

3D打印助力个性化医疗

□本报记者 戴小河

蓝光发展近日的一则公告重新引起市场对医疗3D打印产业的关注。该公司宣布,开发出一款3D打印机可打印出人造血管。

医疗3D打印市场是3D产业发展的主战场,也是最具应用前景的领域。医疗的个性化需求和高附加值特征,使得该领域成为最适合使用3D打印技术的领域。业界的一致共识是,3D打印成本较高,唯有医学领域对成本不那么敏感,而且,医学领域的个性化需求非常高,3D打印可以大规模推广的第一个产业领域就是医学领域。

医疗3D打印是产业主战场

3D打印也叫增材制造技术,是快速成型技术的一种,是以三维数字模型文件为基础,通过软件分层离散和数控成型系统,利用激光、热熔等方式将金属、陶瓷、塑料、细胞等材料进行逐层堆积粘合,制造物体的技术。3D打印产业链可分为上游建模工具、软件、材料,中游打印设备,下游应用与服务。医疗3D打印在此基础上增加了医疗和生物的属性。

目前,3D打印界一致共识认为,医疗3D打印是产业的主攻方向。

什么是医疗3D打印?就是使用3D打印的方法成型生物材料,特别是细胞材料,用来制造人工的组织、器官,还有各种假肢,手术导板等一系列生物医疗领域的产品。它是3D打印研究中最前沿的领域。现阶段,医疗3D打印的应用主要包括:血管打印、细胞打印、组织工程支架和植入物打印、假体打印和手术器械打印。

为什么要发展医疗3D打印?杭州电子科技大学教授徐铭恩认为有三大方面的原因。

首先是医学领域的规模特别巨大。美国卫生部2009年做的一个调查显示,美国医疗卫生方面的开支每年高达2.5万亿美元,约占美国GDP的17.6%,占国民总收入的40%。美国卫生部进一步预测,到2018年,美国在医疗方面的支出将达到GDP的20.3%。这是个非常巨大的市场。“随着人类物质财富越来越富裕,生活水平越来越高,人类愿意花在生命上的钱会越来越多。在美国,我们可以明确看到的这个趋势。”徐铭恩说。

其次,3D打印在医学领域应用前景广阔。生物3D打印技术的快速性、准确性,及擅长制作复杂实体的特性,使它在医学领域有着非常广泛的应用前景。“我们看一下自己的身体构造,每个人的身体构造都不一样,病理情况又存在特殊性和差异化。在临幊上经常可以看到,哪怕同一部位肢体的残疾,它的残疾的长度、位置都不一样。”徐铭恩解释说,3D打印具备个性化的制造能力,在医学领域会很受欢迎。3D打印与传统的医学影像采集,如CT、ECT等技术结合,再加上与3D建模技术结合之后,在人工假体、人工组织器官的制造方面将产生巨大的推动效应。

再者,医疗3D打印是3D打印领域最重要的试验场,关乎产业存亡兴废。相比于传统的制造技术,目前3D打印虽然有个性化的优势,但在生产成本上并无优势。进一步讲,我们平日接触到的各种产品中,是否有那么多个性化需求?比如说水杯,在实际使用中并不需要太多个性化的元素。因此,3D打印在大多数制造领域中没有竞争优势。但是,这世界上还存在两个不计成本、不考虑性价比的领域,一个是医学,另一个是军事。医学领域的个性化需求非常高,也是不考虑性价比的领域。在3D打印界有一个共识,3D打印可以大规模推广的第一个大的产业领域就是医学领域。



新华社图片

细胞打印最具想象空间

在医疗3D打印中,最神秘、最尖端、最炫酷的细分领域,是细胞3D打印。这是在组织器官三维模型指导下,由3D打印机接受控制指令、定位装配、细胞材料制造器官的新技术。

这一技术的形成,首先有一个基础性的原理。2000年前后,科学家将人类动脉血管切成一节节的环状结构,然后把这些环状结构套在一根线上,72小时后发现,这些血管切片又融合到了一起,形成一根新血管。这个实验告诉我们,在体外,如果可以把不同的细胞在空间上按照人类的组织器官的细胞排布要求放在一起,这些细胞就会很快发生迁移、扩散、自组织,重新组成一个器官,也就是说它能制造出一个全新的器官。

清华大学、麻省理工学院等学术机构在细胞3D打印领域已有探索,它的技术原理就是将细胞一层一层打印在特殊热敏材料上,打完之后将材料叠加就能得到需要的结构。徐铭恩介绍称,第一台细胞3D打印机是用一台正常的打印机改装的,也是最早进入商业化的细胞3D打印机。但由于一些技术没有准备好,这台机器的商业化效果不好。

目前商业化做得最好的是3D Bioplotter技术,它是将细胞和琼脂基复合材料共混,挤出成型在具有交联剂的底板上层层叠加。美国Drexel大学的孙伟教授,研发出能够连续挤出成型的三喷头的3D打印机,这个技术可以进行药物毒性的肝单元结构检验。

细胞3D打印应用领域有哪些呢?第一个应用领域是实验室。它可以为再生医学、组织工程、干细胞、癌症等与生命科学相关的领域提供一个非常好的研究工具,甚至可以认为它也能像传统的生物医学中的PCR技术和膜片钳技术一样极大地推动生命科学领域的发展。后两个技术不但形成了两个巨大的产业,而且还分别获得了诺贝尔奖。

第二个可以做的就是构建和修复组织器官,提供新的临床医学技术。这也是一个非常巨大的市场。随着人逐渐的

衰老,肝脏、肾脏、心脏、肺都会发生老化,这就像汽车一样,当汽车的发动机坏掉了,轮胎坏掉了,有配件可以买,或者说可以从其他车上拆一个配件下来。那么人体器官如果坏掉了怎么办?当然,肾脏可以进行移植,但是移植过程中会发生排斥反应,更关键的是没有那么多移植的供体。国家每年有3-5万需要进行肾脏移植的患者,现有的供体完全不够,而且用上去要终身服抗免疫排斥药。最佳的方法就是用这个病人自己的细胞来生产它所缺损的器官。比如说,用细胞3D打印技术,打印出了人工的肝脏单元。除了肝脏以外,3D打印技术还能制造人工脂肪。比如隆胸,当前隆胸多半使用硅胶填充,最终会带来副作用。最佳的方法是用自己的脂肪细胞来做修补。

第三,细胞3D打印技术还可以做药物研发领域的药物筛选模型。2014年,美国制药工业协会新药研发投入大概是700亿美元,其中仅辉瑞一家就投资100亿美元。这么巨大的投资,每年可以产生几个新药呢?大概目前全球每年只会产生2-3个真正原创性的新药。这可能是目前研发投资最大,产出最低的领域。为什么成功率这么低?举个例子,假如我手里有一万个化合物,要从一万个化合物中筛选出可以治疗糖尿病的药物,最简单的方式是找一万个糖尿病的患者过来做实验。可是,你能低成本地很快找到一万个糖尿病患者吗?而且,有些化合物是有毒的,吃下去死了怎么办?科学家用动物来做,但也非常辛苦,而且老鼠的基因和人不一样,对老鼠来说有用的药物,对人可能完全没有效果。在上个世纪八十年代,科学家提出了高通量筛选的方法,即用细胞或者单个的蛋白质来做模型。然而三十年过去了,药物开发速度并没有加快。因为人体是一个复杂的调控网络,单个因子的升高或者降低,在人体整体环境中发生的情况有可能是截然相反的。因此,如果可以用3D打印做出人工的组织器官,可以做人工组织器官进行筛选,就可以大大提升药物筛选的进程。

上市公司投石问路

国内企业于2008-2012年开始大规模进入3D打印领域,且投资非常火热。经过几年的市场培育,投资热情已逐渐趋于理性。目前,3D打印产业规模还没有发展起来,行业里还没有年销售额超过两亿元的企业,千万级的公司也只有几家。而且,国内用于推广和普及3D打印技术产业化应用的全国性平台较少,较大的有南京3D打印研究院、陕西渭南市高新区3D打印产业园、中国3D打印创新中心。

国内3D打印机设备研发五大领军人物是西安交大卢秉恒院士、清华大学颜永年、华中科技大学史玉升、北京航空航天大学王华明、西北工业大学黄卫东。3D打印机设备市场推广做到千万级以上营收的公司包括:太尔时代、华曙高科、上海联泰、交大恒通、杭州先临、杭州闪铸等。其他还有蓝光发展、光韵达、信达雅等。

对医疗3D打印技术最为着魔,研究也快人一步的上市公司,非蓝光发展莫属。今年1月18日,蓝光发展子公司英诺生物斥资5000万元与华西医院携手探路医疗3D打印事业。英诺生物成立于2014年9月16日,是一家以开发、生产生物科技产品为主导方向的高新科技企业。根据协议,蓝光英诺投入资金启动3D生物打印的产品研发项目;华西医院给予学术技术团队、空间设备资源支持,在企业项目资金的支持下实施应用研发。双方将以“再生与重建的3D打印”为主题,分批次逐步遴选签约具体的研发项目,开展以临床应用产品为导向的工程技术战略合作。

10月25日,蓝光发展宣布,“国家高技术研究发展计划(863计划)”3D生物打印血管项目获得重大突破,具有完全自主知识产权的全球首创3D生物血管打印机问世。这标志着蓝光发展在精准医疗领域迈出重要一步。

“突破性意义在于,蓝光英诺利用干细胞为核心的3D生物打印技术体系已经完备,包括医疗影像云平台、生物墨汁、3D生物打印机和打印后处理系统四大核心技术体系,器官再造在未来成为可能。”公司董事长杨铿说,未来中国首个A级医学影像数据云中心将在四川成都建成。“这个平台的建成,不仅为3D生物打印提供可行的数字模型支撑,而且为精准医疗提供解决未来发展瓶颈问题的有效工具。”

蓝光发展背后的科学家团队阵容十分强大:首席科学家、蓝光英诺3D生物打印产业技术研究院院长康裕建教授,参与了全球第一例换心手术,制造并为试验猪安装了全球第一只3D打印猪心脏。负责蓝光英诺3D生物打印机制

现有法规管得住医疗3D打印

□本报记者 戴小河

目前,北京大学第三医院和上海市第九医院等多家医院已经在应用3D打印技术制造的骨骼进行治病救人。人们在对这项技术寄予诸多期待的同时,其在实际应用中还有哪些法律的门坎需要迈过呢?法律人士指出,3D打印技术在医疗领域的应用,并不需要制订新的法律规范予以规制,技术手段创新,法律规则并没有变,也不需要变,它带来的不是修法上的挑战,而是执法与管控机制应如何跟进,以降低3D打印技术可能带来的负面冲击。

需迈哪些“法律坎”

与3D打印关联的法律问题有多种,如3D打印技术制造的骨骼是否适用《医疗器械监督管理条例》中需管制的三类医疗器械产品的规定?3D打印技术制造的产品是否属于《产品质量法》意义上的“产品”?用打印机直接制造他人创作的立体产品未获授权是否构成侵权?3D打印世界是否触碰知识产权保护的法律边缘?医疗机构用3D打印的产品一旦给患者造成身体损害应由谁来担责?

有观点称,3D打印技术是造福人类的新兴技术,国家应尽早出台针对3D打印的政策法规以保障其健康发展。不过,第二军医大学法医学教研室主任徐青松认为,3D打印技术引发的法律问题,我国现有法律完全可以调节。

据了解,目前医疗机构利用3D打印的骨骼,虽然是医疗机构中的医务人员利用3D打印设备制造,但因为医疗机构本身并不具备医疗器械产品的生产资质,故实践中从事3D打印技术的医疗机构是通过委托有资质的医疗器械生产企业按需定制的。如上海市九院整复外科3D打印的人工骨,就是通过委托上海倍尔康生物医学科技有限公司完成的,完全符合《医疗器械监督管理条例》对第三类(即植入人体,用于支持维持生命;对人体具有潜在危险,对其安全性、有效性必须严格控制的医疗器械)医疗器械实行分类管理的规定,且该研究项目是获得原国家食品药品监督管理局审查批准的。可见,3D打印技术制造的产品虽然不同于传统意义上在工厂批量生产的产品,但仍属于《产品质量法》中规定的“产品”的定义“本法所称产品是指经过加工、制作,用于销售的产品。”

徐青松认为,3D打印技术涉及的知识产权保护方面,现有法律也完全可以解决。《著作权法》规定:“本法所称的作品,包括以下列形式创作的文学、艺术和自然科学、社会科学、工程技术等作品……工程设计图、产品设计图、地图、示意图等图形作品和模型作品。”可见,受著作权法保护的不仅包括传统的平面作品,也包括具备三维角度的“模型作品”。因此,为商业目的用3D打印机直接“制造”他人创作的立体产品,未获授权则构成侵权。

至于医疗机构用3D打印的产品用于患者身上造成损害的法律责任,徐青松认为,《侵权责任法》第59条有明文规定:“因药品、消毒药剂、医疗器械的缺陷,或者输入不合格的血液造成患者损害的,患者可以向生产者或者血液提供机构请求赔偿,也可以向医疗机构请求赔偿。患者向医疗机构请求赔偿的,医疗机构赔偿后,有权向负有责任的生产者或者血液提供机构追偿。”

执法与管控机制须创新

目前3D打印技术在医疗领域的应用刚刚起步,发展势头和前景不可小视。徐青松建议,相关部门在执法中亟待明晰和厘清以下问题,以实现管理机制上的创新。

一是对3D打印机制造商的约束和管制。目前国内医疗机构使用的3D打印机主要由国外进口,但未来并不排除国内3D打印机制造商的更多出现。建议国家相关部门将3D打印机制造商纳入特种行业进行管理,对打印设备种类、规格和用途、去向以及生产、销售、购买、使用与维修等环节,作出严格规定和监管;对3D打印技术涉及的比较敏感的和专用的原料和辅助材料也要严加管理。

二是对3D打印机使用者和技术使用的约束和管制。哪些医疗机构符合条件购买3D打印机,哪些医疗机构及人员有资质开展和使用3D打印技术,将3D打印技术应用于临床应遵守怎样的操作规范等,国家卫生与计生委应尽快作出规定。同时,对3D打印产品的数据模型和设计图纸的建立和编制、持有和使用应建章立制,对其传播渠道应严加监管。

三是对3D打印机制造产品的约束和管制。针对医疗机构用3D打印机制造产品的不同种类,纳入《医疗器械监督管理条例》进行监管。通过常规管理足以保证其安全性、有效性的3D产品,适用第一类;对其安全性、有效性应当加以控制的,适用第二类;对植入人体的必须严格控制的,适用第三类。具体分类目录由国家食品药品监督管理总局依据医疗器械分类规则,经国家卫生和计生委制定、调整和公布。日常监管由食品药品监管部门负责。

医疗3D打印相关利好信息	
时间	核心内容
2015年1月	国家卫计委和科技部多次召开会议,论证、启动“精准医疗”计划。科技部举办首届“国家精准医疗战略专家会议”,医学界专家提出,精准医疗贯穿于诊断、治疗、用药等医疗的整个流程,除了基因测序、基因诊断等医疗技术,更加具有个性化特征的3D打印技术也将个性化治疗中发挥重要作用。
2015年2月	工信部、财政部等印发《国家增材制造产业发展推进计划(2015-2016年)》,提出到2016年,初步建立较为完善的增材制造产业体系,产业销售收入实现快速增长,年均增长速度30%以上,整体技术水平与国际同步。其中医用领域发展目标为:初步成为新药研发、临床诊断与治疗的工具;在全国形成一批应用示范中心或基地。计划突破的医用增材制造专用材料应用领域包括仿生组织修复、个性化组织、功能性组织及器官等精细医疗制造;计划突破的材料材料包括聚乙醇酸、聚醚醚酮等人工合成高分子材料,羟基磷灰石等生物活性陶瓷材料,钴镍合金等医用金属材料;计划加速发展的设备包括仿生组织修复支架增材制造装备、医疗个性化增材制造装备、细胞活性材料增材制造装备等。
2015年6月	由国家食药监总局医疗器械注册管理司主办的3D打印审批研讨会在京举行,研讨的主要目的是增进对相关领域创新产品审评审批方式的探讨,提升对3D打印医疗器械产品的审评审批水平。
2015年7月	我国首个3D打印人体植入物人工髋关节产品获得国家食品药品监督管理总局注册批准。该产品也是国际上首个通过临床验证后获得注册的3D打印人工髋关节假体。该产品属于三类骨科植入物,由北京大学第三医院骨科张克、刘忠军、蔡宏医生和人工关节生产企业北京爱康宜诚合作研制。
2015年8月	中共中央政治局常委、国务院总理李克强主持国务院专题讲座,讨论3D打印技术。总理指出,3D打印是制造业有代表性的颠覆性技术,实现了制造从等材、减材到增材的重大转变,改变了传统制造的理念和模式,具有重大价值。制造业作为国民经济的重要支柱产业,必须抓住机遇。