

ICS 11.040.40

CCS C 35



团 标 准

T/CEATEC XXX-2025

生物 3D 打印技术临床应用指南

Clinical practice guideline for biological 3D printing technology

2025-X-XX 发布

2025-X-XX 实施

中国欧洲经济技术合作协会 发布

目 次

前言	II
生物 3D 打印技术临床应用指南	1
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
3.1	1
生物 3D 打印 biological 3D printing	1
3.2	1
生物墨水 bioink	1
3.3	1
生物相容性 biocompatibility	1
4 技术要求	1
4.1 生物材料要求	1
4.2 设备要求	2
5 临床应用流程指南	2
5.1 医学影像数据采集	2
5.2 三维模型重建与数据处理	3
5.3 生物墨水制备	3
5.4 打印后处理与培养	3
6 特定临床应用指南	4
6.1 骨组织重建	4
6.2 软骨修复	4
6.3 血管化组织构建	4
7 安全保障与质量控制	5
7.1 生物相容性测试	5
7.2 产品检验与放行标准	5
8 人员资质与培训要求	5
8.1 专业技术人员资质	6
8.2 培训体系	6

前言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国欧洲经济技术合作协会提出并归口。

本文件主要起草单位：。

本文件主要起草人：。

本文件为首次编制。

生物 3D 打印技术临床应用指南

1 范围

本文件规定了生物3D打印的技术要求、临床应用流程指南、特定临床应用指南、安全保障与质量控制、人员资质与培训要求。

本文件适用于医疗机构、科研院所及相关企业开展生物3D打印技术在临床中的应用，包括但不限于骨组织重建、软骨修复及血管化组织构建等。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

GB/T 25915.1 洁净室及相关受控环境 第1部分：按粒子浓度划分空气洁净度等级

GB/T 41507 增材制造 术语 坐标系和测试方法

YY/T 1708.1 医用诊断X射线影像设备连通性符合性基本要求 第1部分：通用要求

YY/T 9706.106 医用电气设备 第1-6部分：基本安全和基本性能的通用要求 并列标准：可用性

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物 3D 打印 biological 3D printing

一种利用增材制造技术，将生物材料、活细胞及生物活性因子按预设三维模型精确组装，以构建具有生物功能组织结构的前沿制造技术。

3.2

生物墨水 bioink

一种包含活细胞和生物材料的3D打印功能性材料，具备可打印性和生物相容性，可用于制造组织工程支架和生物结构。

3.3

生物相容性 biocompatibility

生物材料在特定应用过程中与宿主组织、体液或血液相互作用时引起适当宿主反应、实现其预期功能而不产生有害影响的能力。

4 技术要求

4.1 生物材料要求

4.1.1 生物材料应符合 GB/T 16886.1 对生物学评价的要求，所有材料需进行细胞毒性、致敏性、刺激

性和全身毒性测试，确保其生物相容性。

4.1.2 天然高分子材料（如明胶、藻酸盐、胶原蛋白）应满足以下技术要求：

- a) 纯度 $\geq 99.5\%$ ，重金属含量 $\leq 10 \text{ mg/kg}$ ；
- b) 细菌内毒素含量 $\leq 0.25 \text{ EU/mL}$ ；
- c) 灭菌后细胞存活率 $\geq 90\%$ 。

4.1.3 合成高分子材料（如聚乳酸 PLA、聚己内酯 PCL）应满足以下技术要求：

- a) 分子量分布指数 ≤ 2.0 ；
- b) 玻璃化转变温度符合设计规格 $\pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ；
- c) 降解速率可控，批次间差异 $\leq 15\%$ 。

4.1.4 生物活性陶瓷材料（如羟基磷灰石 HA、 β -磷酸三钙 β -TCP）应满足以下技术要求：

- a) 纯度 $\geq 99.9\%$ ，钙磷比符合理论值 ± 0.1 ；
- b) 晶体尺寸分布： $0.5\text{--}5 \mu\text{m}$ ；
- c) 孔隙率： $60\text{--}80\%$ ，连通孔比例 $\geq 85\%$ 。

表 1 生物 3D 打印材料关键技术指标

材料类别	机械性能	降解时间	生物活性	适用打印技术
天然高分子	压缩模量：5-50 kPa	1-8 周	高	挤出式、微滴式
合成高分子	拉伸强度：10-100 MPa	3 个月-4 年	可调控	挤出式、选择性激光烧结
生物陶瓷	压缩强度：2-100 MPa	6 个月-2 年	高	挤出式、粉末床熔融
复合材料	性能可调控	可调控	高	多种打印技术

4.2 设备要求

4.2.1 生物 3D 打印设备应符合 YY/T 9706.106 关于医用电气设备安全的基本要求，并具备相应的精度验证报告。

4.2.2 打印精度要求：

- a) 挤出式打印设备定位精度：XY 轴 $\leq 10 \mu\text{m}$, Z 轴 $\leq 5 \mu\text{m}$ ；
- b) 光固化打印设备分辨率：XY 轴 $\leq 25 \mu\text{m}$, Z 轴 $\leq 10 \mu\text{m}$ ；
- c) 微滴式打印设备液滴定位精度： $\leq 20 \mu\text{m}$ 。

4.2.3 环境控制要求：

- a) 打印腔室温度控制范围：4-37 $^{\circ}\text{C}$ （精度 $\pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ）；
- b) 生物墨水温度控制范围：4-25 $^{\circ}\text{C}$ （精度 $\pm 0.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ）；
- c) 无菌操作环境：符合 GB/T 25915.1 中 Class 5 及以上洁净度；
- d) 紫外线灭菌系统：波长 254 nm，强度 $\geq 40 \mu\text{W/cm}^2$ 。

4.2.4 运动控制系统：

- a) 应采用 GB/T 41507 规定的坐标系系统；
- b) 重复定位精度： $\pm 5 \mu\text{m}$ ；
- c) 最大打印速度： $\geq 150 \text{ mm/s}$ （可调）。

5 临床应用流程指南

5.1 医学影像数据采集

5.1.1 患者特异性影像数据采集应遵循 YY/T 1708.1 标准要求，采用 CT、MRI 或超声等医学影像技术获取目标区域三维数据。

5.1.2 CT 扫描参数要求：

- a) 空间分辨率： $\leq 0.3 \text{ mm}$ ；
- b) 切片厚度： $\leq 0.625 \text{ mm}$ ；
- c) 重建间隔： $\leq 0.3 \text{ mm}$ ；

d) 电压: 120 kV, 电流: 200 mA (可根据部位调整)。

5.1.3 MRI 扫描参数要求:

- a) 磁场强度: ≥ 1.5 T;
- b) 空间分辨率: ≤ 0.5 mm;
- c) 序列选择: 根据组织特性选择 T1 加权、T2 加权或质子密度加权。

5.2 三维模型重建与数据处理

5.2.1 医学影像数据应以 DICOM 格式输出, 并通过专业软件 (如 Mimics、3D Slicer) 进行三维重建。

5.2.2 三维模型处理流程:

- a) 阈值分割: 根据组织密度差异分离目标区域;
- b) 区域增长: 精确选择目标组织;
- c) 空洞填充与平滑处理: 优化模型表面质量;
- d) 三维重建: 生成 STL 或 OBJ 格式文件。

5.2.3 模型优化要求:

- a) 模型误差: ≤ 0.1 mm;
- b) 三角形数量: 200,000-500,000;
- c) 文件格式: STL (二进制)、OBJ 或 AMF。

表 2 三维模型数据处理参数

处理步骤	关键参数	推荐值	注意事项
图像分割	阈值范围	根据组织密度设定	需医师确认边界
平滑处理	平滑系数	0.3-0.7	避免细节丢失
网格优化	三角形数量	200,000-500,000	平衡细节与计算量
尺寸验证	缩放比例	根据像素间距计算	与实际尺寸一致

5.3 生物墨水制备

5.3.1 细胞-生物墨水复合制备应在无菌条件下进行, 细胞活性应 $\geq 95\%$ 。

5.3.2 生物墨水配制参数:

- a) 细胞密度: 1×10^6 - 1×10^7 cells/mL;
- b) 黏度范围: 30-500 Pa·s (根据打印技术调整);
- c) 凝胶化时间: 1-10 min (可控);
- d) 交联剂浓度: $\leq 0.1\%$ (不影响细胞活性)。

5.3.3 生物墨水性能测试:

- a) 流变学特性: 剪切稀化指数 ≥ 0.8 ;
- b) 打印后细胞存活率: $\geq 90\%$;
- c) 形状保持能力: 24 小时内形变 $\leq 5\%$ 。

5.4 打印后处理与培养

5.4.1 打印完成后, 构建体需进行交联固化, 交联时间根据材料特性确定。

5.4.2 体外培养条件:

- a) 培养温度: $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$;
- b) CO_2 浓度: $5\%\pm 0.2\%$;
- c) 培养基更换频率: 每 2-3 天;
- d) 力学刺激: 根据目标组织施加适当刺激 (如循环拉伸、压缩)。

5.4.3 成熟度评估指标:

- a) 细胞增殖: 3-7 天内增殖率 $\geq 50\%$;
- b) 基质分泌: II型胶原、聚集蛋白聚糖等特异性基质检测阳性;

c) 力学性能: 达到天然组织 30%以上 (随培养时间增加)。

6 特定临床应用指南

6.1 骨组织重建

6.1.1 适用于创伤、肿瘤切除等导致的骨缺损修复, 缺损范围宜在 1-10 cm³。

6.1.2 材料选择:

- a) 主体材料: 羟基磷灰石 (HA)、 β -磷酸三钙 (β -TCP) ;
- b) 复合材料: 聚乳酸-羟基磷灰石 (PLA-HA) 复合材料;
- c) 生物活性因子: BMP-2、TGF- β , 浓度 10-100 ng/mL。

6.1.3 打印工艺参数:

- a) 层厚: 0.1-0.2 mm;
- b) 打印速度: 10-30 mm/s;
- c) 喷嘴直径: 0.2-0.5 mm;
- d) 孔隙率: 60-80%, 孔径: 300-500 μ m。

6.2 软骨修复

6.2.1 适用于关节软骨缺损修复, 缺损面积宜在 1-8 cm²。

6.2.2 材料选择:

- a) 主体材料: 明胶-甲基丙烯酰 (GelMA)、海藻酸钠-明胶复合体系;
- b) 细胞类型: 软骨细胞或间充质干细胞;
- c) 生物活性因子: TGF- β 3, 浓度 10-50 ng/mL。

6.2.3 打印工艺参数:

- a) 层厚: 0.05-0.15 mm;
- b) 打印速度: 5-15 mm/s;
- c) 喷嘴直径: 0.1-0.3 mm;
- d) 交联方式: 光交联 (波长 365-405 nm, 强度 5-15 mW/cm², 时间 30-60 秒/层)。

表 3 骨与软骨生物 3D 打印工艺参数

工艺参数	骨组织	关节软骨	骨软骨界面
打印技术	挤出式/粉末床熔融	挤出式/光固化	多喷头挤出
层厚(mm)	0.1-0.2	0.05-0.15	0.1-0.15 (骨区) 0.05-0.1 (软骨区)
喷嘴直径(mm)	0.2-0.5	0.1-0.3	0.2-0.4 (骨区) 0.1-0.25 (软骨区)
打印温度(°C)	室温-37	15-25	室温 (骨区) 15-25 (软骨区)
交联方式	化学交联/烧结	光交联/离子交联	复合交联
培养时间	2-4 周	3-5 周	4-6 周

6.3 血管化组织构建

6.3.1 适用于厚度 $>200 \mu$ m 的组织构建, 需建立内部微血管网络。

6.3.2 材料选择:

- a) 生物墨水: GelMA-海藻酸钠复合体系、胶原-纤维蛋白;
- b) 细胞类型: 内皮细胞、成纤维细胞、目标组织细胞;
- c) 血管生成因子: VEGF、Ang-1, 浓度 20-100 ng/mL。

6.3.3 打印工艺参数:

- a) 层厚: 0.05-0.1 mm;

- b) 打印速度: 5-20 mm/s;
- c) 多喷头协同打印: 1-2 个喷头打印结构材料, 1 个喷头打印血管通道材料;
- d) 血管通道直径: 100-500 μm , 间距: 200-500 μm 。

6.3.4 采用抽吸辅助生物打印技术 (AAB) 时:

- a) 单喷嘴模式: 每个球体打印时间约 30 秒;
- b) 高通量模式: 64 个球体打印时间 3-4 分钟;
- c) 组织球体尺寸: 200-700 μm 。

7 安全保障与质量控制

7.1 生物相容性测试

所有生物3D打印产品在临床应用前必须按照GB/T 16886.1标准进行全面的生物学评价。

7.1.1 评价内容应包括:

- a) 细胞毒性: 采用 MTT 法或直接接触法, 细胞相对增殖度 $\geq 80\%$ 为合格;
- b) 致敏性: 豚鼠最大化试验或小鼠局部淋巴结试验, 无致敏反应;
- c) 刺激性与皮内反应: 家兔皮肤刺激试验, 无刺激反应;
- d) 全身毒性: 小鼠全身毒性试验, 无毒性反应;
- e) 遗传毒性: Ames 试验、染色体畸变试验, 结果阴性。

7.2 产品检验与放行标准

7.2.1 每批生物 3D 打印产品需进行以下检验:

- a) 外观检验: 表面光滑, 无裂缝、气泡等缺陷;
- b) 尺寸精度: 与设计模型偏差 $\leq 5\%$;
- c) 力学性能: 达到设计要求的 80% 以上;
- d) 无菌检验: 无菌保证水平 $\text{SAL} \leq 10^{-6}$ 。
- e) 细胞活性: $\geq 90\%$ (如含细胞)。

7.2.2 检验方法与标准:

- a) 尺寸测量: 采用三维扫描仪, 精度 $\pm 0.01 \text{ mm}$;
- b) 力学测试: 根据组织类型选择压缩、拉伸或弯曲测试;
- c) 无菌检验: 依照《中华人民共和国药典》无菌检查法;
- d) 细胞活性: 活死细胞染色结合图像分析。

表 4 生物 3D 打印产品质量控制指标

检测类别	检测项目	检测方法	合格标准
物理性能	尺寸精度	三维扫描比对	误差 $\leq 5\%$
	孔隙率	微 CT 扫描	60-80%
	连通性	微 CT 扫描	连通孔比例 $\geq 85\%$
力学性能	压缩模量	力学试验机	符合设计要求 $\pm 15\%$
	拉伸强度	力学试验机	符合设计要求 $\pm 15\%$
生物性能	无菌	直接接种法	无微生物生长
	细胞活性	活死细胞染色	$\geq 90\%$
	生物相容性	系列生物学评价	通过 GB/T 16886.1

8 人员资质与培训要求

8.1 专业技术人员资质

8.1.1 生物 3D 打印团队应由多学科人员组成，包括临床医师、工程师、生物学家和技师。

8.1.2 人员资质要求：

- a) 临床医师：具备相关临床专业执业资格，3 年以上临床经验；
- b) 工程师：生物医学工程、机械工程或相关专业本科以上学历；
- c) 生物学家：细胞生物学、组织工程或相关专业硕士以上学历；
- d) 技师：医学检验或相关专业专科以上学历，具备无菌操作经验。

8.2 培训体系

8.2.1 所有操作人员需经过系统培训，考核合格后上岗。

8.2.2 培训内容：

- a) 基础理论：生物材料学、细胞生物学、增材制造原理；
- b) 设备操作：生物 3D 打印设备操作、维护与故障排除；
- c) 细胞培养：无菌操作技术、细胞培养与鉴定；
- d) 质量控制：产品检验方法与标准；
- e) 法规标准：相关法律法规、标准要求。

8.2.3 培训时长与考核：

- a) 基础理论培训：≥40 学时；
- b) 实操培训：≥80 学时；
- c) 考核方式：理论考试+实操考核；
- d) 证书有效期：2 年，到期需再认证。

表 5 生物 3D 打印人员培训课程体系

培训模块	培训内容	培训时长	考核方式
基础理论	生物材料学、细胞生物学、增材制造原理	40 学时	理论考试
设备操作	打印设备操作、软件使用、维护保养	30 学时	实操考核
生物技术	无菌操作、细胞培养与传代、生物墨水制备	30 学时	实操考核
临床应用	适应症选择、术前设计、术后评估	20 学时	案例分析
质量控制	产品检验、生物学评价、质量管理体系	20 学时	理论考试+实操考核