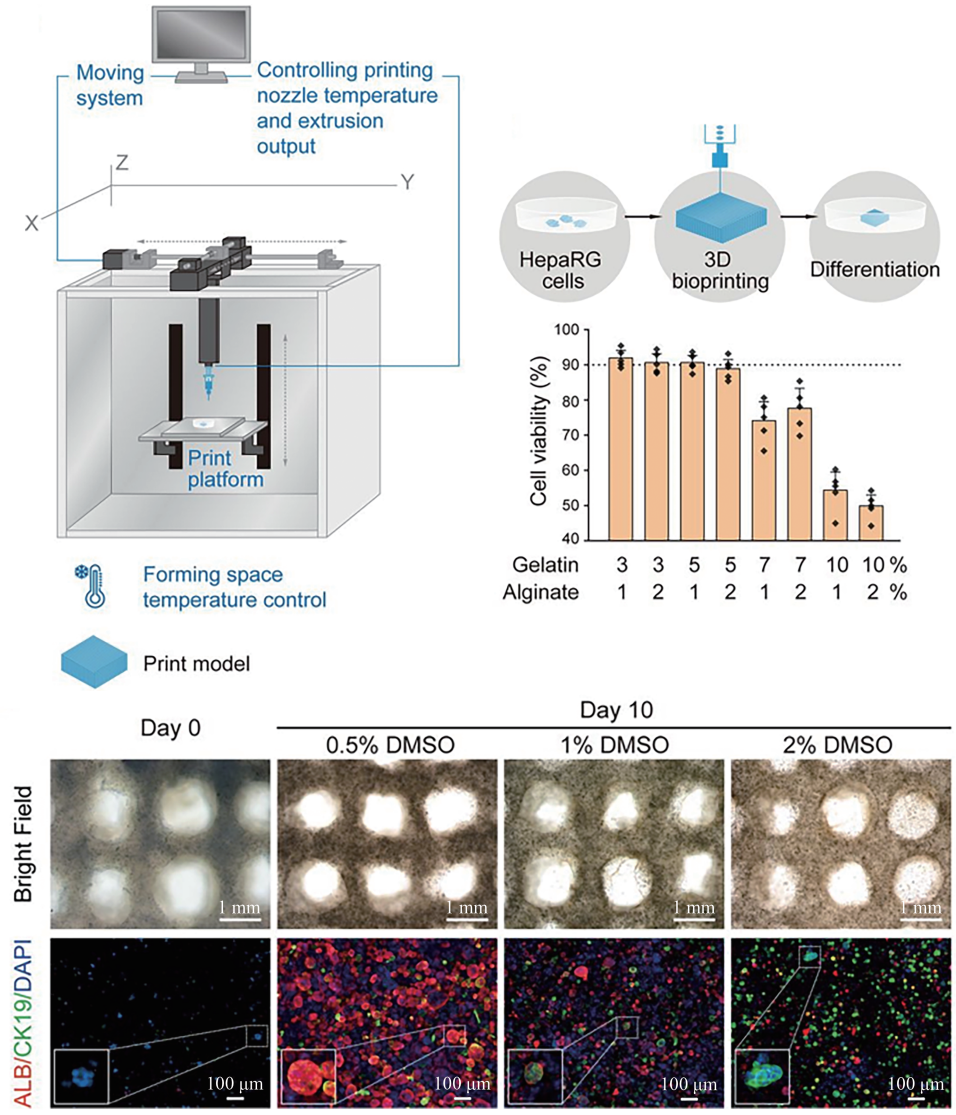


图 3　基于 HepaRG/水凝胶 3D 打印制备肝类器官[20] (2021 BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology 版权许可)

Figure 3　Preparation of liver organoids based on HepaRG/hydrogel 3D printing (Reprinted with permission from Ref. [20]; Copyright 2021 BMJ Publishing Group Ltd & British Society of Gastroenterology)

未来肝脏血管化组织构建应着重于3个方向：首先，开发更精确模拟肝血窦微环境的打印策略，如通过多材料打印技术构建具有区域特异性生物活性的血管网络；其次，整合微流控技术实现对肝脏双重血供系统的动态模拟，为肝细胞提供更接近体内的血流动力学环境；最后，结合人工智能算法优化血管拓扑结构，使打印的血管网络能够根据肝细胞的空间分布和代谢需求进行自适应调整。随着这些技术的突破，血管化肝脏组织模型有望在药物毒性评估、肝病机制研究以及最终的肝脏替代治疗中发挥关键作用，为解决器官移植短缺问题提供新思路。这种基于血管化组织工程的策略，不仅适用于肝脏，也为其他具有复杂代谢功能的器官再生提供了重要参考。

2.3 肺组织

肺组织拥有独特的双重血管系统结构，由肺循环和体循环共同构成。肺循环系统以肺动脉为主干，起始于右心室，与支气管伴行进入肺部后反复分支，最终在肺泡周围形成密集的毛细血管网，实现气体交换功能。值得注意的是，肺动脉作为全身唯一输送静脉血的动脉，将缺氧血液输送至肺泡进行氧合，随后通过肺静脉将富含氧气的动脉血输送回左心房。与此同时，体循环系统通过支气管动脉(发源自胸主动脉)为肺组织自身提供营养支持，维持支气管壁、血管壁及胸膜等结构的正常生理功能。这种双重血管网络的精密配合使肺组织能够高效完成气体交换这一核心功能——肺泡毛细血管网实现静脉血与动脉血的转换，为全身提供氧气；而支气管血管系统则确保肺组织自身的代谢需求得到满足，维持其正常生理活动。

在3D打印血管化肺组织研究中，2019年，Grigoryan等在*Science*发表的突破性工作具有里程碑意义[2]。如图4所示，他们创新性地开发了基于立体光刻技术的3D打印策略，利用食品级色素作为生物相容性光吸收剂，成功实现了复杂血管网络的高精度构建(分辨率10~50 μm)。该技术通过从下方发射光的投影仪显示连续二维切片，使光交联过程高度并行化，显著提高了打印效率，可在数分钟内构建具有复杂内部结构的软水凝胶支架。所构建的仿生肺结构不仅具有优异的机械强度和生物相容性，还能模拟肺部的呼吸运动，并在灌流实验中证实了红细胞通过该结构进行有效气体交换的能力。更为重要的是，体内实验证明该3D打印的血管化肺组织能够在小鼠体内稳定存活，为后续肺组织工程研究提供了重要技术平台。这一进展不仅解决了传统生物制造中遮光剂毒性问题，还为构建功能完备的血管化肺组织模型开辟了新途径，对肺疾病研究、药物筛选及

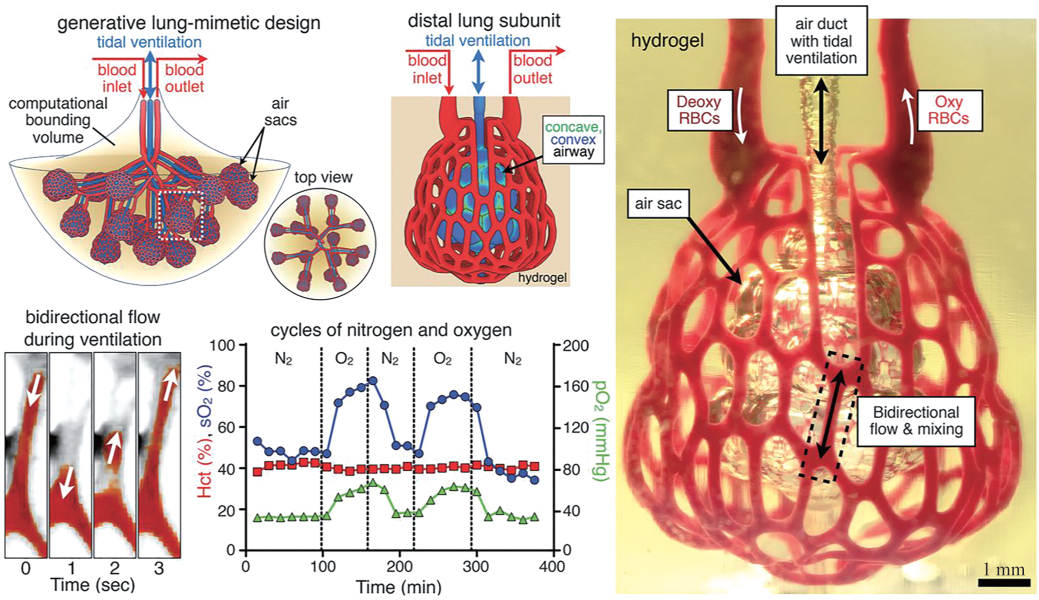


图 4 具有血管化肺泡模型拓扑结构的水凝胶模型及模拟呼吸作用中氧气交换效果[2] (2019 American Association for the Advancement of Science 版权许可)

Figure 4 Hydrogel model with the topology of a vascularized alveolar model and the simulation of oxygen exchange effect during respiration (Reprinted with permission from Ref. [2]; Copyright 2019 American Association for the Advancement of Science)

未来肺组织再生医学具有重要价值。

2.4　肾脏组织

肾脏作为人体排泄与内分泌器官，其功能高度依赖精密的血管网络。与多数器官不同，肾脏具有独特的两级毛细血管结构：肾小球毛细血管网负责血液初始过滤，管周毛细血管网参与重吸收。该结构支撑肾脏高效完成过滤、重吸收与分泌功能，维持体内水、电解质及酸碱平衡。肾脏血液供应丰富，静息状态下肾血流量约占心输出量的20%，凸显血管系统在肾脏生理功能中的核心地位；其中，肾小球毛细血管的高压、高灌流特性是其高效过滤的结构基础，而入球与出球小动脉的直径差异(入球小动脉更粗)则维持这一特殊血流动力学环境。

3D打印技术为构建具有功能性的血管化肾脏组织提供了新途径。2020年，Singh等开发了基于肾脏细胞外基质与海藻酸钠的混合生物墨水，通过同轴3D细胞打印技术成功构建了微流体空心管结构，实现了肾小管上皮细胞与内皮细胞的共培养[22]。这种血管化肾近端小管模型不仅保留了预先设计的管状结构，还表现出良好的成熟功能标志物表达，为药物筛选和疾病模型研究提供了新平台。更重要的是，该研究证实了打印结构在肾包膜下移植后能够长期存活并展示治疗潜力，为肾脏再生医学开辟了新方向。

肾脏血管化组织工程面临的主要挑战在于如何精确模拟其独特的两级毛细血管结构及其血流动力学特性。相较于其他器官，肾脏需要同时构建具有不同功能的血管网络：肾小球毛细血管网需要高压高通透性以实现高效过滤，而管周毛细血管网则需要优化的低压力环境以支持重吸收功能。当前研究多集中于构建单一类型的血管结构，难以完全复现肾脏的生理复杂性。未来研究应着重于开发能够同时模拟2种血管微环境的3D打印策略，如通过多材料打印技术构建具有不同力学特性和生物活性的区域化血管网络。此外，将微流控技术与3D打印相结合，可实现对肾脏血流动力学的精确模拟，为体外疾病模型和药物测试提供更真实的微环境。随着技术的进步，血管化肾脏组织模型有望在慢性肾病研究、药物毒性评估及最终的肾脏替代治疗中发挥关键作用，为解决器官移植短缺问题提供新思路。

2.5　海绵体组织

阴茎海绵体作为高度血管化的特殊组织，其功能实现严重依赖于精密的血管网络系统。海绵体血管系统可分为浅层和深层循环网络，动脉系统负责输送氧气和营养物质，而静脉系统则通过独特的“静脉阻塞效应”维持充血状态，这是实现正常功能的关键生理机制。与常规组织不同，海绵体组织需要在短时间内完成从松弛状态到充血状态的快速转变，这对血管网络的结构完整性和功能响应性提出了更高要求。血管网络不仅需要提供基础营养支持，还需具备精确的血流调控能力，以维持组织的动态功能状态。

近年来，3D打印技术为海绵体组织工程提供了创新解决方案。部分研究者通过开发新型生物墨水体系，成功实现了具有血管化特征的海绵体组织构建。2020年，An等开发了以GelMA、HAMA及干细胞为基础的复合生物墨水，采用3D打印–紫外光交联策略制备水凝胶支架，并通过肝素表面修饰促进血管生成[23]。体内外实验证实，该支架植入后能有效诱导新生血管形成，移植至功能障碍动物模型后，不仅恢复了功能，还实现了生育能力的重建。2024年，Chai等进一步创新性地开发了基于扩散诱导相分离3D打印技术的氢键交联水凝胶体系，利用小分子氢键解离剂尿素在水中的快速扩散诱导相分离实现快速固化，显著提高了打印结构的形状保真度[24]。在阴茎长段缺损动物模型中，该支架展现出优异的组织再生能力，植入损伤部位4个月后，实验动物的组织形态和功能指标接近正常水平。这些研究成果不仅为海绵体组织工程提供了创新解决方案，也为其他血管化动态组织的修复与再生开辟了新途径。

海绵体组织血管化构建面临的主要挑战在于如何同时满足结构稳定性和功能动态性的双重需求。一方面，支架需要具备足够的力学强度以维持组织形态；另一方面，又必须保持适当的弹性和顺应性，以支持组织的周期性充血—排血过程。此外，血管网络的设计需精确模拟天然结构，既要保证基础灌流，又要实现快速的血流调控。当前研究多集中于单一功能的实现，而对血管网络动态调控机制的模拟仍显不足。2025年，Wang等报道了一种包含海绵体血管窦结构特征的仿生海绵体组织模型，通过仿生静脉阻塞机制，可以在

体外仿生阴茎充血勃起状态，并在体内原位植入后实现组织修复与血管再生[25]。所报道的3D打印墨水由丙烯酸、明胶、PEGDA、苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰亚膦酸锂和酒石黄组成，形成的水凝胶具备适宜的拉伸强度与弹性模量，可满足目标组织在生理状态下的力学需求。在动物实验中，将接种内皮细胞的3D打印组织植入海绵体缺损的兔和猪的相应部位后，电刺激神经可恢复正常的生理功能；植入后数周内，勃起功能亦得到重建，动物由此恢复了自然繁殖能力。这些结果充分表明，所生成的仿生海绵体模型在修复组织缺损及推进器官移植领域具有显著的临床应用潜力。

3 当前挑战与未来发展方向

尽管3D打印水凝胶支架在血管化组织构建领域已经取得了令人瞩目的进展，但从实验室研究迈向临床应用的道路仍然充满挑战。在材料层面，水凝胶的力学性能与生物学功能之间的平衡是目前的核心难题。理想的生物墨水需要在维持足够结构强度的同时，提供适宜的微环境促进细胞生长与组织再生。高强度水凝胶往往牺牲了生物活性与降解匹配性，而具有优异生物相容性的水凝胶则难以支撑复杂三维结构的长期稳定性。此外，水凝胶材料在体内的免疫反应、长期生物相容性以及生物活性分子的可控释放等问题仍未得到充分解决，这些都直接影响着工程化组织的长期功能维持与整合效果。

在技术实现层面，大尺寸组织构建中的血管灌流效率问题尤为突出。当组织厚度超过细胞有效扩散距离(约500 μm)时，即使构建了血管网络，其灌流效率仍难以满足中心区域细胞的代谢需求，导致缺氧坏死。同时，3D打印过程中的物理化学环境变化对细胞活力产生显著影响，特别是在高精度打印过程中，细胞需承受剪切力、光热效应等多重压力，使得复杂结构中的细胞存活率难以达到理想水平。此外，血管网络的拓扑结构设计、分支连接以及与宿主血管系统的功能性整合等方面仍存在技术瓶颈，限制了工程化组织的功能成熟度。

在材料创新方面，开发兼具高强度与良好生物活性的新型水凝胶体系，以及可模拟天然细胞外基质动态特性的智能响应材料，将成为未来研究的重要方向。通过分子设计与宏/微观结构调控，实现水凝胶力学性能、降解行为与生物功能的精确调控，将有助于解决当前材料层面的核心挑战。

展望未来，多模态技术的深度融合将为突破现有瓶颈提供新思路。将3D打印与微流控技术、生物反应器等平台有机结合，构建具有动态灌流功能的血管化组织模型，可以更真实地模拟体内微环境，促进组织功能成熟[26]。通过设计具有时空可控特性的智能水凝胶材料，实现生长因子的精准递送与微环境的动态调控，有望在体外构建出结构与功能更为完善的血管网络。原位血管化策略的发展将为体内组织修复开辟新途径，可注射型水凝胶材料与局部生长因子递送系统的结合，能够引导宿主血管向损伤部位定向生长，实现组织的自然血管化[27]。同时，人工智能与大数据技术的引入将推动血管网络设计与打印工艺的智能化，通过分析大量生物医学数据，优化血管拓扑结构与打印路径，实现个性化血管网络与器官功能的精准匹配。

从实验室研究迈向临床应用需跨越多个关键节点。首先，需在体外及动物模型中系统验证血管化组织的安全性与有效性，包括血管通畅性、组织整合能力及长期生物相容性；其次，建立符合GMP规范的规模化生产工艺，确保产品批次间性能一致；再次，满足FDA、EMA或NMPA等监管机构对生物制造产品的申报要求，如完整的CMC资料、非临床研究数据及临床试验方案；最终通过I~III期临床试验，逐步验证其安全性和治疗效果。该转化路径通常需5~10年，且高度依赖材料、工程、临床与监管等多学科的早期协同。唯有构建清晰的转化路线图，方能加速3D打印血管化组织从“实验室原型”走向“临床产品”。随着这些挑战的逐步克服与创新技术的持续涌现，3D打印水凝胶支架构建血管化组织/器官的技术将不断成熟，为解决器官移植短缺、推动再生医学发展提供强有力的支撑，最终实现组织工程与再生医学的临床转化愿景。

参考文献

1 van Kesteren, S.; Shen, X. T.; Aldeghi, M.; Isa, L. Printing on particles: combining two-photon nanolithography and capillary assembly to fabricate multimaterial microstructures. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(11), 2207101.

2 Grigoryan, B.; Paulsen, S. J.; Corbett, D. C.; Sazer, D.

W.; Fortin, C. L.; Zaita, A. J.; Greenfield, P. T.; Calafat, N. J.; Gounley, J. P.; Ta, A. H.; Johansson, F.; Randles, A.; Rosenkrantz, J. E.; Louis-Rosenberg, J. D.; Galie, P. A.; Stevens, K. R.; Miller, J. S. Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels. *Science*, **2019**, 364(6439), 458–464.

3 Attalla, R.; Puersten, E.; Jain, N.; Selvaganapathy, P. R. 3D bioprinting of heterogeneous bi- and tri-layered hollow channels within gel scaffolds using scalable multi-axial microfluidic extrusion nozzle. *Biofabrication*, **2019**, 11(1), 015012.

4 Liang, Q. F.; Gao, F.; Zeng, Z. W.; Yang, J. R.; Wu, M. M.; Gao, C. J.; Cheng, D. L.; Pan, H. B.; Liu, W. G.; Ruan, C. S. Coaxial scale-up printing of diameter-tunable biohybrid hydrogel microtubes with high strength, perfusability, and endothelialization. *Adv. Funct. Mater.*, **2020**, 30(43), 2001485.

5 Joshi, A.; Choudhury, S.; Gugulothu, S. B.; Visweswariah, S. S.; Chatterjee, K. Strategies to promote vascularization in 3D printed tissue scaffolds: trends and challenges. *Biomacromolecules*, **2022**, 23(7), 2730–2751.

6 Hinton, T. J.; Jallerat, Q.; Palchesko, R. N.; Park, J. H.; Grodzicki, M. S.; Shue, H. J.; Ramadan, M. H.; Hudson, A. R.; Feinberg, A. W. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. *Sci. Adv.*, **2015**, 1(9), e1500758.

7 Lee, A.; Hudson, A. R.; Shiwarski, D. J.; Tashman, J. W.; Hinton, T. J.; Yerneni, S.; Bliley, J. M.; Campbell, P. G.; Feinberg, A. W. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*, **2019**, 365(6452), 482–487.

8 Kolesky, D. B.; Truby, R. L.; Gladman, A. S.; Busbee, T. A.; Homan, K. A.; Lewis, J. A. 3D bioprinting of vascularized, heterogeneous cell-laden tissue constructs. *Adv. Mater.*, **2014**, 26(19), 3124–3130.

9 Skylar-Scott, M. A.; Uzel, S. G. M.; Nam, L. L.; Ahrens, J. H.; Truby, R. L.; Damaraju, S.; Lewis, J. A. Biomanufacturing of organ-specific tissues with high cellular density and embedded vascular channels. *Sci. Adv.*, **2019**, 5(9), eaaw2459.

10 Ye, T.; Chai, M. Y.; Wang, Z. X.; Shao, T. R.; Liu, J.; Shi, X. T. 3D-printed hydrogels with engineered nanocrystalline domains as functional vascular constructs. *ACS Nano*, **2024**, 18(37), 25765–25777.

11 Wang, Z. X.; Liu, X. M.; Shi, X. T.; Wang, Y. J. Microvascular network based on the Hilbert curve for nutrient transport in thick tissue. *Regen. Biomater.*, **2024**, 11, rbae094.

12 Mirdamadi, E.; Tashman, J. W.; Shiwarski, D. J.; Palchesko, R. N.; Feinberg, A. W. Fresh 3D bioprinting a full-size model of the human heart. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2020**, 6(11), 6453–6459.

13 Lee, S.; Sani, E. S.; Spencer, A. R.; Guan, Y.; Weiss, A. S.; Annabi, N. Human-recombinant-elastin-based bioinks for 3D bioprinting of vascularized soft tissues. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(45), 2003915.

14 Fang, Y. C.; Guo, Y. H.; Wu, B. Y.; Liu, Z. B.; Ye, M.; Xu, Y. Y.; Ji, M. K.; Chen, L.; Lu, B. C.; Nie, K. J.; Wang, Z. X.; Luo, J. B.; Zhang, T.; Sun, W.; Xiong, Z. Expanding embedded 3D bioprinting capability for engineering complex organs with freeform vascular networks. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(22), 2205082.

15 Lu, B. C.; Ye, M.; Xia, J. J.; Zhang, Z. R.; Xiong, Z.; Zhang, T. Electrical stimulation promotes the vascularization and functionalization of an engineered biomimetic human cardiac tissue. *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, 12(19), 2300607.

16 Coulter, F. B.; Schaffner, M.; Faber, J. A.; Rafsanjani, A.; Smith, R.; Appa, H.; Zilla, P.; Bezuidenhout, D.; Studart, A. R.. Bioinspired heart valve prosthesis made by silicone additive manufacturing. *Matter*, **2019**, 1(1), 266–279.

17 Sokmen, S.; Cakmak, S.; Oksuz, I. 3D printing of an artificial intelligence-generated patient-specific coronary artery segmentation in a support bath. *Biomed. Mater.*, **2024**, 19, 035038.

18 Carpentier, N.; Van der Meeren, L.; Skirtach, A. G.; Devisscher, L.; Van Vlierberghe, H.; Dubruel, P.; van Vlierberghe, S. Gelatin-based hybrid hydrogel scaffolds: toward physicochemical liver mimicry. *Biomacromolecules*, **2023**, 24(10), 4333–4347.

19 Maji, S.; Lee, M.; Lee, J.; Lee, J.; Lee, H. Development of lumen-based perfusable 3D liver *in vitro* model using single-step bioprinting with composite bioinks. *Mater. Today Bio*, **2023**, 21, 100723.

20 Yang, H. Y.; Sun, L. J.; Pang, Y.; Hu, D. D.; Xu, H. F.; Mao, S. S.; Peng, W. B.; Wang, Y. N.; Xu, Y. Y.; Zheng, Y. C.; Du, S. D.; Zhao, H. T.; Chi, T. Y.; Lu, X.; Sang, X. T.; Zhong, S. X.; Wang, X.; Zhang, H. B.; Huang, P. Y.; Sun, W.; Mao, Y. L. Three-dimensional bioprinted hepatorganoids prolong survival of mice with liver failure. *Gut*, **2021**, 70(3), 567–574.

21 Sun, L. J.; Wang, Y. H.; Zhang, S. Q.; Yang, H. Y.; Mao, Y. L. 3D bioprinted liver tissue and disease models: current advances and future perspectives. *Biomater. Adv.*, **2023**, 152, 213499.

22 Singh, N. K.; Han, W.; Nam, S. A.; Kim, J. W.; Kim, J. Y.; Kim, Y. K.; Cho, D. W. Three-dimensional cell-printing

of advanced renal tubular tissue analogue. *Biomaterials*, **2020**, 232, 119734.

23 An, G.; Guo, F. X.; Liu, X. M.; Wang, Z. F.; Zhu, Y.; Fan, Y.; Xuan, C. K.; Li, Y.; Wu, H. K.; Shi, X. T.; Mao, C. B. Functional reconstruction of injured corpus cavernosa using 3D-printed hydrogel scaffolds seeded with HIF-1α-expressing stem cells. *Nat. Commun.*, **2020**, 11(1), 2687.

24 Chai, M. Y.; Zhong, W. W.; Yan, S. T.; Ye, T.; Zheng, R.; Yang, Z. L.; Shi, X. T. Diffusion-induced phase separation 3D printed scaffolds for dynamic tissue repair. *BMEMat*, **2024**, 2(3), e12119.

25 Wang, Z. X.; Liu, X. M.; Ye, T.; Zhai, Z. C.; Wu, K.; Kuang, Y. D.; Ostrovidov, S.; Shao, D.; Wang, Y. J.; Leong, K. W.; Shi, X. T. 3D-printed perfused models of the penis for the study of penile physiology and for restoring erectile function in rabbits and pigs. *Nat. Biomed. Eng.*, **2025**, 9(8), 1276–1289.

26 王芳田, 赵亮, 郭广生, 汪夏燕. 基于微流控芯片的体外血管网络模型的研究进展. 化学进展, **2024**, 36(6), 840–850.

27 Shan, B. H.; Wu, F. G. Hydrogel-based growth factor delivery platforms: strategies and recent advances. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(5), 2210707.