

3D打印技术在儿科学中的应用进展

何思^{1,2}, 孟琼^{1,2}

1. 广东医科大学 研究生院, 广东 湛江 524002; 2. 广东省第二人民医院 儿科, 广东 广州 510220

[摘要] 儿童在解剖学、生理功能等方面均与成人有较大差异, 且存在随着年龄增长而改变的个性化特征, 发展儿科医疗技术水平不能忽视儿科群体的个性化需求。3D打印技术可以在保证安全有效的前提下满足儿科的个性化需求。本文旨在对3D打印技术在儿科学前模拟、定制个性化医疗器械、再生医学、药物制剂、教学模型等方面的应用进行综述, 以为儿科学运用3D打印技术提供一定的参考。

[关键词] 3D打印技术; 儿科学; 个性化特征; 应用进展

Advances in 3D Printing Technology in Pediatrics

HE Si^{1,2}, MENG Qiong^{1,2}

1. Graduate School, Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524002, China;

2. Department of Pediatrics, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou Guangdong 510220, China

Abstract: Children have great differences with adults in anatomy, physiological functions and other aspects, and there are personalized characteristics that change with age. The development of the level of pediatric medical technology cannot ignore the individualized needs of the pediatric population. 3D printing technology can meet the individualized needs of pediatrics while ensuring safety and effectiveness. This paper aims to review the application of 3D printing technology in pediatrics, including preoperative simulation, customized personalized medical devices, regenerative medicine, pharmaceutical preparations and teaching models, etc, in order to provide certain references for the application of 3D printing technology in pediatrics.

Key words: 3D printing technology; pediatrics; personalization; research progress

[中图分类号] R197.39; R720.5

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2023.07.029

[文章编号] 1674-1633(2023)07-0164-06

引言

尽管过去10年, 医疗器械的发展呈指数级增长, 与此同时, 生命科学领域的公司数量也呈明显增加的趋势, 但该行业一直以成人医疗仪器的开发为主, 在儿科医疗器械的开发较少^[1-2]。但儿童在解剖学、生理功能等方面均经历着动态变化, 具有成长性, 因此与成人存在明显差异^[3]。儿童的这些特性要求医疗设备机械在开发时需要满足儿科的个性化需求, 而3D打印技术在这方面具有独特的优势^[4-5]。3D打印技术是一种利用数字文件制作三维立体物体的过程, 通过这种方法及特定设备可以将不同类型的材料层叠放在一起, 形成一个三维物体。3D打印技术被认为是第四次工业革命, 已广泛应用于临床医学、航空航天、组织工程、生物医药等行业。本文旨在综述3D打印技术在儿科学的应用现状, 包括术前模拟、定制个性化医疗器械、再生医学、药物制剂、教学模型等方面, 以为儿科学运用3D打印技术提供一定的参考。

收稿日期: 2022-12-21

通信作者: 孟琼, 主任医师, 主要研究方向为儿科及新生儿危重症。

通信作者邮箱: mengqiong1969@163.com

1 3D打印技术的原理及应用概述

3D打印技术是利用CT、MRI系统和其他成像技术以及计算机辅助设计软件收集、绘制和数字化结构信息以创建3D打印文件, 然后再应用各种合成材料通过逐层打印的方式来构造实物的一种技术。目前使用最广泛的3D打印技术包括熔融沉积成型、选择性激光烧结、立体光刻和喷墨打印等。基于高度精确的层层构建过程, 3D打印的可视化模型有助于医生更好地理解患者的疾病状况, 从而实现个体化治疗和诊断^[5]。

2 3D打印技术在儿科学中的具体应用

2.1 术前模拟

1990年, Petzold等^[6]采用3D打印技术制作了儿童颅骨解剖的三维模型, 并成功完成了预期手术, 这也是3D打印技术医学应用的首次报道。目前, 3D打印技术在儿童矫形手术的实施和应用越来越广泛^[7], 例如, 通过术前3D打印夹板指导儿童下颌骨折复位可以提高手术的准确性, 且由于夹板是根据儿童的个别牙列进行3D打印, 比传统的牙弓夹板结扎更稳定^[8]。同时, 3D打印技术在各种手术的术前规划中, 均提供了重要

的辅助决策及指导作用,以小儿外科中的先天性心脏病为例,因儿童的胸腔小于成年人,且解剖结构及位置也存在差异,这使得儿童病例中采取传统的外科治疗难度加大,而3D打印技术可以帮助外科医生获得比传统的成像技术(如心脏超声)更多、更详细的个体化资料。此外,还有助于外科医生在小月龄婴儿心脏腔内实现精准空间定位,并以高保真度模拟手术入路和手术步骤,不仅可以缩短术中时间,还可降低并发症发生率、失血量、术后住院时间、住院成本^[9]。

3D打印模型可以使儿外科医生提前模拟手术进程,并通过术前练习预测到手术过程中可能出现的问题,从而制定出最佳的肝脏移植计划^[10]。Valverde等^[11]对40例复杂先天性心脏病患儿使用CT或MRI收集和分割三维心血管解剖数据并制作3D打印模型,术者利用模型进行了术前讨论并确定了最终手术方案,结果显示,3D模型改变了40例患儿中19例的手术方案,术者重新规划了患儿的手术入路;参与调查中96%的医生认为3D打印模型可以帮助其更好地理解患儿的心血管形态及解剖特点,帮助改进手术计划。Xu等^[12]通过研究证实,3D打印心脏模型在儿童的复杂先天性心脏病的术前规划中具有有良好的应用前景,有助于规范甚至改善手术方案。

2.2 定制个性化医疗器械

3D打印技术在制作医疗器械方面最大的优势是可以根据每例患者的信息制作出更贴合的个性化材料。3D打印技术已广泛应用于骨科^[13]、整形科^[14]、口腔科^[15]等科室研发支架、夹板、假体托等。例如,下颌骨是人类面部最大、最强的骨骼,却常因外伤、炎症疾病、良性或恶性肿瘤导致下颌骨缺损而严重影响患儿的生活质量。下颌骨缺损的重建一直是口腔颌面外科学的研究热点。近年来,使用各种生物材料结合数字导航和3D打印等新技术,可以复制患者的骨骼数据并调整支架,制作出的新型支架比传统支架更精细、更贴合患者面部,对于术后恢复颜面形态及功能均具有显著优势^[16],此外,对比传统的术中量取后裁剪材料置入,使用3D打印可以在术前就准备好支架,避免手术区域的污染,有助于缩短手术时间,提高手术的安全性。使用生物材料所生产的夹板和支架,不仅具有生物活性、可吸收性,还可以使原有的机体功能保持延续,也为后期康复创造了机会^[17]。

在儿童髋关节疾病的手术中,利用计算机辅助技术和3D打印技术,可以实现个性化导航模板的精确定位,减少术中对股骨颈骨骺的损伤,缩短手术时间,减少术中出血,并减少手术过程中对患儿和工作人员的放射照射^[18]。使用定制的3D打印假体可以为儿童提供最佳的骨盆环重建和髋臼骨切开后髋关节功能恢复^[19]。患儿在术后需要矫形器进行辅助治疗,因为是量身定制,

采用3D技术打印的矫形器比传统的通用型在愈合期间能更好地贴合患肢,同时定制的矫形器比通用型矫形器更加轻便透气,且舒适、美观、穿着方便。调查显示,尽管与传统手工方法相比,3D打印制备矫形器耗费的时间较长,但受试者对3D打印矫形器的适合度、审美性和舒适度更满意^[20]。

3D打印技术还可以用于定制儿童肿瘤内部内照射源粒子植入的导向定位导板^[21],从而解决了放射剂量在人体内分布不均所致治疗效果不佳、不良反应严重等问题,能更有效地优化放射治疗方案,降低肿瘤复发的可能性^[22]。

2.3 再生医学

Mirono等^[23]于2009年首次提出生物制造这一概念,并将其定义为利用活细胞、分子、细胞外基质和生物材料等原材料生产复杂的活和非活的生物制品。2013年,Zopf等^[24]利用3D生物打印技术定制设计气道夹板用于治疗儿童严重气管支气管软化,并报道了全球首例3D打印器官人体移植手术。气管支气管软化是一种复杂的儿科呼吸系统疾病,轻中度的气管支气管软化可以通过药物干预,但重度气管支气管软化却需要通过外科手术才能改变其生存预后。以往的治疗通常采用有机硅和金属材质的气管支架^[25],而现在,生物可吸收性气管支架因相关并发症少,而获得了临床的青睐,也为儿科治疗重度气管支气管软化提出了新的治疗方向^[26]。

事实上,尽管器官移植技术日益成熟,但器官捐献者数量有限,许多器官衰竭患儿常常难以等到合适的配型。而3D生物打印作为一种潜在的技术能够制造出具有生物活性的物质^[27],并根据设定好的时空分布以更好地指导组织再生^[28]。2019年,Nadav等^[29]从患者身上提取细胞用于制备打印墨水后,制作出移植后不会引起免疫排斥的心脏贴片,尽管该贴片不包含与患者循环系统的解剖结构相匹配的血管网络,仍处于实验阶段,但这亦能充分展示出3D生物打印在器官替代中的发展潜力。同时,已有研究将3D打印技术运用于再生医学打印出肝脏、肾脏等器官组织并通过动物模型进行实验证实:3D生物打印技术可以用于人体组织的生成,作为治疗不可逆转性疾病的替代移植供体^[30-31]。尽管当前再生医学技术仍处于发展阶段,还有许多的问题需要进一步探究解决,但相信未来,人们可以通过这项技术打印出功能齐全的器官组织以解决儿科器官短缺的危机。

2.4 药物制剂

儿童的生理特征会随着时间的推移而迅速改变,使其成为一个多样化的群体,与成年人相比,儿童有不同的需求,这些差异对药代动力学有巨大的影响,而适宜的配方和精确的剂量是有效和安全治疗必需的^[32]。但目

前市面上的药物研究、监管和制剂开发主要集中在成年人,缺乏儿童专用剂型及剂量,导致在儿科的治疗过程中经常采用成人制剂分剂量的处理方式,甚至超说明书用药^[33],这些困境促使越来越多的学者探寻突破口。

2015年美国食品药品监督管理局批准了第1种3D打印药物^[34]之后,人们对3D打印的药物和医疗器械进行了大量研究,并多次尝试将3D打印的药物产品推向市场^[35-36]。截至目前,已扩展到可以根据患者的状态和所需剂量生产针对患者的个性化药物^[37],包括儿科剂型的开发^[38]。例如,Scoutaris等^[39]通过制造“糖果样”配方模仿Starmix糖果,由吡哆美辛和醋酸羟丙甲酯组成的挤压丝有效掩盖了药物的苦味。Rycerz等^[40]使用以半固体明胶为基础的墨水打印乐高模样且含有对乙酰氨基酚和布洛芬咀嚼片。同时还使用3D打印出了含有柠檬酸和咖啡因的甜甜圈形状的片剂,并通过调整填充密度,制备了具有有效味觉掩蔽作用的儿童即时释放剂型^[41]。利用3D打印技术有效改善了口服药物的苦味,减少了儿童对口服药物的抗拒,可以提高儿童的依从性。Akhavan-safar等^[42]制备出包含明胶、糖浆、水和拉莫三嗪的3D打印软糖药物制剂,可以在15 min内释放85%的药物,表明3D打印的药物制剂具有同样的治疗效应,不会因为其特殊材料影响药物的释放效果。Zhu等^[43]利用3D打印技术为儿童量身定制了普萘洛尔咀嚼片,不仅剂量可根据模型形状和大小灵活调整,且因为掩盖了苦味,还能提高患儿的服药依从性;此外,制作过程中通过调整明胶和卡拉胶含量配比改善了制剂的咀嚼性能和热稳定性。

随着技术的不断发展进步,3D打印技术除了可以灵活满足儿童个性化的剂量需求,同时也开发设计了具有美味性和合适剂型的儿科制剂来提高儿科患者对3D打印药物的接受性^[44-45],3D打印技术在儿科制剂中具有广阔的应用前景^[46]。

2.5 教学模型

现代医学的教育方向已经从框架性知识结构记忆转化为以问题为基础的学习(Problem-Based Learning, PBL)的教学模式,现代医学的教育理念更加强调个体化的重要性,提倡以患者为中心的教学模式。在这种教学环境下,3D打印技术的出现为医学教育提供了新的思路。

3D打印技术可以快速而无创的采集患儿信息进行真实复制,使得医学生们可以对学习内容有更形象、深刻的认识^[47],尤其体现在解剖课程方面,可以增加学生们对病理解剖的理解,使得教学模式从以往的被动式传授转化为主动式探索^[48]。一项随机对照试验的荟萃分析比较了传统的二维图像和3D打印模型,发现在学习过程中使用3D打印模型后,医学生可以获得较高的解剖

学考试分数^[49]。对于一些罕见病例,可完整复刻其病例特征,比传统的图像展示可更直观、形象的展示病变结构,加强学生对疾病的认识理解,也能进一步加强空间思维能力。临床工作中,儿科也有许多的操作或者手术,但让无实践经验的术者直接在儿童身上进行练习具有风险性,而传统的观看影像教学并不能切实检验一名术者是否已熟练掌握了操作技能,但3D打印的教学模型可以给术者提供足够的训练。例如,为呼吸道较小、呼吸频率较快和气道塌陷性率较高的婴幼儿操作支气管镜,为掌握支气管镜的处理、定位和指挥支气管镜对支气管镜摄影机提供的腔内视野的反应,需要提前进行实战训练。因此,为给学生们教授和训练支气管镜检查技术和异物清除,Maier等^[50]通过使用3D打印技术,开发出了一套解剖学上准确和低成本的气道模型,半透明气道盒模型、静态气道模型和动态气道模型,其中包括一个连接到泵的柔性树模型,可以模拟呼吸过程中气道的塌陷。这套模型中,半透明的气道盒模型是首选的支气管镜操作和学习解剖学的3个量纲。静态和灵活的树木模型可以训练支气管镜处理和清除异物,而动态模型则提供了儿童气道在整个呼吸周期最真实的表现(吸气时开放增加,呼出相对塌陷)。这套模型的设计和运用,不仅使得术者更有信心熟练灵活的完成操作,也使得这项技能学习更加形象、生动。结合目前的研究证据表明,3D打印技术的出现对医学生和临床实习生的教育和培训不管是客观上还是主观上都产生了积极的影响,不仅可以提供更多的动手实践机会,还因更容易理解理论知识而提高了学生们的探索能力^[51-52]。

3D模型除了可以用于医学院的教学,还可以用来帮助医患之间的沟通,原因为3D打印的模型是复制每例患儿的解剖结构,通过模型可以帮助患儿及患儿家属或护理人员更好地了解疾病的发生过程及治疗方案^[53],使医患之间的沟通更加直观易懂,降低医患之间的交流障碍^[54]。

3 总结与展望

3D打印技术的出现,为儿科学的发展进步引入了许多优势和可能性,尤其现在临床医疗倡导个性化精准治疗,而儿童在不同年龄阶段又具有特殊的个体化差异。现有的研究水平,3D打印技术不仅可以在术前模拟中帮助儿科医生为患儿设计更精准的手术治疗方案,从而减少并发症的发生、缩短患儿的康复时间,还可以推动相关手术方案的设计发展和临床医疗器械、医学药剂制药的创新研究;可以协助研究者在教学中更充分地分配和获取有限的医疗资源、优化教学模式、提高学习效率;同时,3D打印推动了再生医学的进步发展,

可以更大程度地解决供体器官紧张、难以配型成功等问题。但儿童在体型、器官组织发育、功能代谢等方面均不同于成人,所以对打印的模型精确度、打印材料的安全性能要求均会更高。此外,如何缩短制备时间、提升打印模型性能、选择更加安全有效且价格适宜的打印材料、扩大临床应用范围等成为当前发展3D打印技术亟待解决的热点问题,而这些问题,需要多个部门协同合作,共同研究。尽管3D打印技术还有很大的改进发展空间,但随着不断地研究与应用实践,预计在未来,3D打印技术可凭借其独特的数字个性化特性与其他数字技术如人工智能^[55-57]、生物传感器^[58-59]等共同促进儿科学的进步发展。

[参考文献]

- [1] Takahashi S, Iwasaki K, Shirato H, *et al.* Comparison of supportive regulatory measures for pediatric medical device development in Japan and the United States[J]. *J Artif Organs*, 2021, 24(1): 90-101.
- [2] Humes HD, Westover AJ. Experience with pediatric medical device development[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 79.
- [3] Dimitri P, Pignataro V, Lupo M, *et al.* Medical device development for children and young people-reviewing the challenges and opportunities[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2178.
- [4] Willox M, Metherall P, Jeays-ward K, *et al.* Custom-made 3D printed masks for children using non-invasive ventilation: a feasibility study of production method and testing of outcomes in adult volunteers[J]. *J Med Eng Technol*, 2020, 44(5): 213-223.
- [5] Aimar A, Palermo A, Innocenti B. The role of 3D printing in medical applications: a state of the art[J]. *J Healthc Eng*, 2019, 2019: 5340616.
- [6] Petzold R, Zeilhofer HF, Kalender WA. Rapid prototyping technology in medicine--basics and applications[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 1999, 23(5): 277-284.
- [7] Raza M, Murphy D, Gelfer Y. The effect of three-dimensional (3D) printing on quantitative and qualitative outcomes in paediatric orthopaedic osteotomies: a systematic review[J]. *EFORT Open Rev*, 2021, 6(2): 130-138.
- [8] Yang C, Zhang S, Zhang Y. Three-dimensional-printed splint for use in pediatric mandibular fracture[J]. *J Craniofac Surg*, 2023, 34(2): e186-e187.
- [9] Batteux C, Haidar MA, Bonne TD. 3D-printed models for surgical planning in complex congenital heart diseases: a systematic review[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 23.
- [10] Celi S, Gasparotti E, Capellini K, *et al.* 3D printing in modern cardiology[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(16): 1918-1930.
- [11] Valverde I, Gomez-ciriza G, Hussain T, *et al.* Three-dimensional printed models for surgical planning of complex congenital heart defects: an international multicentre study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(6): 1139-1148.
- [12] Xu JJ, Luo YJ, Wang JH, *et al.* Patient-specific three-dimensional printed heart models benefit preoperative planning for complex congenital heart disease[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(3): 246-254.
- [13] Mei Q, Rao J, Bei HP, *et al.* 3D bioprinting photo-crosslinkable hydrogels for bone and cartilage repair[J]. *Int J Bioprint*, 2021, 7(3): 367.
- [14] Yi HG, Choi YJ, Jung JW, *et al.* Three-dimensional printing of a patient-specific engineered nasal cartilage for augmentative rhinoplasty[J]. *J Tissue Eng*, 2019, 10: 2041731418824797.
- [15] Han J, Kim DS, Jang H, *et al.* Bioprinting of three-dimensional dentin-pulp complex with local differentiation of human dental pulp stem cells[J]. *J Tissue Eng*, 2019, 10: 2041731419845849.
- [16] Zhang Q, Wu W, Qian C, *et al.* Advanced biomaterials for repairing and reconstruction of mandibular defects[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109858.
- [17] Stocco E, Porzionato A, de Rose E, *et al.* Meniscus regeneration by 3D printing technologies: current advances and future perspectives[J]. *J Tissue Eng*, 2022, 13: 20417314211065860.
- [18] Zheng P, Yao Q, Xu P, *et al.* Application of computer-aided design and 3D-printed navigation template in Locking Compression Pediatric Hip Plate(TauMu) placement for pediatric hip disease[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2017, 12(5): 865-871.
- [19] Zhu D, Fu J, Wang L, *et al.* Reconstruction with customized, 3D-printed prosthesis after resection of periacetabular Ewing's sarcoma in children using "triradiate cartilage-based" surgical strategy:a technical note[J]. *J Orthop Translat*, 2021, 28: 108-117.
- [20] Portnoy S, Barmin N, Elimelech m, *et al.* Automated 3D-printed finger orthosis versus manual orthosis preparation by occupational therapy students: preparation time, product weight, and user satisfaction[J]. *J Hand Ther*, 2020, 33(2): 174-179.
- [21] Wochnik A, Stolarczyk L, Ambrozova I, *et al.* Out-of-field doses for scanning proton radiotherapy of shallowly located paediatric tumours-a comparison of range shifter and 3D printed compensator[J]. *Phys Med Biol*, 2021, 66(3): 035012.
- [22] Jiang Y, Ji Z, Guo F, *et al.* Side effects of CT-guided implantation of 125I seeds for recurrent malignant tumors of the head and neck assisted by 3D printing non co-planar

- template[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 18.
- [23] Mironov V, Trusk T, Kasyanov V, *et al.* Biofabrication: a 21st century manufacturing paradigm[J]. *Biofabrication*, 2009, 1(2): 022001.
- [24] Zopf DA, Flanagan CL, Wheeler M, *et al.* Treatment of severe porcine tracheomalacia with a 3-dimensionally printed, bioresorbable, external airway splint[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(1): 66-71.
- [25] Stramiello JA, Saddawi-konefka R, Ryan J, *et al.* The role of 3D printing in pediatric airway obstruction: a systematic review[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 132: 109923.
- [26] Bellia-munzon G, Cieri P, Toselli L, *et al.* Resorbable airway splint, stents, and 3D reconstruction and printing of the airway in tracheobronchomalacia[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2021, 30(3): 151063.
- [27] Cui H, Nowicki M, Fisher JP, *et al.* 3D Bioprinting for organ regeneration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(1): e186-e187.
- [28] Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(8): 773-785.
- [29] Noor N, Shapira A, Edri R, *et al.* 3D printing of personalized thick and perfusable cardiac patches and hearts[J]. *Adv Sci*, 2019, 6(11): 1900344.
- [30] Yang H, Sun L, Pang Y, *et al.* Three-dimensional bioprinted hepatorganoids prolong survival of mice with liver failure[J]. *Gut*, 2021, 70(3): 567-574.
- [31] Fonseca AC, Melchels FPW, Ferreira MJS, *et al.* Emulating human tissues and organs: a bioprinting perspective toward personalized medicine[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(19): 11128-11174.
- [32] Khan D, Kirby D, Bryson S, *et al.* Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations[J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121501.
- [33] van der Veken M, Brouwers J, Budts V, *et al.* Practical and operational considerations related to paediatric oral drug formulation: an industry survey[J]. *Int J Pharm*, 2022, 618: 121670.
- [34] Rodriguez-pombo L, Awad A, Basit AW, *et al.* Innovations in chewable formulations: the novelty and applications of 3D printing in drug product design[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1732.
- [35] Ong JJ, Awad A, Martorana A, *et al.* 3D printed opioid medicines with alcohol-resistant and abuse-deterrent properties[J]. *Int J Pharm*, 2020, 579: 119169.
- [36] Lafeber I, Ruijgrok EJ, Guchelaar HJ, *et al.* 3D printing of pediatric medication: the end of bad tasting oral liquids?-a scoping review[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 416.
- [37] Russell CS, Mostafavi A, Quint JP, *et al.* In situ printing of adhesive hydrogel scaffolds for the treatment of skeletal muscle injuries[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(3): 1568-1579.
- [38] Januskaite P, Xu X, Ranmal SR, *et al.* I spy with my little eye: a paediatric visual preferences survey of 3D printed tablets[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(11): 1100.
- [39] Scoutaris N, Ross SA, Douroumis D. 3D printed “Starmix” drug loaded dosage forms for paediatric applications[J]. *Pharm Res*, 2018, 35(2): 34.
- [40] Rycerz K, Stepień KA, Czapiewska M, *et al.* Embedded 3D printing of novel bespoke soft dosage form concept for pediatrics[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(12): 630.
- [41] Wang H, Dumpa N, Bandari S, *et al.* Fabrication of taste-masked donut-shaped tablets via fused filament fabrication 3D printing paired with hot-melt extrusion techniques[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020, 21(7): 243.
- [42] Akhavan-safar M, Teimourpour B, Kargari M. GenHITS: a network science approach to driver gene detection in human regulatory network using gene’s influence evaluation[J]. *J Biomed Inform*, 2021, 114: 103661.
- [43] Zhu C, Tian Y, Zhang E, *et al.* Semisolid extrusion 3D printing of propranolol hydrochloride gummy chewable tablets: an innovative approach to prepare personalized medicine for pediatrics[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2022, 23(5): 166.
- [44] Tabriz AG, Nandi U, Scoutaris N, *et al.* Personalised paediatric chewable Ibuprofen tablets fabricated using 3D micro-extrusion printing technology[J]. *Int J Pharm*, 2022, 626: 122135.
- [45] Bracken L, Habashy R, McDonough E, *et al.* Creating acceptable tablets 3D (CAT 3D): a feasibility study to evaluate the acceptability of 3D printed tablets in children and young people[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 516.
- [46] Quodbach J, Bogdahn M, Breitzkreutz J, *et al.* Quality of FDM 3D printed medicines for pediatrics: considerations for formulation development, filament extrusion, printing process and printer design[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2022, 56(6): 910-928.
- [47] Deboer EM, Wagner J, Kroehl ME, *et al.* Three-dimensional printed pediatric airway model improves novice learners’ flexible bronchoscopy skills with minimal direct teaching from faculty[J]. *Simul Healthc*, 2018, 13(4): 284-288.
- [48] Yuen J. What is the role of 3D printing in undergraduate anatomy education? a scoping review of current literature and recommendations[J]. *Med Sci Educ*, 2020, 30(3): 1321-1329.
- [49] Fleming C, Sadaghiani MS, Stellon MA, *et al.* Effectiveness

of three-dimensionally printed models in anatomy education for medical students and resident physicians: systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Radiol*, 2020, 17(10): 1220-1229.

[50] Maier P, Silvestro E, Goldfarb SB, *et al*. Three-dimensional printed realistic pediatric static and dynamic airway models for bronchoscopy and foreign body removal training[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(8): 2654-2659.

[51] Asif A, Lee E, Caputo M, *et al*. Role of 3D printing technology in paediatric teaching and training: a systematic review[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2021, 5(1): 2178.

[52] Meyer-szary J, Luis MS, Mikulski S, *et al*. The role of 3D printing in planning complex medical procedures and training of medical professionals-cross-sectional multispecialty review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(6): 3331.

[53] Yang T, Tan T, Yang J, *et al*. The impact of using three-dimensional printed liver models for patient education[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4): 1570-1578.

[54] Anwar S, Singh GK, MILLER J, *et al*. 3D printing is a

transformative technology in congenital heart disease[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2): 294-312.

[55] Elbadawi M, Muniz Castro B, Gavins FKH, *et al*. M3DISEEN: a novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines[J]. *Int J Pharm*, 2020, 590: 119837.

[56] Muniz Castro B, Elbadawi M, Ong JJ, *et al*. Machine learning predicts 3D printing performance of over 900 drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2021, 337: 530-545.

[57] Bannigan P, Aldeghi M, Bao Z, *et al*. Machine learning directed drug formulation development[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 175: 113806.

[58] Ong JJ, Pollard TD, Goyanes A, *et al*. Optical biosensors illuminating the path to personalized drug dosing[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 188: 113331.

[59] Pollard TD, Ong JJ, Goyanes A, *et al*. Electrochemical biosensors: a nexus for precision medicine[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(1): 69-79.

本文编辑 盛伟

上接第163页

study on use of the chocolate percutaneous transluminal angioplasty (PTA) balloon[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68: B314.

[23] U.S. Food and Drug Administration. Certain Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA[EB/OL]. (2010-09-08)[2022-11-21]. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/certain-percutaneous-transluminal-coronary-angioplasty-ptca-catheters-class-ii-special-controls>.

[24] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告(2021年第73号)[EB/OL]. (2021-09-28)[2022-11-21]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/fbg/fbgqt/20210929092409574.html>.

[25] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 总局关于发布医疗器械临床试验设计指导原则的通告(2018年第6号)[EB/OL]. (2018-01-04)[2022-11-21]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/fbg/fbgqt/20180205150300135.html>.

[26] U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA)-P050018 AngioSculpt® Evo RX PTCA scoring balloon

catheter with hydrophilic coating[EB/OL]. (2021-12-23)[2022-11-21]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P050018S030>.

[27] U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA)- p020037 FX minirail RX percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) catheter [EB/OL]. (2003-06-11) [2022-11-21]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P020037>.

[28] U.S. Food and Drug Administration. Premarket approval (PMA)- P200041 scoreflex NC scoring PTCA catheter [EB/OL]. (2021-12-21)[2022-11-21]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P200041>.

[29] 朱丹丹, 高婧, 夏慧琳, 等. 切割球囊系统在治疗冠状动脉血管疾病中的有效性和安全性分析[J]. *中国医学装备*, 2022, 4(19): 49-53.

Zhu DD, Gao J, Xia HL, *et al*. Analysis on the effectiveness and safety of cutting balloon system in the treatment of vascular disease of coronary artery[J]. *China Med Equip*, 2022, 4(19): 49-53.

本文编辑 盛伟