

DOI: 10.3901/JME.2022.09.283

GelMA/LPN/MC 水凝胶的挤出式 3D 打印工艺与性能研究*

董兰兰¹ 李 巨² 熊胤泽¹ 张 航¹ 王 蕾² 李 祥¹

(1. 上海交通大学机械系统与振动国家重点实验室 上海 200240;

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院骨科 上海 200025)

摘要: 挤出式 3D 打印水凝胶用于组织修复是近年的研究热点。然而, 高形状保真度的水凝胶打印过程仍然离不开复杂的交联策略, 这大大增加了打印难度, 限制了水凝胶材料在组织工程领域的应用。制备一种室温下可打印水凝胶, 其打印过程不需要任何辅助交联便可实现高保真度打印。水凝胶由甲基丙烯酸酯化明胶(Gelatin methacrylate, GelMA), 纳米黏土(Laponite XLG, LPN)和甲基纤维素(Methylcellulose, MC)组成。通过挤出测试筛选出适合打印的复合材料配比, 打印工艺试验分析了挤出速度、喷头移动速度对出丝连续性和微丝线宽的影响。当喷头内径为 400 μm 时, GelMA/LPN/MC 水凝胶实现顺畅出丝($\phi 400\sim 600\ \mu\text{m}$)的条件为挤出速度在 8.6~13 mm/h, 喷头移动速度在 6~10 mm/s。流变结果表明 LPN 和 MC 的加入赋予了材料优异的剪切稀化特性, 使其具备室温下打印并维持结构稳定的性能。压缩结果表明改变交联时间, GelMA/LPN/MC 水凝胶的压缩模量提高 5 倍, 压缩强度提高 3 倍。细胞试验显示 GelMA/LPN/MC 水凝胶具有良好的生物相容性。

关键词: 甲基丙烯酸酯化明胶; 水凝胶; 挤出式 3D 打印; 工艺参数

中图分类号: TG156

Extrusion 3D Printing Processes and Performance Evaluation of GelMA/LPN/MC Hydrogel

DONG Lanlan¹ LI Gen² XIONG Yinze¹ ZHANG Hang¹ WANG Lei² LI Xiang¹

(1. State Key Laboratory of Mechanical System and Vibration, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240;

2. Department of Orthopaedics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025)

Abstract: Extrusion 3D printing hydrogels for tissue repair is a research hotspot in recent years. However, the high-fidelity hydrogel printing process is still inseparable from the complex cross-linking strategy, which greatly increases the difficulty of printing and limits the application of hydrogel in the field of tissue engineering. A hydrogel that can be printed at room temperature is prepared, and high-fidelity printing can be achieved without any auxiliary cross-linking during the printing process. The hydrogel is composed of gelatin methacrylate (GelMA), Laponite (LPN) and methylcellulose (MC). The extrusion test screened out the proportion of composite materials suitable for printing, and the process test investigated the effects of extrusion speed and nozzle movement speed on the continuity of the filament and the line width of the microfilament. When the inner diameter of the nozzle is 400 μm , the conditions for GelMA/LPN/MC hydrogel to achieve smooth silk-out ($\phi 400\sim 600\ \mu\text{m}$) are the extrusion speed of 8.6-13 mm/h and the printing speed of 6-10 mm/s. Rheological results show that the addition of LPN and MC grants the material excellent shear-thinning properties, enabling it to print at room temperature and maintain a stable structure. The compression test shows that changing the crosslinking time can increase the compressive modulus of the composite hydrogel by 5 times and the compressive strength by 3

* 国家自然科学基金 (52075324)、上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金(YG2021ZD06)和上海市卫健委卫生行业临床专项(20204Y0351)资助项目。20210615 收到初稿, 20210901 收到修改稿

times. Cell test showed that GelMA/LPN/MC hydrogel has good biocompatibility.

Key words: GelMA; hydrogel; 3D extrusion-based printing; process parameter

0 前言

水凝胶是一种由化学或物理交联形成的三维聚合物网络。水凝胶的高含水量和类细胞外基质环境在生物医学领域中有很大的应用潜力^[1]。随着 3D 打印技术的发展,人们利用 3D 打印水凝胶支架接种细胞实现了脊髓、关节软骨和半月板缺损的修复^[2-5]。3D 打印技术可通过逐层打印的方式模拟待修复缺陷组织的几何结构^[6]。其中,挤出式打印由于较低的应用成本和较宽的材料范围成为近年来研究的热点^[7]。然而,为了将高保真度的水凝胶支架用于组织缺损的个性化治疗,研究水凝胶的可打印性是十分必要的。

为了提高挤出式打印水凝胶的打印性能,已提出了预交联和原位交联打印策略。PAXTON 等^[8]通过氯化钙预先交联海藻酸钠溶液来提高凝胶黏度实现水凝胶支架的打印。原位交联是在打印过程中引入温度、离子、光聚合进行部分交联,也是通过增加墨水黏度的方式提高水凝胶的打印保真度^[9-13]。OUYANG 等^[14]通过打印过程中引入透明毛细管实现了低黏度墨水的原位光交联打印。无论是原位交联还是预交联,都是在挤出之前或挤出过程中通过交联来提高材料黏度实现高保真打印。这种交联对黏度的提升往往是不可逆的,因此挤出过程中需要较大的挤出力。此外,原位交联中动态的不稳定交联还会造成不同沉积层的支撑强度不一,最终导致打印结构的坍塌和变形^[15]。

为此,已有研究通过引入剪切稀化聚合物如 Laponite[®]作为流变改性剂来调控材料的黏度和打印性。QUINT 等^[16]在 7%(w/v) GelMA 中加入 0.5%(w/v) Laponite,通过将复合凝胶预冷(4℃)实现了手持式原位生物打印。GAO 等^[17]设计了一种由 10% GelMA (w/v) 和 6%(w/v) 纳米黏土组成的水凝胶,搭建温控系统结合打印后光交联改善了低浓度 GelMA 的打印性。然而上述方法仍旧需要精准控制打印温度或环境温度。一方面,黏土浓度较低时水凝胶的支撑能力有限,需要通过低温辅助交联来提高材料的支撑性。然而温度梯度效应会限制支架的打印层数。另一方面,黏土浓度较高时,Laponite 会迅速形成具有卡片屋结构的高黏度预凝胶^[18],所以在打印过程中需要加热以实现材料的平滑挤出。因

此,利用纳米黏土改善 GelMA 水凝胶流变性能仍旧离不开严格的温度控制,大大增加了打印系统的难度和复杂性,限制了水凝胶的加工窗口。在此,我们引入黏土和甲基纤维素作为增稠剂和增强材料来提高材料黏度,并结合打印后交联这一策略实现温和条件下的高保真度水凝胶打印。由于黏土和甲基纤维素赋予材料显著的剪切稀化特性,使得材料黏度在受到挤出力后迅速下降,易于材料挤出。而在挤出力消除后又能快速恢复初始黏度,有利于维持结构形状。这种可逆的黏度变化大大减小了材料成型所需的挤出力。此外,打印后的光交联进一步提升材料支撑强度,使得材料具有长期稳定性。

为了在没有任何辅助温度控制的情况下打印具有高形状保真度的水凝胶支架,开发了一种新型 GelMA/LPN/MC 纳米复合水凝胶配方。研究了不同配比的纳米黏土、甲基纤维素对 GelMA/LPN/MC 水凝胶出丝形貌的影响,确定了可用于室温下挤出打印的复合材料的凝胶配比。建立了先打印后交联的打印策略,分析了挤出速度、喷头移动速度对其微丝尺寸的影响,以及光照时间对其力学性能的影响,并开展了细胞相容性试验研究。

1 材料和方法

1.1 GelMA/LPN/MC 水凝胶的制备

如前所述^[19]合成了 GelMA。在 50℃ 恒温搅拌下,将 A 型明胶(胶强度:~250 g Bloom,阿拉丁,中国)溶解于碳酸盐-碳酸氢盐(CB)缓冲液中形成 10%(w/v)GelMA 的终浓度。随后将甲基丙烯酸酐(Methacrylic Anhydride, MA, Sigma Aldrich, 美国)添加到上述明胶溶液中,并通过氢氧化钠将初始 pH 值调整为 9。在 50℃ 下连续搅拌 3 h,然后用盐酸将最终 pH 调节至 7.4。接下来将五倍体积的去离子水加入上述溶液以终止反应。最后,将混合物透析,过滤和冷冻干燥即可获得 GelMA 样品,将样品保存在-20℃ 冰箱中备用。

在 37℃ 条件下,将自制的 1 g GelMA 均匀分散于 5 mL 去离子水中,然后加入 0.05 g 光引发剂 I2959(Sigma-Aldrich, 美国)。随后,加入 0.1~0.3 g LPN(BYK Additives & Instruments, 英国)和 0.1~0.5 g MC(阿拉丁,中国)到 5 mL 去离子水中剧烈搅拌确保黏土均匀分散。最后,将两种溶液混合并均匀搅拌,

制成不同材料配比的 GelMA/LPN/MC 水凝胶。

1.2 挤出式 3D 打印设备

本研究采用自主搭建的挤压式 3D 打印机, 如图 1 所示。该打印机配备了三轴驱动系统和挤出装置。将制备的 GelMA/LPN/MC 水凝胶转移到 5 mL 注射器中并安装在打印机上。所有样品在室温下打印到载玻片上。载玻片与喷嘴之间的距离为 0.4 mm, 喷嘴直径为 0.4 mm, 层高为 0.3 mm, 线间距为 1 mm。打印后, 将支架暴露于紫外灯 (10 mW/cm²) 下 5 min 进行交联。

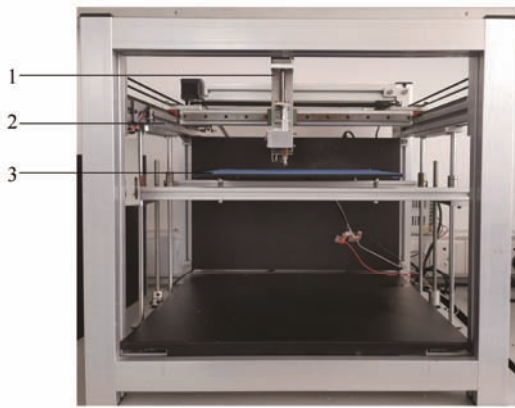


图 1 打印平台

1. 挤出装置 2. 三轴驱动系统 3. 成型平台

1.3 材料表征

1.3.1 核磁共振氢谱检测

分别称取 50 mg 明胶和 GelMA 溶于 1 mL 重水(D₂O)中, 然后用液体核磁共振谱仪(Avance III 600 MHz, 德国)测试氢谱。用赖氨酸亚甲基质子在 3 ppm 左右出现的峰面积计算取代度(DS)。

$$DS(\%) = \left(1 - \frac{s_e}{s_h}\right) \times 100\% \quad (1)$$

式中, s_e 为 GelMA 赖氨酸亚甲基的面积; s_h 为明胶赖氨酸亚甲基的面积。

1.3.2 微观形貌观察

用扫描电子显微镜(FE-SEM; Zeiss Ultra Plus, 德国)对水凝胶的微观结构进行研究。水凝胶样品在-80 ℃下冷冻干燥, 然后喷金 30 s, 在 5 kV 加速电压下对其进行成像。

1.3.3 流变试验

采用直径为 25 mm 平板加样的旋转流变仪(Kinexus ultra+, 英国)对水凝胶进行了流变性能测试。首先, 将水凝胶样品放置在平板上, 完全填补两个板之间的间隙(尺寸为 1 mm)。剪切速率范围从 0.1~1 000 s⁻¹, 在 25 ℃下记录了黏度随剪切速率的变化。为探讨 GelMA/LPN/MC 浆料流体类行为的

程度, 在 25 ℃下进行频率扫描(0.1~100 Hz), 测量水凝胶样品的存储模量 G' 和损耗模量 G'' 。

1.4 工艺试验

制备不同配比的 GelMA/LPN/MC 水凝胶。通过材料挤出的微丝形貌确定合适的材料配比。进一步研究水凝胶挤出过程中挤出速度、打印速度对挤出微丝尺寸的影响。此外, 设计了网格结构和圆管结构用于评价形状保真度^[20]。打印结构经过 UV 交联(365 nm, 10 mW/cm², 5 min)之后, 用立体显微镜(Leica M205, 德国)观察结构的形态特征。对于网格结构, 网格面积通过 Image-J 软件测量, 网格面积的保真度参数(F_g)由式(2)计算。网格结构(理论线宽 0.4 mm, 理论线间距 1.4 mm)理论面积为 1 mm²。

$$F_g(\%) = \frac{s_a}{s_t} \times 100\% \quad (2)$$

式中, s_a 为实际网格面积; s_t 为理论网格面积。

对于圆管结构, 高度保真度参数(F_h)由式(3)计算。圆管模型的高度为 6 mm。 F_h 反映了打印过程中层与层之间的融合和塌陷程度。

$$F_h(\%) = \frac{h_a}{h_t} \times 100\% \quad (3)$$

式中, h_a 为实际高度; h_t 为理论高度。

1.5 力学试验

在室温下用动态机械分析仪(DMA850, 中国)测量水凝胶的压缩性能。采用不同交联时间的圆柱状水凝胶(直径 10 mm, 高度 5 mm)进行压缩试验, 压缩速度为 1 mm/min。

1.6 细胞相容性实验

在 37 ℃和 5% CO₂ 条件下, 大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)在含有 10% FBS 和 100 IU/ml 链霉素和 100 IU/ml 青霉素的 DMEM/F12 培养基中培养。每 2~3 天更换一次培养基, 细胞在达到 90% 融合后进行收集和传代。第三代细胞用于实验。打印的水凝胶支架在紫外光下灭菌 24 小时, 接种上述 BMSCs。在细胞悬浮液充分吸收到凝胶上后, 加入新鲜培养基以重新悬浮水凝胶。在 37 ℃, 5% CO₂ 环境中培养 1, 3, 7 天后对细胞进行活/死染色。随后, 在荧光共聚焦显微镜下观察水凝胶表面细胞黏附情况。

2 试验结果与讨论

2.1 GelMA 表征

如图 2 所示, GelMA 谱图中 5.7 ppm(1ppm=1×10⁻⁶)和 5.3 ppm 的位置上有两个明显的峰(=CH₂), 这是赖氨酸基团以及羟基赖氨酸基团上甲基丙烯酸酯

胺双键上的丙烯酸质子峰^[15], 表明双键已被成功接枝到明胶分子链上, 即 GelMA 被成功制备。另外, 明胶谱图上 3 ppm 处也出现峰($=CH_2NH_2$), 它是未反应的赖氨酸亚甲基的质子峰^[14]。由于赖氨酸是甲基丙烯酰的结合位点, 该峰越低表明越多的赖氨酸基团与 MA 反应, 甲基丙烯酰化程度越高。同样, 在 GelMA 谱图中甲基丙烯酰胺甲基质子($-C(CH_3)=CH_2$)在 1.8 ppm~1.9 ppm 左右也有一个峰, 峰强度越高表明甲基丙烯酰化程度越高。GelMA 的改性程度直接决定材料的交联密度, 进而影响材料的刚度^[19]。通过计算测得合成 GelMA 的取代度在 73%左右。

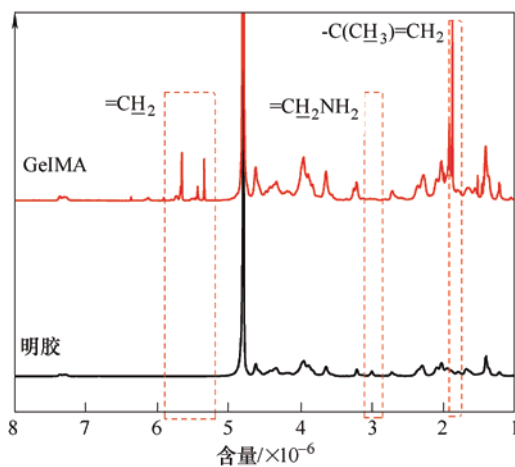


图 2 核磁共振氢谱图

2.2 材料配比确定

观察材料挤出过程微丝的外观形貌可见, 当黏土和甲基纤维素浓度较低时, 即 1%~2%(w/v)LPN 及 3%(w/v)MC 时, 材料挤出后在喷嘴出口形成纺锤形细丝或图 3 所示液滴; 但在甲基纤维素浓度较高时, 即大于 5%(w/v)的情况下, 水凝胶在注射器内黏度过大, 在喷嘴挤出后形成了皱褶状的长丝, 且材料的出丝连续性较差。

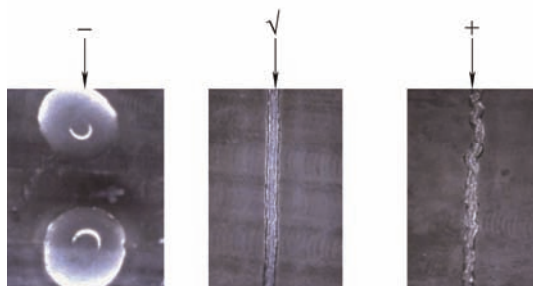


图 3 GelMA/LPN/MC 水凝胶挤出微丝形貌

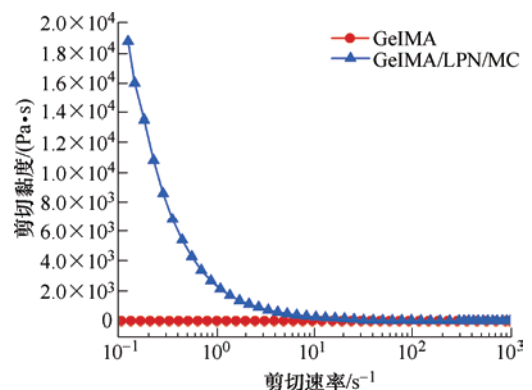
因此, 黏土和甲基纤维素在这两个区域的组合被认为是不可打印的配比范围(表 1 中“-”和“+”所在区域)。通过调整黏土和甲基纤维素的浓度比,

在 3%(w/v)LPN 和 5%(w/v)MC 的浓度下, GelMA/LPN/MC 水凝胶能形成光滑均匀的长丝。

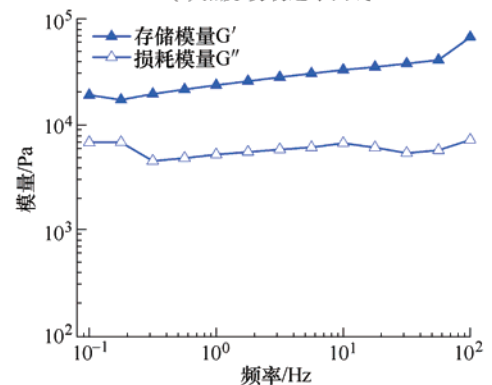
表 1 GelMA/LPN/MC 水凝胶挤出微丝形貌分类

	1% LPN	2% LPN	3% LPN
3% MC	-	-	√
5% MC	-	√	√
7% MC	+	+	+

流变测试表明, 纯 GelMA 表现出牛顿流体行为, 即黏度不会随着剪切速率的增加而变化(图 4a)。3%LPN 和 5%MC 的加入, 使水凝胶的剪切黏度提高了 4 个数量级。频率扫描法测定了室温下打印凝胶的流变行为(图 4b)。在频率扫描范围内, GelMA/LPN/MC 水凝胶的储能模量大于损耗模量, 即凝胶样品处于以弹性为主的稳定凝胶状态^[21]。与之相反, GelMA 水凝胶在室温下的储能模量小于损耗模量^[22], 即凝胶样品处于以黏性为主的液体状态。纳米黏土和甲基纤维素的加入显著改善了凝胶材料的流变性能, 在施加挤出压力的状态下表现出较低的黏度, 有利于材料的连续挤出; 但是在挤出力去除之后又能恢复到初始黏度从而保持打印结构的稳定性。这种优异的剪切稀化特性可以减少材料从低黏度到高黏度的转变时间, 降低了结构坍塌的可能性^[7]。因此, 选择配比为 10%GelMA、3%LPN、5%MC (w/v)的水凝胶作为后续试验材料。



(a) 黏度-剪切速率曲线



(b) 模量-频率曲线

图 4 水凝胶流变性能

2.3 工艺参数确定

挤出速度和喷头移动速度共同决定了水凝胶支架的微丝线宽。如图 5 所示,挤出速度小于 8.64 mm/h 时材料无法连续出丝;挤出速度从 8.64 mm/h 增大到 13 mm/h 时,微丝线宽从 $409.5 \mu\text{m} \pm 12.7 \mu\text{m}$ 增加到 $586.1 \mu\text{m} \pm 17.2 \mu\text{m}$;挤出速度大于 13 mm/h 时挤出材料微丝线宽增加到 $880.6 \mu\text{m} \pm 52.3 \mu\text{m}$,是喷嘴直径($400 \mu\text{m}$)的两倍,因此不再增加挤出速度。随着挤出速度的增加,在同一位置沉积的材料随之增多,从而增加了挤出微丝的线宽。

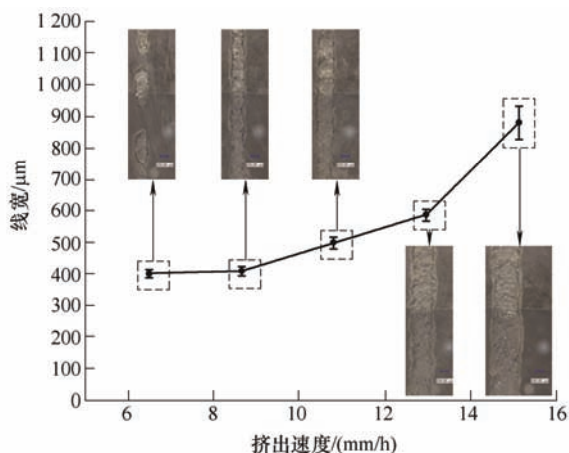


图 5 微丝线宽随挤出速度变化图

如图 6 所示,当喷头移动速度从 2 mm/s 增加到 4 mm/s 时,挤出微丝的线宽从 $1061.7 \mu\text{m} \pm 50.5 \mu\text{m}$ 迅速减小到 $780.6 \mu\text{m} \pm 23.4 \mu\text{m}$;当速度由 6 mm/s 增加到 10 mm/s 时,挤出微丝的线宽由 $502.3 \mu\text{m} \pm 32.2 \mu\text{m}$ 减小到 $413.7 \mu\text{m} \pm 14.22 \mu\text{m}$,该范围内材料可稳定连续出丝。当继续增大移动速度至 12 mm/s,出丝线宽约 $382 \mu\text{m}$,同时观察到挤出微丝出现中断现象,故未进一步增加喷头移动速度。

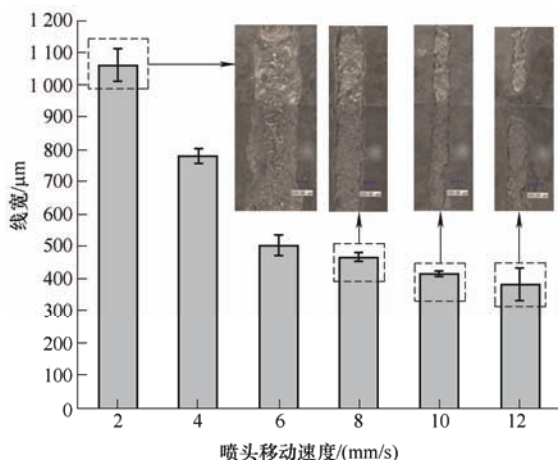
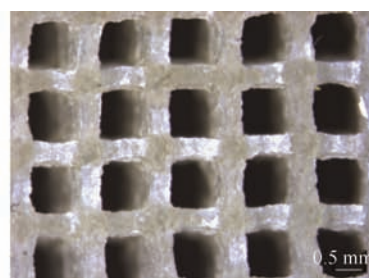


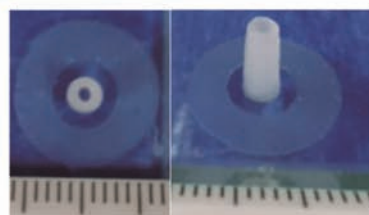
图 6 微丝线宽随喷头移动速度变化图

为了证明上述工艺参数打印水凝胶支架的可行

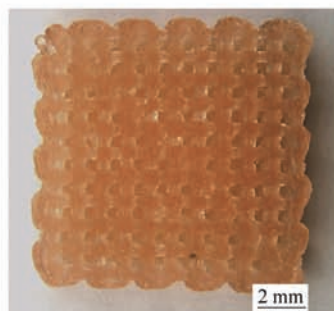
性,采用 8.64 mm/h 的挤出速度和 8 mm/s 的喷头移动速度打印网格结构和圆管结构。网格结构的 F_g 约为 92%,打印的网格结构轮廓清晰,网格均匀一致(图 7a)。圆管结构的 F_h 约为 93%,可形成完整的



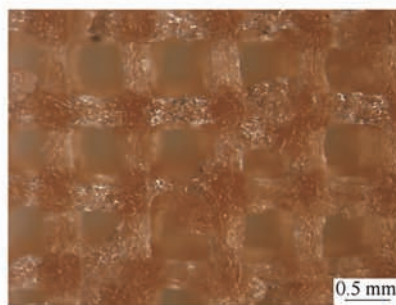
(a) 网格结构



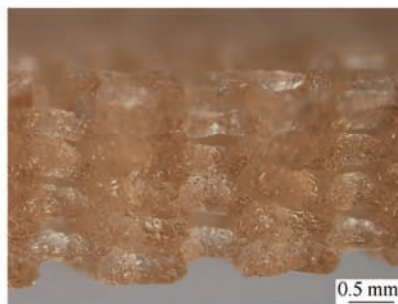
(b) 圆管结构(左:俯视图 右:总体结构)



(c) 10%GelMA/3%LPN/5%MC 支架的三维网格结构
($10 \times 10 \times 3 \text{ mm}^3$)



(d) 三维网格结构俯视图

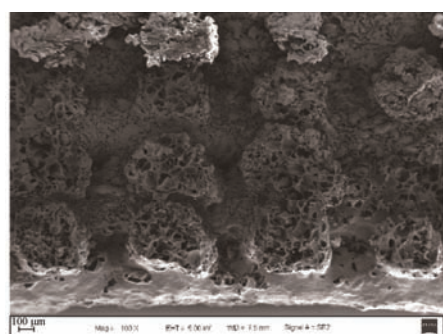


(e) 三维网格结构侧视图

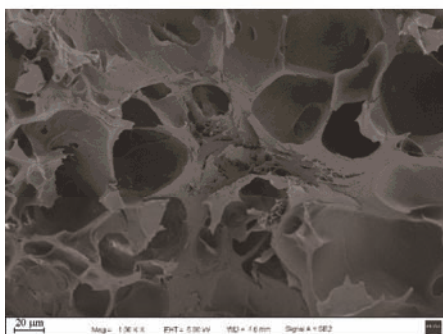
图 7 打印结构

管状结构, 无明显的层间融合与结构塌陷(图 7b)。进一步, 将水凝胶打印成三维网格结构。如图 7c~e 所示, 支架内部形成完全互联的孔道, 且相邻层之间的微丝堆叠未见明显的变形和塌陷。支架网格结构的保持是由于水凝胶中添加的纳米黏土和甲基纤维素, 它们赋予凝胶的剪切稀化特性有利于材料挤出后的形状维持。

通过 SEM 观察交联后 GelMA/LPN/MC 水凝胶的微观形貌, 如图 8a 所示, 交联后的水凝胶内部具有粗糙的截面和丰富的多孔结构, 这样的微孔结构有助于氧气和营养物质在凝胶内部的储存和输送, 也可以为细胞的黏附和增殖提供空间^[23];



(a) 打印支架微观形貌低倍($\times 100$)

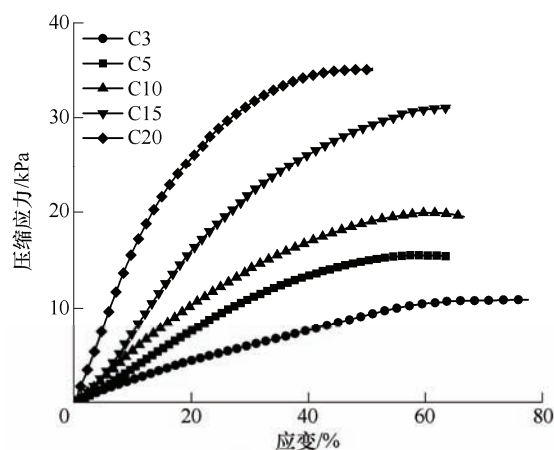


(b) 打印支架微观形貌高倍($\times 1000$)

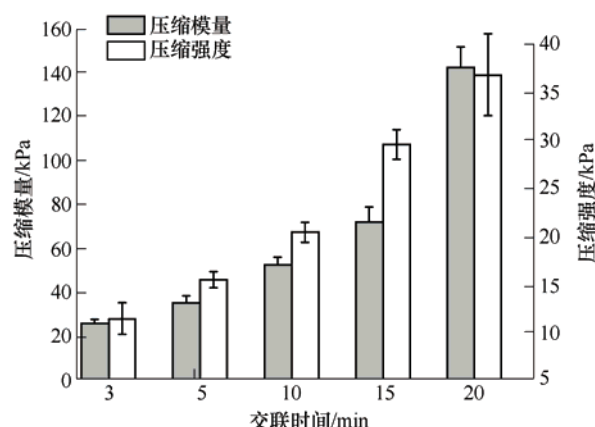
图 8 GelMA/Laponite/MC 水凝胶打印支架的微观形貌

2.4 力学性能测试结果

图 9a 给出了不同交联时间下 GelMA/LPN/MC 水凝胶的压缩应力-应变曲线。极限压缩强度和压缩模量随交联时间的增加而增加(图 9b), 而破坏应变随交联时间的增加呈现出下降的趋势。随着交联时间的延长, 水凝胶的交联效率随之增加, 机械强度得到显著提升。交联 20 min 的 GelMA/LPN/MC 水凝胶具有更高的压缩模量($142.5 \text{ kPa} \pm 9.2 \text{ kPa}$)和极限压缩强度($36.9 \text{ kPa} \pm 4.3 \text{ kPa}$), 对比交联 3 min 的水凝胶(压缩模量 $25.9 \text{ kPa} \pm 7.8 \text{ kPa}$, 极限压缩强度 $11.4 \text{ kPa} \pm 1.6 \text{ kPa}$), 其压缩模量提高 5 倍, 压缩强度提高 3 倍。然而, 较长的交联时间会增加交联密度, 使得水凝胶变得更加脆弱, 因此断裂应变随之降低^[18]。



(a) 水凝胶的压缩应力-应变曲线



(b) 水凝胶的压缩模量及压缩强度

图 9 不同交联时间下水凝胶的力学性能

2.5 细胞试验结果

打印支架接种细胞后的结果如图 10 所示。选取支架接种 1,3,7 天后的细胞经活/死染色后在荧光共

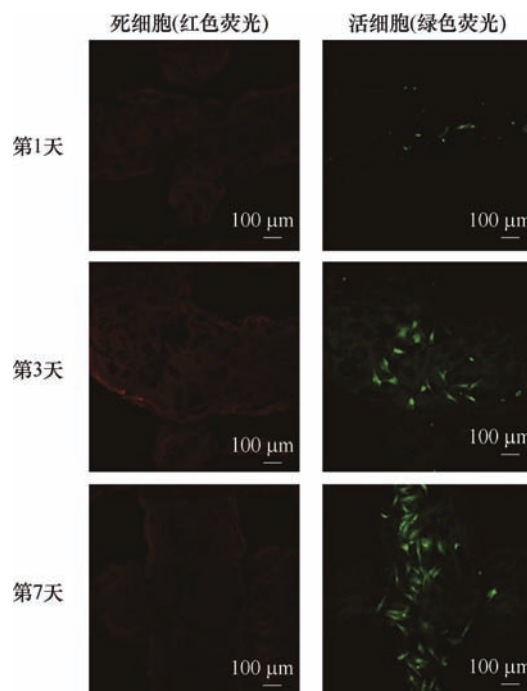


图 10 细胞实验结果图

聚焦显微镜下观察。BMSCs 可黏附生长在支架表面,在第 1 天时,仅观察到少量黏附细胞,但在第 7 天时表面黏附细胞数量显著增加。同时,7 天内支架表面未出现死细胞。结果表明, BMSCs 在该水凝胶支架表面黏附、生长、增殖状态良好,证明 GelMA/LPN/MC 水凝胶具有良好的细胞相容性。

3 结论

(1) 开发出一种适用于室温条件下挤出式 3D 打印的纳米复合水凝胶材料,其最优配方是 10%GelMA/3%LPN/5%MC, LPN 和 MC 的添加有效改善了水凝胶材料的剪切稀化特性;复合水凝胶材料展现出优异的形状保真度,可采用打印后交联策略维持打印结构的完整性。

(2) 协同优化挤出速度和喷头移动速度实现了微丝的均匀连续挤出;在 8.64 mm/h 的挤出速度及 8 mm/s 的喷头移动速度下可实现三维网格结构的打印,网格结构孔道均匀分布,未见明显塌陷。

(3) 增加交联时间可改善水凝胶材料的机械性能。复合水凝胶样品交联 20 min 具有 $142.5 \text{ kPa} \pm 9.2 \text{ kPa}$ 的压缩模量和 $36.9 \text{ kPa} \pm 4.3 \text{ kPa}$ 极限压缩强度。细胞实验表明 GelMA/LPN/MC 复合水凝胶具有良好的生物相容性。

参 考 文 献

- [1] NORIOKA C, INAMOTO Y, HAJIME C, et al. A universal method to easily design tough and stretchable hydrogels[J]. NPG Asia Materials, 2021, 13(1): 34.
- [2] BAHCECIOGLU G, HASIRCI N, BILGEN B, et al. A 3D printed PCL/hydrogel construct with zone-specific biochemical composition mimicking that of the meniscus[J]. Biofabrication, 2019, 11(2): 025002.
- [3] WANG C, WANG M, XIA K, et al. A bioactive injectable self-healing anti-inflammatory hydrogel with ultralong extracellular vesicles release synergistically enhances motor functional recovery of spinal cord injury[J]. Bioactive Materials, 2021, 6(8): 2523-34.
- [4] YANG J, LIU Y, HE L, et al. Icarin conjugated hyaluronic acid/collagen hydrogel for osteochondral interface restoration[J]. Acta Biomater, 2018, 74: 156-67.
- [5] 毛伟, 连岑, 李涤尘, 等. 立体空心血管网水凝胶支架的 3D 打印工艺研究[J]. 机械工程学报, 2017, 53(9): 180-186.
- MAO Wei, LIAN Qin, LI Dichen, et al. 3D printing process for hydro gel with the three-dimensional micro tubes to mimic vascular network[J]. Journal of Mechanical Engineering, 2017, 53(9): 180-186.
- [6] LI H, TAN C, LI L. Review of 3D printable hydrogels and constructs[J]. Materials & Design, 2018, 159: 20-38.
- [7] HEINRICH M A, LIU W, JIMENEZ A, et al. 3D bioprinting: From benches to translational applications[J]. Small, 2019, 15(23): 1805510.
- [8] PAXTON N, SMOLAN W, BÖCK T, et al. Proposal to assess printability of bioinks for extrusion-based bioprinting and evaluation of rheological properties governing bioprintability[J]. Biofabrication, 2017, 9(4): 044107.
- [9] LEVATO R, JUNGST T, SCHEURING R, et al. From shape to function: The next step in bioprinting[J]. Advanced Materials, 2020, 32: 1906423.
- [10] LEI S, GAO Q, ZHAO H, et al. Fiber-based mini tissue with morphology-controllable gelma microfibers[J]. Small, 2018, 14: 1802187.
- [11] YIN J, YAN M, WANG Y, et al. 3D bioprinting of low-concentration cell-laden gelatin methacrylate (GelMA) bioinks with a two-step cross-linking strategy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(8): 6849-6857.
- [12] FOYT D, NORMAN M, YU T, et al. Exploiting advanced hydrogel technologies to address key challenges in regenerative medicine[J]. Advanced Healthcare Materials, 2018, 7(8): 1700939.
- [13] 顾恒, 连岑, 王慧超, 等. GelMA 复合凝胶的挤出式 3D 打印工艺及其性能研究[J]. 机械工程学报, 2020, 56(1): 196-204.
- GU Heng, LIAN Qin, WANG Huichao, et al. Extrusion 3D printing processes and performance evaluation of GelMA composite hydrogel[J]. Journal of Mechanical Engineering, 2020, 56(1): 196-204.
- [14] OUYANG L, HIGHLEY C B, SUN W, et al. A generalizable strategy for the 3D bioprinting of hydrogels from nonviscous photo-crosslinkable inks[J]. Advanced Materials, 2017, 29(8): 1604983.
- [15] SAMIMI GHARAIE S, DABIRI S, AKBARI M. Smart shear-thinning hydrogels as injectable drug delivery systems[J]. Polymers, 2018, 10: 1317.
- [16] QUINT J P, MOSTAFAVI A, ENDO Y, et al. In vivo printing of nanoenabled scaffolds for the treatment of skeletal muscle injuries[J]. Advanced Healthcare Materials, 2021, 10(10): 2002152.
- [17] GAO Q, NIU X F, SHAO L, et al. 3D printing of complex

- GelMA-based scaffolds with nanoclay[J]. *Biofabrication*, 2019, 11(3): 10.
- [18] CARRELLA A, BRENNAN M J, WATERS T P. Static analysis of a passive vibration isolator with quasi-zero-stiffness characteristic[J]. *Journal of Sound and Vibration*, 2007, 301(3): 678-689.
- [19] CIDONIO G, ALCALA-OROZCO C R, LIM K S, et al. Osteogenic and angiogenic tissue formation in high fidelity nanocomposite Laponite-gelatin bioinks[J]. *Biofabrication*, 2019, 11(3): 17.
- [20] SHIRAHAMA H, LEE B H, TAN L P, et al. Precise tuning of facile one-pot gelatin methacryloyl (GelMA) synthesis[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 31036.
- [21] WU D, YU Y, TAN J, et al. 3D bioprinting of gellan gum and poly (ethylene glycol) diacrylate based hydrogels to produce human-scale constructs with high-fidelity[J]. *Materials & Design*, 2018, 160: 486-495.
- [22] ZHU F, CHENG L, YIN J, et al. 3D printing of ultratough polyion complex hydrogels[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(45): 31304-10.
- [23] LEE B H, LUM N, SEOW L Y, et al. Synthesis and characterization of types A and B gelatin methacryloyl for bioink applications[J]. *Materials*, 2016, 9(10): 797.
- [24] HUANG L, ZHU Z, WU D, et al. Antibacterial poly (ethylene glycol) diacrylate/chitosan hydrogels enhance mechanical adhesiveness and promote skin regeneration[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 225: 115110.

作者简介: 董兰兰, 女, 1993 年出生, 博士研究生。主要研究方向为水凝胶生物 3D 打印。

E-mail: donglanlan@sjtu.edu.cn

李祥(通信作者), 男, 1978 年出生, 博士, 副研究员, 博士研究生导师。主要研究方向为增材制造技术及应用。

E-mail: xiangliwj@sjtu.edu.cn