

3D 打印生物医用材料研究进展

郭玉雄^{1,4}, 崔可建^{4,5}, 轩 钦^{4,5}, 张 昀⁶, 张路姚^{2,4}, 罗 倪^{3,4}, 王晓龙^{1*}

- (1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000; 2. 中国科学院力学研究所, 北京 100190;
3. 中国科学院福建物质结构研究所, 福州 350002; 4. 中国科学院大学, 北京 100049;
5. 中国科学院化学研究所, 北京 100190; 6. 兰州市口腔医院, 兰州 730000)

摘要:3D 打印(亦称增材制造)技术因其独特的材料成型优势,在组织工程、航空航天、汽车制造、以及电子工业等众多领域显示出巨大的应用潜力。然而,在实际生物医学应用中,3D 打印生物器件和组织器官除了要求具有复杂的结构和优异的生物学性能外,其打印结构的表面性质也需满足某些特定的要求,如 3D 打印组织骨架和器官必须具有生物相容性、抗菌性及细胞粘附性等。因此,将 3D 打印与传统表面修饰技术相结合,在不改变材料三维结构的基础上调控其表面生物化学性质,从而赋予 3D 打印生物骨架器官多功能化,可实现更为广泛的应用。本文以 3D 打印生物骨架及器官的表面修饰为主要内容对就近年来 3D 打印生物医用材料的最新研究进展进行了综述。

关键词:3D 打印; 表面修饰; 组织工程

引言

3D 打印技术亦称增材制造技术(Additive Manufacturing, AM),或快速成型制造技术,自 Hull 在 1984 年首次发明该技术快速制造复杂零件后受到全世界科学家的关注。近几十年来,各种基于不同材料性能和要求的 3D 打印制备技术和打印材料发展迅速^[1]。3D 打印技术由于具有打印精度高、可打印复杂结构以及快速成型等优点被广泛应用在多个领域,如航空航天^[2]、组织工程^[3]、汽车制造^[4]、模具制造^[5]等。

虽然随着 3D 打印技术不断发展以及各种新材料相继出现,但目前的打印材料和技术很大程度上难以满足某些特定领域的苛刻要求。例如,在生物医学领域,由于可用的生物打印材料种类受限,为了使其具有更优异的力学性能和生物化学功能性,研究人员开展了对打印骨架和器官的表面进行功能化修饰的研究。与传统表面修饰方法相结合,目前已报道了适合生物医用领域的细胞支架、组织器官等^[6]。本文首先对 3D 打印技术的类型及材料进行简述,然后重点总结了 3D 打印生物骨架及器官表面功能化修饰生物医用材料的研究进展,主要涉及到表面接枝、等离子体表面处理、纳米粒子以及纳米涂层修饰方法等,最后对未来 3D 打印生物医用材料的结构表面功能化发展方向进行了展望。

1 3D 打印技术概述

3D 打印技术是指基于电脑控制和计算机辅助设计(CAD)或计算机断层扫描技术(CT)模型,运用粉末状金属、塑料或光敏树脂等材料,通过逐层叠加的制造方式来构造物体。自 20 世纪 80 年代以来,发展及应用较为广泛的有光固化成型(SLA)、选择性激光烧结(SLS)、熔融沉积成型(FDM)以及 3D 喷墨打印(3DP)技术等。基于不同的打印技术,材料的种类也有所不同,常用的 3D 打印材料有金属粉末、聚合物、复合材料、光敏树脂以及陶瓷材料^[2~4]。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2017.08.003

收稿:2016-10-30; 修回:2017-04-19;

基金项目:甘肃省自然科学基金(1606RJZA051),兰州市人才创新项目(2015-RC-19);

作者简介:郭玉雄(1991—),男,硕士研究生,现从事 3D 打印高性能材料的研究;

* 通讯联系人:王晓龙,研究员,现从事 3D 打印功能材料、表面工程及柔性电子等方面的研究。E-mail: wangxl@licp.cas.cn.

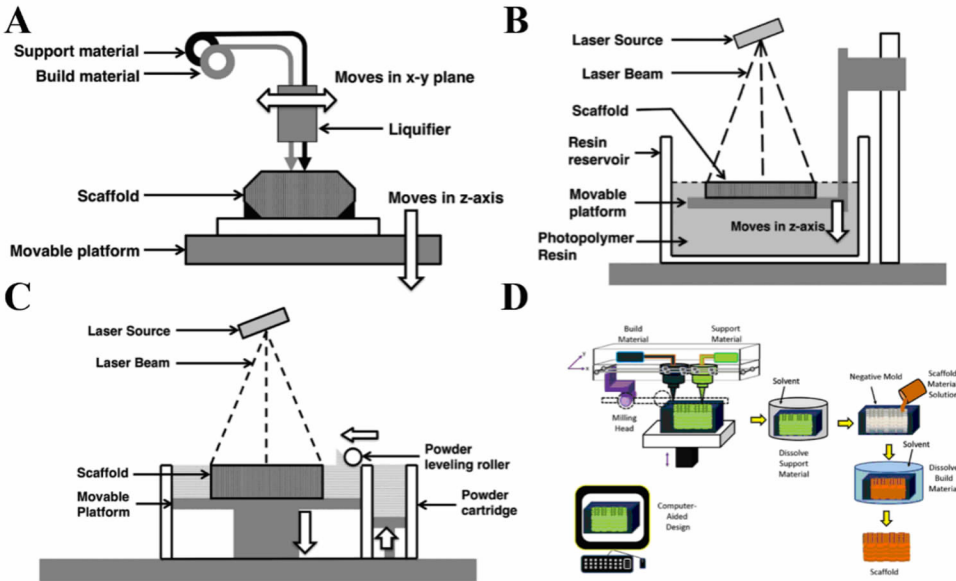


图 1 3D 打印技术原理

A 为熔融沉积成型(FDM);B 为光固化成型打印(SLA);C 为选择性激光烧结(SLS);D 为 3D 喷墨打印(3DP)。

Figure 1 The principles of 3D printing technology

A. Fused deposition (FDM); B. Stereolithography (SLA); C. Selective laser sintering (SLS); D. 3D inkjet printing (3DP).

熔融沉积技术(FDM)^[7]通过加热丝材,挤出熔融的热塑性材料进行层层打印,其原理见图 1 A 所示。对于 FDM 打印技术,在生物医药领域,打印过程中的高温可造成骨架表面失去生物相容性,使得骨表面对细胞的粘附力不够大,并对细胞产生抗性等问题。目前,使用 FDM 技术打印生物材料的研究主要集中在改善骨架表面的性能以增强生物相容性等方面。

立体光刻(SLA)技术^[8]是最早开发和应用的一种成型技术,其优点在于尺寸精确、强度高、成型速度快等特点,其工作机理如图 1B 所示。近年来,SLA 成型技术也被用来打印凝胶骨架、生物细胞支架以及组织器官等。

选择性激光烧结(SLS)技术^[9]同样也可以应用于制备生物骨架,其制备原理如图 1C 所示。SLS 技术的优点主要在于成型速度快、无需支撑材料,但存在成型表面粗糙度较高、精度不高等缺点,增加了后处理工艺。在生物医用材料领域,SLS 技术打印制备的生物骨架具有生物活性差、对细胞具有凋亡性及细胞存活率很低等问题,这也是目前 SLS 技术亟需解决的一大难题。

喷墨三维打印(3DP)技术是二维的喷墨印刷技术的进一步发展,是通过热和压电制动器的挤压作用产生尺寸可控的墨水液滴,然后进行喷涂光固化成型的 3D 打印技术,其原理见图 1D 所示^[10]。该技术具有成本低且成型速度快的特点,在生物医用材料方面主要以生物凝胶打印为主。

从目前的研究和应用来看,以上所述几种 3D 打印技术各有优劣。此外,针对特殊的应用还发展了连续液体表面制造技术(CLIP)、数字处理打印技术(DLP),电子束熔丝沉积成型技术(DMD)以及激光选区融化技术(SLM)等^[11]。在实际的应用中需要结合材料的特性和制品的要求而选择适合的成型技术,表 1 总结了常用几种打印技术的优缺点。

2 3D 打印结构的表面功能化

3D 打印制品结构表面的生物相容性和功能性不足,阻碍了 3D 打印技术和打印材料在生物医学领域的广泛应用。Park 等^[12]结合传统表面修饰技术,利用聚环氧乙烷-聚环氧丙烷(PEO-PPO)嵌段共聚物

表 1 几种 3D 打印技术的优缺点

Table 1 The advantages and disadvantages of 3D printing technology

	优点	缺点
FDM	机械性能良好,打印速度快,无溶剂	高温成型,需要成型平台,打印空间窄小
SLA	高溶解性,表面光滑,成型尺寸精确,成型速度快	费用高,树脂具有毒性,力学强度低
SLS	材料广泛,可打印大尺寸制品,无需支撑,速度快	高温成型,表面粗糙,产品粉尘及价高
3DP	可打印细胞及凝胶结构器件	低力学性能,成型速度慢,尺寸精确性较差
DLP	成型速度快,低收缩性,高溶解性	高价,产品有毒性

对打印支架表面进行修饰,增加了细胞的粘附性和增殖,促进了骨细胞和组织的再生。此方法的开拓使得 3D 打印结构表面功能化在生物领域引起极大的关注。3D 打印技术与传统的表面修饰技术相结合,对打印骨架和进行表面功能化修饰,极大增加和拓宽了 3D 打印技术的应用,尤其在生物医药领域。传统的表面修饰方法和技术见图 2 所示。

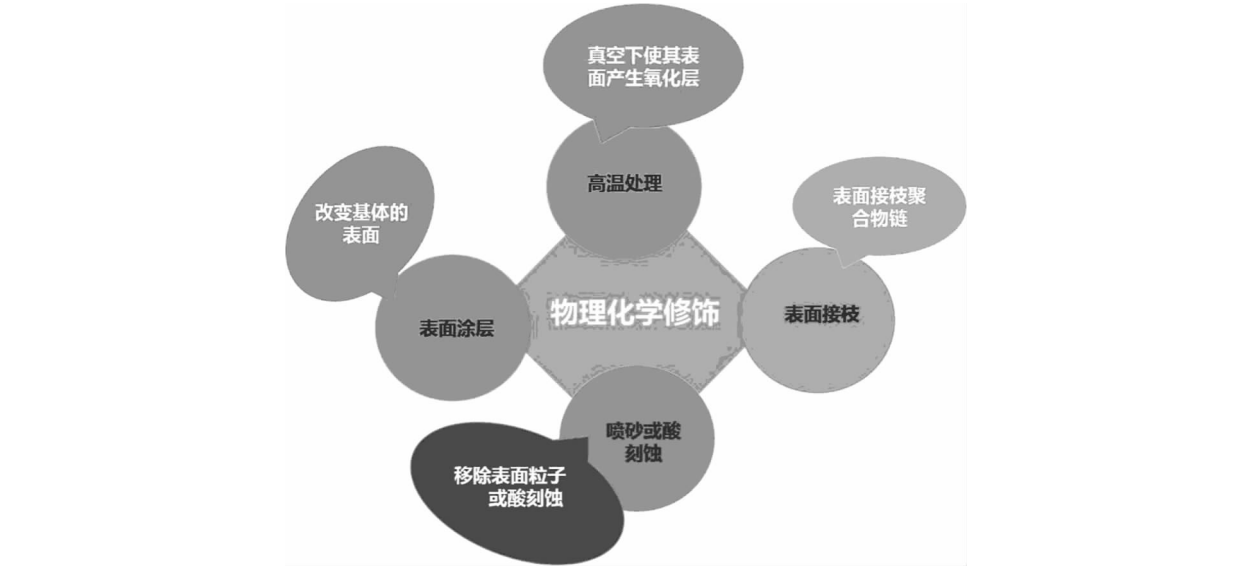


图 2 传统物理化学表面修饰技术与方法^[13]

Figure 2 The surface modification methods of traditional physical chemistry^[13]

2.1 表面接枝修饰

表面接枝是指通过将聚合物链、金属以及纳米粒子接枝到构件表面以改变其特性的方法。该法可赋予生物材料表面新的功能,如亲水性、粘合性、生物相容性和抗雾性能等^[13]。将 3D 打印骨架器官进行表面接枝改性,可使其具有特殊亲水、亲油以及生物功能性。GUO 等^[14]通过原子转移自由基聚合接枝法(ATRP)在 3D 打印结构器件表面接枝了具有抗菌性和生物相容性的聚苯硫尿酸刷(见图 3A),运用一个相比传统表面修饰更为简便的方法对打印器件表面进行生物功能化改性,使其细胞粘附性明显增加,且抗菌性能得到改善。Wang 等^[15]利用 ATRP 法在打印复杂器件表面引入具有疏水特性的聚全氟丙烯酸酯(PFMA)刷(见图 3B),实现了竹篮打水的功能性,有望在水处理、电子、生物医药等领域应用;同时作者在打印结构表面引入了接枝 Cu、Ni 涂层(见图 3C),且涂层致密,厚度均一,并且首次提出 3D 打印结构表面“i3DP”的表面修饰概念。此方法利用 3D 打印技术的层层堆叠原理将引发剂引入到结构体的内部,使已功能化的表面再被破坏后可以进行原位修复的,这也是传统修饰技术没有的,但是引发剂会造成的体内毒性问题,这一缺陷还需解决。在此基础上,Yan 等^[16]制备了由油/水分离网帽和底部容器组成的撇油器,其中具有优异疏水-亲油性的 3D 打印网帽利用过滤作用实现了浮油快速分离并贮存于底部

容器中。Cai 等^[17]以多巴胺为引发剂,在 3D 打印骨架表面接枝胶原蛋白,修饰后的骨架表面具有优异的亲水性和细胞粘附性,接触角达到 50.7°,同时接枝胶原蛋白的打印骨架具有优异的软骨分化和维持软骨细胞健康生长的性能。Lee 等^[18]用多巴胺化学改性打印骨架的表面润湿性以及接枝重组人骨形成蛋白,接枝后的骨架具有优异的细胞活性、细胞增殖以及骨再生活性。

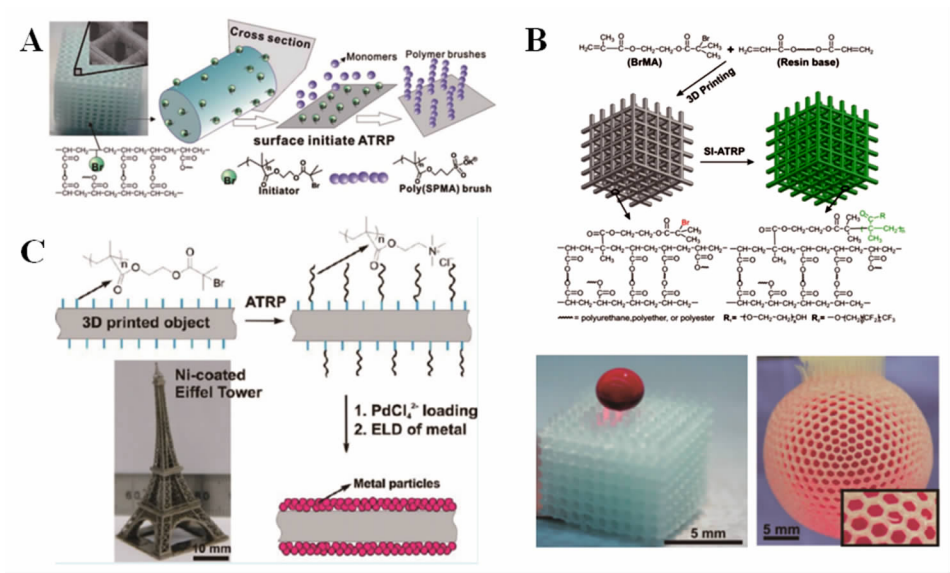


图 3 原子转移自由基聚合(ATRP)修饰 3D 打印结构使其表面功能化机理
A 为表面接枝聚苯硫尿酸(SPMA)^[15]; B 为打印结构表面接枝聚全氟丙烯酸酯(PFMA)^[16];
C 为 Cu、Ni 涂层修饰打印复杂结构表面^[16]。

Figure 3 The surface functionalization mechanism of modified 3D print structure through atom transfer radical polymerization (ATRP)

A. Surface grafted polyphenolic sulfuric acid (SPMA)^[15]; B. Surface of 3D printed structure grafted polyfluoroacrylate^[16]; C. 3D printed complex structural surface modified by Cu, Ni coating^[16].

因此,结合传统的表面修饰方法对打印复杂器件的修饰,可以赋予其新的功能性。“i3DP”方法在一定程度上改善了传统表面接枝聚合物方法的一些问题,如在其表面会出现可逆的物理吸附过程、接枝体的不可持久性以及接枝纳米粒子对表面化学性的影响等。同时,其它表面接枝方法修饰骨架及器官都有助于提高和改善材料的表面生物化学性能,有助于细胞的粘附、抗菌及细胞繁殖再生等性能。

2.2 等离子体处理

等离子体是由部分电离的导电气体组成,主要包括电子、正负离子、基态和游离态原子或分子等活性粒子,使材料表面分子键断裂发生刻蚀、交联、化学改性及聚合反应等,引发气固相间的界面反应,选择性地引入多种活性基团,如羰基、羧基、羟基、氨基以及亚胺基等,改变表面的润湿性、表面电位以及表面微结构,使其具有亲水、亲油、化学活性以及生物活性等功能^[19]。Bergemann 等^[20]将 β-磷酸三钙(TCP)固定在利用 3D 打印的聚乳酸(PLA)骨架内,通过等离子氨化和等离子体聚合技术在骨架表面引入了丙烯胺的氨基官能团(见图 4 中 A 和 B)。结果显示,等离子体处理方法增强了表面生物活性,修饰后的 MG-63 成骨细胞在 TCP/PLA 凝胶骨架表面具有连续的增殖。3D 打印生物支架的细胞粘附和增值一直是生物组织工程的重要挑战,Domingos 等^[21]通过挤出打印制备出微观结构可控的聚己内酯(PCL)生物支架,同时可控的微观结构增强了等离子沉积物的渗透;研究结果显示,低压氨基涂层在不影响支架机械性能的情况下能够有效地增加细胞粘附和增殖。利用 X 射线光电子能谱对支架的不同部分进行分析表明,整个多孔结构中含氮基团分布均匀。体外生物实验证实等离子体沉积物有效地进行 Saos-2 成骨细胞的活性,从而致使 Saos-2 成骨细胞在 PCL 支架上均一定植(见图 4 中 C、D 及 E)。Declercq 等^[22]将乙

烯:氮气为1:3的等离子体修饰打印的 PCL 骨架表面,SEM、XPS 以及接触角测试等分析结果证明了修饰后的骨架表面具有规则的网络渠道、孔隙以及亲水性,并且通过定量和定性分析了 Saos-2 细胞在修饰后表面的粘附和分化,MTT 及体外培养试验结果显示等离子体修饰的 PCL 骨架促进了 Saos-2 细胞的均匀粘附和分化。Roh 等^[23]研究了氧等离子体处理对打印的 PLA 和 PLGA/n-HAp/ β -TCP 支架表面性能的影响,发现处理后的表面亲水性和粗糙度增加,表面生物活性也大大增强(见图 5A、B)。Xue 等^[24]利用等离子体增强原子层沉积技术以及水热处理 3D 打印复杂结构表面,制备出了均匀和有序的功能纳米阵列(见图 5C、D),此过程没有有毒添加剂或有毒物残留,从而满足了高纯度产品制造的要求。另外,作者实现了精确打印人工耳塞并进行了动物实验和人体试验,实验结果显示,这种耳塞具有优异的耐磨性、隔音效果以及抑制病原体的生长,也进一步表明了精确 3D 打印构架结合表面功能化修饰在医疗设备中具有一定的应用发展潜力。

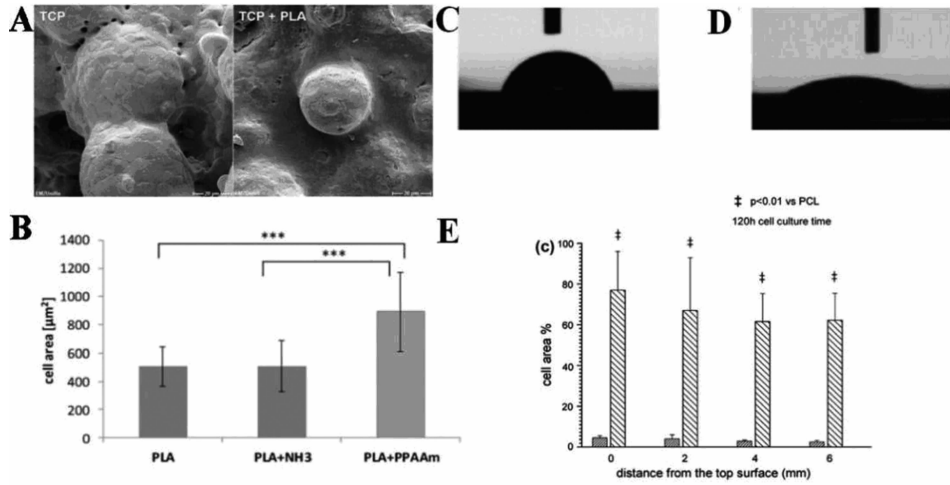


图 4 不同等离子体方法改性 3D 打印生物支架

A 为纯 TCP 骨架的表面 SEM 照(左)以及等立体浸润 PLA 后 SEM 照片;B 为浸润 PLA 后的骨架经过等离子氨化和含有烯丙基的等离子聚合两种方法修饰,30min 后细胞的增值扩展情况^[20];C 为无 PCL 旋涂膜和 D 含有 PCL 旋涂膜修饰后的骨架表面液滴润湿照片;E 为经培养 120h 后细胞的移植性表征^[21]。

Figure 4 3D printing biological scaffolds modified by different plasma methods

(A) The surface SEM images of the pure TCP skeleton (left) and the isotonic infiltration PLA; (B) Cellsvalue-added extension of infiltrated PLA skeleton modified by plasma amination and plasma polymerization with allyl group after 30min^[20]; (C) The droplet wetting images of surface of the printed skeleton (C) no PCL spin coating and (D) containing PCL spin coated film; (E) The transplantation characterization of cell cultured for 120 h^[21].

等离子体表面修饰 3D 打印复杂结构,不仅不改变材料本身的化学特性,而且在改性修饰过程中能够涉及到结构体的全部表面,适用于改善各种 3D 打印复杂结构体的生物活性以及杀菌效果。然而,其缺陷在于改性过程中对表面的处理深度仅限于几百埃,对于磨损性比较大的生物支架,如打印人体关节等,其修饰后的持久耐用性是一大挑战。

2.3 纳米涂层

表面改性涂层是一种有效增加 3D 打印器件功能性以及改善医疗植入物生物相容性和生物功能性的方法。目前已经开发出了多种纳米涂层制备方法可用于对打印器件和结构的表面改性,Ma 等^[25]利用具有生物功能性的氧化石墨烯(GO)涂层修饰 β -磷酸三钙打印的支架表面制备出了 GO-TCP 复合支架(见图 6A、B),修饰后的骨架在 808nm 具有优异的光热效应,光热温度范围根据 GO 的含量、修饰时间以及近红外能量密度可以调控到 40℃~60℃之间,并且光热效应使得骨癌细胞达到 90%死亡率。同时通过移植骨细胞的基因表达促进了骨干细胞的分化能力。Jo 等^[26]利用盐酸多巴胺(pDA)溶液修饰 PCL

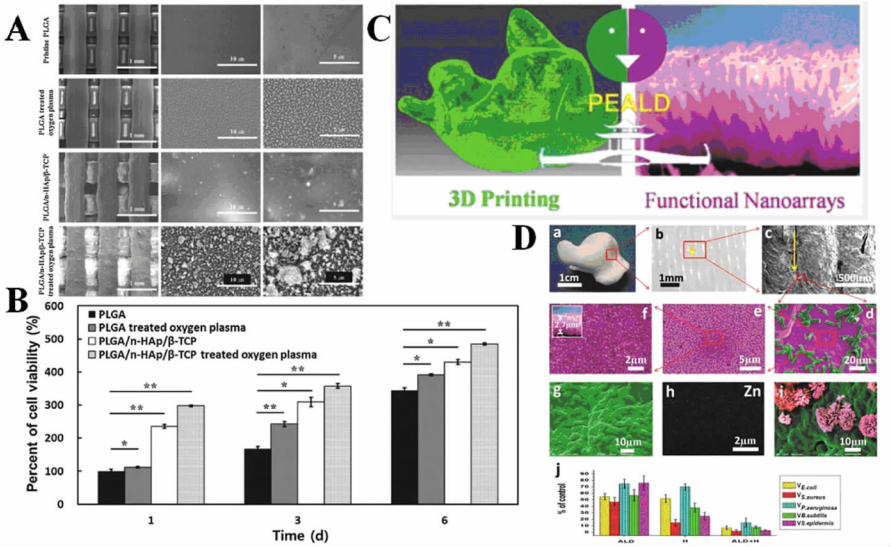


图 5 A、B 为氧等离子体处理 PLA 和 PLGA/n-HAp/β-TCP 支架的表面前后的 SEM 照片和细胞存活能力表征^[23]；C 为 PEALD 处理前后结构表面对照图；D 为 3D 打印耳塞的光学照片和功能纳米阵列的 SEM 照片和相应的抗菌特性^[24]。
Figure 5 The SEM images (A) and cell viability (B) of PLA and PLGA/n-HAp/β-TCP scaffold surfaces modified by oxygen plasma^[23]；(C) The contrast image of structure surface modified by PEALD methods；(D) The optical image, SEM images of functional nanographs of and corresponding antibacterial properties of 3D printed earplugs^[24].

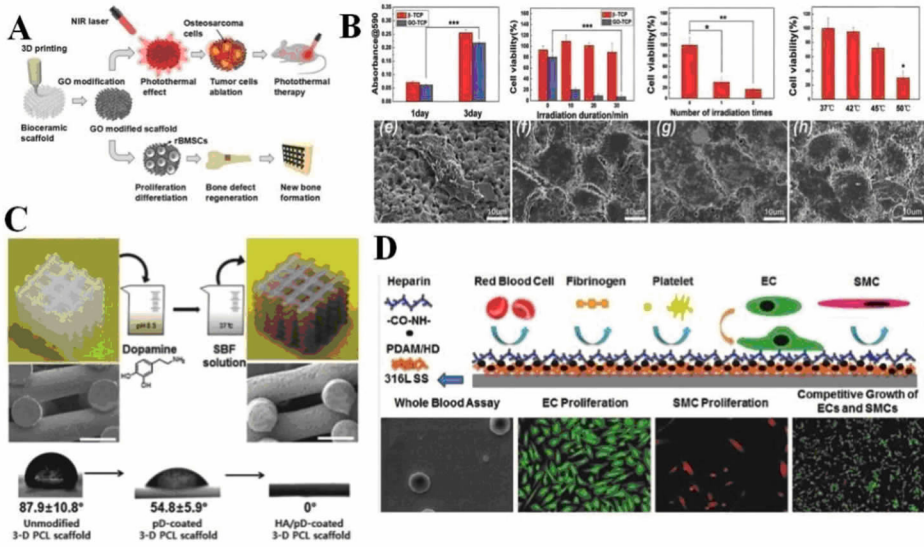


图 6 A、B 为氧化石墨烯涂层修饰 3D 打印支架表面的机理与光热效应表征；C 为多巴胺修饰打印支架表面过程及结果；D 为仿生人造血管用多巴胺/己二胺涂层修饰血管内表面，提高了血液相容性和生物性^[25,26]。
Figure 6 The mechanism (A) and photothermal effect (B) of 3D printed skeleton modified by graphene oxide coating；(C) printing process and results of 3D printed skeleton modified by dopamine；(D) The blood compatibility and biological of bionic artificial blood vessels modified by dopamine/hexamethylenediamine coating were improved^[25,26].

打印支架表面，并在支架表面锚固羟基磷灰石 (HA)，发现经此涂层修饰的支架表面性质由疏水变为亲水，接触角几乎为 0° (如图 6C 所示)，并且细胞在支架的粘附性也得到改善。Zhang 等^[27]将 3D 打印骨架和旋涂表面修饰结合，对骨架表面进行功能化修饰，结果显示 MBG-β-TCP 骨架具有了更高的成骨和骨再生基因表达，并改善了磷灰石的钙化及骨形成效率。Yang 等^[28]利用共价键作用在肝素钠表面制备了

多巴胺/己二胺涂层(HD)(PDAM/HD),通过仿生 3D 打印制造了人造血管,肝素钠的接枝密度达到 $900\text{ng}/\text{cm}^2$,锚固肝素钠后的血管将血栓形成时间延长到 15s、抑制血小板的粘附以及阻止纤维蛋白原被吸收的变性;并且在 PDAM/HD 涂层表面修饰后其血液相容性明显改善,同时也增强了人剂静脉内皮细胞的粘附、增殖、迁移以及 NO 的释放(见图 6D)。此外,Kao 等^[29]利用聚多巴胺涂层修饰 3D 打印 PLA 支架来调控细胞的粘附和释放。为了进一步拓宽其它领域的应用,Wang 等^[30]利用多孔铜-苯三甲酸涂层修饰打印的 ABS 树脂结构框架表面,经多孔的涂层改性后的构件具有优异的吸附作用和去污效果。

就表面涂层修饰 3D 打印复杂结构体而言,其优点在修饰后存在表面空洞以及修饰过程中处在低温环境,对于生物原材料的活性影响较小;并对于不同的打印原材料可以选择不同的涂层修饰方法。然而,其缺点为用于修饰的打印原材料种类受限以及表面生物功能化涂层的制备技术不能有效地大范围应用,同时,通过表面涂层修饰实现打印复杂结构体对于生物表面的活性影响以及细胞的再生扩散程度也是有限的。

2.4 其它生物材料进展

对于其它方面的生物材料方面的研究主要集中在本体的生物活性,如生物水凝胶、聚合物以及生物陶瓷等,并且同时通过表面修饰的方法研究出具有生物特性的高强度材料。Maleksaeedi 等^[31]通过二氧化钛涂层和羟基磷灰石(HA)改性了打印的钛合金支架表面,孔隙率达到 80%,并具有双峰孔径分布;利用水热法在其表面修饰了二氧化钛涂层,从而提高了钛合金支架的生物相容性,解决了钛合金支架的生物惰性。Yi 等^[32]利用化学蒸气渗透热处理方法处理打印的 C/C 复合构件,经处理后的构件密度达到了 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 且弯曲强度为 100MPa,同时 C/C 复杂零件亦具有优异的尺寸稳定性和机械性能。Jungnickel 等^[33]通过马来酰亚胺基团的双光子[2+2]环加成反应构筑亚微米级的化学表面修饰,最佳制备条件能够自下而上的构筑低于 350nm 的水凝胶细胞外基质微结构。鉴于此方法不含有毒性光引发剂,有望在单细胞原位包封、分化细胞信号分子的精密掺入以及极性水凝胶结构修饰等领域得到应用和发展。Holmes 等^[34]结合表面共轭效应,将乙酰化胶原蛋白锚固在打印支架表面上,增加了其生物相容性。Xiu 等^[35]利用混合微弧氧化和热液(MAO-HT)方法处理圆孔的 Ti6Al4V(Ti64)打印支架,经表面修饰后该支架具有了优异的骨形成和体内骨整合能力。

上述所涉及的是近几年研究比较成熟的 3D 打印复杂结构表面修饰功能化的方法,各种方法都有自己的优缺点。例如,表面接枝方法主要针对聚合物的特性,通过化学键的键合而进行修饰,使其具有稳定的功能性和生物特性。但是,传统表面技术应用在 3D 打印复杂结构体上很少,主要是由于适合 3D 打印的原材料种类较为稀少,很多材料都受限於某种化学特性或物理特性。然而,正是由于打印材料的稀少不能完全地满足现有的功能性需求,传统的表面功能化修饰技术或新的适合修饰 3D 复杂结构的表面修饰方法显得尤为重要,二者的结合能够进一步促进 3D 打印技术在制造生物功能化骨架和器官领域的大力发展。

3 结论与展望

3D 打印技术与传统表面修饰技术结合,可弥补打印过程中的缺陷,增加 3D 打印器件和制品的功能,研究和应用新的表面修饰技术,如表面热处理、蒸汽处理以及喷砂刻蚀等,将进一步扩大 3D 打印技术在生物领域的应用。在未来研究中,如何寻找更好、更简单的表面修饰技术,实现 3D 打印复杂构件的表面功能化,将是一重大挑战;同时将 3D 技术与传统表面技术很好地进行融合,实现打印复杂构件的生物功能化,不仅可以体现其在生物领域上的功能性,还可拓宽其功能在化学合成、电子器件以及航天航空等领域的应用。此外,在修饰过程中,功能性、持久性和耐用性也需得到解决,从而使 3D 打印复杂结构的表面功能化在各个领域有更大的突破口和应用,解决材料本身不能满足其功能需求的问题,例如原位修饰具有优异力学性能的合金、聚合物、功能纳米粒子涂层以及复合材料等。另一方面,将传统表面修饰技术

与 3D 打印技术的结合,对于表面性能在时间和修饰深度上的调控,也将是未来 3D 打印复杂结构表面功能化修饰的主要研究方向和挑战。

致谢:感谢中国科学院化学研究所崔可建博士对本文的修改。

参考文献:

- [1] Stansbury J W, Idacavage M J. *Dental Mater*, 2016, 32: 54~64.
- [2] Shirazi S F S, Gharehkhani S, Mehrali M, Yarmand H, Metselaar H S C, Adib Kadri N, Osman N A A. *Sci Technol Adv Mat*, 2016, 16 (3): 033502.
- [3] Williams C, James A, Chae M P, Hunter-Smith D J. *J Foot Ankle Res*, 2015, 8(Suppl 2): O41.
- [4] Kalsoom U, Nesterenko P N, Paull B. *RSC Adv*, 2016, (6): 38140~38147.
- [5] Bhattacharjee N, Urrios A, Kang S, Folch A. *Lab Chip*, 2016, 16 (10): 1720~1742.
- [6] Wang X, Cai X, Guo Q, Zhang T, Kobe B, Yang J. *Chem Commun (Camb)*, 2013, 49(86): 10064~10066.
- [7] Chimento J, Highsmith M, Crane N. *Rapid Prototyping J*, 2011, 17 (5): 387~392.
- [8] Do A V, Khorsand B, Geary S M, Salem A K. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4 (12): 1742~1762.
- [9] Luo Y, Zhai D, Huan Z, Zhu H, Xia L, Chang J, Wu C. *ACS Appl Mater Inter*, 2015, 7 (43): 24377~24383.
- [10] Ambrosi A, Pumera M. *Chem Soc Rev*, 2016, 45 (10): 2740~2755.
- [11] Wu G H, Hsu S H. *J Med Biol Eng*, 2015, 35 (3): 285~292.
- [12] Park A, Ben W, Griffith L G. *J Biomater Sci Polym*, 1998, 9 (2): 89~110.
- [13] John A A, Subramanian A P, Vellayappan M V, Balaji A, Jaganathan S K, Mohandas H, Paramalinggam T, Supriyanto E, Yusof M. *RSC Adv*, 2015, 5 (49): 39232~39244.
- [14] Guo Q, Cai X, Wang X, Yang J. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 6644~6649.
- [15] Wang X, Cai X, Guo Q, Zhang T, Kobe B, Yang J. *Chem Commun (Camb)*, 2013, 49(86): 10064~10066.
- [16] Yan C, Ji Z, Ma S, Wang X, Zhou F. *Adv Mater Inter*, 2016, 3: 1600015.
- [17] Cai Y, Li J, Poh C K, Tan H C, San T E, Hsi Fuh J Y, Sun J, Tay B Y, Wang W. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 5971~5976.
- [18] Lee S J, Lee D, Yoon T R, Kim H K, Jo H H, Park J S, Lee J H, Kim W D, Kwon I K, Park S A. *Macromol Res*, 2016, 24(4): 305~308.
- [19] Hsu S H, Lin C H, Tseng C S. *Biofabrication*, 2012, 4 (1): 015002.
- [20] Bergemann C, Cornelsen M, Quade A, Laube T, Schnabelrauch M, Rebl H, Weissmann V, Seitz H, Nebe B. *Mat Sci Eng C*, 2016, 59: 514~523.
- [21] Domingos M, Intranuovo F, Gloria A, Gristina R, Ambrosio L, Bartolo P J, Favia P. *Acta Biomater*, 2013, 9 (4): 5997~6005.
- [22] Declercq H A, Desmet T, Berneel E E, Dubruel P, Cornelissen M J. *Acta Biomater*, 2013, 9 (8): 7699~708.
- [23] Roh H S, Jung S C, Kook M S, Kim B H. *Appl Surf Sci*, 2016, 388: 321~330.
- [24] Xue C, Shi X, Fang X, Tao H, Zhu H, Yu F, Ding X, Liu M, Fang F, Yang F, Wei Z, Chen T, Wang Z, Wang G, Cheng X, Wei J, Lin Y, Deng K, Wang X, Xin H. *ACS Appl Mater Inter*, 2016, 8(13): 8393~8400.
- [25] Ma H, Jiang C, Zhai D, Luo Y, Chen Y, Lv F, Yi Z, Deng Y, Wang J, Chang J, Wu C. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 1197~1208.
- [26] Jo S, Kang S M, Park S A, Kim W D, Kwak J, Lee H. *Macromol Biosci*, 2013, 13: 1389~1395.
- [27] Zhang Y, Xia L, Zhai D, Shi M, Luo Y, Feng C, Fang B, Yin J, Chang J, Wu C. *Nanoscale*, 2015, 7 (45): 19207~19221.
- [28] Yang Y, Qi P, Wen F, Li X, Xia Q, Maitz, M F, Yang Z, Shen R, Tu Q, Huang N. *ACS Appl Mater Inter*, 2014, 6 (16): 14608~20.
- [29] Kao C T, Lin C C, Chen Y W, Yeh C H, Fang H Y, Shie M Y. *Mater Sci Eng C*, 2015, 56: 165~73.
- [30] Wang Z, Wang J, Li M, Sun K, Liu C J. *Sci Rep-UK*, 2014, 4: 5939.
- [31] Maleksaeedi S, Wang J K, El-Hajje A, Harb L, Guneta V, He Z, Wiria F E, Choong C, Ruys A J. *Procedia Cirp*, 2013, 5: 158~163.
- [32] Yi X, Tan Z J, Yu W J, Li J, Li B J, Huang B Y, Liao J. *Carbon*, 2016, 96, 603~607.
- [33] Jungnickel C, Tsurkan M V, Wogan K, Werner C, Schlierf M. *Adv mater*, 2017, 29(2).
- [34] Holmes B, Zhu W, Li J, Lee J D, Zhang L G. *Tissue Eng, Part A*, 2015, 21 (1/2): 403~415.
- [35] Xiu P, Jia Z, Lv J, Yin C, Cai H, Song C, Leng H, Zheng Y, Liu Z, Cheng Y. *J Mater Sci Technol*, 2017, 33: 179~186.

A Review: Surface Modification of 3D Printing Complex Architectures

GUO Yu-xiong^{1, 4}, CUI Ke-jian^{4, 5}, XUAN Qin^{4, 5}, ZHANG Yun⁶,
ZHANG Lu-yao^{2, 4}, LUO Ni^{3, 4}, WANG Xiao-long^{1*}

(1. *Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2. *Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;*

3. *Fujian Institute of Research on The Structure, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002, China;*

4. *Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;*

5. *Institute of Chemistry Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;*

6. *Lanzhou Stomatology Hospital, Lanzhou 730000, China)*

Abstract: 3D printing, also named as Additive Manufacturing, is attracting increasing attentions from tissue engineering, aerospace engineering, automotive industry and electronics, due to its advantages of free form design and manufacturing. Besides the complex structures and excellent biomedical properties, surface performances of 3D printing skeleton and organs are also crucial for practical applications, for example, biocompatible, antibacterial and cell adhesion properties are necessary to 3D printed tissue scaffolds and organs. Therefore, combining 3D printing technology with traditional surface modifications is significant for expanding 3D printing's applications. Multifunctional 3D printed skeleton and organs can be offered by post surface biochemistry modification of the skeleton and organs with retaining their bulk properties, and a more splendid application can be expected. In this review, we summarized the recent progress in the 3D printing biomedical materials based on the surface modification of 3D printed skeleton and organs.

Key words: 3D printing; Surface modification; Tissue engineering