



未来健康： 新兴生物材料

组织策划

西湖大学: 施一公 黄嘉兴

美国化学文摘社: Manuel Guzman, Gilles Georges, Michael Dennis, Craig Stephens, Dennis McCullough, Dawn Riedel, Dawn George, 马清扬

项目研究

西湖大学: 詹御涛 汪馨宁 肖文

美国化学文摘社: 周琼琼, Kevin Hughes, 许家玮, Rumiana Tenchov, Julian Ivanov, 邓毅, Eva Nesbit, Robert Bird, Janet Sasso, Leilani Lotti Diaz

ACS International India Pvt. Ltd: Kavita Iyer, Krittika Ralhan, Magesh Ganesan, Saswata Banerjee, Ankush Maind

致谢

本报告撰写过程中得到了西湖大学高梦华、姚远、靳然和杨子杰等人的帮助, 在此表示衷心的感谢!

宣传推广

美国化学文摘社: 马清扬, 张金颖, Peter Carlton, Peter Jap, Tina Tomeo, Erica Brown, Chris Cotton

项目管理

西湖大学: 詹御涛 汪馨宁

美国化学文摘社: 余敏, 郑立, Jennifer Sexton, Christopher Barbosky, Dharmini Patel, Sabrina Lewis

咨询专家组

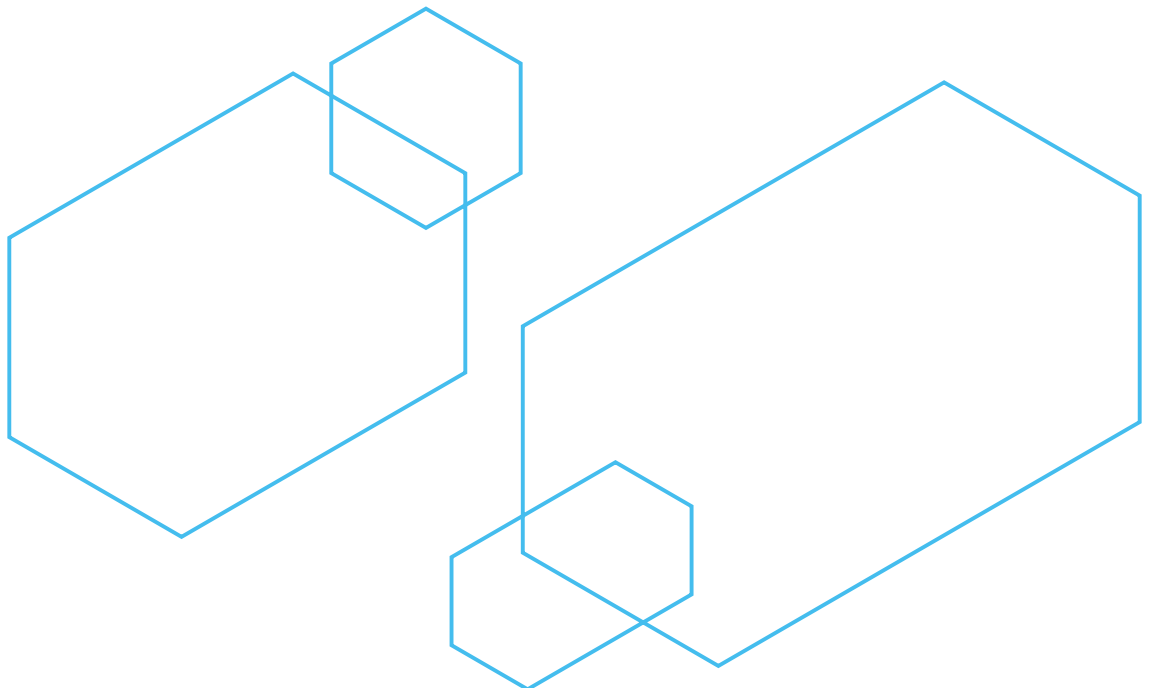
西湖大学: 程建军 朱博文 郭成辰 王怀民 王蕾 张越

概要

健康是人类生存的基石，也是高质量生活的关键。因此，这一领域的研究代表了全球对更健康未来的美好愿景。更加美好的未来应当是一个更加健康的未来。然而，不断变化的社会和地球环境带来了各种各样的健康挑战。新冠肺炎等传染病的快速传播和环境污染等问题严重威胁着人类福祉。现代生活方式加剧了慢性疾病和心理健康问题的风险。应对这些共同的健康挑战已成为全球当务之急。

材料对我们的生活品质有着重要影响，从日常消费品到复杂的医疗设备及手术材料，创新的材料不断改善着人类的健康状况。材料科学通过提供先进的医疗设备、改善药物传递系统、创新诊断工具，以及开发智能监测和可持续材料等，为公共卫生和个人健康提供了强大支持。材料科学的进步已成为推动健康发展的关键因素，未来人类健康的改善将更加依赖于材料科学的创新与发展。新材料的研发和应用推动着健康产业的发展，并将孕育新的未来产业，加速形成新质生产力。

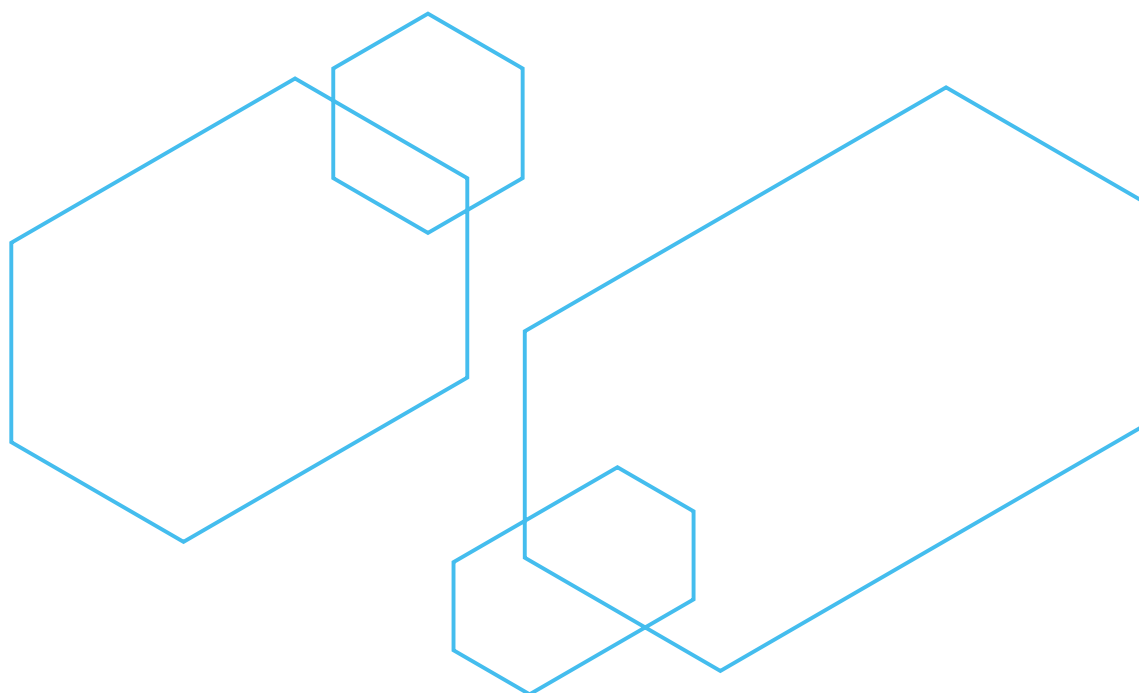
本报告是西湖大学未来产业研究中心与美国化学文摘社CAS（隶属美国化学学会）的联合研究成果，报告对生命健康相关的材料发展态势进行了研判。西湖大学未来产业研究中心是首家由国家批准设立、前瞻谋划未来产业的科研机构，重点聚焦生命原理及未来医药、分子智造与功能、未来材料设计及创造等领域，致力于以基础科学研究和前沿技术突破催生未来产业，将促进人类健康福祉作为其核心使命之一。CAS凭借其丰富的科学家团队、庞大的索引内容合集以及先进的数据分析能力，能够对科学趋势全景提供深刻见解。西湖大学未来产业研究中心和CAS组织合作探讨了材料在应对人类健康挑战中的作用，旨在揭示材料未来的发展趋势，为相关科研和产业发展提供前瞻性见解，并在科学、产业和投资界引发深入讨论，促进广泛交流，共同为人类应对健康挑战、构建美好生活贡献力量。



目录

概要

一、导言	1
二、抗菌材料	4
三、脂质材料	27
四、生物墨水	50
五、可编程材料	73
六、蛋白质材料	98
七、自愈合材料	118
八、生物电子材料	141
九、用于生物医学应用的可持续材料	167
十、结论	192
十一、研究方法	195



一、导言

回望二十年，生物材料的研究与开发飞速增长。这些材料旨在与人体相互作用，发挥其诊断和治疗功能，有望彻底改变医疗卫生领域的局面。本报告涵盖材料众多，包括能够支持抗肿瘤药物靶向肿瘤细胞并释放药物有效载荷的材料；被切割或剪断后自行愈合的材料；随时间推移被人体安全吸收的植入式器械材料以及导电、柔软、可拉伸的材料，用于制造动态人体组织和精密电子设备之间双向电子接口的复合材料等等。

本报告之所以能呈现前所未有的深度与广度，得益于西湖大学与化学文摘社在跨学科领域专业知识的有效动态整合，以及“CAS内容合集”的强大支撑。该数据库作为全球最大的人工整理科学数据库，包含化学、生物医学、材料学等领域的5,900多万份期刊和专利记录，并由相关领域专家分析，揭示了其中讨论的物质、化学反应和科学概念。

本报告涉足八个新兴研究领域，并代表着生物材料领域中最活跃、快速增长的研究领域。我们选择这些领域是基于数据科学家和生物材料科学家的紧密合作与协同研究。这一过程涉及利用先进的自然语言处理方法对新兴研究领域进行识别，并根据生物材料科学家对识别结果的迭代式反馈，实现了识别结果的调整和改进。这份报告还多次经同行评审，确保其中各项发现均具有科学严谨性。

本报告中每个研究领域都对应一个章节，每个章节均始于最新发布趋势的布局、探索和研究，并进一步就以下几方面进行深入分析：

1. 比较期刊和专利发表数量的增长情况，作为衡量领域研究、开发和商业化兴趣趋势的指标。
2. 期刊发表领先的研究机构。
3. 领先的专利权人及其地理分布。
4. 按地域划分，专利发表的时间趋势。
5. 提交专利族的首次专利申请，以及专利族后续国家申请的流向。

随后，本报告介绍和讨论了每个主题领域中使用的材料及其关键应用。在整个讨论中，列举代表性文献以进一步阐释该主题领域中的显著性趋势。文中大多数章节提供额外的数据，便于探讨与相应章节特别相关的主题（例如，自愈合材料章节包含用于提供自愈合特性的化学机制分类）。

为了突出近期创新生物材料的研究示例，各章节均包括2018—2023年8月知名期刊文章和专利发表的列表。这些示例的选择基于数据分析，并综合考虑期刊影响因子、引用次数和专利权人等相关指标。最后，本报告识别分析了每个主题领域面临的挑战和难题。

本报告提供了一系列前瞻性的见解，探索了生物材料领域的持续创新和发展。一些主题领域（如

蛋白质材料) 在学术界已耳熟能详20余年,但近年来科学家仍对其显示出持续的研究兴趣。其他领域(如生物墨水)是相对新兴的研究领域且发展迅速,多数研究成果都在过去5年内发表。至少有两个领域(即脂质材料和可持续生物材料)由于其在应对新冠疫情中的应用而使得科学家的研究兴趣显著增加。^{1,2}

生物材料研究的多样化既包括应用的多样化,也包括研究中使用物质的多样化。本报告中出现的一系列代表性物质包括天然衍生聚合物(如丝蛋白、壳聚糖和DNA)、化学改性的天然衍生聚合物、干细胞、合成聚合物(如聚(3,4-乙烯二氧噻吩)-聚苯乙烯磺酸(PEDOT:PSS))、金属、合金和纳米级材料(如碳纳米管)。此外,许多主题领域呈现一个显著趋势,即通过结合多个单一物质以制造高度工程化的复合材料或混合材料,这些材料可以在保持生物相容性的同时发挥复杂的功能。

本报告中的八个新兴生物材料的重要应用包括

药物递送、伤口愈合、组织工程、植入式器械和传感器等。如今,组合、修改现有材料或发现新材料以提高上述应用的性能,以便其最终能被有效应用于临床实践是生物材料研究的重要内容。

在应用中使用的这些材料具有多种协同特性。例如,药物递送材料既具有自愈合能力,在置入体内后仍保持其物理形态,又具有刺激-响应特性,刺激在特定位置(如肿瘤或感染部位)释放药物有效载荷。³多功能生物材料也可能跨越多个应用领域,例如开发应用于伤口愈合的自愈合抗菌材料。^{4,5}

总体而言,本报告旨在全面概述快速发展的新兴生物材料研究领域,并提出预期研究领域趋势的深刻洞见。此外,我们希望本报告所包含的信息能够成为参与新兴生物材料技术开发和商业化专业人士的工具书。我们的目标是通过提供基于数据的深入见解,覆盖新兴材料及其应用的潜在增长领域、所面临的挑战以及机遇,藉此有助于各界人士在不断发展的生物材料行业中做出明智的决策。

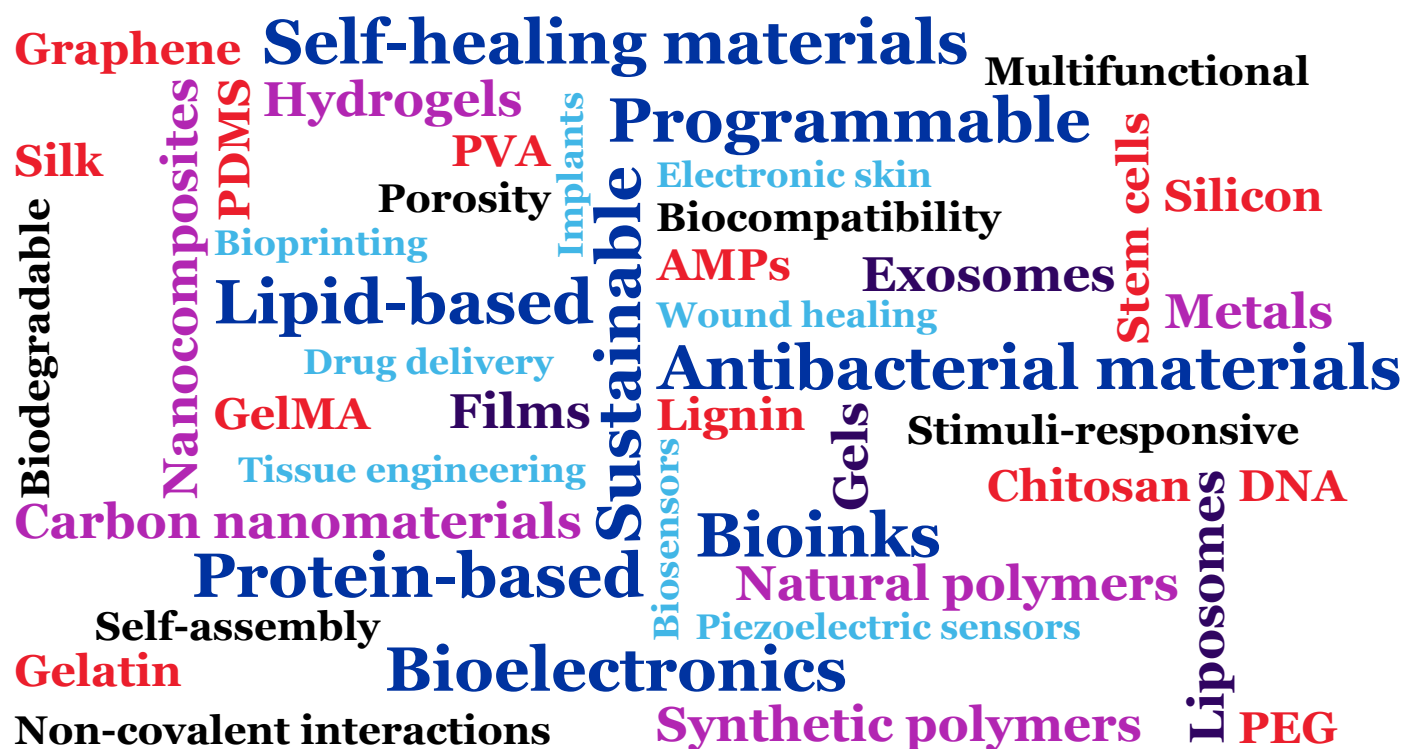
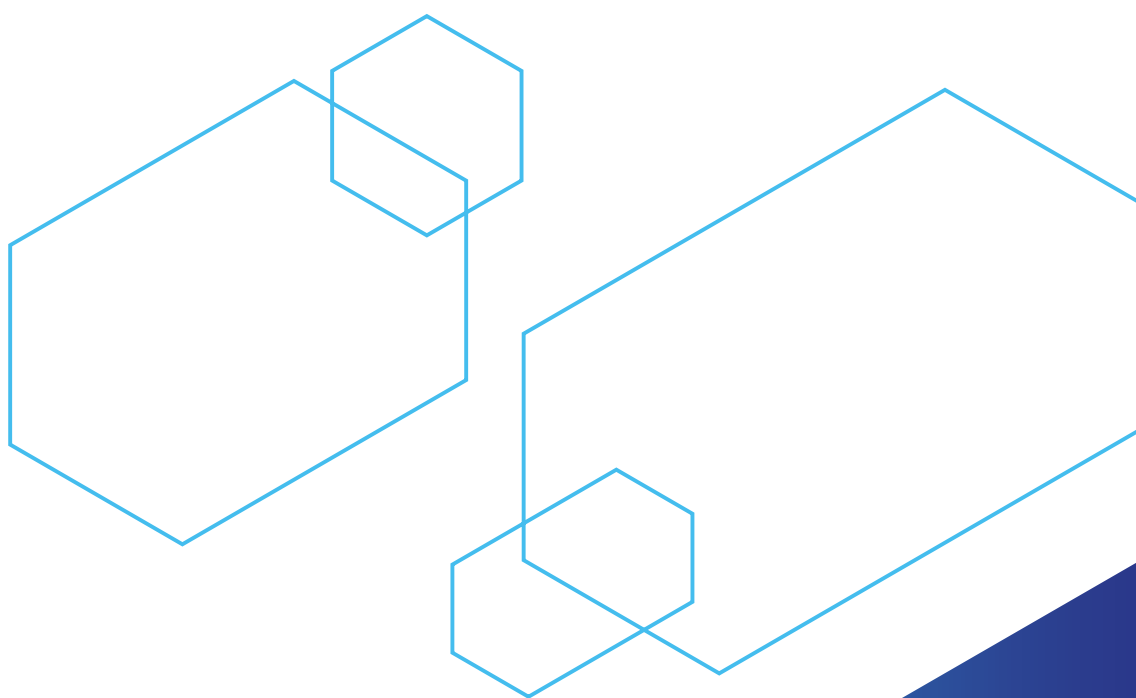


图1: 表示本报告中关键概念的词云。(蓝色: 报告的8个章节; 浅蓝色: 应用; 紫色: 几大材料类别; 红色: 特定材料; 深紫色: 形式; 黑色: 特性)。选择的术语是本报告的代表性术语, 仅供参考。



参考文献

- (1) Patrício Silva, A. L.; Prata, J. C.; Walker, T. R.; Duarte, A. C.; Ouyang, W.; Barcelò, D.; Rocha-Santos, T. Increased plastic pollution due to COVID-19 pandemic: Challenges and recommendations. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *405*, 126683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126683>.
- (2) Tenchov, R.; Bird, R.; Curtze, A. E.; Zhou, Q. Lipid Nanoparticles-From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano* **2021**, *15*(11), 16982-17015. DOI: 10.1021/acsnano.1c04996.
- (3) Wu, M.; Chen, J.; Huang, W.; Yan, B.; Peng, Q.; Liu, J.; Chen, L.; Zeng, H. Injectable and Self-Healing Nanocomposite Hydrogels with Ultrasensitive pH-Responsiveness and Tunable Mechanical Properties: Implications for Controlled Drug Delivery. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (6), 2409-2420. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00347.
- (4) Zhao, X.; Liang, Y.; Huang, Y.; He, J.; Han, Y.; Guo, B. Physical Double-Network Hydrogel Adhesives with Rapid Shape Adaptability, Fast Self-Healing, Antioxidant and NIR/pH Stimulus-Responsiveness for Multidrug-Resistant Bacterial Infection and Removable Wound Dressing. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (17), 1910748. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910748>.
- (5) Hu, C.; Zhang, F.; Long, L.; Kong, Q.; Luo, R.; Wang, Y. Dual-responsive injectable hydrogels encapsulating drug-loaded micelles for on-demand antimicrobial activity and accelerated wound healing. *Journal of Controlled Release* **2020**, *324*, 204-217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.010>.



二、抗菌材料

(一) 引言

抗生素是一类抗菌剂。根据对细菌细胞的作用，抗生素可以分为杀菌类（杀死细菌）和抑菌类（抑制细菌生长）。¹自20世纪40年代发现青霉素G（苄青霉素）以来，医学界已经开发出了各种类型的抗生素。由于在人体和畜牧业中的监管缺失和抗生素的滥用，各种细菌对现有许多种类的抗生素已无反应，这种现象被称为多药耐药性（MDR, Multiple Drug Resistance）。²⁻⁴细菌对现有药物的耐药性是一个困扰世界的紧迫问题，世界卫生组织已宣布抗微生物药物耐药性（AMR, Antimicrobial Resistance）为全球十大健康威胁之一。⁵根据美国疾病控制与预防中心（以下简称疾控中心）提供的数据，每年发生的AMR细菌感染超过280万例，导致每年超过3.5万人死亡。⁶在耐药细菌中，ESKAPEE细菌（一组革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的首字母缩写，包括屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属和大肠杆菌）是造成医疗照顾获得性感染（HAI, Healthcare-associated Infection）的最主要原因。⁷⁻⁹

为了提高公众对耐药细菌种类多样性和普遍性的认识，美国疾控中心在2019年公布了一份细菌清单，将耐药细菌分类为：急迫威胁（Urgent threats）、严重威胁（Serious Threats）、令人关注的威胁（Concerning Threats）、或处于观察清单中（Watch List，由于其具有多药耐药性倾向，未来可能成为严重威胁）。^{10,11}急迫威胁耐药细菌包括碳青霉烯类抗生素耐药不动杆菌属（Carbapenem-resistant Acinetobacter）、耐药淋病奈瑟菌（Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*）、艰难梭菌（*Clostridioides difficile*）和碳青霉烯类抗生素耐药肠杆菌科（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae）等。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*）、

多重耐药铜绿假单胞菌（Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*）、万古霉素耐药肠球菌（Vancomycin-resistant Enterococci）、耐药结核分枝杆菌（Drug-resistant Tuberculosis）等细菌被列入严重威胁耐药细菌。令人关注的威胁耐药细菌包括红霉素耐药A组链球菌（Erythromycin-resistant group A Streptococcus）、克林霉素耐药B组链球菌（Clindamycin-resistant group B Streptococcus）。耐药生殖支原体（Drug-resistant *Mycoplasma genitalium*）和耐药百日咳博德特氏菌（Drug-resistant *Bordetella pertussis*）则列入处于观察清单中，因为它们不久的将来有可能成为多药耐药菌。为应对不断增加的耐药性问题，传统的小分子抗生素一直都在持续开发中。但是，这方面的开发工作进展缓慢，新的抗生素药物种类仍在探索中。由于对新型抗生素的持续需求和新型小分子抗生素的缺乏，研究人员也在积极探索其他的途径。除了传统的抗生素之外，具有抗菌功能的生物材料（例如抗微生物聚合物、抗菌肽、抗菌酶、纳米材料、噬菌体），可以减少（而不是取代）抗生素的使用。同时，与抗生素相容的生物材料，如玻璃、陶瓷、聚合物等，可以作为抗生素的支架，帮助更有效的药物传递，从而在某种程度上减少药物的用量。¹²⁻¹⁷从图1可以看出，过去二十年中抗菌生物材料领域期刊发文快速增加，表明研究者对这方面问题高度关注。专利申请的增长较为平缓，表明抗菌生物材料的研究和商业化之间还存在一定的差距。

在本章中，我们展示了在对“CAS内容合集”中抗菌生物材料领域的分析结果。通过对2003—2023年期间90,000多篇文献（期刊和专利）进行广泛分析，我们确定了该领域的相关发文趋势、新兴材料，以及材料形式和应用情况。



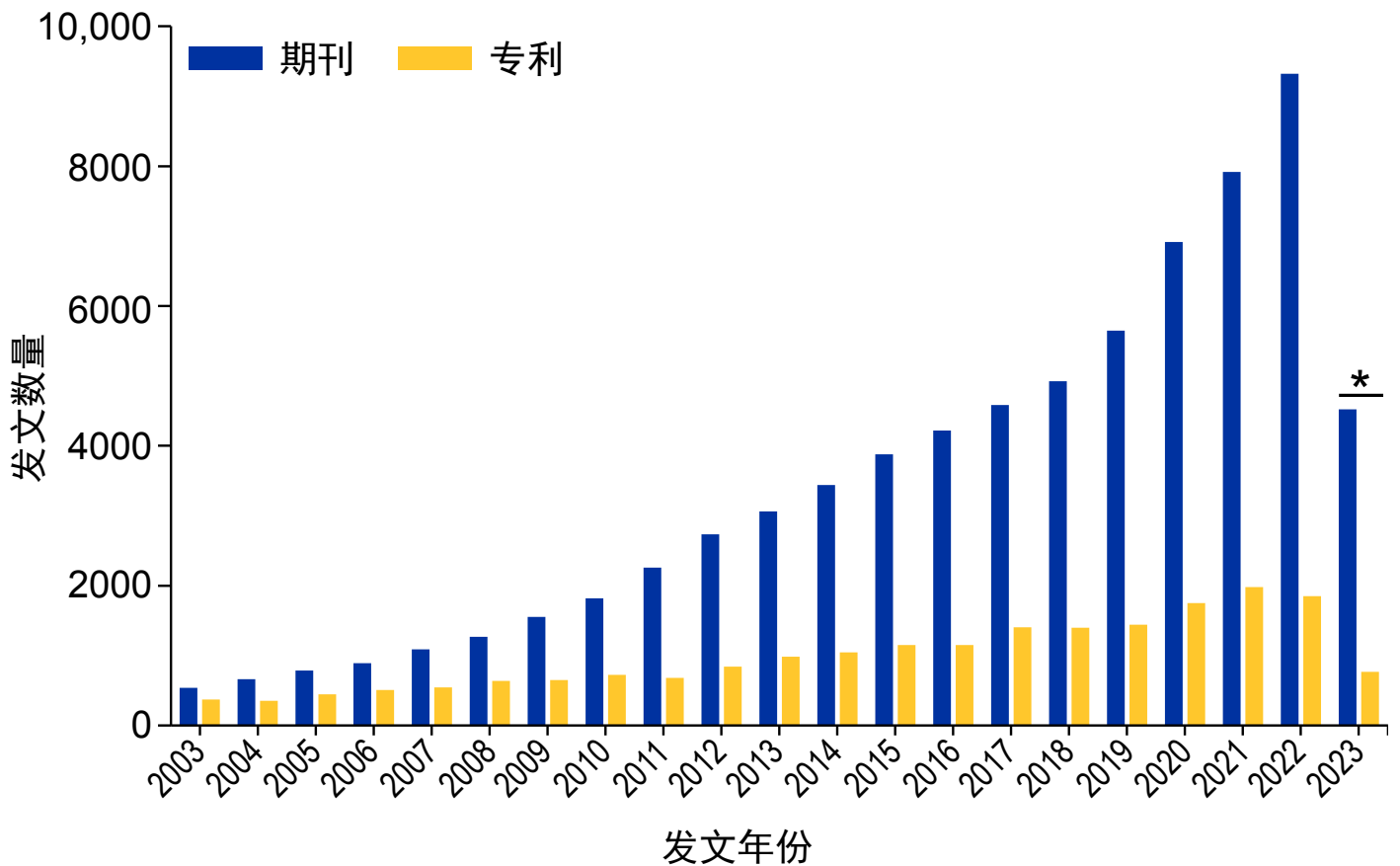


图1: 2003—2023年期间, 抗细菌生物材料领域每年的期刊和专利出版物数量(分别以蓝条和黄条表示)。*2023年数据截至8月。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

首先根据期刊发文的数量和平均单篇文章引用次数对研究机构进行排名, 我们确定了抗生素研究中的领先机构。如图2所示, 排名前15名的机构分布在不同的国家或地区。美国和中国以微弱优势领先, 分别有3家机构入围前15名。紧随其后的是韩国和新加坡, 各有2家机构。虽然不列颠哥伦比亚大学的排名(发文数量略高于60)相对较低, 但其单篇文章平均引用次数大于90次, 表明这些发文具有一 定的科学影响力, 例如高被引论文“小鼠泌尿感染模型中抗粘附抗微生物肽涂层用于预防导管相关感染”。¹⁸

如图3所示, 中国在商业和非商业机构数量中均遥遥领先, 占申请专利的50%以上。与本报告中讨论的其他生物材料的专利申请相比, 美国所占的

份额要小得多。这可能是因为新型抗生素识别和开发相关的成本较高, 导致利润低或无利可图, 从而对开发抗生素的兴趣较低。此外, 与发达国家或高收入国家相比, 细菌感染(特别是耐多种药物的细菌感染)被认为在发展中国家或中低收入国家更为普遍, 因此对他们是一个更严重的问题。¹⁹但随着广泛的全球化, 世界已经变得极其相互关联, 越来越多影响人类的疾病难以被控制在任何特定的地理区域, 新冠肺炎疫情就是一个典型的例子。

商业及非商业专利权人申请较多的其他主要国家或地区包括: 日本、韩国、德国、俄罗斯、印度、意大利、英国及法国。与非商业机构相比, 商业实体在专利申请方面的贡献似乎更大, 日本更加明显(图3)。在商业机构中, 中国企业领先, 前15名中占60%; 其次是日本, 占25%; 其余为美国。日本公

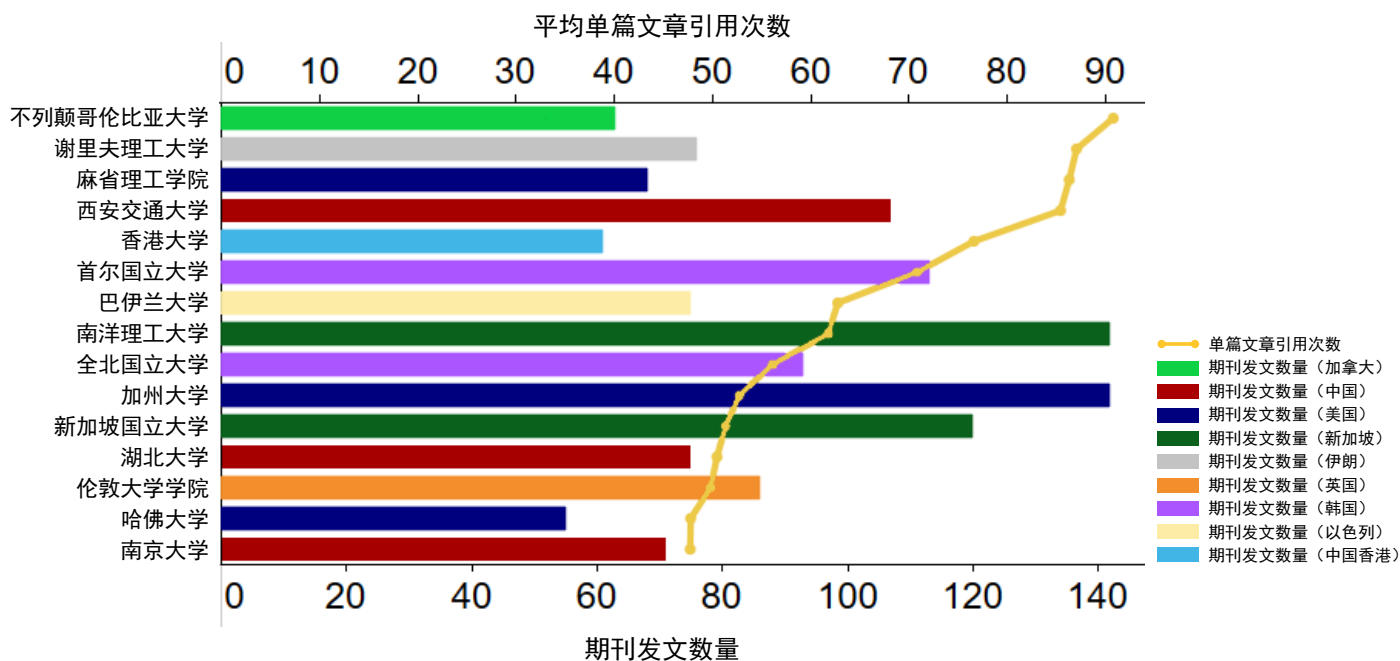


图2: 根据“CAS内容合集”, 2003—2023年期间抗菌生物材料领域的领先研究机构。条形图按国家/地区进行了颜色编码, 使用标准的三字母代码来代表国家/地区。

司狮王株式会社和花王株式会社在2010前后似乎更为活跃, 申请了与口腔卫生中抗生素使用相关的专利, 包括在洁齿剂中加入抗菌剂 (JP2010150155A²⁰和JP2011136956A²¹)。同样, 美国公司高露洁-棕榄也拥有主要集中在口腔护理用抗菌剂方面的专利 (US20190185490A1²²)。中国公司广东泰宝医疗科技股份有限公司从2013年开始就有将壳聚糖和海藻酸盐等生物材料用于伤口愈合的医用敷料中的专利 (CN103356692A²³和CN106267309A²⁴)。其他跻身前15名的中国商业机构 (如苏州科贝生物技术有限公司和广州润虹医药科技股份有限公司) 也有类似的商业活动, 即在伤口愈合中使用壳聚糖和其他生物材料 (CN105617451A²⁵和CN107970488A²⁶)。就非商业机构而言, 领先的实体均来自中国, 四川大学、华南理工大学和浙江大学略微领先于其他大学 (图3)。四川大学在2010年后似乎更加多产, 其专利围绕着多个领域, 包括用于靶向递送抗菌剂的氧化铁纳米颗粒 (CN115040662A²⁷) 和聚合物聚氨酯在抗菌涂层中的应用 (CN103214646A²⁸)。

专利申请的总体增长情况显示, 韩国和日本在2020年后、印度在2018年后呈现明显的上升趋势 (图4A)。德国和英国发布的专利数量也略有增加。虽然美国在2000年代初 (2003—2008年) 专利申请有所增加, 但随后在2009—2010年期间出现了下降, 直到2023年8月基本保持平稳的轨迹 (图4A)。在领先的国家或地区中, 中国是唯一一个专利申请大幅增长的国家, 在2012—2016年间几乎翻了一番 (图4A)。并在2016年之后一直保持快速增长。就绝对数量而言, 中国相关的专利出版物数量明显占据优势, 2021—2022年的专利出版物数量是美国的16倍。图4B是对专利族活动数据的分析, 显示了从专利权人所在国 (左) 到某一专利族中首次提交申请的专利局 (中), 最后到该专利族中各专利出版物的目的地专利局的流程。中国虽然在专利出版物数量上领先, 但绝大多数专利申请都是在本国的专利局提交和批准的。美国和英国在世界知识产权组织 (WIPO) 的专利出版物数量超过了在各自本国专利局的出版物数量 (图4B)。此外, 日本、韩国和印度



在初始专利申请和目标专利申请方面，明显青睐于本国的专利局。就初始专利申请而言，德国和意大利仅青睐于本国的专利局，而就最终目的地而言，则或多或少会选择外国专利局，且分布较为均匀。这大致可以反映出各国在相关领域专利的质量。

我们详尽地分析了“CAS内容合集”中的期刊发文和专利申请情况，以确定不同细菌种类的研究兴趣分布（图5A）。葡萄球菌属和埃希氏菌属这两个属占与细菌种类相关的所有发文的一半。抗菌生物材料领域的其他重要细菌种类包括假单胞菌、

芽孢杆菌、克雷伯氏菌、沙门氏菌、链球菌、肠球菌、不动杆菌和变形杆菌（图5A）。这些种类中有多种耐药菌株已经被世界卫生组织和疾控中心等机构归类为“威胁”。在过去二十年中，与ESKAPEE细菌相关的数量呈现持续稳定增长态势（图5B）。同样，与被疾控中心归类为“急迫威胁”细菌相关的发文数量也呈现稳定增长态势（图5C）。总体而言，这些趋势显示了研究人员开发抗生素生物材料的兴趣，以对抗客观存在且日益增长的多重耐药细菌的威胁。

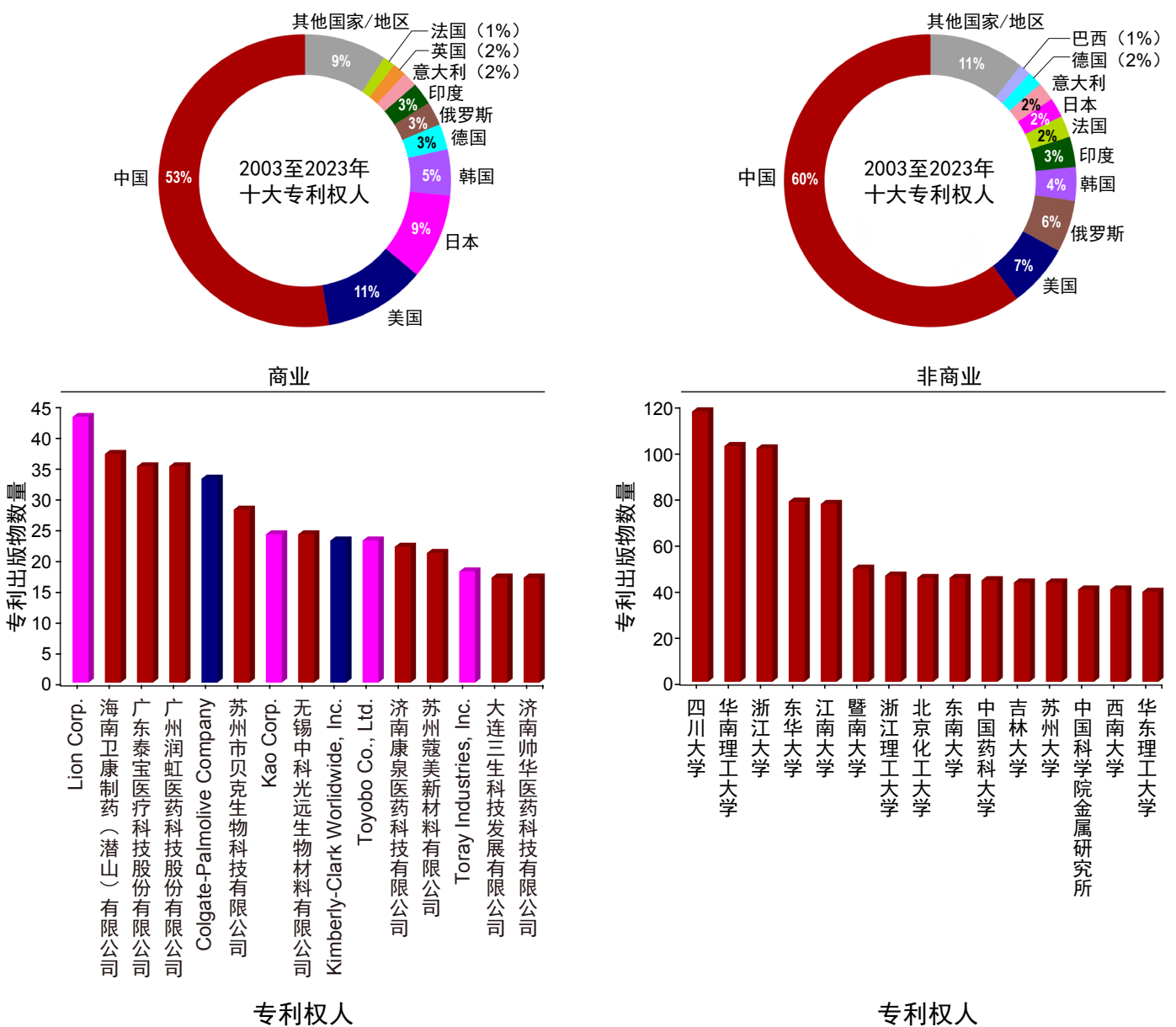
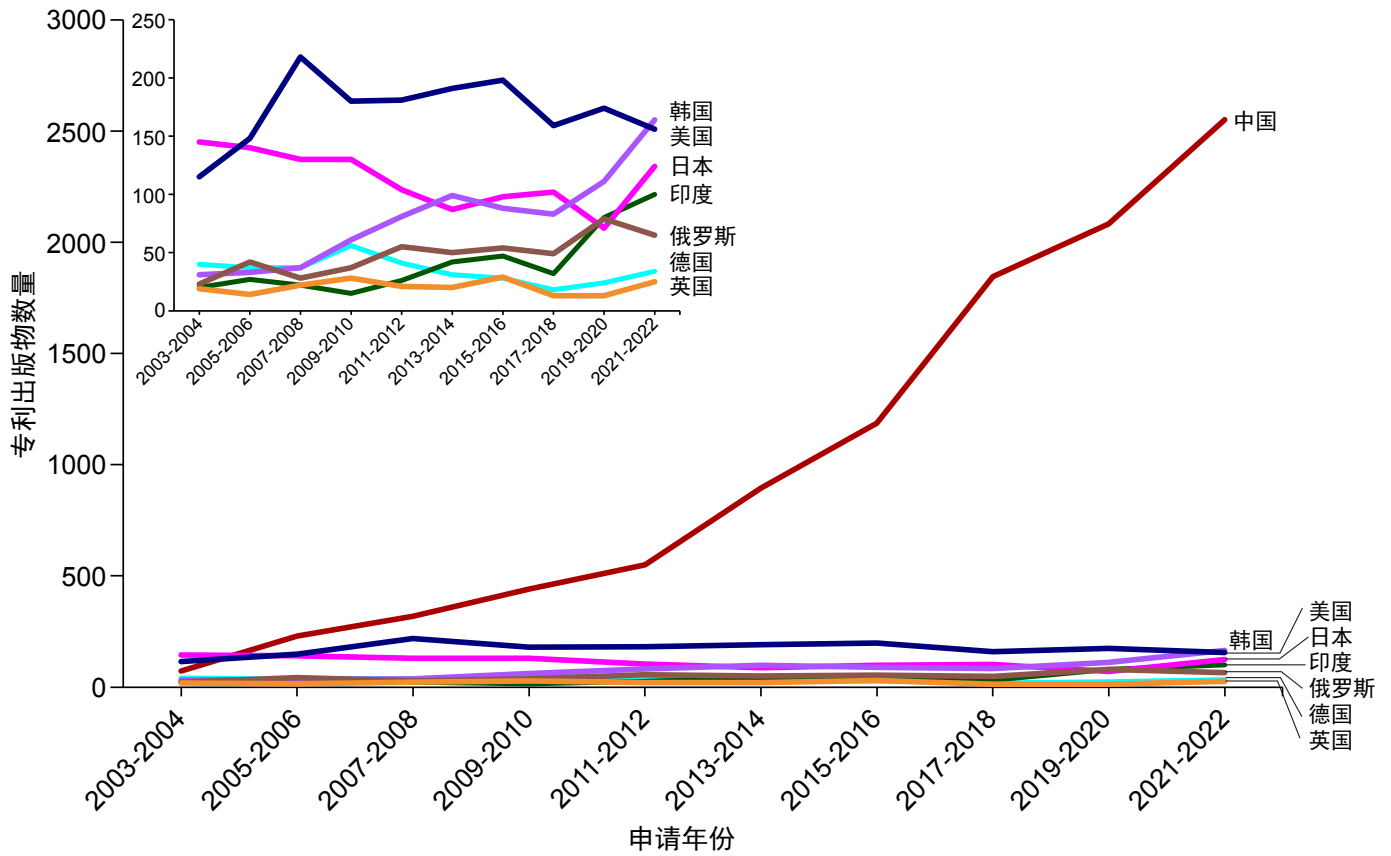


图3: 根据“CAS内容合集”，2003—2023年期间抗菌生物材料领域的主要专利权人。专利权人被分为商业和非商业两个组。条形图按国家/地区进行了颜色编码，以匹配环形图表中的颜色方案。采用标准三字母代码表示国家/地区。

(A)



(B)

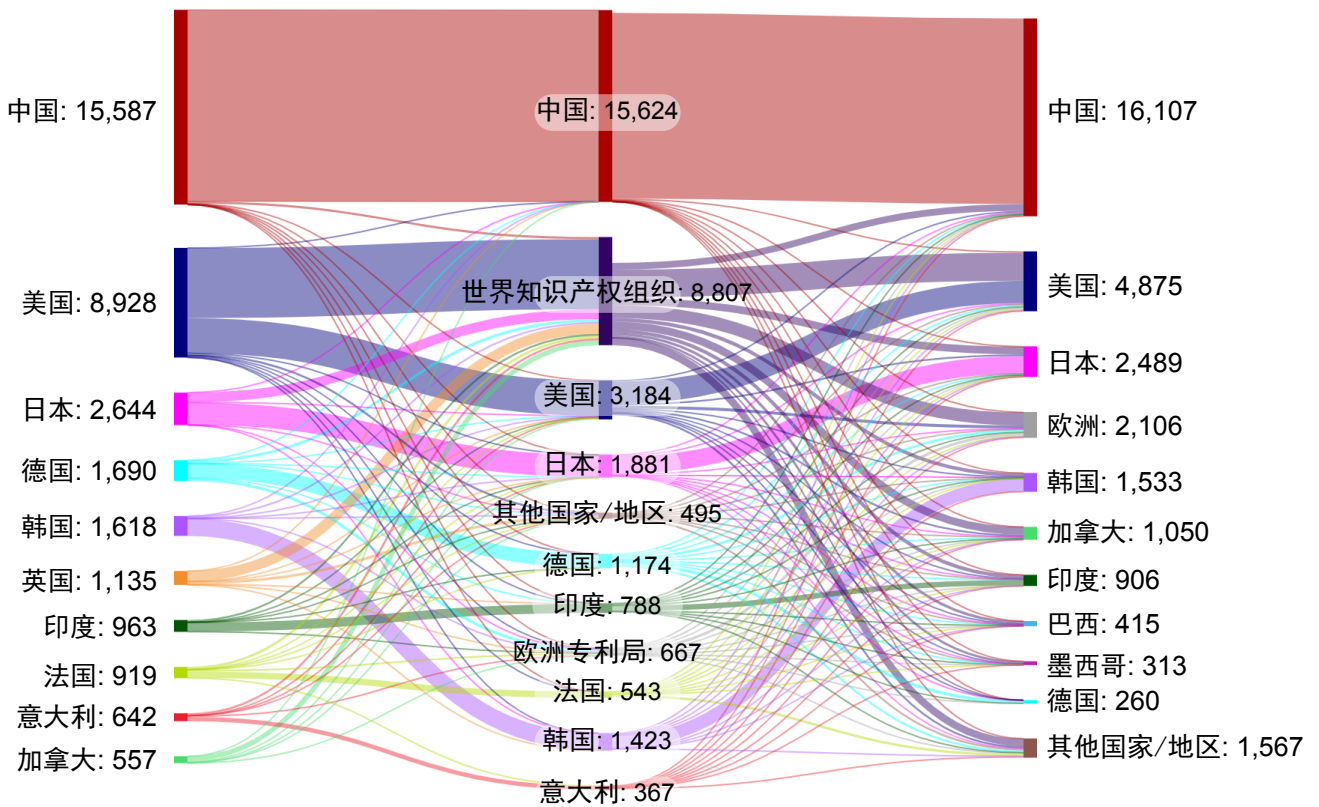
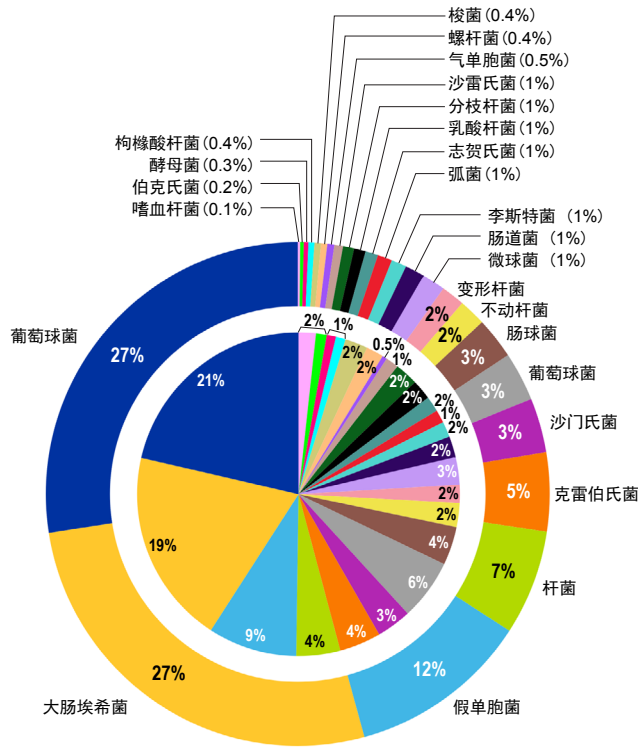


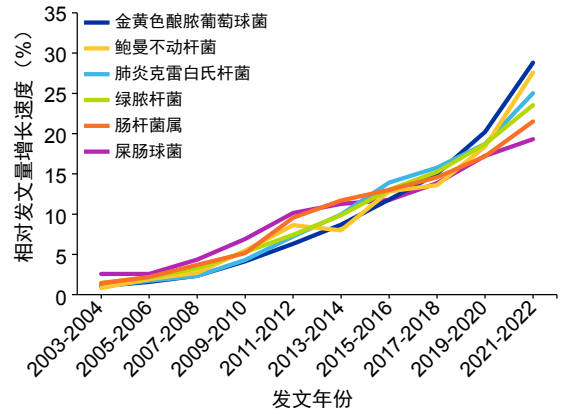
图4: (A) 根据“CAS内容合集”，2003—2022年期间抗细菌生物材料领域的领先的国家和地区专利出版物的增长情况。(B) 桑基图展示了抗细菌生物材料领域专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。



(A)



(B)



(C)

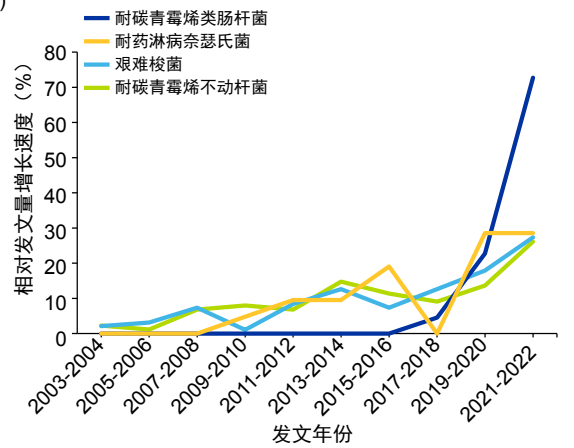
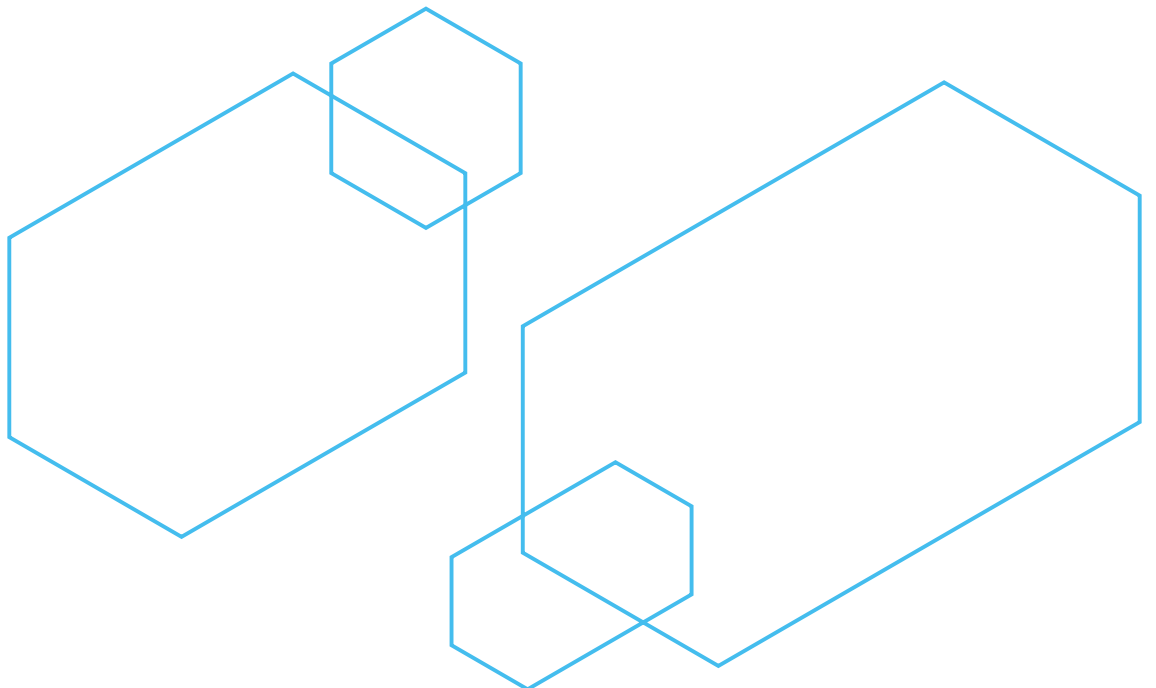


图5: (A)抗细菌生物材料领域的出版物(期刊/外圈和专利/内圆)在各种细菌种类中的分布。在抗生素生物材料领域中与(B)ESKAPEE细菌相关或(C)被疾控中心列为“急迫威胁”细菌相关的出版物(期刊和专利)的增长情况。数据包括从“CAS内容合集”中收集的自2003—2022年期间在抗生素生物材料领域的期刊和专利出版物。



(三) 关键材料和应用

根据从“CAS内容合集”中挖掘的相关数据，本章确定了抗菌生物材料领域中经常出现及使用的生物材料，可分为以下几大类：

- 聚合物
- 有机分子
- 金属和金属氧化物
- 碳基材料
- 蛋白质基材料
- 其他

图6显示了已识别出的材料及其在各个类别中的分布情况。同时，进一步细分了三个较大的类别，以便对新材料进行更细致和精确的观察：聚合物分为合成、天然和导电聚合物；有机分子分为抗生素和其他类（包括类固醇、季铵化合物、氯化锌、氯化银等物质）；金属分为贵金属和过渡金属。

图7A显示了过去二十年中相关领域一些新兴材料的发文相对增长情况。其中石墨烯相关的发文在2014年后出现急剧且持续增长。相关研究称，使用氧化石墨烯²⁹和石墨烯基杂化纳米复合材料以水凝胶的形式应用可达到抗菌效果。^{30,31}其他新兴材料包括聚己内酯和壳聚糖（分别是合成和天然聚合物）；抗菌肽和含季铵化合物。壳聚糖是少数具有固有抗菌活性的生物材料之一。³²这个固有特性加上其生物相容性、生物可降解性和丰富性，以及细菌物种对其产生抗药性的倾向较低，让研究者已采用新的方式对壳聚糖进行探索，包括将其作为药物释放的载体、³³与其他材料结合，³⁴以及与其他聚合物一起掺入水凝胶中并装载抗生素，用于药物递送和伤口愈合。³⁵

最近研究者开发出了一种光响应壳聚糖纳米组件³⁶和一种具有更高抗微生物功效的壳聚糖合成类似物。³⁷壳聚糖及其衍生物在抗菌生物材料领域

一直备受关注。合成的生物可降解聚合物聚己内酯通常与其他生物材料如明胶、³⁸硅胶³⁹和其他⁴⁰结合使用，制成纳米结构、⁴¹⁻⁴³水凝胶等，用于靶向给药⁴⁴和伤口愈合等应用。⁴¹虽然银、^{45,46}铜、^{47,48}锌⁴⁹等金属的抗菌效果/活性众所周知，但多年来，研究人员仍然对这些材料很感兴趣，努力以新的方式将这些金属与其他生物材料结合使用。尤其是银还与其他生物材料一起用于对抗多重耐药菌株，^{50,51}包括破坏生物膜。⁵²此外，含有银的死细菌保留了杀死其附近其他活细菌的能力，^{53,54}这种现象可被用于增加/增强抗菌效果。

抗菌肽是由可变数量的氨基酸组成的小分子肽，它们天然存在，⁵⁵并可以按多种方式进行分类（如来源、活性、结构等）。⁵⁶研究者对抗菌肽的兴趣与目前临床试验中的几种抗菌肽候选药物相契合。⁵⁷数据集中识别的大部分蛋白质基材料来自抗菌肽。我们观察到过去二十年来抗菌肽相关的发文一直都呈稳步增长趋势。这与持续将抗菌肽作为传统抗生素替代品的总体趋势相符。在生物材料方面，抗菌肽的一些应用示例包括将抗菌肽被用作医用植入物和装置的抗生物膜剂，⁵⁸⁻⁶⁰以及将抗菌肽掺入水凝胶⁶¹和抗菌肽-聚合物缀合物中。⁶²⁻⁶⁴载有抗生素的陶瓷已被用于长时间（长达数天）的抗生素局部/靶向递送，尤其是在与骨相关的应用中。^{65, 66}天然抗菌的生物材料（如竹子），目前是以其天然或复合形式用于生物医学应用，如设计医用纱布和加速伤口愈合的伤口敷料。⁶⁷⁻⁶⁹

有研究称，已经将现有类别的抗生素（如四环素类、大环内酯类等）与生物材料结合使用，以帮助其递送并提高在组织工程和伤口愈合等应用中的抗菌效果。⁷⁰⁻⁷³在不同类别的抗生素中，我们识别了一些应用最多且在发文数量中稳定增长的类别（图7B）。这些抗生素类别通常被配制/掺入水凝胶、基于纳米的系统（如纳米颗粒、纳米纤维、纳米片等）或脂质体中。在列出的各种形式中，纳米系统占主



导地位 (图8A)。所有物质形式在过去的十年里都显示出稳定增长,尤其是水凝胶和量子点,在2016年后的发文情况中出现了大幅增长 (图8B)。脂质体是纳米载体的一个亚型,最初主要用于抗癌药物的包装和递送。然而,近年来脂质体的应用已经扩展到抗生素的有效递送领域。⁷⁴⁻⁷⁶例如,研究已经发现包含木质素和银纳米粒子的水凝胶对金黄色葡萄球菌(一种革兰氏阳性细菌)和大肠杆菌(一种革兰氏阴性细菌)的抗菌活性,展示了其适用性和多功能性。⁷⁷另一个近期的研究例子是由萘基邻氨基苯甲酰胺 (NaA) 封端的短阳离子肽制成的自组装肽水凝胶。这种水凝胶显示出对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有不错的抗菌活性。⁷⁸在纳米技术方面,由于纳米颗粒具有较高的表面积体积比,使其成为了有效递送抗菌药物的理想选择。^{79,80}以银、金、硒、氧化钙、铜、二氧化钛、氧化铁、聚(乳酸-羟基乙酸)

(PLGA)、壳聚糖等制成的纳米颗粒已广泛应用于抗菌领域。⁸¹⁻⁸⁶

为了解应用中对特定形式的偏好,我们搜索了各种类别的抗生素及其形式,生成了一个桑基图,以直观地呈现这些共现关系 (图9)。在不同类别的抗生素中,与其他形式相比,大多数抗生素与纳米系统的共现次数更高,但恶唑烷酮、甘氨环素、磷酸、两性霉素和氨基环醇除外,它们在水凝胶、纳米系统和脂质体中或多或少均匀地共现 (图9)。我们生成了一个热图,以有效地展示特定细菌种类和针对它们部署的抗生素类别之间的共现关系 (图10)。我们选择重点关注的细菌种类是基于我们前面所述的发现,即当前抗细菌生物材料数据集中最普遍的细菌种类 (图5A)。我们下面将讨论热图中观察到的一些结果:

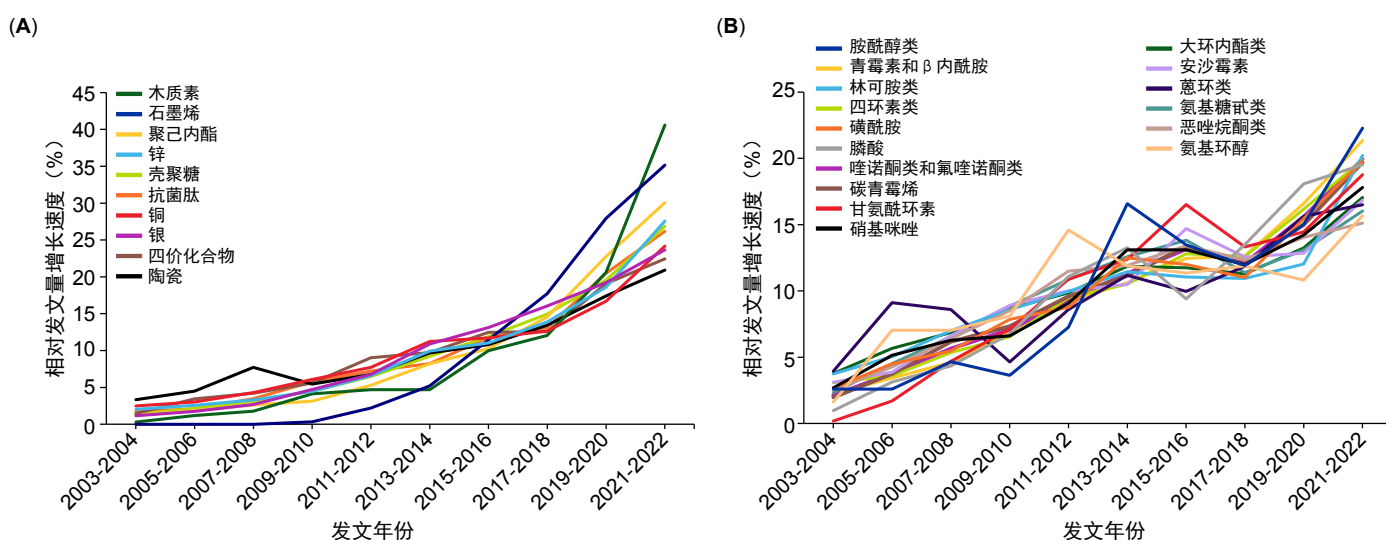


图7: 根据“CAS内容合集”, 2003—2022年期间抗细菌生物材料领域的 (A) 新兴材料和 (B) 抗生素药物主要类别出版物的增长情况。数据包括期刊和专利出版物。



1. 在不同类别的抗生素中，最常共现的细菌种类是葡萄球菌属、埃希氏菌属、假单胞菌属和克雷伯氏菌属。
2. 某些种类的抗生素对革兰氏阴性菌更有效，而有些对革兰氏阳性菌具有优先效力。例如，碳青霉烯类抗生素（包括亚胺培南、多利培南、美罗培南）主要对革兰氏阴性菌有效，如不动杆菌属、埃希氏菌属、克雷伯氏菌属、假单胞菌属、肠杆菌属等。^{87, 88}
3. 某些广谱抗生素，如四环素及其衍生物（例如甘氨酸环素），对革兰氏阳性菌（葡萄球菌）和阴性菌（埃希氏菌）均有效，这也与我们的文献非常吻合。^{89, 90}

抗细菌生物材料的应用分布如图11A所示。最主要的一个应用是使用生物材料有效地靶向递送

抗生素。在这方面2003—2023年期间发表的论文有近1.2万篇。抗菌肽、酶和生物聚合物等生物材料在抗细菌领域得到了有效应用。¹²另一个主要应用是在医疗器械、设备和植入物的设计和制造中使用抗细菌生物材料，以降低感染风险。各种聚阳离子聚合物（包括含季铵盐的聚合物）、两性离子、聚乙二醇（PEG）和抗菌肽用于设计抗菌涂层，以防止细菌感染。⁹¹⁻⁹³除此以外，抗细菌生物材料其他值得关注的应用在食品行业，以及作为防污剂。PEG基材料、两性离子、水凝胶、阳离子和含氟聚合物是一些常用的防污剂，^{94,95}用于涂覆表面以防止细菌感染。在食品行业中，抗细菌生物材料用于防止细菌感染，以延长易腐食品的保质期。酚类化合物、酶（如溶菌酶）和抗菌肽是被广泛用于研究更有效、更安全的食品防腐剂的生物材料。⁹⁵⁻⁹⁷

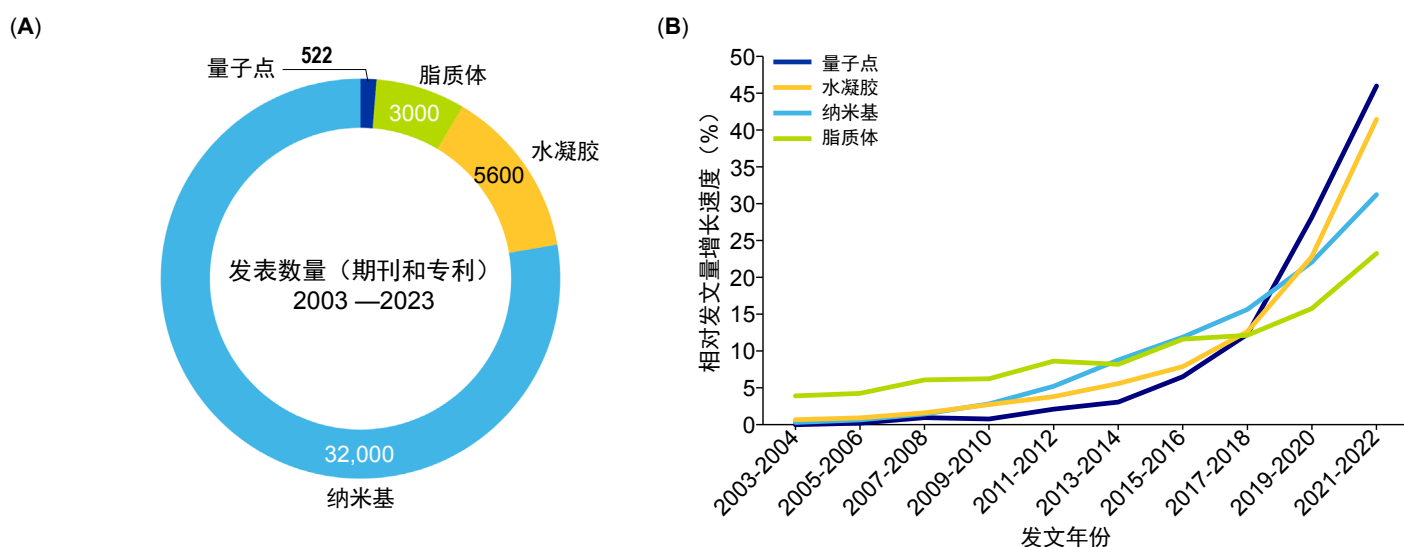


图8: 根据“CAS内容合集”，2003—2022年期间，(A) 抗细菌生物材料领域各种形式的分布；(B) 抗细菌生物材料领域所选形式相关的相对发文量增长速度。

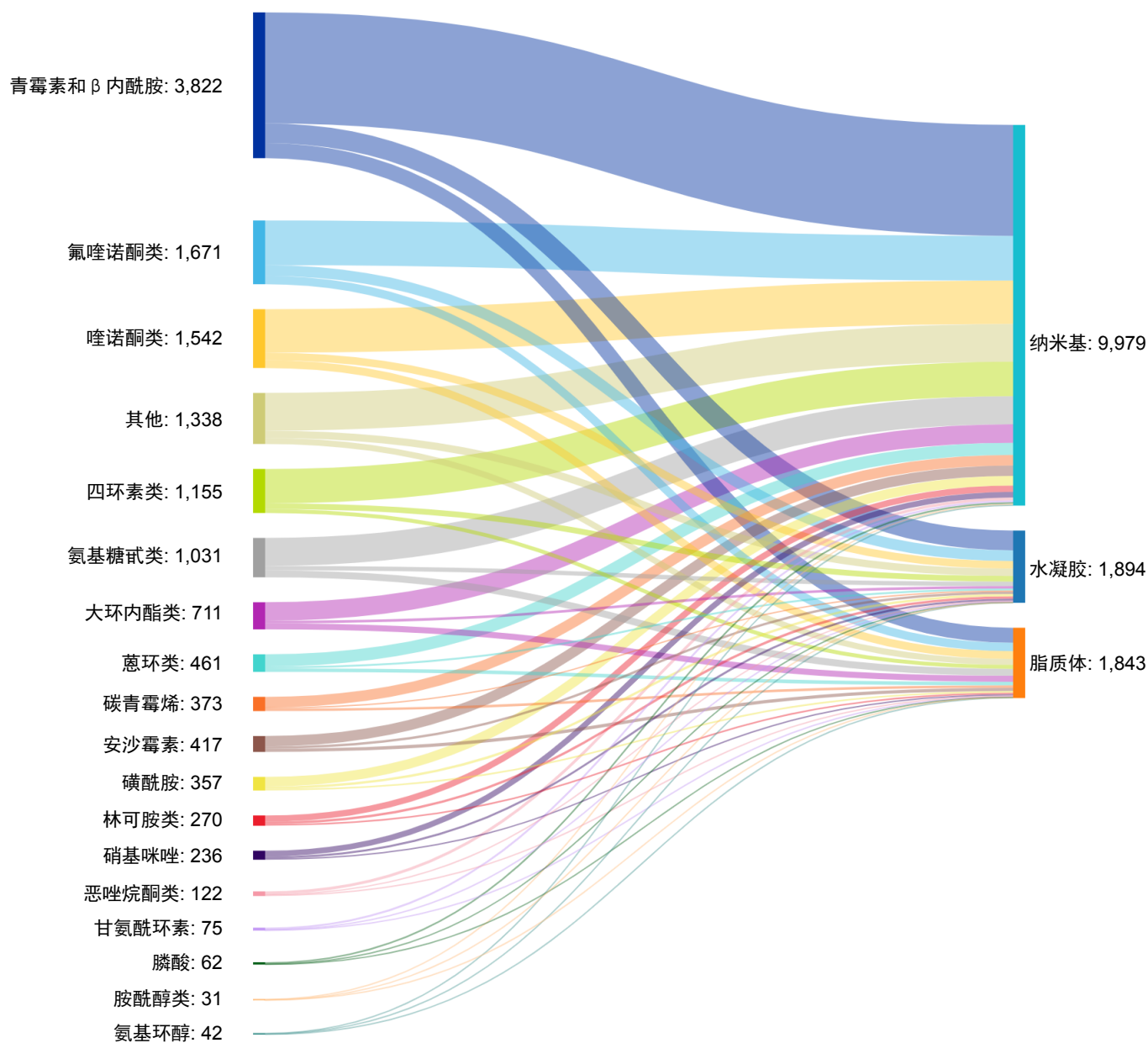


图9: 桑基图显示了各类抗生素与纳米、水凝胶和脂质体等形式之间的共现关系。数据为“CAS内容合集”中收录的2003—2023年期间抗细菌生物材料领域的（期刊和专利）出版物的数据。



	28.7	14.0	7.8	8.7	6.0	10.2	3.7	2.8	0.5	1.6	1.8	2.6	2.5	1.5	0.6	0.3	8.7
	青霉素和β内酰胺	喹诺酮类和氟喹诺酮类	四环素	碳青霉烯	大环内酯类	氨基糖甙类	安沙霉素	林可胺类	萘环类	恶唑烷酮类	甘氨酸环素	磺胺	磺胺	硝基咪唑	氨基环醇	胺糖甙类	其他
葡萄球菌	24.9	17.9	15.3	6.5	16.3	13.0	19.2	18.3	24.0	21.6	7.1	14.2	14.8	12.2	8.0	8.5	17.5
大肠埃希菌	16.5	17.9	16.6	15.1	12.8	15.7	12.1	10.3	24.2	9.3	15.2	17.9	18.5	11.9	10.0	16.9	17.8
假单胞菌	12.6	15.6	10.9	17.2	11.4	17.4	9.2	9.2	10.6	7.7	7.7	13.5	14.0	6.8	9.3	6.9	11.0
杆菌	4.1	4.8	5.8	1.6	5.4	4.7	4.7	4.6	8.6	2.9	1.4	4.0	1.5	5.0	4.8	5.8	5.2
克雷伯氏菌	8.3	8.3	7.0	14.8	5.9	9.1	5.2	5.5	4.2	5.3	16.5	7.7	8.0	4.0	5.5	3.2	6.9
葡萄球菌	2.9	3.3	4.2	1.9	5.4	2.6	4.3	6.0	3.1	6.0	2.3	3.0	3.1	7.7	5.2	9.0	3.6
沙门氏菌	3.0	3.3	4.6	2.0	4.0	3.7	3.2	3.7	3.6	2.8	3.1	3.2	3.3	3.1	4.6	6.3	4.1
肠球菌	3.9	4.3	5.5	3.1	6.9	4.4	6.3	7.4	3.9	11.3	3.5	4.1	4.3	6.5	4.8	5.3	5.1
变形杆菌	2.1	2.5	2.2	2.8	1.9	2.5	2.0	2.0	1.4	2.2	3.1	2.2	2.3	1.4	3.2	1.6	2.0
肠道菌	4.2	3.6	3.3	9.5	2.6	4.5	2.7	3.4	0.8	3.8	11.6	4.4	4.6	2.3	4.1	1.6	3.4
不动杆菌	4.8	4.8	4.1	10.4	3.2	6.3	3.9	3.7	1.9	3.5	9.8	5.1	5.3	2.3	3.9	1.6	3.5
微球菌	0.6	0.6	0.8	0.3	1.0	0.7	0.8	0.6	1.1	0.1	0.2	0.5	0.5	0.4	0.7	0.5	0.9
分支杆菌	0.9	1.4	1.7	1.2	2.3	1.9	7.0	2.4	2.5	3.4	1.7	1.7	1.7	2.8	4.6	2.6	3.2
乳酸菌	1.0	1.1	2.2	0.5	1.2	2.1	2.1	3.7	0.3	1.5	0.5	1.5	1.6	5.3	2.1	1.7	1.7
乳杆菌	1.0	1.2	1.9	0.8	1.9	1.5	2.1	2.3	0.6	1.7	0.9	2.1	2.1	2.1	4.3	7.9	1.8
李斯特菌	1.0	1.0	1.7	0.8	2.1	1.3	1.8	2.4	1.7	1.7	0.5	1.3	1.4	1.8	2.1	2.1	1.7
志贺氏菌	1.1	1.2	1.8	0.9	1.8	1.3	1.8	1.7	1.4	1.4	1.7	1.3	1.4	1.7	2.7	0.5	1.7
梭菌	0.9	0.8	1.7	1.0	1.9	1.1	2.8	3.6	1.4	3.3	1.5	2.1	2.1	8.2	4.3	4.2	1.3
伯克氏菌	0.7	0.9	1.2	1.1	1.1	1.7	1.2	1.2	0.6	1.6	0.9	1.9	2.0	1.1	2.7	1.6	1.1
沙雷氏菌	1.4	1.4	1.3	2.7	1.2	1.5	1.2	1.3	0.3	1.6	3.5	1.9	2.0	1.0	3.0	1.1	1.3
螺杆菌	1.0	0.7	1.4	0.5	3.5	0.6	1.7	1.4	0.8	1.5	0.9	1.9	1.0	7.1	2.1	1.1	1.1
气单胞菌	0.8	0.9	1.4	0.9	1.4	1.0	1.1	1.5	0.6	1.5	0.7	2.1	2.1	0.4	1.8	5.3	1.3
柠檬酸杆菌	1.6	1.4	1.4	3.4	0.9	1.8	1.1	1.0	0.3	1.5	4.5	1.7	1.8	1.0	2.5	2.6	1.4
嗜血杆菌	0.7	0.9	1.0	0.9	1.6	0.8	1.6	1.9	1.4	2.7	1.4	1.1	1.2	2.4	3.4	2.1	0.9
酵母菌	0.3	0.3	0.5	0.2	0.7	0.4	0.7	0.8	0.8	0.4	0.3	0.6	0.6	1.7	0.5	0.0	0.4

图10: 显示主要抗生素类别和细菌种类之间共现关系的热图。数据为“CAS内容合集”中收录的2003—2023年期间抗菌生物材料领域的(期刊和专利)出版物的数据。所示数值为百分比值。

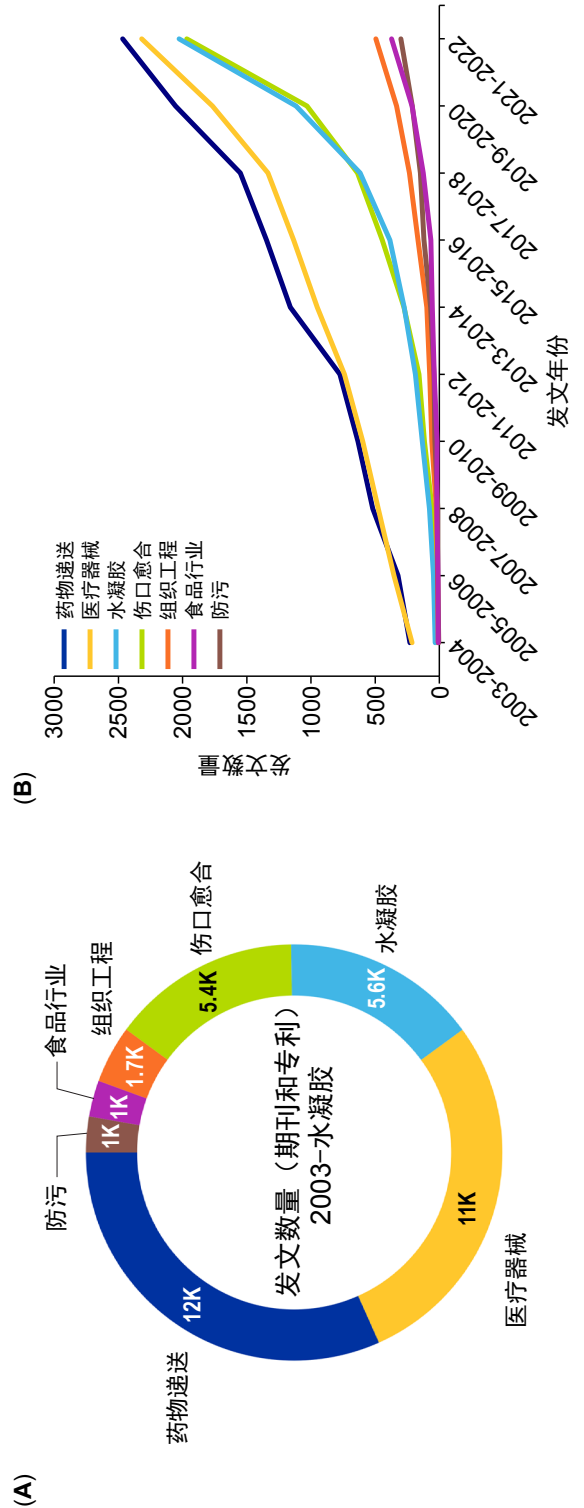


图11: 根据“CAS内容合集”中收录的2003—2023年期间数据, (A) 抗菌生物材料领域应用的分布; (B) 抗菌生物材料领域所选用相关的出版物的相对增长情况。

(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是一组发表于2020—2023年间的研究文章，代表了这一领域的新兴趋势。这些论文是根据期刊影响因子、引文次数和研究类型等综合因素选择的，展示了不同细菌种类不同抗菌生物材料的使用情况。**表1**中值得注意的例子包括2020年在Nature Communications上发表的论文“具有骨诱导和增强光催化抗菌活性的石墨炔改性二氧化钛纳米纤维用于防止植入物感染”。该论文描述了一种基于碳同素异形体的稳定纳米材料，与二氧化钛纳米纤维形成复合材料，以提高二氧化钛的抗菌性能。二氧化钛/碳同素异形体纳米纤维具有增强的光催化和产生氧自由基的活性。⁹⁸

另一篇示例论文是“用于有效伤口抗菌和止血的基于羧甲基壳聚糖三网络水凝胶的可注射伤口敷料”，文章描述了合成包含羧甲基壳聚糖 (CMCS)、氧化葡聚糖 (OD)、聚- γ -谷氨酸 (γ -PGA) 的水凝胶的方法。CMCS-OD- γ -PGA (COP) 水凝胶的成分 (如CMCS和OD) 起抗菌作用，而 γ -PGA负责伤口愈合和维持伤口部位的体内平衡。

此外，西湖大学的研究人员开发了基于甲壳质和纤维素纳米纤维的胶带，可以与抗生素结合。该论文中介绍了纳米纤维稳定的胶乳—聚(丙烯酸2-

乙基己酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯)，与抗菌药物硝酸咪康唑结合，所产生的载有抗生素的胶带可有效抑制金黄色葡萄球菌的生长。⁹⁹

表2显示了2018—2023年间公布的抗菌生物材料领域的重要专利。专利的选择是基于相关性、新颖性、适用性和研究领域。其中大多数涉及不同形式的生物材料及其多样化应用。例如，罗氏制药的US10662203B2描述了一种杂环化合物的合成，这种化合物可以用作DNA回旋酶/拓扑异构酶抑制剂，从而消除细菌感染。¹⁰⁰

另一个例子中，US11234997B2描述了包含不同比例的低聚半乳糖和木糖醇 (范围从1:10到10:1) 的局部制剂。这些制剂选择性地抑制金黄色葡萄球菌生物膜的形成，并有助于减轻特应性皮炎，而不会引起皮肤炎症和刺激。¹⁰¹

近期的CN113277563B专利描述了一种使用掺钼的铯钨青铜/蒙脱土制成的复合粉末，其中蒙脱土作为掺钼的铯钨青铜的载体，被加载到薄膜表面。在抑制环实验中，这些复合材料用于抑制大肠杆菌的生长。¹⁰²

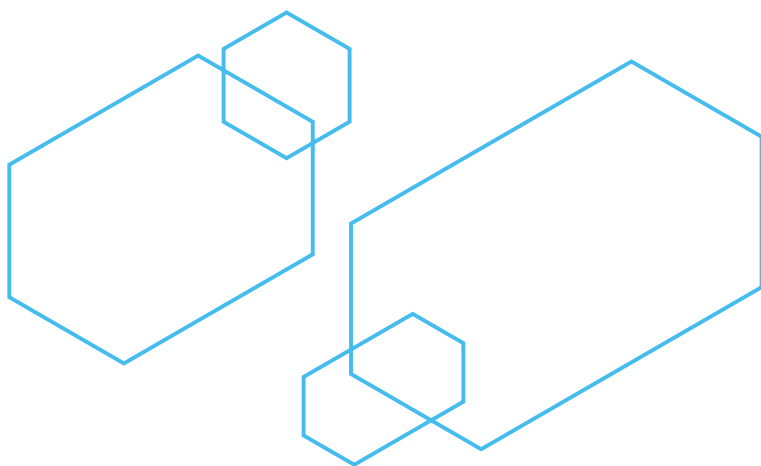


表1: 近年来抗细菌生物材料领域的知名期刊论文

年份	标题	期刊	研究机构	应用
2020	聚合氮化碳上0D/2D S方案异质结的设计及其对细菌的可见光催化灭活 ¹⁰³	Angewandte Chemie	武汉大学	对抗金黄色葡萄球菌有效的抗菌涂层。
2020	具有骨诱导和增强光催化抗菌活性的石墨炔改性的二氧化钛纳米纤维用于防止植入物感染 ⁹⁸	Nature Communications	武汉大学	具有抗菌性能的石墨炔(GDY)复合二氧化钛纳米纤维。
2021	用于伤口闭合和感染伤口愈合后可按需移除的双动态结合交联抗菌粘水凝胶密封剂 ¹⁰⁴	ACS Nano	西安交通大学	含季铵化壳聚糖(QCS)的自愈合抗菌剂用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染后的伤口愈合。
2021	铁酸锌纳米粒子的抗菌和促进伤口愈合作用 ¹⁰⁵	Journal of Nanobiotechnology	加州大学	纳米铁酸锌的合成及其对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌活性。
2020	用于清除生物膜的近红外光触发一氧化氮增强光动力疗法和低温光热疗法 ¹⁰⁶	ACS Nano	重庆大学	含介孔聚多巴胺(MPDA)、L-精氨酸(L-Arg)和吡啶菁绿(ICG)的铝-介孔聚多巴胺纳米颗粒的抗生物膜活性。
2021	具有增强的光催化和抗菌活性的Dy ₂ BaCuO ₅ /Ba ₄ DyCu ₃ O ₉ S方案异质结纳米复合材料 ¹⁰⁷	Journal of the American Ceramic Society	卡尚大学	以半导体组合(Dy ₂ BaCuO ₅ /Ba ₄ DyCu ₃ O ₉)合成纳米颗粒,并测试其对粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯氏菌和大肠杆菌的抗菌活性。
2022	具有抗菌和活性氧清除能力的易于形成的可注射季铵化壳聚糖/单宁酸水凝胶用于糖尿病伤口愈合 ¹⁰⁸	International Journal of Biological Macromolecules	温州医科大学	将单宁酸(TA)加入季铵化壳聚糖(QCS)基质中制备的水凝胶对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌活性。
2022	促进感染的糖尿病伤口的愈合:一种具有抑制炎症、清除活性氧、产生氧和一氧化氮的特性的抗菌和含纳米酶的水凝胶 ¹⁰⁹	Biomaterials	浙江大学	超支化聚-L-赖氨酸(HBPL)修饰的二氧化锰(MnO ₂)交联的聚(PEGMA-co-GMA-co-AAm)(PPGA)基水凝胶对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的抗菌活性。
2022	纤维素或甲壳质纳米原纤稳定的胶乳通过定制胶体相互作用用于医用粘合 ⁹⁹	Carbohydrate Polymers	西湖大学	使用纤维素和甲壳质纳米纤维形成具有抗菌活性的胶带。
2022	用于急救止血和感染伤口愈合的具有强力生物粘附和促凝活性的多重交联水凝胶 ¹¹⁰	Bioactive Materials	四川大学	测试了由羧甲基壳聚糖(CMCS)、海藻酸钠(SA)和单宁酸构成的水凝胶对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌活性。
2023	用于有效伤口抗菌和止血的基于羧甲基壳聚糖三网络水凝胶的可注射伤口敷料 ¹¹¹	International Journal of Biological Macromolecules	上海大学	羧甲基壳聚糖(CMCS)/氧化葡聚糖(OD)/聚γ-谷氨酸(γ-PGA)水凝胶的抗菌效果。

表2: 近年来抗菌生物材料领域的知名专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	描述/专利技术/专利概念/专利申请
JP2018159860A ¹¹²	2018	东海光学株式会社	含有携带金属离子的沸石的光学产品	一种含有机抗菌剂涂覆的抗反射膜的光学多层产品。
CN107536725A ¹¹³	2018	广州薇美姿实业有限公司	一种含透明质酸混合物的多效口腔组合物及其应用	以不同组合的透明质酸(在某些情况下使用柠檬酸锌)作为抗菌剂的口腔护理组合物。
JP2019065375A ¹¹⁴	2019	原田金属工业有限公司、日本国家先进工业科学技术研究所	具有抗菌特性和抗病毒特性的铜合金粉末以及使用该粉末的制品	含有铜合金粉末(含0.10%的锡、0.01%的磷, 剩余为铜)的抗菌涂料配方。
US10662203B2 ¹⁰⁰	2020	罗氏公司	用于治疗 and 预防细菌感染的新型吡啶并[2,3-b]咪唑化合物	抑制细菌DNA旋转酶和/或拓扑异构酶IV, 进而抑制细菌生长的杂环化合物。
US11065223B2 ¹¹⁵	2021	德克萨斯大学系统	抗菌组合物及其用途	含酯化聚半乳糖醛酸和C6-12脂肪酸的伤口软膏形式的抗微生物组合物。
CN110067042B ¹¹⁶	2021	东华大学	一种基于魔芋葡甘聚糖的抗菌水凝胶纤维及其制备方法	由魔芋葡甘聚糖可聚合单体、海藻酸盐、胍盐可聚合单体、去离子水和聚合引发剂组成的抗菌水凝胶纤维。
US11459296B2 ¹¹⁷	2022	Inflex Therapeutics Ltd Medivir AB	作为抗菌剂的氨磺酰基吡咯羧酸的制备	作为金属β-内酰胺酶抑制剂的含氮杂环化合物。
US11234997B2 ¹⁰¹	2022	Rottapharm SpA	低聚半乳糖和木糖醇在皮肤病治疗中的抗菌活性	包含不同比例低聚半乳糖和木糖醇的局部制剂的抗生物膜活性。
US11691967B2 ¹¹⁸	2023	伊利诺伊大学董事会	对革兰氏阴性病原体有效的抗生素	具有选择性抗革兰氏阴性菌的抗生素活性的有机化合物。
CN113277563B ¹⁰²	2023	南京周宁琳新材料科技有限公司、南京师范大学	掺钼铈钨青铜/蒙脱土复合粉体及其制备方法和应用	钼掺杂铈钨青铜/蒙脱土复合材料的合成及抗菌活性。



（五）挑战和机遇

在开发新型抗生素时，需要全面了解宿主免疫系统和宿主细胞与抗生素的相互作用。尽管现有各种传统的抗生素方法及材料可用于治疗细菌感染，但该领域仍面临挑战，主要包括：

- 细菌物种中抗微生物药物的耐药性，与任何新型抗生素的开发相比，其发展速度要快得多。^{1,119}
- 由于宿主免疫系统的差异，相同水平的抗生素治疗在任何群体的不同个体中产生不同的结果。¹²⁰
- 与革兰氏阳性菌相比，开发对抗高度感染性的革兰氏阴性细菌的抗生素更具挑战性，这是因为革兰氏阴性细菌具有富含脂多糖的外膜。这层外膜起到屏障作用，防止各种药物分子进入细菌细胞内。^{121,122}
- 由于新药的发现需要很长的时间，制药公司的投资回报较低，发现新型抗生素对他们来说是一个利润较低的投资选择。¹²³

- 对于治疗细菌感染，如何应对易于形成生物膜的细菌是一个主要挑战。生物膜是包埋在细胞外基质中的密集细菌群落。生物膜阻止抗生素的进入，而进入生物膜的最低浓度抗生素可促进抗生素耐药性的快速发展。^{14,124}

针对这些挑战，目前研究人员在尝试各种新方法，如使用抗微生物肽、酶、噬菌体和CRISPR-Cas技术，以增强抗生素的功效，并解决快速产生抗微生物耐药性问题。人工智能已经逐渐地被引入到抗生素领域，其中基于机器学习的算法被用来识别成功的热门抗生素候选物，但人工智能的广泛应用仍处于萌芽阶段，未来需要更多的研究工作。¹²³此外，在推动更多基于抗细菌生物材料的临床应用转化方面，仍然任重而道远。

参考文献

- (1) *Antibiotics*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535443/> (accessed 2023 8th November).
- (2) Murray, C. J. L.; Ikuta, K. S.; Sharara, F.; Swetschinski, L.; Robles Aguilar, G.; Gray, A.; Han, C.; Bisignano, C.; Rao, P.; Wool, E.; et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* **2022**, *399* (10325), 629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0 (accessed 2023/11/07).
- (3) Kapoor, G.; Saigal, S.; Elongavan, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* **2017**, *33* (3).
- (4) Levin-Reisman, I.; Ronin, I.; Gefen, O.; Braniss, I.; Shoresh, N.; Balaban, N. Q. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science* **2017**, *355* (6327), 826-830. DOI: doi:10.1126/science.aaj2191.
- (5) *World health statistics 2022*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356584/9789240051140-eng.pdf?sequence=1> (accessed 2023 8th November).
- (6) *ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES 2019*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (accessed 2023 8th November).
- (7) Santajit, S.; Indrawattana, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International* **2016**, *2016*, 2475067. DOI: 10.1155/2016/2475067.
- (8) Weiner, L. M.; Webb, A. K.; Limbago, B.; Dudeck, M. A.; Patel, J.; Kallen, A. J.; Edwards, J. R.; Sievert, D. M. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **2016**, *37* (11), 1288-1301. DOI: 10.1017/ice.2016.174 From Cambridge University Press Cambridge Core.
- (9) Weiner-Lastinger, L. M.; Abner, S.; Edwards, J. R.; Kallen, A. J.; Karlsson, M.; Magill, S. S.; Pollock, D.; See, I.; Soe, M. M.; Walters, M. S.; et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **2020**, *41* (1), 1-18. DOI: 10.1017/ice.2019.296 From Cambridge University Press Cambridge Core.
- (10) *2019 AR Threats Report*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html> (accessed 2023 8th November).
- (11) van Duin, D.; Paterson, D. L. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community: An Update. *Infectious Disease Clinics of North America* **2020**, *34* (4), 709-722. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>.
- (12) Kalelkar, P. P.; Riddick, M.; García, A. J. Biomaterial-based antimicrobial therapies for the treatment of bacterial infections. *Nature Reviews Materials* **2022**, *7* (1), 39-54. DOI: 10.1038/s41578-021-00362-4.
- (13) Chen, C. H.; Lu, T. K. Development and Challenges of Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications. *Antibiotics* **2020**, *9* (1), 24.
- (14) Donlan, R. M. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends in Microbiology* **2009**, *17* (2), 66-72. DOI: 10.1016/j.tim.2008.11.002 (accessed 2023/11/07).
- (15) Ahmed, W.; Zhai, Z.; Gao, C. Adaptive antibacterial biomaterial surfaces and their applications. *Materials Today Bio* **2019**, *2*, 100017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2019.100017>.
- (16) Mahira, S.; Jain, A.; Khan, W.; Domb, A. J. Antimicrobial Materials—An Overview. In *Antimicrobial Materials for Biomedical Applications*, Domb, A. J., Kunduru, K. R., Farah, S. Eds.; The Royal Society of Chemistry, 2019; p 0.
- (17) Schooley, R. T.; Strathdee, S. Treat phage like living antibiotics. *Nature Microbiology* **2020**, *5* (3), 391-392. DOI: 10.1038/s41564-019-0666-4.
- (18) Yu, K.; Lo, J. C. Y.; Yan, M.; Yang, X.; Brooks, D. E.; Hancock, R. E. W.; Lange, D.; Kizhakkedathu, J. N. Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model. *Biomaterials* **2017**, *116*, 69-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.11.047>.
- (19) Okeke, I. N.; Lamikanra, A.; Edelman, R. Socioeconomic and Behavioral Factors Leading to Acquired Bacterial Resistance to Antibiotics in Developing Countries. *Emerging Infectious Disease journal* **1999**, *5* (1), 18. DOI: 10.3201/eid0501.990103.



- (20) JP2010150155A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/c5/0d/07/95aabfc8371532/JP2010150155A.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (21) JP2011136956A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/2b/97/06/a1b539277706f2/JP2011136956A.pdf>.
- (22) Oral care compositions. US20190185490A1, 2019.
- (23) CN103356692A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/3d/53/be/50d6d9ba512b6c/CN103356692A.pdf>.
- (24) CN106267309A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/76/e1/d8/0f0eaa8f9b15ec/CN106267309A.pdf>.
- (25) CN105617451A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/e0/0a/37/268d79489fabad/CN105617451A.pdf>.
- (26) CN107970488A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/bb/e2/66/9e5413abcf87bb/CN107970488A.pdf>.
- (27) CN115040662A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/ce/98/7d/93e10dfe554aa2/CN115040662A.pdf>.
- (28) CN103214646A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/43/37/52/51b7aa3bbd8f3b/CN103214646A.pdf>.
- (29) Konwar, A.; Kalita, S.; Kotoky, J.; Chowdhury, D. Chitosan–Iron Oxide Coated Graphene Oxide Nanocomposite Hydrogel: A Robust and Soft Antimicrobial Biofilm. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2016**, *8* (32), 20625–20634. DOI: 10.1021/acsami.6b07510.
- (30) Yang, M.-C.; Tseng, Y.-Q.; Liu, K.-H.; Cheng, Y.-W.; Chen, W.-T.; Chen, W.-T.; Hsiao, C.-W.; Yung, M.-C.; Hsu, C.-C.; Liu, T.-Y. Preparation of Amphiphilic Chitosan–Graphene Oxide–Cellulose Nanocrystalline Composite Hydrogels and Their Biocompatibility and Antibacterial Properties. *Applied Sciences* **2019**, *9* (15), 3051.
- (31) Han, J.; Feng, Y.; Liu, Z.; Chen, Q.; Shen, Y.; Feng, F.; Liu, L.; Zhong, M.; Zhai, Y.; Bockstaller, M.; et al. Degradable GO-Nanocomposite hydrogels with synergistic photothermal and antibacterial response. *Polymer* **2021**, *230*, 124018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.124018>.
- (32) Rabea, E. I.; Badawy, M. E. T.; Stevens, C. V.; Smagghe, G.; Steurbaut, W. Chitosan as Antimicrobial Agent: Applications and Mode of Action. *Biomacromolecules* **2003**, *4* (6), 1457–1465. DOI: 10.1021/bm034130m.
- (33) Jamil, B.; Abbasi, R.; Abbasi, S.; Imran, M.; Khan, S. U.; Ihsan, A.; Javed, S.; Bokhari, H.; Imran, M. Encapsulation of Cardamom Essential Oil in Chitosan Nano-composites: In-vitro Efficacy on Antibiotic-Resistant Bacterial Pathogens and Cytotoxicity Studies. *Frontiers in Microbiology* **2016**, *7*, Original Research. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01580.
- (34) Gritsch, L.; Lovell, C.; Goldmann, W. H.; Boccaccini, A. R. Fabrication and characterization of copper(II)-chitosan complexes as antibiotic-free antibacterial biomaterial. *Carbohydrate Polymers* **2018**, *179*, 370–378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.095>.
- (35) Sharma, P. K.; Halder, M.; Srivastava, U.; Singh, Y. Antibacterial PEG–Chitosan Hydrogels for Controlled Antibiotic/Protein Delivery. *ACS Applied Bio Materials* **2019**, *2* (12), 5313–5322. DOI: 10.1021/acsbm.9b00570.
- (36) Zhang, R.; Li, Y.; Zhou, M.; Wang, C.; Feng, P.; Miao, W.; Huang, H. Photodynamic Chitosan Nano-Assembly as a Potent Alternative Candidate for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (30), 26711–26721. DOI: 10.1021/acsami.9b09020.
- (37) Si, Z.; Hou, Z.; Vikhe, Y. S.; Thappeta, K. R. V.; Marimuthu, K.; De, P. P.; Ng, O. T.; Li, P.; Zhu, Y.; Pethe, K.; et al. Antimicrobial Effect of a Novel Chitosan Derivative and Its Synergistic Effect with Antibiotics. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (2), 3237–3245. DOI: 10.1021/acsami.0c20881.
- (38) Gounani, Z.; Pourianejad, S.; Asadollahi, M. A.; Meyer, R. L.; Rosenholm, J. M.; Arpanaei, A. Polycaprolactone-gelatin nanofibers incorporated with dual antibiotic-loaded carboxyl-modified silica nanoparticles. *Journal of Materials Science* **2020**, *55* (36), 17134–17150. DOI: 10.1007/s10853-020-05253-7.
- (39) Gritsch, L.; Granel, H.; Charbonnel, N.; Jallot, E.; Wittrant, Y.; Forestier, C.; Lao, J. Tailored therapeutic release from polycaprolactone-silica hybrids for the treatment of osteomyelitis: antibiotic rifampicin and osteogenic silicates. *Biomaterials Science* **2022**, *10* (8), 1936–1951, 10.1039/D1BM02015C. DOI: 10.1039/D1BM02015C.

- (40) Yang, P.; Luo, Y.; Kurnaz, L. B.; Bam, M.; Yang, X.; Decho, A. W.; Nagarkatti, M.; Tang, C. Biodegradable polycaprolactone metallopolymer-antibiotic bioconjugates containing phenylboronic acid and cobaltocenium for antimicrobial application. *Biomaterials Science* **2021**, *9*(21), 7237-7246, 10.1039/D1BM00970B. DOI: 10.1039/D1BM00970B.
- (41) Bakhsheshi-Rad, H. R.; Ismail, A. F.; Aziz, M.; Akbari, M.; Hadisi, Z.; Daroonparvar, M.; Chen, X. B. Antibacterial activity and in vivo wound healing evaluation of polycaprolactone-gelatin methacryloyl-cephalexin electrospun nanofibrous. *Materials Letters* **2019**, *256*, 126618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126618>.
- (42) Javaid, S.; Ahmad, N. M.; Mahmood, A.; Nasir, H.; Iqbal, M.; Ahmad, N.; Irshad, S. Cefotaxime Loaded Polycaprolactone Based Polymeric Nanoparticles with Antifouling Properties for In-Vitro Drug Release Applications. *Polymers* **2021**, *13*(13), 2180.
- (43) Arroub, K.; Gessner, I.; Fischer, T.; Mathur, S. Thermoresponsive Poly (N-Isopropylacrylamide)/ Polycaprolacton Nanofibrous Scaffolds for Controlled Release of Antibiotics. *Advanced Engineering Materials* **2021**, *23*(9), 2100221. DOI: <https://doi.org/10.1002/adem.202100221>.
- (44) Gajdosova, V.; Strachota, B.; Strachota, A.; Michalkova, D.; Krejcikova, S.; Fulin, P.; Nyc, O.; Brinek, A.; Zemek, M.; Slouf, M. Biodegradable Thermoplastic Starch/Polycaprolactone Blends with Co-Continuous Morphology Suitable for Local Release of Antibiotics. *Materials* **2022**, *15*(3), 1101.
- (45) Jung, W. K.; Koo, H. C.; Kim, K. W.; Shin, S.; Kim, S. H.; Park, Y. H. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology* **2008**, *74*(7), 2171-2178. DOI: doi:10.1128/AEM.02001-07.
- (46) Swathy, J. R.; Sankar, M. U.; Chaudhary, A.; Aigal, S.; Anshup; Pradeep, T. Antimicrobial silver: An unprecedented anion effect. *Scientific Reports* **2014**, *4*(1), 7161. DOI: 10.1038/srep07161.
- (47) Ruparelia, J. P.; Chatterjee, A. K.; Duttagupta, S. P.; Mukherji, S. Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles. *Acta Biomaterialia* **2008**, *4*(3), 707-716. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.11.006>.
- (48) Bogdanovi, U.; Lazi, V.; Vodnik, V.; Budimir, M.; Markovi, Z.; Dimitrijevi, S. Copper nanoparticles with high antimicrobial activity. *Materials Letters* **2014**, *128*, 75-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.04.106>.
- (49) Pasquet, J.; Chevalier, Y.; Pelletier, J.; Couval, E.; Bouvier, D.; Bolzinger, M.-A. The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2014**, *457*, 263-274. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.05.057>.
- (50) Dai, X.; Guo, Q.; Zhao, Y.; Zhang, P.; Zhang, T.; Zhang, X.; Li, C. Functional Silver Nanoparticle as a Benign Antimicrobial Agent That Eradicates Antibiotic-Resistant Bacteria and Promotes Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2016**, *8*(39), 25798-25807. DOI: 10.1021/acsami.6b09267.
- (51) Wang, H.; Wang, M.; Xu, X.; Gao, P.; Xu, Z.; Zhang, Q.; Li, H.; Yan, A.; Kao, R. Y.-T.; Sun, H. Multi-target mode of action of silver against *Staphylococcus aureus* endows it with capability to combat antibiotic resistance. *Nature Communications* **2021**, *12*(1), 3331. DOI: 10.1038/s41467-021-23659-y.
- (52) Wu, J.; Li, F.; Hu, X.; Lu, J.; Sun, X.; Gao, J.; Ling, D. Responsive Assembly of Silver Nanoclusters with a Biofilm Locally Amplified Bactericidal Effect to Enhance Treatments against Multi-Drug-Resistant Bacterial Infections. *ACS Central Science* **2019**, *5*(8), 1366-1376. DOI: 10.1021/acscentsci.9b00359.
- (53) Wakshlak, R. B.-K.; Pedahzur, R.; Avnir, D. Antibacterial activity of silver-killed bacteria: the "zombies" effect. *Scientific Reports* **2015**, *5*(1), 9555. DOI: 10.1038/srep09555.
- (54) Mohamed, D. S.; Abd El-Baky, R. M.; Sandle, T.; Mandour, S. A.; Ahmed, E. F. Antimicrobial Activity of Silver-Treated Bacteria against other Multi-Drug Resistant Pathogens in Their Environment. *Antibiotics* **2020**, *9*(4), 181.
- (55) Zhang, Q.-Y.; Yan, Z.-B.; Meng, Y.-M.; Hong, X.-Y.; Shao, G.; Ma, J.-J.; Cheng, X.-R.; Liu, J.; Kang, J.; Fu, C.-Y. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Medical Research* **2021**, *8*(1), 48. DOI: 10.1186/s40779-021-00343-2.
- (56) Huan, Y.; Kong, Q.; Mou, H.; Yi, H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology* **2020**, *11*, Review. DOI: 10.3389/fmicb.2020.582779.
- (57) Koo, H. B.; Seo, J. Antimicrobial peptides under clinical investigation. *Peptide Science* **2019**, *111*(5), e24122. DOI: <https://doi.org/10.1002/pep2.24122>.
- (58) Mohor i, M.; Jerman, I.; Zorko, M.; Butinar, L.; Orel, B.; Jerala, R.; Friedrich, J. Surface with antimicrobial



- activity obtained through silane coating with covalently bound polymyxin B. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2010**, *21* (10), 2775-2782. DOI: 10.1007/s10856-010-4136-z.
- (59) Mishra, B.; Basu, A.; Chua, R. R. Y.; Saravanan, R.; Tambyah, P. A.; Ho, B.; Chang, M. W.; Leong, S. S. J. Site specific immobilization of a potent antimicrobial peptide onto silicone catheters: evaluation against urinary tract infection pathogens. *Journal of Materials Chemistry B* **2014**, *2* (12), 1706-1716, 10.1039/C3TB21300E. DOI: 10.1039/C3TB21300E.
- (60) Holmberg, K. V.; Abdolhosseini, M.; Li, Y.; Chen, X.; Gorr, S.-U.; Aparicio, C. Bio-inspired stable antimicrobial peptide coatings for dental applications. *Acta Biomaterialia* **2013**, *9* (9), 8224-8231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.017>.
- (61) Atefyekta, S.; Blomstrand, E.; Rajasekharan, A. K.; Svensson, S.; Trobos, M.; Hong, J.; Webster, T. J.; Thomsen, P.; Andersson, M. Antimicrobial Peptide-Functionalized Mesoporous Hydrogels. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2021**, *7* (4), 1693-1702. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.1c00029.
- (62) Gao, J.; Wang, M.; Wang, F.; Du, J. Synthesis and Mechanism Insight of a Peptide-Grafted Hyperbranched Polymer Nanosheet with Weak Positive Charges but Excellent Intrinsically Antibacterial Efficacy. *Biomacromolecules* **2016**, *17* (6), 2080-2086. DOI: 10.1021/acs.biomac.6b00307.
- (63) Sun, H.; Hong, Y.; Xi, Y.; Zou, Y.; Gao, J.; Du, J. Synthesis, Self-Assembly, and Biomedical Applications of Antimicrobial Peptide-Polymer Conjugates. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (6), 1701-1720. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b00208.
- (64) Liu, P.; Fu, K.; Zeng, X.; Chen, N.; Wen, X. Fabrication and Characterization of Composite Meshes Loaded with Antimicrobial Peptides. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (27), 24609-24617. DOI: 10.1021/acsami.9b07246.
- (65) Seidenstuecker, M.; Ruehe, J.; Suedkamp, N. P.; Serr, A.; Wittmer, A.; Bohner, M.; Bernstein, A.; Mayr, H. O. Composite material consisting of microporous β -TCP ceramic and alginate for delayed release of antibiotics. *Acta Biomaterialia* **2017**, *51*, 433-446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.045>.
- (66) Lukina, Y.; Panov, Y.; Panova, L.; Senyagin, A.; Bionyshev-Abramov, L.; Serejnikova, N.; Kireynov, A.; Sivkov, S.; Gavryushenko, N.; Smolentsev, D.; et al. Chemically Bound Resorbable Ceramics as an Antibiotic Delivery System in the Treatment of Purulent–Septic Inflammation of Bone Tissue. *Ceramics* **2022**, *5* (3), 330-350.
- (67) Afrin, T.; Tsuzuki, T.; Kanwar, R. K.; Wang, X. The origin of the antibacterial property of bamboo. *The Journal of The Textile Institute* **2012**, *103* (8), 844-849. DOI: 10.1080/00405000.2011.614742.
- (68) Shanmugasundaram, O. L.; Mahendra Gowda, R. V. Development and characterization of bamboo gauze fabric coated with polymer and drug for wound healing. *Fibers and Polymers* **2011**, *12* (1), 15-20. DOI: 10.1007/s12221-011-0015-6.
- (69) Singla, R.; Soni, S.; Patial, V.; Kulurkar, P. M.; Kumari, A.; S, M.; Padwad, Y. S.; Yadav, S. K. In vivo diabetic wound healing potential of nanobiocomposites containing bamboo cellulose nanocrystals impregnated with silver nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules* **2017**, *105*, 45-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.109>.
- (70) Bottino, M. C.; Münchow, E. A.; Albuquerque, M. T. P.; Kamocki, K.; Shahi, R.; Gregory, R. L.; Chu, T.-M. G.; Pankajakshan, D. Tetracycline-incorporated polymer nanofibers as a potential dental implant surface modifier. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2017**, *105* (7), 2085-2092. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33743>.
- (71) Dayaghi, E.; Bakhsheshi-Rad, H. R.; Hamzah, E.; Akhavan-Farid, A.; Ismail, A. F.; Aziz, M.; Abdolahi, E. Magnesium-zinc scaffold loaded with tetracycline for tissue engineering application: In vitro cell biology and antibacterial activity assessment. *Materials Science and Engineering: C* **2019**, *102*, 53-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.010>.
- (72) Tao, Y.; Dong, H.; Ma, Y.; Han, L. Preparation of Poly Lactic-Co-Glycolic Acid-Based Implant Biomaterials and Its Adoption in Restoration of Periodontal Missing Teeth. *Science of Advanced Materials* **2021**, *13* (4), 694-704. DOI: 10.1166/sam.2021.3962.
- (73) Liang, C.; Ling, Y.; Wei, F.; Huang, L.; Li, X. A novel antibacterial biomaterial mesh coated by chitosan and tigecycline for pelvic floor repair and its biological performance. *Regenerative Biomaterials* **2020**, *7* (5), 483-490. DOI: 10.1093/rb/rbaa034 (accessed 11/8/2023).

- (74) Omolo, C. A.; Megrab, N. A.; Kalhapure, R. S.; Agrawal, N.; Jadhav, M.; Mocktar, C.; Rambharose, S.; Maduray, K.; Nkambule, B.; Govender, T. Liposomes with pH responsive ‘on and off’ switches for targeted and intracellular delivery of antibiotics. *Journal of Liposome Research* **2021**, *31* (1), 45-63. DOI: 10.1080/08982104.2019.1686517.
- (75) Patel, A.; Dey, S.; Shokeen, K.; Karpiński, T. M.; Sivaprakasam, S.; Kumar, S.; Manna, D. Sulfonium-based liposome-encapsulated antibiotics deliver a synergistic antibacterial activity. *RSC Medicinal Chemistry* **2021**, *12* (6), 1005-1015, 10.1039/D1MD00091H. DOI: 10.1039/D1MD00091H.
- (76) Gonzalez Gomez, A.; Hosseinidoust, Z. Liposomes for Antibiotic Encapsulation and Delivery. *ACS Infectious Diseases* **2020**, *6* (5), 896-908. DOI: 10.1021/acsinfecdis.9b00357.
- (77) Li, M.; Jiang, X.; Wang, D.; Xu, Z.; Yang, M. In situ reduction of silver nanoparticles in the lignin based hydrogel for enhanced antibacterial application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2019**, *177*, 370-376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.02.029>.
- (78) Aldilla, V. R.; Chen, R.; Kuppusamy, R.; Chakraborty, S.; Willcox, M. D. P.; Black, D. S.; Thordarson, P.; Martin, A. D.; Kumar, N. Hydrogels with intrinsic antibacterial activity prepared from naphthyl anthranilamide (NaA) capped peptide mimics. *Scientific Reports* **2022**, *12* (1), 22259. DOI: 10.1038/s41598-022-26426-1.
- (79) Ingle, A. P.; Duran, N.; Rai, M. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2014**, *98* (3), 1001-1009. DOI: 10.1007/s00253-013-5422-8.
- (80) Sharmin, S.; Rahaman, M. M.; Sarkar, C.; Atolani, O.; Islam, M. T.; Adeyemi, O. S. Nanoparticles as antimicrobial and antiviral agents: A literature-based perspective study. *Heliyon* **2021**, *7* (3), e06456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06456>.
- (81) Bera, R. K.; Mandal, S. M.; Raj, C. R. Antimicrobial activity of fluorescent Ag nanoparticles. *Letters in Applied Microbiology* **2014**, *58* (6), 520-526. DOI: 10.1111/lam.12222 (accessed 11/8/2023).
- (82) Aljabali, A. A. A.; Akkam, Y.; Al Zoubi, M. S.; Al-Batayneh, K. M.; Al-Trad, B.; Abo Alrob, O.; Alkilany, A. M.; Benamara, M.; Evans, D. J. Synthesis of Gold Nanoparticles Using Leaf Extract of *Ziziphus zizyphus* and their Antimicrobial Activity. *Nanomaterials* **2018**, *8* (3), 174.
- (83) Arshad, M.; Abbas, M.; Ehtisham-ul-Haque, S.; Farrukh, M. A.; Ali, A.; Rizvi, H.; Soomro, G. A.; Ghaffar, A.; Yameen, M.; Iqbal, M. Synthesis and characterization of SiO₂ doped Fe₂O₃ nanoparticles: Photocatalytic and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Molecular Structure* **2019**, *1180*, 244-250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.104>.
- (84) Cremonini, E.; Zonaro, E.; Donini, M.; Lampis, S.; Boaretti, M.; Dusi, S.; Melotti, P.; Lleo, M. M.; Vallini, G. Biogenic selenium nanoparticles: characterization, antimicrobial activity and effects on human dendritic cells and fibroblasts. *Microbial Biotechnology* **2016**, *9* (6), 758-771. DOI: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12374>.
- (85) Ozdal, M.; Gurkok, S. Recent advances in nanoparticles as antibacterial agent. *ADMET and DMPK* **2022**, *10* (2), 115-129. DOI: 10.5599/admet.1172 (accessed 2023/11/08).
- (86) Abo-zeid, Y.; Amer, A.; Bakkar, M. R.; El-Houssieny, B.; Sakran, W. Antimicrobial Activity of Azithromycin Encapsulated into PLGA NPs: A Potential Strategy to Overcome Efflux Resistance. *Antibiotics* **2022**, *11* (11), 1623.
- (87) Papp-Wallace, K. M.; Endimiani, A.; Taracila, M. A.; Bonomo, R. A. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2011**, *55* (11), 4943-4960. DOI: doi:10.1128/aac.00296-11.
- (88) Breilh, D.; Texier-Maugein, J.; Allaouchiche, B.; Saux, M.-C.; Boselli, E. Carbapenems. *Journal of Chemotherapy* **2013**, *25* (1), 1-17. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000032.
- (89) Zhanel, G. G.; Karlowsky, J. A.; Rubinstein, E.; Hoban, D. J. Tigecycline: a novel glycylicycline antibiotic. *Expert Review of Anti-infective Therapy* **2006**, *4* (1), 9-25. DOI: 10.1586/14787210.4.1.9.
- (90) Grossman, T. H. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2016**, *6* (4), a025387. DOI: 10.1101/cshperspect.a025387 From NLM.
- (91) Gao, G.; Lange, D.; Hilpert, K.; Kindrachuk, J.; Zou, Y.; Cheng, J. T. J.; Kazemzadeh-Narbat, M.; Yu, K.; Wang, R.; Straus, S. K.; et al. The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides. *Biomaterials* **2011**, *32* (16), 3899-3909. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.013>.
- (92) Yu, K.; Lo, J. C. Y.; Mei, Y.; Haney, E. F.; Siren, E.; Kalathottukaren, M. T.; Hancock, R. E. W.; Lange, D.;



- Kizhakkedathu, J. N. Toward Infection-Resistant Surfaces: Achieving High Antimicrobial Peptide Potency by Modulating the Functionality of Polymer Brush and Peptide. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2015**, *7*(51), 28591-28605. DOI: [10.1021/acsami.5b10074](https://doi.org/10.1021/acsami.5b10074).
- (93) Sileika, T. S.; Kim, H.-D.; Maniak, P.; Messersmith, P. B. Antibacterial Performance of Polydopamine-Modified Polymer Surfaces Containing Passive and Active Components. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2011**, *3*(12), 4602-4610. DOI: [10.1021/am200978h](https://doi.org/10.1021/am200978h).
- (94) Francolini, I.; Vuotto, C.; Piozzi, A.; Donelli, G. Antifouling and antimicrobial biomaterials: an overview. *APMIS* **2017**, *125*(4), 392-417. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.12675>.
- (95) Pan, F.; Zhang, S.; Altenried, S.; Zuber, F.; Chen, Q.; Ren, Q. Advanced antifouling and antibacterial hydrogels enabled by controlled thermo-responses of a biocompatible polymer composite. *Biomaterials Science* **2022**, *10*(21), 6146-6159, 10.1039/D2BM01244H. DOI: [10.1039/D2BM01244H](https://doi.org/10.1039/D2BM01244H).
- (96) Nawaz, N.; Wen, S.; Wang, F.; Nawaz, S.; Raza, J.; Iftikhar, M.; Usman, M. Lysozyme and Its Application as Antibacterial Agent in Food Industry. *Molecules* **2022**, *27*(19), 6305.
- (97) Chen, H.; Cai, X.; Cheng, J.; Wang, S. Self-assembling peptides: Molecule-nanostructure-function and application on food industry. *Trends in Food Science & Technology* **2022**, *120*, 212-222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.12.027>.
- (98) Wang, R.; Shi, M.; Xu, F.; Qiu, Y.; Zhang, P.; Shen, K.; Zhao, Q.; Yu, J.; Zhang, Y. Graphdiyne-modified TiO₂ nanofibers with osteoinductive and enhanced photocatalytic antibacterial activities to prevent implant infection. *Nature Communications* **2020**, *11*(1), 4465. DOI: [10.1038/s41467-020-18267-1](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18267-1).
- (99) Yang, X.; Yang, S.; Wang, L. Cellulose or chitin nanofibril-stabilized latex for medical adhesion via tailoring colloidal interactions. *Carbohydrate Polymers* **2022**, *278*, 118916. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118916>.
- (100) US10662203B2. <https://patentimages.storage.googleapis.com/e9/f7/77/7d0379c6a54a29/US10662203.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (101) US11234997B2. <https://patentimages.storage.googleapis.com/ed/97/cb/3898c51da10965/US11234997.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (102) CN113277563B. <https://patentimages.storage.googleapis.com/7c/c4/32/3726408b5af348/CN113277563B.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (103) Xia, P.; Cao, S.; Zhu, B.; Liu, M.; Shi, M.; Yu, J.; Zhang, Y. Designing a 0D/2D S-Scheme Heterojunction over Polymeric Carbon Nitride for Visible-Light Photocatalytic Inactivation of Bacteria. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*(13), 5218-5225. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201916012>.
- (104) Liang, Y.; Li, Z.; Huang, Y.; Yu, R.; Guo, B. Dual-Dynamic-Bond Cross-Linked Antibacterial Adhesive Hydrogel Sealants with On-Demand Removability for Post-Wound-Closure and Infected Wound Healing. *ACS Nano* **2021**, *15*(4), 7078-7093. DOI: [10.1021/acsnano.1c00204](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c00204).
- (105) Haghniaz, R.; Rabbani, A.; Vajhadin, F.; Khan, T.; Kousar, R.; Khan, A. R.; Montazerian, H.; Iqbal, J.; Libanori, A.; Kim, H.-J.; et al. Anti-bacterial and wound healing-promoting effects of zinc ferrite nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology* **2021**, *19*(1), 38. DOI: [10.1186/s12951-021-00776-w](https://doi.org/10.1186/s12951-021-00776-w).
- (106) Yuan, Z.; Lin, C.; He, Y.; Tao, B.; Chen, M.; Zhang, J.; Liu, P.; Cai, K. Near-Infrared Light-Triggered Nitric-Oxide-Enhanced Photodynamic Therapy and Low-Temperature Photothermal Therapy for Biofilm Elimination. *ACS Nano* **2020**, *14*(3), 3546-3562. DOI: [10.1021/acsnano.9b09871](https://doi.org/10.1021/acsnano.9b09871).
- (107) Yousefi, S. R.; Ghanbari, M.; Amiri, O.; Marzhoseyni, Z.; Mehdizadeh, P.; Hajizadeh-Oghaz, M.; Salavati-Niasari, M. Dy₂BaCuO₅/Ba₄DyCu₃O_{9,09} S-scheme heterojunction nanocomposite with enhanced photocatalytic and antibacterial activities. *Journal of the American Ceramic Society* **2021**, *104*(7), 2952-2965. DOI: <https://doi.org/10.1111/jace.17696>.
- (108) Pan, W.; Qi, X.; Xiang, Y.; You, S.; Cai, E.; Gao, T.; Tong, X.; Hu, R.; Shen, J.; Deng, H. Facile formation of injectable quaternized chitosan/tannic acid hydrogels with antibacterial and ROS scavenging capabilities for diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *195*, 190-197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.007>.
- (109) Tu, C.; Lu, H.; Zhou, T.; Zhang, W.; Deng, L.; Cao, W.; Yang, Z.; Wang, Z.; Wu, X.; Ding, J.; et al. Promoting the healing of infected diabetic wound by an anti-bacterial and nano-enzyme-containing hydrogel with inflammation-suppressing, ROS-scavenging, oxygen and nitric oxide-generating properties.

- Biomaterials* **2022**, *286*, 121597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121597>.
- (110) Zou, C.-Y.; Lei, X.-X.; Hu, J.-J.; Jiang, Y.-L.; Li, Q.-J.; Song, Y.-T.; Zhang, Q.-Y.; Li-Ling, J.; Xie, H.-Q. Multi-crosslinking hydrogels with robust bio-adhesion and pro-coagulant activity for first-aid hemostasis and infected wound healing. *Bioactive Materials* **2022**, *16*, 388-402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.034>.
- (111) Chen, Z.; Yao, J.; Zhao, J.; Wang, S. Injectable wound dressing based on carboxymethyl chitosan triple-network hydrogel for effective wound antibacterial and hemostasis. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *225*, 1235-1245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.184>.
- (112) JP2018159860A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/2c/9a/dc/7f848201deb6c0/JP2018159860A.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (113) CN107536725A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/d6/fe/a4/81483f9188b915/CN107536725A.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (114) JP2019065375A. <https://patentimages.storage.googleapis.com/e5/9a/30/930717270d8723/JP2019065375A.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (115) US11065223B2. <https://patentimages.storage.googleapis.com/03/9a/df/07acb3fd3f76c1/US11065223.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (116) CN110067042B. <https://patentimages.storage.googleapis.com/e6/57/f9/e70a7d77342323/CN110067042B.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (117) US11459296B2. <https://patentimages.storage.googleapis.com/f9/6d/a2/b12615b9bea54f/US11459296.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (118) US11691967B2. <https://patentimages.storage.googleapis.com/2f/1a/71/556660d4cf64e1/US11691967.pdf> (accessed 2023 8th november).
- (119) Cox, G.; Wright, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology* **2013**, *303* (6), 287-292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>.
- (120) Ahmad, H. I.; Jabbar, A.; Mushtaq, N.; Javed, Z.; Hayyat, M. U.; Bashir, J.; Naseeb, I.; Abideen, Z. U.; Ahmad, N.; Chen, J. Immune Tolerance vs. Immune Resistance: The Interaction Between Host and Pathogens in Infectious Diseases. *Frontiers in Veterinary Science* **2022**, *9*, Systematic Review. DOI: 10.3389/fvets.2022.827407.
- (121) lipopolysacchride in outer membrane of grame negative bacteria. <https://www.bing.com/search?q=lipopolysacchride+in+outer+membrane+of+grame+negative+bacteria&qsn=n&form=QBRE&sp=-1&ghc=1&lq=0&pq=lipopolysacchride+in+outer+membrane+of+grame+negative+bacteri&sc=0-61&sk=&cvid=D90867AC36CB4E338489B1FDA3CF1198&ghsh=0&ghacc=0&ghpl=> (accessed 2023 8th november).
- (122) Maldonado, R. F.; Sá-Correia, I.; Valvano, M. A. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS Microbiology Reviews* **2016**, *40* (4), 480-493. DOI: 10.1093/femsre/fuw007 (accessed 11/8/2023).
- (123) David, L.; Brata, A. M.; Mogosan, C.; Pop, C.; Czako, Z.; Muresan, L.; Ismaiel, A.; Dumitrascu, D. I.; Leucuta, D. C.; Stanculete, M. F.; et al. Artificial Intelligence and Antibiotic Discovery. *Antibiotics* **2021**, *10* (11), 1376.
- (124) Liu, J.; Gefen, O.; Ronin, I.; Bar-Meir, M.; Balaban, N. Q. Effect of tolerance on the evolution of antibiotic resistance under drug combinations. *Science* **2020**, *367* (6474), 200-204. DOI: doi:10.1126/science.aay3041.



三、脂质材料

(一) 引言

近年来，制药领域取得了显著进展，这主要得益于药物递送技术的创新。长久以来，药物递送始终是一个复杂的难题，面临多种挑战，例如：治疗药物有限的溶解度、稳定性和生物利用度等。这些限制促使研究人员寻求更有效的方法来将药物递送至体内的预定靶点。因此，药物递送系统在优化药物治疗效益的同时，最小化副作用及提高患者适应性方面发挥着至关重要的作用。在药物递送技术的变革性进步中，脂质药物递送系统通过提供跨越传统制药界限的动态解决方案，在制药科学与实践领域异军突起。

得益于脂质固有的生物相容性和多功能性，脂质药物递送系统被巧妙地设计成一种可以封装、运输和释放多种治疗药物（包括小分子药物、基因和生物制剂）的载体。其亮点在于能够攻克药物递送中的一些最为紧迫的难题，包括提高水溶性差药物的溶解度、保护不稳定化合物不被降解，以及精准靶向体内的疾病部位。¹⁻⁹

脂质纳米载体涵盖多种类型，包括脂质体 (Liposome)、脂质胶束 (Lipid Micelle)、固体脂质纳米颗粒 (Solid Lipid Nanoparticle, SLN)、纳米结构脂质载体 (Nanostructured Lipid Carrier, NLC)、脂质前药纳米颗粒 (Lipid Prodrug Nanoparticle)、

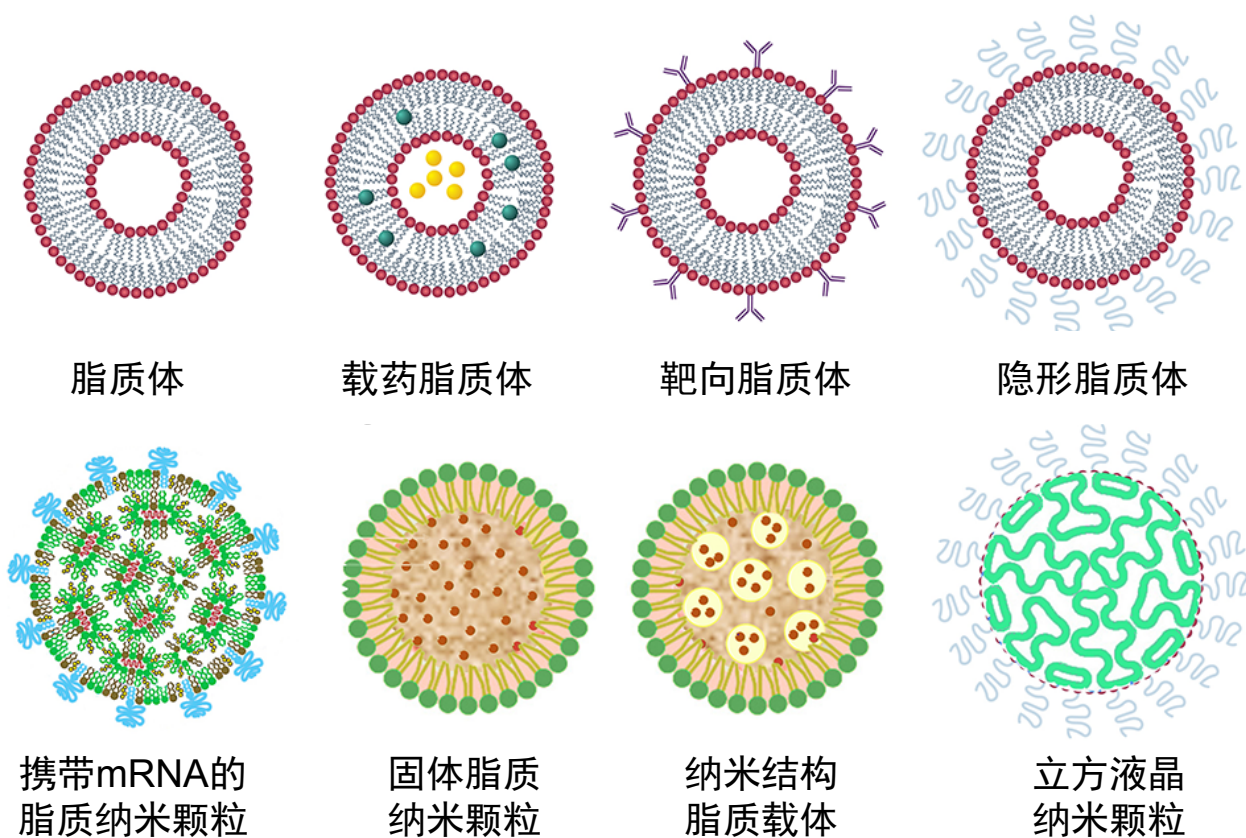


图1: 各种类型脂质纳米颗粒的示意图。改编自Tenchov等人。¹

外泌体 (Exosome) 等 (图2-1)。脂质体是围绕含水核的脂质双层球形小泡;而脂质胶束是具有两亲性的分子形成胶束结构。固体脂质纳米颗粒由固体脂质组成;而纳米结构脂质载体则结合了固体和液体脂质,使得载药能力和柔性均有所提升。脂质纳米载体具有多种优势,例如提升药物溶解度和生物利用度、控制药物释放、靶向递送以及保护不稳定药物不被降解。^{1,5,8,10,11}外泌体与脂质体相似,但源自生物系统或由大多数真核细胞分泌。其独特的特性,例如固有的稳定性、低免疫原性、生物相容性和良好的生物膜渗透能力等,使之成为高效药物递送与诊断的优质天然纳米载体。¹²⁻¹⁵

脂质纳米载体通过克服与药物溶解度、稳定性、生物利用度和靶向递送相关的限制,创新了药物递送方式。并在改善药物递送、扩大治疗选择和

改善各种疾病和病症的患者预后方面发挥着关键作用。得益于其多功能性、生物相容性以及攻克特定药物递送难题的能力,脂质纳米载体已成为药物研发中的一把利器。除了药物递送,脂质材料还在化妆品、^{16,17}农业^{18,19}等其他领域中得到应用。这些多样化的应用引起了学术界对脂质材料的持续关注,这一点从期刊发文数量的稳定增长可见一斑 (图2)。专利出版物数量的增长较为缓慢,表明商业潜力尚未得到释放 (图2)。

在本章中,我们对2003—2023年期间“CAS内容合集”的中关于脂质材料领域的46,000多份文献(期刊和专利)进行了深入分析,并得出了有关发文趋势的情况。除了发文趋势概述外,我们还确定了该领域的新材料及其应用。

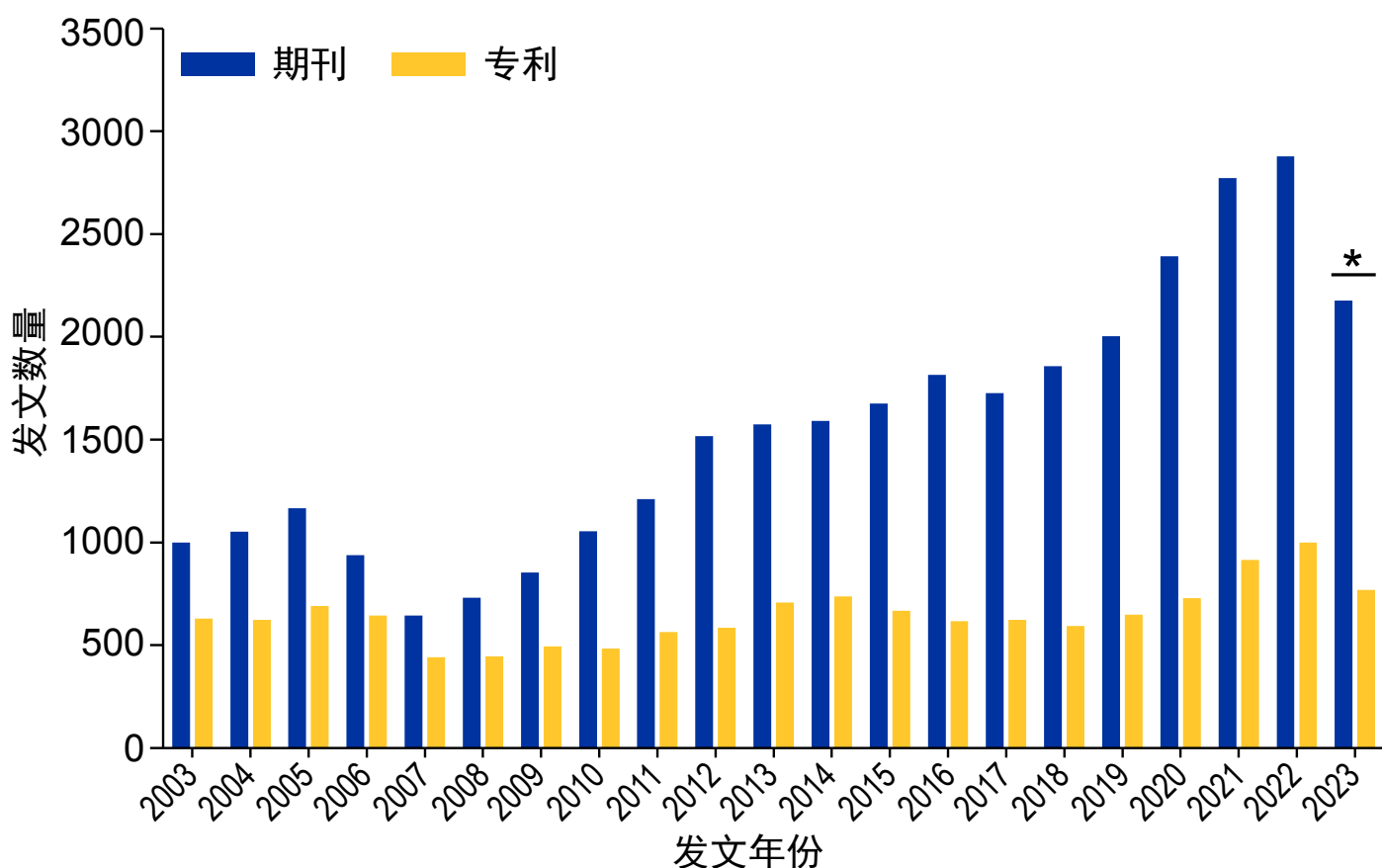


图2: 2003—2023年间脂质材料领域每年的期刊发文数量和专利出版物数量(分别以蓝条和黄条表示)。*2023年数据截至8月。



(二) 期刊发文和专利申请趋势

我们根据平均单篇文章引用次数，从期刊发文数量排名前150的机构中确定了参与脂质材料相关研究的领先机构。排名前15位的机构中，近一半来自美国，紧随其后的是中国，有4家机构（图3）。阿尔伯塔大学是唯一一家加拿大机构，且处于领先水平。其平均单篇文章引用次数大于160次（图3）。来自阿尔伯塔大学的一篇题为“用于吸入式气溶胶药物递送的喷雾冻干脂质体环丙沙星粉剂”的高引用文章，描述了脂质体封装环丙沙星的形成和特性。环丙沙星是一种广谱抗生素，通过吸入给药来防止细菌感染。²⁰

图4表明商业和非商业机构专利权人的地理分布趋势高度重叠，而本章中讨论的其他生物材料也同样表现出这种趋势。美国和中国在这两大类别中占据了主导地位，而美国的商业机构专利出版物数量更多。另一方面，美国和中国的非商业地理分布显示出更均匀的分布趋势。在专利出版物数量方面，其他重要/关键国家或地区包括：德国（DEU）、

日本（JPN）、韩国（KOR）、法国（FRA）、意大利（ITA）、印度（IND）和瑞士（CHE）。在参与脂质材料研究的领先商业机构中，65%以上为美国机构。例如，美国的一家生物技术公司ModernaTX的专利涉及使用脂质纳米颗粒递送药物分子、蛋白质和mRNA等有效荷载用于治疗癌症和其他疾病（WO2021243207A1²¹和WO2023076605A1²²），以及疫苗的研发与递送（WO2018170260A1²³和WO2023154818A1²⁴）。其他美国公司，如Codiak Biosciences和Transdermal Biotechnology，已分别提交了与使用脂质材料（如外泌体）用于药物和疫苗递送（WO2023056468A1²⁵和WO2020191361A2²⁶）、透皮递送（US20160136169A1²⁷）以及伤口愈合（WO2014159986A2²⁸）相关的专利申请。日本公司柯尼卡美能达医疗印刷器材株式会社（Konica Minolta Medical & Graphic, Inc.）在21世纪前十年末更加活跃，并专注于使用脂质体递送X射线造影剂（JP2005206540²⁹）以及在光动力疗法中使用脂质体（EP2374825A1³⁰）。另一方面，西班牙公

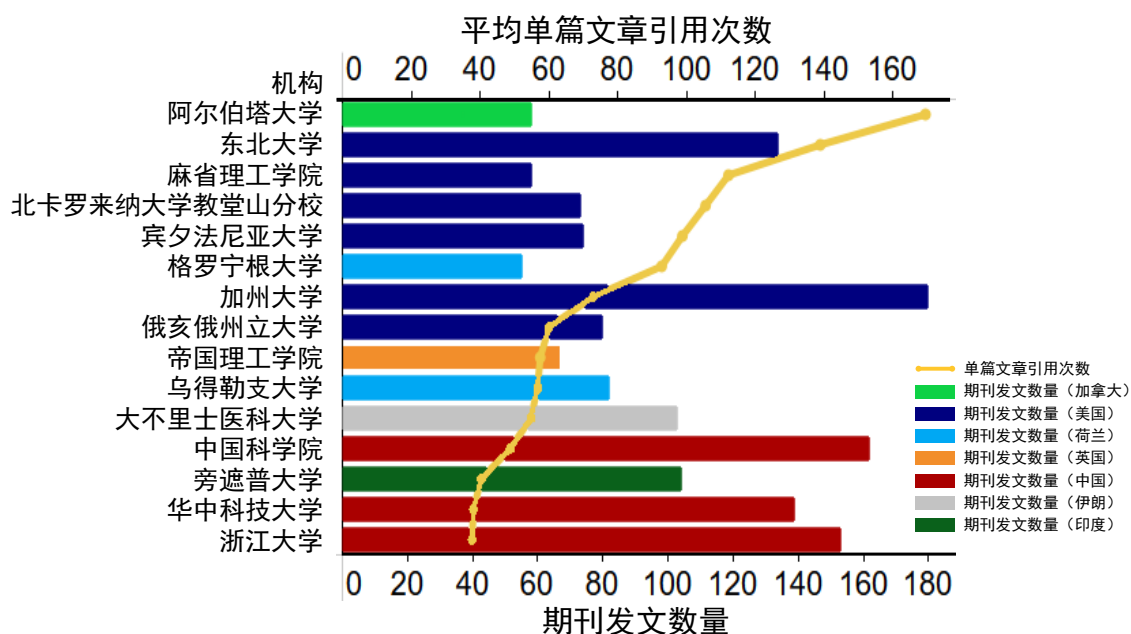


图3: 2003—2023年期间平均单篇期刊文章引用次数排名前15位的研究机构。采用标准三字母代码表示国家/地区。

司Lipotec正在探索脂质体在化妆品行业中的应用 (US20130078295A1³¹和EP2740484A1³²)，其中一个示例是利用脂质体递送抗衰老剂，如肽和肉毒杆菌毒素 (US20130078295A1³¹)。

排名前15的商业机构几乎都来自于中国和美国，其中有9家为中国机构 (图5)。在中国的非商业机构中，沈阳药科大学以90多项专利位居首位，中国药科大学紧随其后。沈阳药科大学的专利似乎集中在脂质体的生产 (CN102552142³³) 及其在药物递送中的应用 (WO2021043231A1³⁴)，尤其是在癌症治疗 (CN109718228A³⁵和CN116440287A³⁶) 中的应用。中国药科大学的专利实例包括设计吸入途径给药的瑞德西韦脂质体 (CN111991375A³⁷)、靶向药物递送脂质体 (CN111001011A³⁸) 以及其他药物递送应用 (CN107837234A³⁹)。加州大学的专利涉及将脂质纳米载体用于癌症免疫治疗 (WO2021076630A1⁴⁰)、阿尔茨海默症 (WO2018081085A1⁴¹) 以及病毒感染治疗 (WO2021207632A1⁴²) 的药物递送。

在过去十年中，专利出版物数量的总体增长表现出积极的上升趋势，在美国、中国、韩国、德国和印度 (IND) 尤为明显 (图5A)。相比之下，意大利和法国在过去十年中专利数量的增长则较为缓慢。尽管呈现上升趋势，但脂质材料的实际专利数量仍相对较低。图5B中的专利族数据详细分析显示了专

利从专利权人所在国家或地区 (左) 到某一专利族中首次提交申请的专利局 (中) 和个别专利申请活动的专利局 (右) 之间的复杂流动。与其他生物材料不同，脂质材料的专利申请大多数在欧洲专利局 (EPO) 首次提交。美国、德国、日本、加拿大、以色列 (ISR) 和英国 (GBR) 尤为如此，其中近一半的专利申请是由欧洲专利局首次受理的 (图5B)。相比之下，中国和西班牙 (ESP) 的专利申请人对于本国专利局 (中国) 和欧洲专利局的偏好似乎并不明显。这两个国家的大多数专利大致均匀地分布于世界知识产权组织、本国专利局以及世界其他国家/地区的专利局 (图5B)。而美国其余的专利申请主要分布在本国专利局 (美国) 和世界知识产权组织 (WIPO)，前者的数量是后者的近两倍。就最终目标专利局而言，在欧洲专利局受理的专利申请中，超过三分之一的专利申请最终流向美国专利局 (USA)，其次是欧洲专利局。其他重要/关键/主要目的地专利局包括日本、加拿大、中国、韩国、印度、西班牙、墨西哥和巴西专利局。



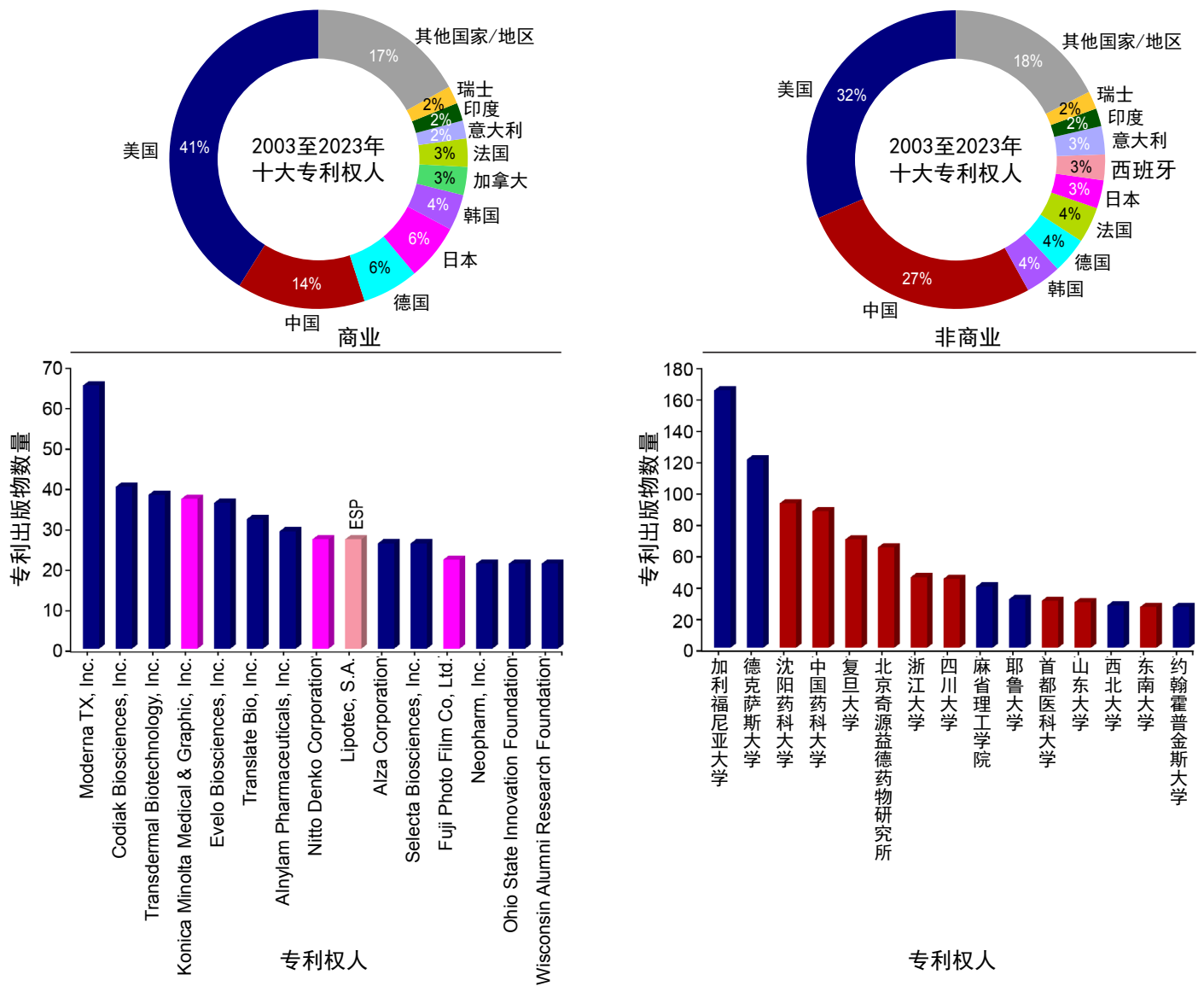


图4: 按2003—2023年期间专利申请数量计算的脂质材料领域的地理分布（上图）和主要专利权人。专利权人被分为商业和非商业两个组。条形图按国家/地区进行了颜色编码，以匹配环形图表中的颜色方案。采用标准三字母代码表示国家/地区。

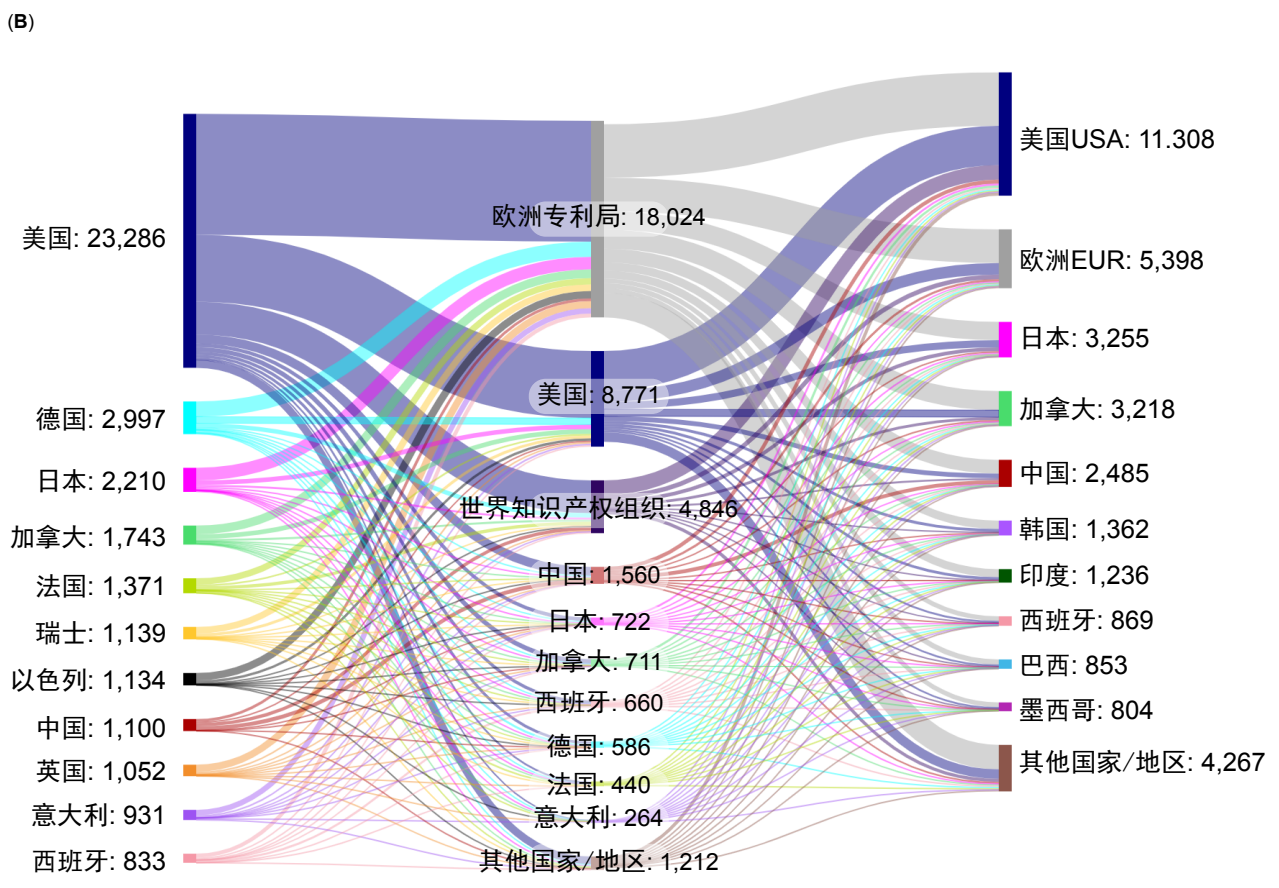
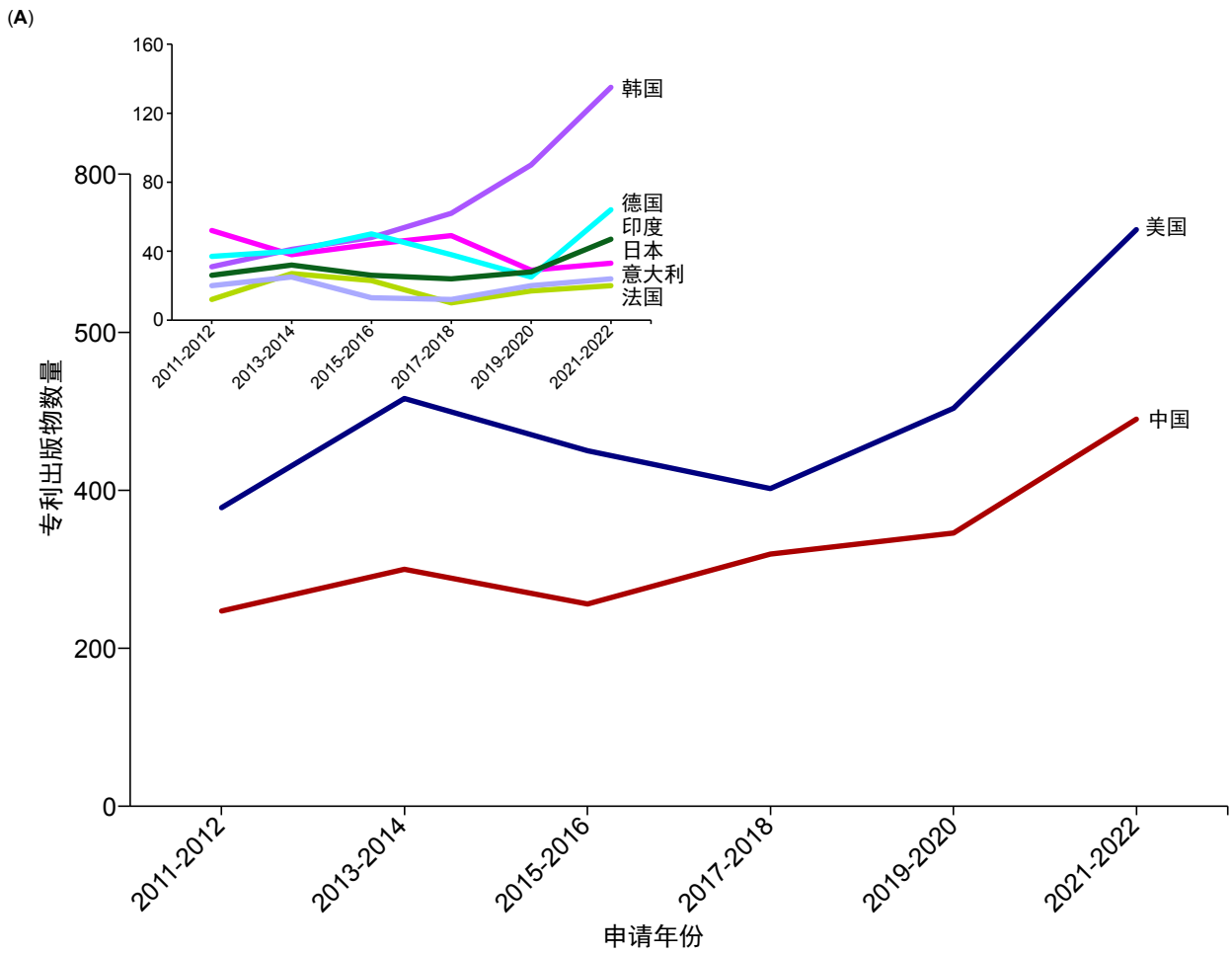


图5: (A) 2011—2022年期间脂质材料领域专利出版物数量的增长情况。(B) 桑基图展示了脂质材料领域专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。



(三) 关键材料和应用

我们对“CAS内容合集”中的文献与物质数据进行了详尽全面的探索，以帮助确定脂质材料的开发和应用中所使用的关键材料。这些材料主要分为三大类别，包括：

- 脂质
- 有效荷载
- 乳化剂

图6和图7显示了这些材料类别的细分情况。脂质类进一步细分为以下几类：

- 鞘脂
- 甾醇
- 磷脂质
- 甘油酯
- 阳离子脂质体
- 油和蜡
- 聚乙二醇-脂质共轭物

为了确定哪些脂类越来越受关注，我们绘制了2012—2023年间超过50种脂类的相对出版增长速度示意图，并根据该信息列出了图8所示的关键脂类。从我们的分析数据中可以得出，在识别出的脂质中，阳离子脂质，如2,3-二油烯基氧基-N[2-(精胺甲酰胺)乙基]-N,N-二甲基-1-丙烷胺 (DOSPA; CAS号: 282533-23-7)、二肉豆蔻酰氧基丙基-3-二甲基羟乙基铵 (DMRIE; CAS号: 153312-64-2)、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-乙基磷脂酰胆碱 (EDOPC; CAS号: 183283-20-7)、八油酰基氨基甘氨酸哌啶醇 (DOGS; CAS号: 124050-77-7) 以及聚乙二醇-脂质共轭物DMPE-mPEG (CAS号: 474922-82-2) 在2018年后的出版物数量大幅增加 (图8A)。磷脂质，例如1,2-二油酰基-sn-甘油-3-3-磷酸乙醇胺

(DOPE, CAS号: 4004-05-1)、1,2-二油酰基磷脂酰丝氨酸 (DOPS, CAS号: 70614-14-1) 和鞘磷脂 (一种鞘氨醇磷脂) (CAS号: 85187-10-6)，在2018年之后的出版物数量也有所增长，但与上面列出的阳离子脂质相比，增长幅度较为温和 (图8A)。最后，与磷脂1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱 (DEPC, CAS号: 51779-95-4) 相关的出版物数量在2018年到2020年之间迅速增长，随后趋于平稳 (图8A)。

在新冠疫情期间，一些脂质被用于递送在研疫苗。图8B显示了研究人员对阳离子脂质、聚乙二醇-脂质共轭物、磷脂和甾醇等各类脂质关注的增长情况 (就相对出版物增长而言)。尤其值得注意的是，阳离子脂质ALC-0315 (CAS号: 2036272-55-4) 和SM-102 (CAS号: 2089251-47-6)，以及聚乙二醇-脂质共轭物2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-双十四烷基乙酰胺 (ALC-0159, CAS号: 18496164-2-7) 和N,N'-二甲基乙二胺聚乙二醇 (DMG-PEG) (CAS号: 160743-62-4) 的出版物数量分别增加约5-6倍和3倍。

上述脂质均可用于形成各种类型的脂质纳米载体，包括脂质体、脂质纳米颗粒、外泌体和乳剂等。我们对各种类型的脂质纳米载体及其相关术语进行了系统搜索，并在图9中展示了它们在脂质材料文献数据集中的分布和增长情况。脂质体，包括囊泡、聚乙二醇化脂质体、声学脂质体、刺激反应型脂质体和气泡脂质体，占总出版物数量的一半以上。而脂质纳米颗粒，包括固体脂质纳米颗粒、纳米结构脂质载体、醇质体、立方液晶纳米颗粒和六角脂质体，占总出版物的四分之一 (图9A)。外泌体 (一种可用于药物递送系统的由脂质双层膜包裹的纳米尺寸小泡) 和乳剂分别占出版物数量的12%和10%。病毒样颗粒 (VLPs) 是由不保留病毒致病性的病毒蛋白组成的有序复杂结构，已在纳米医学中得到越来越多的研究。^{43,44} 尽管早在20世纪60年代末就首次被发现，⁴⁵ 但病毒样颗粒的使用和探索一直以缓慢的

速度进行, 仅占我们数据集中全部出版物数量的一小部分 (图9A)。值得注意的是, 最近开发了一种用于细胞递送的选择性内源性封装平台, 此平台基于形成病毒样颗粒的哺乳动物衣壳蛋白同源物和一种长末端重复逆转录病毒样蛋白, 该蛋白优先结合并促进其自身mRNA的囊泡分泌。⁴⁶研究证明, 这种用于包装、分泌和递送特定RNA的模块化平台适合作为有效的治疗递送单元进行开发, 可能为RNA基因治疗提供内源性载体。就生长和时间趋势而言, 在脂质体亚型中, 刺激响应型脂质体^{47,48}在2016年之后出现了急剧增长, 而囊泡在过去二十年中表现出更适度但持续的增长 (图9B)。对聚乙二醇化脂质体⁴⁹的关注似乎较为稳定, 既没有急剧增加也没有急剧减少 (图9B)。最后, 对于声学脂质体和气泡脂质体的关注似乎在同一时间段 (即2018年后) 略微下降, 但与这些亚型相关的出版物数量远远少于其他亚型。

在脂质纳米载体环境中使用的各种刺激可以大致分为外源性和内源性, 其中外源性刺激诱导释放相关的出版物占了近2/3 (图11A)。在各种外源刺激中, 基于磁场^{50,51}和光或光敏/光响应⁵²释放系统似乎比基于温度⁵³和超声波^{54,55}信号传导更常见 (图10A)。就随时间的增长而言, 与内源性刺激相关的出版物数量, 尤其是酶^{56,57}和氧化还原^{58,59}相关的出版物数量似乎在2014年之后出现了急剧增长 (图10B), 而与pH⁶⁰相关的出版物数量则呈现出较为平稳的增长。在过去二十年中, 与外源刺激相关的出版物数量大致呈持续增长趋势 (图10B)。

脂质纳米载体的不同类型和亚型可用于各种给药途径的制剂, 包括口服 (增强胃肠道中的药物吸收)、外用和透皮 (改善药物通过皮肤的渗透)、吸入 (用于呼吸道疾病) 和肠胃外 (绕过第二次代谢、提高生物利用度, 并实现有针对性的全身递送)。图11A展示了与递送方式有关出版物的分布情况, 肠

胃外、透皮和耳道递送途径的占比基本均匀。其次数量最多的途径是口服, 占出版物数量的12%, 接下来是吸入、眼部和鼻腔途径。而直肠、阴道、舌下和口腔等途径的占比小于其他途径。对肠外途径的进一步细分表明, 静脉注射占肠外数据的近三分之一, 其次是皮下注射和肌肉注射 (图11A)。腹膜内给药是注射至由胃、肝脏和部分肠道等器官组成的腹膜中的给药方式, 是在实验室动物中用于药物发现研究的常用给药方法,⁶¹并且可能解释了与脂质制剂测试相对应的数据。鞘内 (脊髓)、⁶²脑室内 (脑)、⁶³硬膜外⁶⁴ (脊髓) 和心内⁶⁵ (心脏) 等途径则更加专业化, 似乎比其他途径使用频率低 (图10A)。图11B展示了脂质纳米载体和各种给药途径之间的共现热图。以下列出了热图中的一些关键观察结果:

1. 大多数脂质纳米载体表现出对某一种给药途径的明显偏好。对于外泌体和醇质体来说, 这一点尤其明显, 二者分别与经耳和透皮给药途径共现性最高。事实上, 醇质体 (由乙醇组成的有延展性柔软囊泡) 专门针对改善各种药物的透皮递送而研发。⁶⁶另一方面, 研究证明外泌体可以提高局部内耳给药治疗 (例如外泌体相关的腺相关病毒)⁶⁷的递送效率。
2. 聚乙二醇化脂质体最适合静脉递送, 其次是经耳部递送。事实上, 聚乙二醇化是专门为了改善药物载体的全身循环时间而发明的, 可提高静脉注射后的递送效率。⁶⁸
3. 由于能够扰乱皮肤最外层角质层的结构, 从而增强药物渗透, 非层状结构的脂质纳米颗粒, 如包含双连续立方相的立方液晶纳米颗粒和含有六角液晶相脂质的六角脂质体, 已成为热门的透皮/局部递送的药物载体。⁶⁹



脂质材料最常见的应用之一也许是递送各种有效荷载，包括小分子（药物）^{70,71}和siRNA^{72,73}等生物制剂，以及疫苗递送^{74,75}和基因治疗（安全有效的基因转染）。^{76,77}图12A和12B显示了脂质材料在各种应用领域的分布及其多年来的增长情况。目前，脂质纳米载体已在癌症治疗中用于药物递送，以减少系统毒性，并实现靶向递送。⁷⁸⁻⁸⁰脂质纳米载体也可用于传染病的治疗中，以提高药物稳定性，并选择性将药物递送至感染组织。⁸¹⁻⁸³此外，脂质纳米载体还

可用于治疗神经系统疾病（解决血脑屏障难题）、⁸⁴眼科疾病（增强药物在眼睛中的保留能力）⁸⁵和心血管疾病（提高药物溶解度和控释）⁸⁶等。⁸⁷脂质纳米颗粒的应用也已扩展到其他领域，如医学成像、化妆品、营养、农业以及纳米反应器等创新领域。例如，脂质纳米载体已用于在X射线和其他类型的成像中递送造影剂。^{88,89}在食品工业中使用脂质纳米载体^{90,91}亦呈现出上升趋势（图12）。脂质材料在化妆品^{92,93}行业中的应用也大幅增加（图12）。

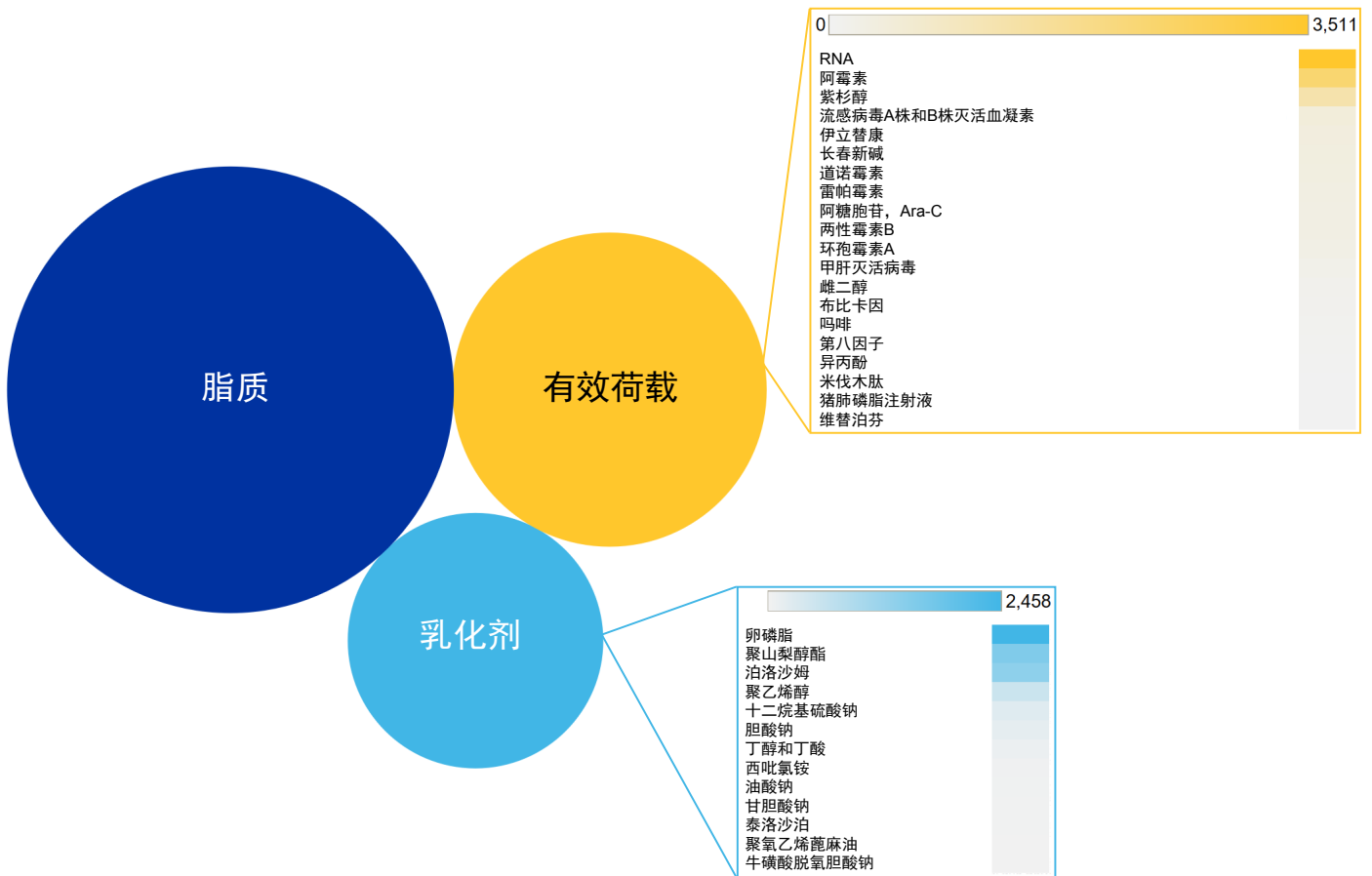


图6: 根据2012—2023年期间“CAS内容合集”的数据，脂质纳米颗粒关键材料相关出版物（期刊和专利）的分布情况。关键脂质的进一步细分如图7所示。



图7: 根据2012—2023年期间“CAS内容合集”的数据, 脂质相关出版物(期刊和专利)的详细分布情况。圆圈的大小对应(期刊和专利)出版物数量。标有星号的材料的出版物数量增长情况如图8所示。

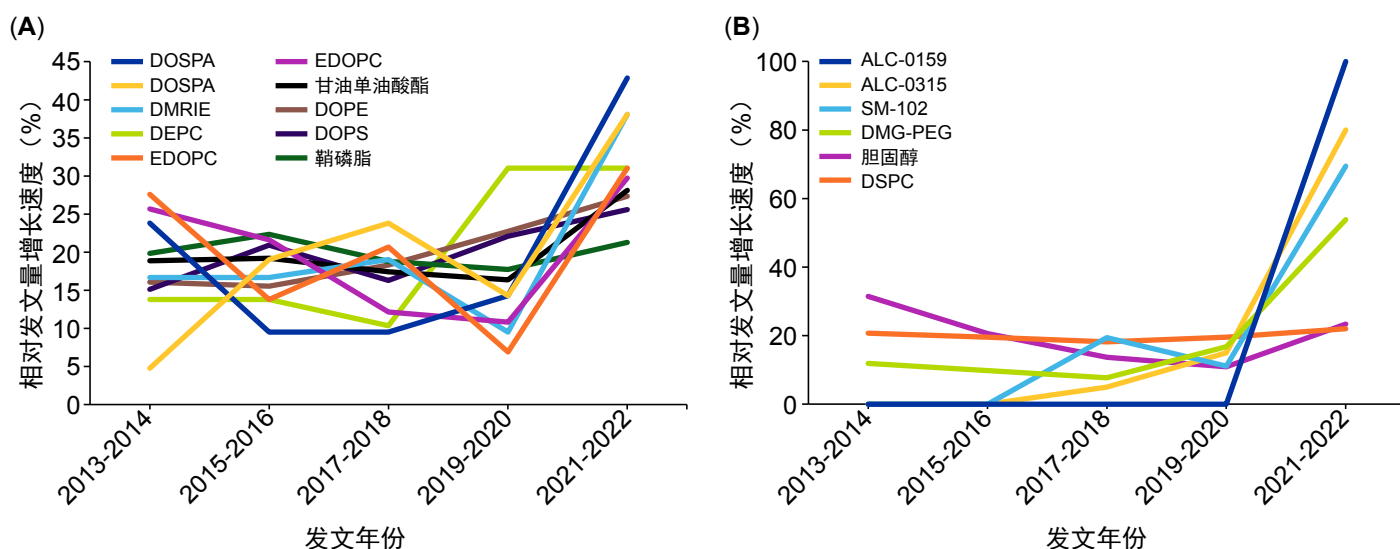


图8: (A) 2012—2023年期间中出现的几种精选脂质和(B)新冠疫苗脂质纳米颗粒中使用的脂质的增长情况。数据包括从“CAS内容合集”中获取的2012—2023年期间的期刊和专利出版物。



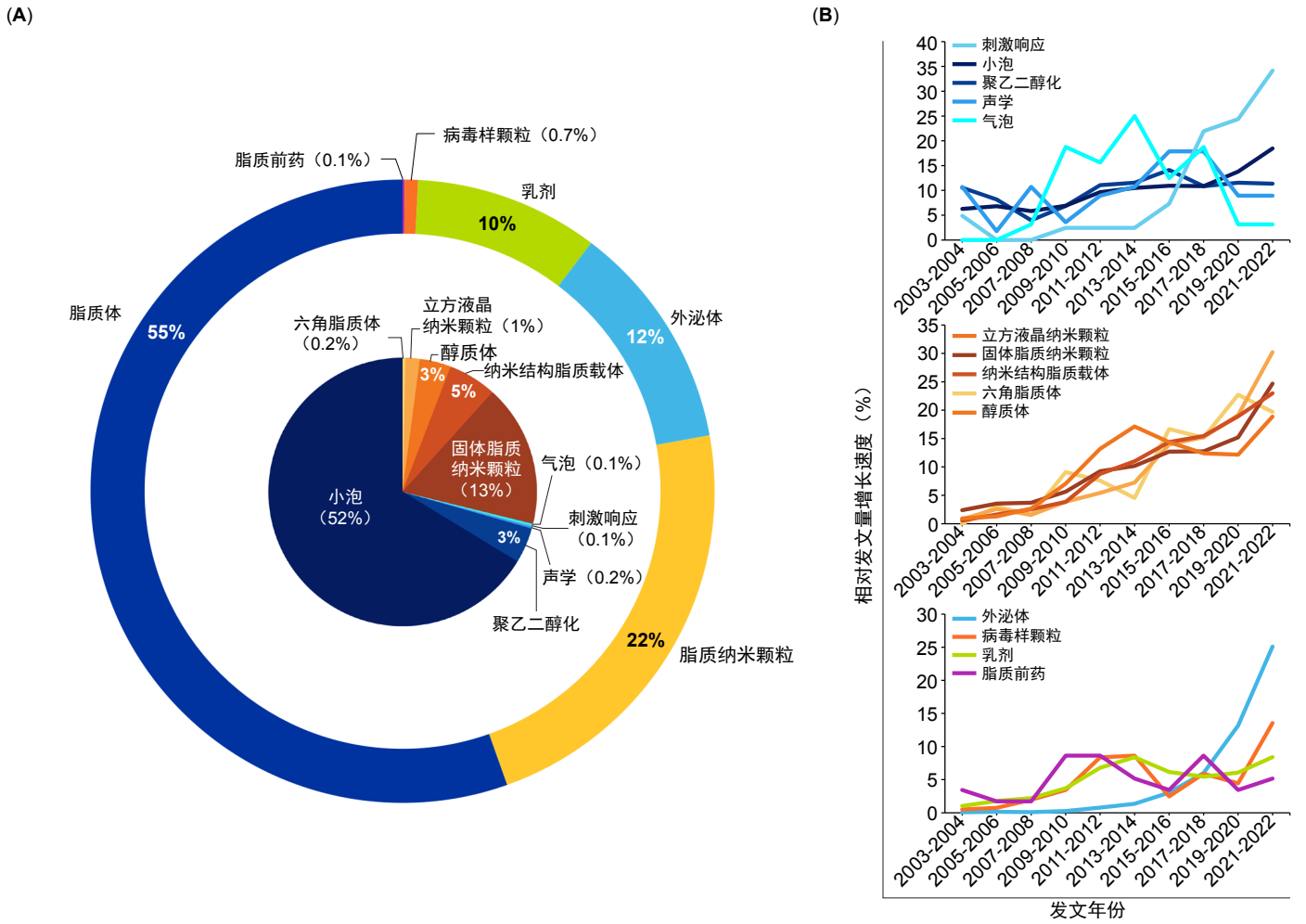


图9: (A) 由脂质材料组成的纳米载体的各种类型和亚型的分布。外部圆环图显示了更广泛的分类——脂质体、脂质纳米颗粒、外泌体、乳剂、病毒样颗粒和脂质前药，而内部饼状图则描绘了脂质体和脂质纳米颗粒的详细分类。(B) 不同类型的脂质材料出版物数量（期刊和专利）的增长。数据包括从“CAS内容合集”中获取的2003—2023年期间的期刊和专利出版物。

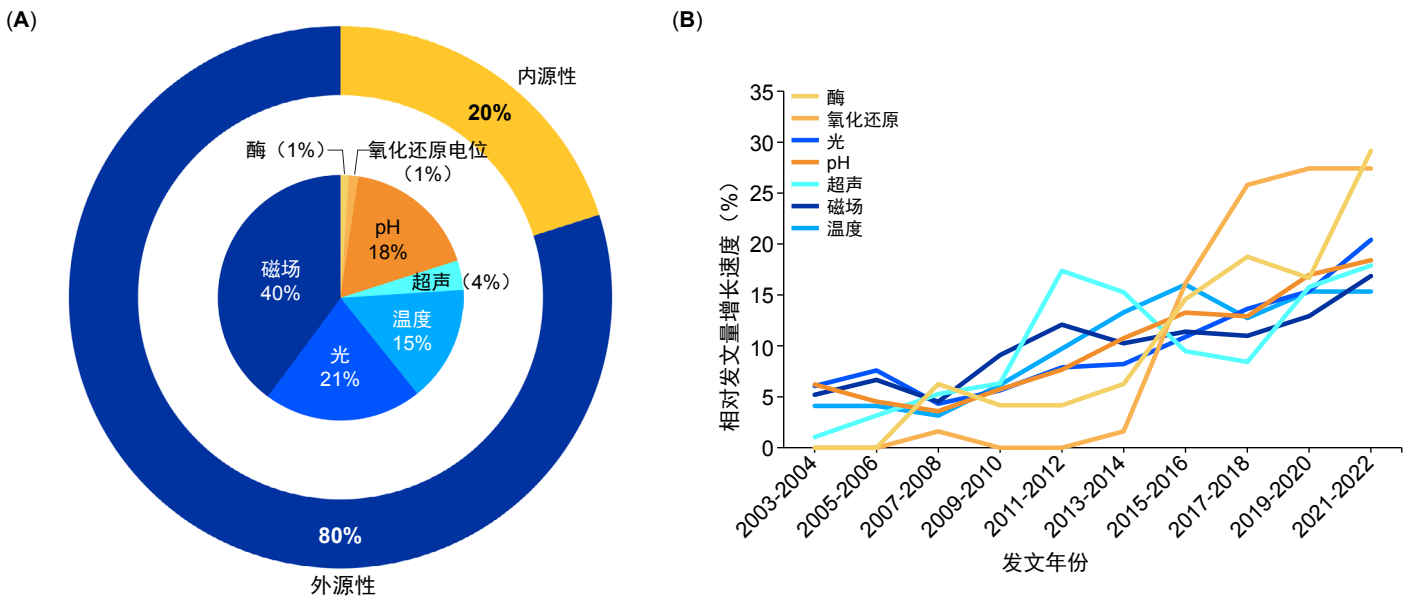
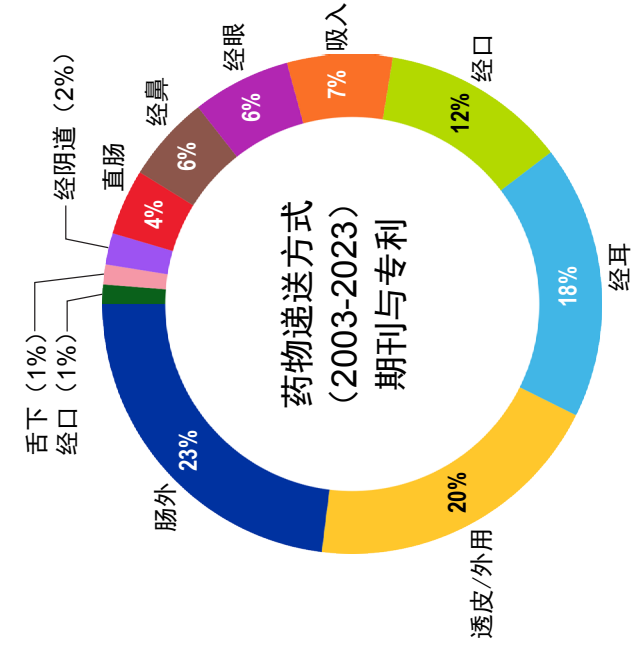


图8: (A) 各类刺激反应型脂质材料的分布。外部圆环图显示刺激的两个主要类别-外源性和内源性，而内部圆环图则显示这些类别的细分。(B) 刺激反应型脂质纳米载体中使用的特定刺激的增长情况。数据包括从“CAS内容合集”中获取的2003—2023年期间的期刊和专利出版物。

(A)



(B)

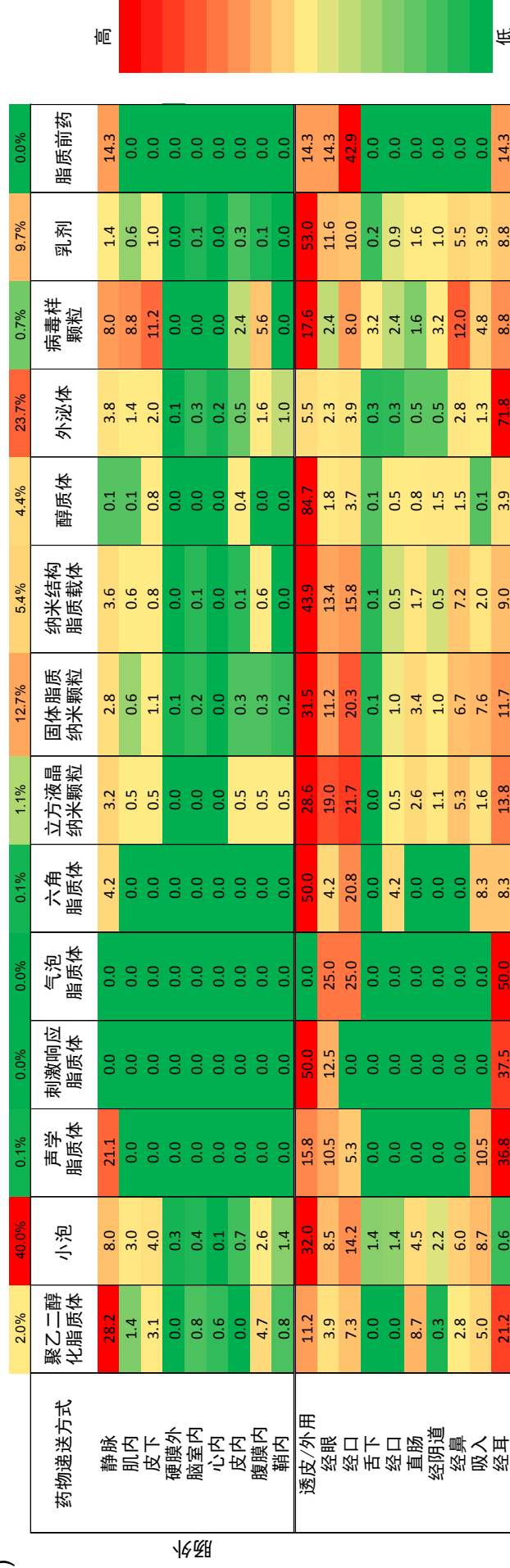
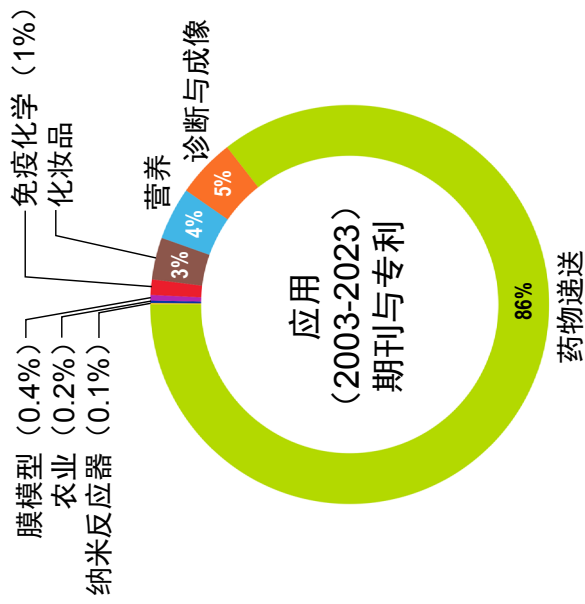


图11: (A) 关于脂质纳米颗粒给药的各种递送模式的出版物数量 (期刊与专利) 分布情况 (左图), 以及肠胃外途径的进一步细分 (右图)。(B) 根据2003—2023年间从“CAS内容合集”中获得的数据, 各种类型脂质材料的共现情况以及脂质材料领域的输送模式热图。所示数值为百分比值。

(A)



(B)

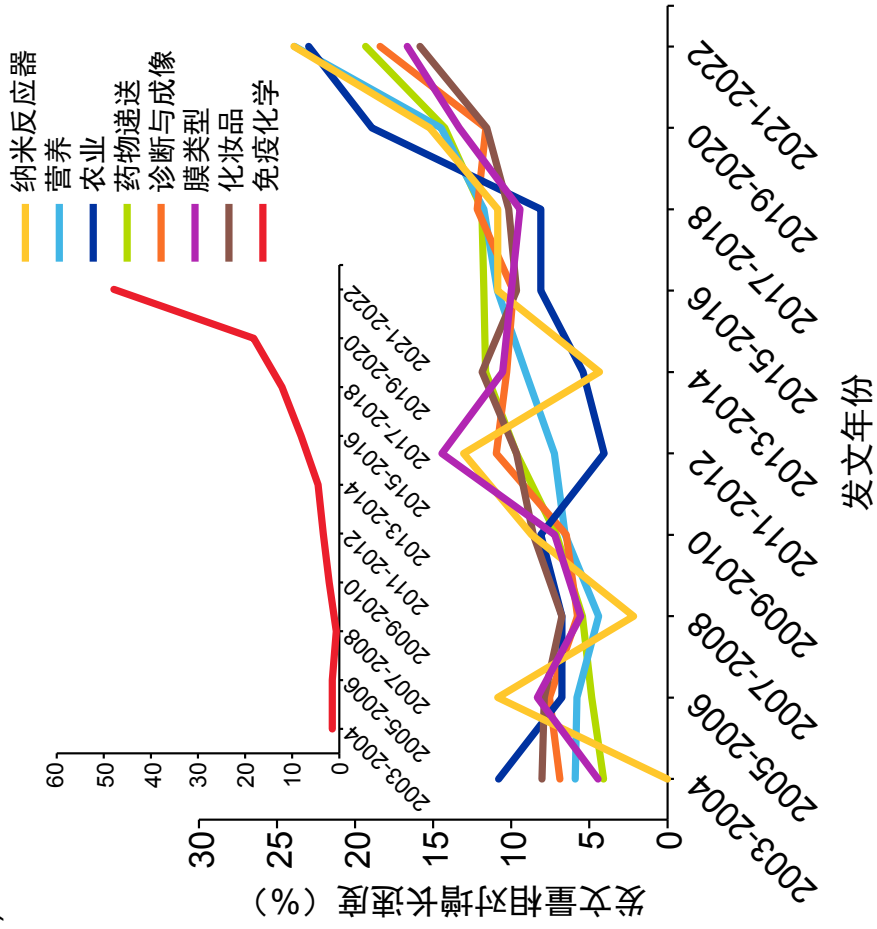


图12: 在2003—2022年期间 (A) 脂质材料的主要应用分布 (B) 脂质材料的应用增长。数据包括从“CAS内容合集”中获得的期刊和专利出版物。

(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1包括了2020—2023年发表的一系列研究文章，这些文章代表了该领域的新兴趋势。文章的选择基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。这些文章展示了不同形式的脂质在各种应用中的使用，包括囊泡、脂质体、立方液晶纳米颗粒、六角脂质体，以及醇质体。**表1**中值得关注的示例包括吉林大学Miao Tian课题组发表的一篇题为“治疗诊断组合载药涂层立方液晶纳米颗粒用于增强针对癌细胞的靶向性和功效”的文章，其中描述了封装抗癌药物（顺铂和紫杉醇）组合的结构化脂质纳米颗粒（称为立方液晶纳米颗粒）的组装。立方液晶纳米颗粒包覆有多聚-赖氨酸，以避免其过早破裂并实现靶向药物释放。研究发现这些物质对人肝癌HepG2细胞系无毒，并在体外对HeLa细胞表现出抗癌活性。⁹⁴

在另一个示例中，Daniel J. Siegwart小组的一篇题为“选择性器官靶向 (SORT) 纳米颗粒用于组织特异性mRNA递送和CRISPR-Cas基因编辑”的文章，描述了一种选择性器官靶向 (SORT) 策略，可选择性地靶向不同种类的物质。这些物质可以是Cas9 mRNA、Cas9单引导RNA (sgRNA) 或Cas9核糖核蛋白 (RNP) 以及Cre重组酶mRNA，以靶向小鼠的肝、肾、脾等器官。通过添加“选择性器官靶向”的额外分子，帮助在使用基于CRISPR-Cas的方法进行组织特异性递送和编辑。⁹⁵

又如，一篇题为“体内产生的嵌合抗原受体T (CAR-T) 细胞用于治疗心脏损伤”的文章解释了针对激活的成纤维细胞上的FAP蛋白编码CAR的mRNA的生成。该mRNA被包裹在脂质纳米颗粒

(LNPs中，主要针对T细胞上的CD5。这些脂质纳米颗粒在体外测试了其靶向T细胞的功效，并最终通过静脉注射到小鼠体内，改善了损伤后的心脏功能。⁹⁶

表2显示了2018—2023年间在脂质材料领域的重要专利。专利的选择基于相关性、新颖性、适用性和研究领域。其中大多数涉及不同形式的脂质、分析方法及其应用。例如，CN110960507B⁹⁷描述了使用二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇2000 (DSPE-PEG 2000) 和溴化三甲基-2,3-二油酰氧基丙基铵 (DOTAP) 等脂质合成磷酸钙-脂质纳米药物系统。这些纳米颗粒封装了肝素和抗乳腺癌药物，可以共同递送至肿瘤部位。

在另一个示例中，US11207269B2⁹⁸描述了用于递送小分子抗肿瘤药物的脂质体。该研究描述了分泌型磷脂酶A2 (sPLA2) 可水解脂质体的合成。癌组织/炎症部位的sPLA2水平升高，因此这些脂质体可以帮助靶向递送抗癌药物。

此外，CN115869262A⁹⁹提供了一种新型聚乙二醇 (PEG) 脂质化合物的合成方法，随后添加阳离子脂质 (CLPP)、二硬脂酰磷脂胆碱 (DSPC) 以及胆固醇，以生成脂质纳米颗粒。这些脂质纳米颗粒可用于靶向药物或核酸递送。

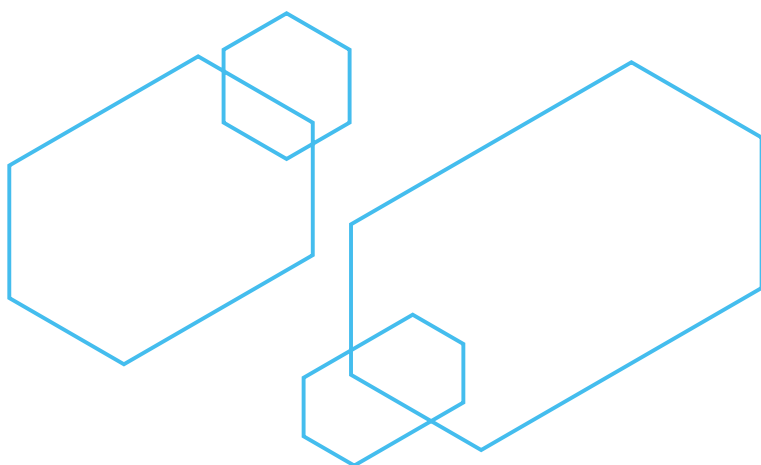


表1: 近年来脂质材料领域的知名期刊出版物

年份	标题	期刊	研究机构	应用
2020	治疗诊断组合载药涂层立方液晶纳米颗粒用于增强针对癌细胞的靶向性和功效 ⁹⁴	Cell Death & disease	吉林大学	可诊断和治疗癌症的组合载药立方液晶纳米颗粒。
2020	选择性器官靶向 (SORT) 纳米颗粒用于组织特异性 mRNA 递送和 CRISPR-Cas 基因编辑 ⁹⁵	Nature Nanotechnology	德克萨斯大学	使用选择性器官靶向 (SORT) 策略设计多个脂质纳米颗粒, 每个脂质纳米颗粒均能够选择性地将不同的货物递送至小鼠的肝脏、脾脏和肺。
2021	使用实验设计方法表征含有可电离阳离子脂质的脂质纳米颗粒 ¹⁰⁰	Langmuir	不列颠哥伦比亚大学	脂质纳米颗粒-短干扰 RNA 系统 (LNP-siRNA) 及其使用实验设计 (DOE) 方法的优化。
2021	哺乳动物逆转录病毒样蛋白 PEG10 可包装其自身 mRNA, 并产生假病毒进行 mRNA 递送 ⁴⁶	Science	麻省理工学院	设计一种逆转录病毒样蛋白 PEG-10, 其与 mRNA 结合形成衣壳, 并将其分泌至靶点位。这种可调性为选择性内源性衣壳化细胞递送 (SEND) 的递送平台奠定了基础。
2021	mRNA 脂质纳米颗粒的电离和结构特性影响肌肉和血管内给药的表达 ¹⁰¹	Communications Biology	加州大学	利用理论和实验方法, 通过计算可电离脂质的 pKa 来确定脂质纳米颗粒的 pKa, 以尽量减少脱靶脂质纳米颗粒的递送。
2022	体内产生的嵌合抗原受体 T 细胞用于治疗心脏损伤 ⁹⁶	Science	宾夕法尼亚大学	靶向心脏 CD5 细胞的载 mRNA 脂质纳米颗粒的抗纤维化嵌合抗原受体 T 细胞。
2022	SARS-CoV-2 脂质纳米颗粒 mRNA 疫苗增强人体内的抗聚乙二醇抗体 ¹⁰²	ACS Nano	墨尔本大学	SARS-CoV-2 脂质纳米颗粒疫苗抗聚乙二醇抗体反应的监测。
2022	工程化外泌体作为树突状原位疫苗增强乳腺癌抗肿瘤免疫 ¹⁰³	Molecular Cancer	武汉大学	工程化乳腺癌来源的癌症外泌体形成原位树突状细胞 (DC) 疫苗。
2023	用于胰岛素递送的葡萄糖响应电荷可切换脂质纳米颗粒 ¹⁰⁴	Angewandte Chemie	浙江大学	脂质纳米颗粒-胰岛素复合物可感知葡萄糖并延长葡萄糖释放。

表2: 近年来脂质材料领域的知名专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
US10429302B2 ¹⁰⁵	2019	Scintillon Institute for Biomedical and Bioenergy Research, USA	颗粒和小泡光学分析	描述了一种小泡分析方法, 该方法通过添加光学标签来获得检测小泡的光信号。
US10851372B2 ¹⁰⁶	2020	渥太华大学	核酸的外泌体包装	展示了一种将干扰信使RNA (mRNAi) 包装至外泌体中, 以产生核酸含量更高的外泌体的方法。
WO2021262879A1 ¹⁰⁷	2021	Chameleon Biosciences, Inc., USA	细胞外囊泡与免疫调节剂	描述了细胞外囊泡 (EV) 的制备, 包括含有免疫抑制剂/免疫检查点蛋白的脂质双分子层。
US11207269B2 ⁹⁸	2021	Bio-Bedst ApS, DNK	sPLA2可水解脂质体的医学应用	描述了一种封装抗癌药物的分泌性磷脂酶A2 (sPLA2) 可裂解脂质体的制备, 用于靶向递送抗癌药物。
US11021745B2 ¹⁰⁸	2021	美国Roche Sequencing Solutions Inc	在生物芯片上形成脂质双分子层的方法	描述了用于传感应用的生物芯片层状脂双层的组装。
CN113101280B ¹⁰⁹	2021	哈尔滨理工大学, 苏州华澜成生物新材料科技有限公司	一种固体脂质纳米细菌纤维素眼保健贴及其制备方法和应用	解释了如何用固体脂质纳米颗粒和细菌纤维素 (1:5的比例) 制备用于眼部保健的复合材料。
CN110960507B ⁹⁷	2022	复旦大学	低分子量肝素和天然药物前药构成的磷酸钙-脂质纳米药物共递送系统	介绍了治疗乳腺癌的磷酸钙-脂质纳米药物共递送系统的研发。
US11510872B2 ¹¹⁰	2022	美国 西北大学	纳米颗粒-脂质复合载体及其用途	描述了疏水核心中抗癌药物的纳米颗粒和脂质复合材料的合成。这些复合材料还可以衍生并用于癌症治疗诊断。
CN115894555A ¹¹¹	2023	国科温州研究院 (温州生物材料与工程研究所)	一种基于动态共价化学的脂质前药纳米组装体及其制备方法和应用	描述了通过动态共价化学构建基于脂质的前药, 以便其可附着至抗菌/抗病毒/抗癌药物上。
CN115869262A ⁹⁹	2023	广州谷森制药有限公司	新型PEG脂质化合物、其制备方法、组合物及应用	涉及一种新型聚乙二醇 (PEG) 脂质的制备, 该脂质可用于药物和核酸递送。



(五) 挑战和机遇

脂质纳米载体研发面临的挑战包括：载药和封装以及稳定性问题、扩大规模的复杂性、生物相容性问题、有限的药物装载能力、药物释放控制、监管障碍、成本考量和长期储存要求。

在保持脂质系统稳定性的同时实现高载药能力非常困难。关键在于在高载药量、颗粒大小分布，以及脂质载体的稳定性之间找到一个微妙的平衡点。⁸⁷此外，确保药物在脂质基质内均匀分布也同样至关重要。²

1. 随着时间的推移，脂质系统容易发生相分离和药物结晶。¹¹²在整个保质期内维持这些系统的物理稳定性是一项艰巨的任务。
2. 脂质容易被氧化和水解，这可能导致脂质基质和封装药物的降解。¹¹³因此，需要特别注意防止这些反应发生。
3. 控制药物从脂质载体中的释放对于实现所需的药代动力学至关重要。¹¹⁴尤其是对于缓释或控释制剂，实现所需的释放曲线可能颇具难度。
4. 尽管脂质系统可以改善药物溶解度，但对于生物利用度的提升可能会有差异。¹¹⁵诸如使用的脂质类型、药物特性和患者特异性因素等均可能影响药物的总体生物利用度。
5. 与传统剂型相比，脂质药物递送系统的生产可能更复杂，需要专业设备和专业知识。¹⁰
6. 确保脂质系统和药物以及任何赋形剂之间的良好相容性至关重要。不相容可能导致药物降解、稳定性降低或药物释放模式改变。¹¹⁶

7. 要达到监管要求并获得脂质药物递送系统的批准具有一定难度，因为需要大量的安全性和有效性数据，尤其当涉及新型脂质制剂时。¹⁰
8. 从实验室规模生产过渡到大规模制造可能会面临诸多挑战，因为在更大规模上保持产品质量、一致性和稳定性，可能需要进行大量的工艺优化。¹¹⁷
9. 与常规剂型相比，脂质药物递送系统的开发和生产的费用可能更高，这可能影响药物产品的总成本。¹¹⁸
10. 基于脂质的药物开发和测试的传统方法耗时且需要投入大量人力物力。为了克服这些困难，结合传统合成方法，采用基于人工智能和机器学习的方法可以帮助高效合成脂质。但是，从结构上看，脂质位于具有明确结构的小分子和大聚合分子的界面上，这使得基于人工智能的工作变得更复杂。尽管如此，近年来学术界在这个方向仍进行了多次尝试。¹¹⁹

为了克服脂质药物递送系统领域的这些挑战并充分发挥这些系统的潜力以优化药物递送，持续的研究和创新活动至关重要。实现这一目标需要跨学科的合作，涉及药物科学家、化学家、工程师和临床医生的共同努力和协作。

参考文献

- (1) Tenchov, R.; Bird, R.; Curtze, A. E.; Zhou, Q. Lipid Nanoparticles horizontal line From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano* **2021**, *15*(11), 16982-17015. DOI: 10.1021/acsnano.1c04996 From NLM Medline.
- (2) Dhiman, N.; Awasthi, R.; Sharma, B.; Kharkwal, H.; Kulkarni, G. T. Lipid Nanoparticles as Carriers for Bioactive Delivery. *Front Chem* **2021**, *9*, 580118. DOI: 10.3389/fchem.2021.580118 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (3) Kumar, R.; Dkhar, D. S.; Kumari, R.; Divya; Mahapatra, S.; Dubey, V. K.; Chandra, P. Lipid based nanocarriers: Production techniques, concepts, and commercialization aspect. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2022**, *74*, 103526. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103526.
- (4) Nsairat, H.; Khater, D.; Sayed, U.; Odeh, F.; Al Bawab, A.; Alshaer, W. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon* **2022**, *8*(5), e09394. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09394 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (5) Torchilin, V. P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* **2014**, *13*(11), 813-827. DOI: 10.1038/nrd4333 From NLM Medline.
- (6) Torchilin, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov* **2005**, *4*(2), 145-160. DOI: 10.1038/nrd1632 From NLM Medline.
- (7) Allen, T. M.; Cullis, P. R. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* **2004**, *303*(5665), 1818-1822. DOI: 10.1126/science.1095833 From NLM Medline.
- (8) Allen, T. M.; Cullis, P. R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev* **2013**, *65*(1), 36-48. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.037 From NLM Medline.
- (9) Farokhzad, O. C.; Langer, R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano* **2009**, *3*(1), 16-20. DOI: 10.1021/nn900002m From NLM Medline.
- (10) Shrestha, H.; Bala, R.; Arora, S. Lipid-Based Drug Delivery Systems. *J Pharm (Cairo)* **2014**, *2014*, 801820. DOI: 10.1155/2014/801820 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (11) Chime, S. A.; Onyishi, I. V. Lipid-based drug delivery systems (LDDS): Recent advances and applications of lipids in drug delivery. *African journal of pharmacy and pharmacology* **2013**, *7*(48), 3034-3059. DOI: 10.5897/AJPPX2013.0004.
- (12) Tenchov, R.; Sasso, J. M.; Wang, X.; Liaw, W. S.; Chen, C. A.; Zhou, Q. A. Exosomes horizontal line Nature's Lipid Nanoparticles, a Rising Star in Drug Delivery and Diagnostics. *ACS Nano* **2022**, *16*(11), 17802-17846. DOI: 10.1021/acsnano.2c08774 From NLM Medline.
- (13) Pegtel, D. M.; Gould, S. J. Exosomes. *Annu Rev Biochem* **2019**, *88*, 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902 From NLM Medline.
- (14) Chen, H.; Wang, L.; Zeng, X.; Schwarz, H.; Nanda, H. S.; Peng, X.; Zhou, Y. Exosomes, a New Star for Targeted Delivery. *Front Cell Dev Biol* **2021**, *9*, 751079. DOI: 10.3389/fcell.2021.751079 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (15) <https://cen.acs.org/business/start-ups/Meet-exosome-rising-star-drug/96/i31> (accessed 2023 10th October).
- (16) Guillot, A. J.; Martinez-Navarrete, M.; Garrigues, T. M.; Melero, A. Skin drug delivery using lipid vesicles: A starting guideline for their development. *J Control Release* **2023**, *355*, 624-654. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.02.006 From NLM Medline.
- (17) Puglia, C.; Bonina, F. Lipid nanoparticles as novel delivery systems for cosmetics and dermal pharmaceuticals. *Expert Opin Drug Deliv* **2012**, *9*(4), 429-441. DOI: 10.1517/17425247.2012.666967 From NLM Medline.
- (18) Vega-Vasquez, P.; Mosier, N. S.; Irudayaraj, J. Nanoscale Drug Delivery Systems: From Medicine to Agriculture. *Front Bioeng Biotechnol* **2020**, *8*, 79. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00079 From NLM PubMed-not-MEDLINE.



- (19) Karny, A.; Zinger, A.; Kajal, A.; Shainsky-Roitman, J.; Schroeder, A. Therapeutic nanoparticles penetrate leaves and deliver nutrients to agricultural crops. *Sci Rep* **2018**, *8* (1), 7589. DOI: 10.1038/s41598-018-25197-y From NLM Medline.
- (20) Sweeney, L. G.; Wang, Z.; Loebenberg, R.; Wong, J. P.; Lange, C. F.; Finlay, W. H. Spray-freeze-dried liposomal ciprofloxacin powder for inhaled aerosol drug delivery. *Int J Pharm* **2005**, *305* (1-2), 180-185. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.09.010 From NLM Medline.
- (21) Use of mrnas encoding OX40L, IL-23 and IL-36gamma for treating cancer. WO2021243207A1, 2021.
- (22) Lipid amines. WO2023076605A1, 2023.
- (23) Respiratory syncytial virus vaccine. WO2018170260A1, 2018.
- (24) Mucosal administration methods and formulations. WO2023154818A1, 2023.
- (25) Extracellular vesicle comprising cholesterol tagged sting-agonist. WO2023056468A1, 2023.
- (26) Extracellular vesicles for vaccine delivery. WO2020191361A2, 2020.
- (27) Systems and methods for delivery of tetrahydrobiopterin and related compounds. 2016.
- (28) Wound healing using topical systems and methods. WO2014159986A2, 2014.
- (29) Liposome-containing x-ray contrast medium. JP2005206540A, 2005.
- (30) Photodynamic therapeutic agent showing accumulation of cell-specific functions. EP2374825A1, 2011.
- (31) Skin antiaging treatment. US20130078295A1, 2013.
- (32) Compounds useful in the treatment and/or care of the skin, hair and/or mucous membranes and their cosmetic or pharmaceutical compositions. EP2740484A1, 2014.
- (33) Liposome preparing method suitable for industrial production. CN102552142A, 2012.
- (34) Dual-targeting material and use thereof in drug delivery. WO2021043231A1, 2021.
- (35) The antitumor Lymph Node Metastasis of mitoxantrone acts on and its pharmaceutical preparation. CN109718228A, 2019.
- (36) Tumor procedural medicine penetration bionic mineralization exosome for inhibiting cytokinesis, and preparation method and application thereof. CN116440287A, 2023.
- (37) Reed-ciclovir liposome for aerosol inhalation and preparation method thereof. CN111991375A, 2020.
- (38) Low-molecular-weight heparin-modified bone targeting liposome and preparation method thereof. CN111001011A, 2020.
- (39) A kind of liposome for improving insoluble drug release and preparation method thereof. CN107837234A, 2018.
- (40) Nano-enabled immunotherapy in cancer. WO2021076630A1 2021.
- (41) Methods of diagnosis and treatment of alzheimer's disease. WO2018081085A1, 2018.
- (42) Small molecule therapeutics for the treatment of viral infections. WO2021207632A1, 2021.
- (43) Shan, W.; Wang, C.; Chen, H.; Ren, L. Rational Design of Virus-like Particles for Nanomedicine. *Acc. Mater. Res.* **2023**. DOI: 10.1021/accountsmr.3c00050.
- (44) He, J.; Yu, L.; Lin, X.; Zhang, Y.; Yang, F.; Deng, W. Virus-like Particles as Nanocarriers for Intracellular Delivery of Biomolecules and Compounds. *Viruses* **2022**, *14* (9), 1905. DOI: 10.3390/v14091905.
- (45) Bayer, M. E.; Blumberg, B. S.; Werner, B. Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis. *Nature* **1968**, *218* (5146), 1057-1059. DOI: 10.1038/2181057a0 From NLM Medline.
- (46) Segel, M.; Lash, B.; Song, J.; Ladha, A.; Liu, C. C.; Jin, X.; Mekhedov, S. L.; Macrae, R. K.; Koonin, E. V.; Zhang, F. Mammalian retrovirus-like protein PEG10 packages its own mRNA and can be pseudotyped for mRNA delivery. *Science* **2021**, *373* (6557), 882-889. DOI: 10.1126/science.abg6155 From NLM Medline.
- (47) Lee, Y.; Thompson, D. H. Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* **2017**, *9* (5). DOI: 10.1002/wnan.1450 From NLM Medline.
- (48) Zangabad, P. S.; Mirkiani, S.; Shahsavari, S.; Masoudi, B.; Masroor, M.; Hamed, H.; Jafari, Z.; Taghipour, Y. D.; Hashemi, H.; Karimi, M.; et al. Stimulus-responsive liposomes as smart nanoplatfoms for drug delivery applications. *Nanotechnol Rev* **2018**, *7* (1), 95-122. DOI: 10.1515/ntrev-2017-0154 From NLM

PubMed-not-MEDLINE.

- (49) Singh, A.; Neupane, Y. R.; Shafi, S.; Mangla, B.; Kohli, K. PEGylated liposomes as an emerging therapeutic platform for oral nanomedicine in cancer therapy: in vitro and in vivo assessment. *Journal of Molecular Liquids* **2020**, *303*, 112649. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112649.
- (50) Pradhan, P.; Banerjee, R.; Bahadur, D.; Koch, C.; Mykhaylyk, O.; Plank, C. Targeted Magnetic Liposomes Loaded with Doxorubicin. *Methods Mol Biol* **2017**, *1522*, 257-272. DOI: 10.1007/978-1-4939-6591-5_21 From NLM Medline.
- (51) Cardoso, B. D.; Rodrigues, A. R. O.; Almeida, B. G.; Amorim, C. O.; Amaral, V. S.; Castanheira, E. M. S.; Coutinho, P. J. G. Stealth Magnetoliposomes Based on Calcium-Substituted Magnesium Ferrite Nanoparticles for Curcumin Transport and Release. *Int J Mol Sci* **2020**, *21* (10). DOI: 10.3390/ijms21103641 From NLM Medline.
- (52) Reessing, F.; Stuart, M. C. A.; Samplonius, D. F.; Dierckx, R.; Feringa, B. L.; Helfrich, W.; Szymanski, W. A light-responsive liposomal agent for MRI contrast enhancement and monitoring of cargo delivery. *Chem Commun (Camb)* **2019**, *55* (72), 10784-10787. DOI: 10.1039/c9cc05516a From NLM Medline.
- (53) Zhu, X.; Xie, Y.; Zhang, Y.; Huang, H.; Huang, S.; Hou, L.; Zhang, H.; Li, Z.; Shi, J.; Zhang, Z. Thermo-sensitive liposomes loaded with doxorubicin and lysine modified single-walled carbon nanotubes as tumor-targeting drug delivery system. *J Biomater Appl* **2014**, *29* (5), 769-779. DOI: 10.1177/0885328214543211 From NLM Medline.
- (54) Elamir, A.; Ajith, S.; Sawaftah, N. A.; Abuwatfa, W.; Mukhopadhyay, D.; Paul, V.; Al-Sayah, M. H.; Awad, N.; Hussein, G. A. Ultrasound-triggered herceptin liposomes for breast cancer therapy. *Sci Rep* **2021**, *11* (1), 7545. DOI: 10.1038/s41598-021-86860-5 From NLM Medline.
- (55) Kim, Y. S.; Ko, M. J.; Moon, H.; Sim, W.; Cho, A. S.; Gil, G.; Kim, H. R. Ultrasound-Responsive Liposomes for Targeted Drug Delivery Combined with Focused Ultrasound. *Pharmaceutics* **2022**, *14* (7). DOI: 10.3390/pharmaceutics14071314 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (56) Fouladi, F.; Steffen, K. J.; Mallik, S. Enzyme-Responsive Liposomes for the Delivery of Anticancer Drugs. *Bioconjug Chem* **2017**, *28* (4), 857-868. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00736 From NLM Medline.
- (57) Ghavami, M.; Shiraishi, T.; Nielsen, P. E. Enzyme-Triggered Release of the Antisense Octaarginine-PNA Conjugate from Phospholipase A2 Sensitive Liposomes. *ACS Appl Bio Mater* **2020**, *3* (2), 1018-1025. DOI: 10.1021/acsabm.9b01022 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (58) He, W.; Du, Y.; Zhou, W.; Yao, C.; Li, X. Redox-sensitive dimeric camptothecin phosphatidylcholines-based liposomes for improved anticancer efficacy. *Nanomedicine (Lond)* **2019**, *14* (23), 3057-3074. DOI: 10.2217/nnm-2019-0261 From NLM Medline.
- (59) Wang, T.; He, W.; Du, Y.; Wang, J.; Li, X. Redox-sensitive irinotecan liposomes with active ultra-high loading and enhanced intracellular drug release. *Colloids Surf B Biointerfaces* **2021**, *206*, 111967. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111967 From NLM Medline.
- (60) Liu, Y.; Chen, X. G.; Yang, P. P.; Qiao, Z. Y.; Wang, H. Tumor Microenvironmental pH and Enzyme Dual Responsive Polymer-Liposomes for Synergistic Treatment of Cancer Immuno-Chemotherapy. *Biomacromolecules* **2019**, *20* (2), 882-892. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b01510 From NLM Medline.
- (61) Al Shoyaib, A.; Archie, S. R.; Karamyan, V. T. Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should it Be Used in Experimental Animal Studies? *Pharm Res* **2019**, *37* (1), 12. DOI: 10.1007/s11095-019-2745-x From NLM Medline.
- (62) Shah N., P. D. *Intrathecal Delivery System*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538237/> (accessed 2023 10th October).
- (63) Atkinson, A. J., Jr. Intracerebroventricular drug administration. *Transl Clin Pharmacol* **2017**, *25* (3), 117-124. DOI: 10.12793/tcp.2017.25.3.117 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (64) *Epidural*. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/21896-epidural> (accessed 2023 10th October).
- (65) Abramson T, D. S. In *Reichman's Emergency Medicine Procedures, 3e*, Reichman, E. F. Ed.; McGraw Hill, 2018.



- (66) Touitou, E.; Dayan, N.; Bergelson, L.; Godin, B.; Eliaz, M. Ethosomes - novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *J Control Release* **2000**, *65* (3), 403-418. DOI: 10.1016/s0168-3659(99)00222-9 From NLM Medline.
- (67) Gyorgy, B.; Sage, C.; Indzhykulian, A. A.; Scheffer, D. I.; Brisson, A. R.; Tan, S.; Wu, X.; Volak, A.; Mu, D.; Tamvakologos, P. I.; et al. Rescue of Hearing by Gene Delivery to Inner-Ear Hair Cells Using Exosome-Associated AAV. *Mol Ther* **2017**, *25* (2), 379-391. DOI: 10.1016/j.yymthe.2016.12.010 From NLM Medline.
- (68) Suk, J. S.; Xu, Q.; Kim, N.; Hanes, J.; Ensign, L. M. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev* **2016**, *99* (Pt A), 28-51. DOI: 10.1016/j.addr.2015.09.012 From NLM Medline.
- (69) Leu, J. S. L.; Teoh, J. J. X.; Ling, A. L. Q.; Chong, J.; Loo, Y. S.; Mat Azmi, I. D.; Zahid, N. I.; Bose, R. J. C.; Madheswaran, T. Recent Advances in the Development of Liquid Crystalline Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* **2023**, *15* (5). DOI: 10.3390/pharmaceutics15051421 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (70) Bhagwat, G. S.; Athawale, R. B.; Gude, R. P.; Md, S.; Alhakamy, N. A.; Fahmy, U. A.; Kesharwani, P. Formulation and Development of Transferrin Targeted Solid Lipid Nanoparticles for Breast Cancer Therapy. *Front Pharmacol* **2020**, *11*, 614290. DOI: 10.3389/fphar.2020.614290 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (71) Hassan, H.; Bello, R. O.; Adam, S. K.; Alias, E.; Meor Mohd Affandi, M. M. R.; Shamsuddin, A. F.; Basir, R. Acyclovir-Loaded Solid Lipid Nanoparticles: Optimization, Characterization and Evaluation of Its Pharmacokinetic Profile. *Nanomaterials (Basel)* **2020**, *10* (9). DOI: 10.3390/nano10091785 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (72) Zhao, L.; Gu, C.; Gan, Y.; Shao, L.; Chen, H.; Zhu, H. Exosome-mediated siRNA delivery to suppress postoperative breast cancer metastasis. *J Control Release* **2020**, *318*, 1-15. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.005 From NLM Medline.
- (73) Evers, M. J. W.; van de Wakker, S. I.; de Groot, E. M.; de Jong, O. G.; Gitz-Francois, J. J. J.; Seinen, C. S.; Sluijter, J. P. G.; Schiffelers, R. M.; Vader, P. Functional siRNA Delivery by Extracellular Vesicle-Liposome Hybrid Nanoparticles. *Adv Healthc Mater* **2022**, *11* (5), e2101202. DOI: 10.1002/adhm.202101202 From NLM Medline.
- (74) Gregory, A. E.; Titball, R.; Williamson, D. Vaccine delivery using nanoparticles. *Front Cell Infect Microbiol* **2013**, *3*, 13. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00013 From NLM Medline.
- (75) Karunakaran, B.; Gupta, R.; Patel, P.; Salave, S.; Sharma, A.; Desai, D.; Benival, D.; Kommineni, N. Emerging Trends in Lipid-Based Vaccine Delivery: A Special Focus on Developmental Strategies, Fabrication Methods, and Applications. *Vaccines (Basel)* **2023**, *11* (3). DOI: 10.3390/vaccines11030661 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (76) Mehta, M.; Bui, T. A.; Yang, X.; Aksoy, Y.; Goldys, E. M.; Deng, W. Lipid-Based Nanoparticles for Drug/ Gene Delivery: An Overview of the Production Techniques and Difficulties Encountered in Their Industrial Development. *ACS Materials Au* **2023**. DOI: 10.1021/acsmaterialsau.3c00032.
- (77) Koynova, R.; Tenchov, B. Cationic lipids: molecular structure/ transfection activity relationships and interactions with biomembranes. *Top Curr Chem* **2010**, *296*, 51-93. DOI: 10.1007/128_2010_67 From NLM Medline.
- (78) Hao, Y.; Ji, Z.; Zhou, H.; Wu, D.; Gu, Z.; Wang, D.; Ten Dijke, P. Lipid-based nanoparticles as drug delivery systems for cancer immunotherapy. *MedComm (2020)* **2023**, *4* (4), e339. DOI: 10.1002/mco2.339 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (79) Sheoran, S.; Arora, S.; Samsonraj, R.; Govindaiah, P.; Vuree, S. Lipid-based nanoparticles for treatment of cancer. *Heliyon* **2022**, *8* (5), e09403. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09403 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (80) Hossen, S.; Hossain, M. K.; Basher, M. K.; Mia, M. N. H.; Rahman, M. T.; Uddin, M. J. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *J Adv Res* **2019**, *15*, 1-18. DOI: 10.1016/j.jare.2018.06.005 From NLM PubMed-not-MEDLINE.

- (81) Wang, D. Y.; van der Mei, H. C.; Ren, Y.; Busscher, H. J.; Shi, L. Lipid-Based Antimicrobial Delivery-Systems for the Treatment of Bacterial Infections. *Front Chem* **2019**, *7*, 872. DOI: 10.3389/fchem.2019.00872 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (82) *Lipid-Based Drug Delivery Systems in Infectious Treatment*. <https://www.creative-biolabs.com/lipid-based-delivery/lipid-based-drug-delivery-systems-in-infectious-treatment.htm> (accessed 2023 10th October).
- (83) Kalhapure, R. S.; Suleman, N.; Mocktar, C.; Seedat, N.; Govender, T. Nanoengineered drug delivery systems for enhancing antibiotic therapy. *J Pharm Sci* **2015**, *104* (3), 872-905. DOI: 10.1002/jps.24298 From NLM Medline.
- (84) Witika, B. A.; Poka, M. S.; Demana, P. H.; Matafwali, S. K.; Melamane, S.; Malungelo Khamanga, S. M.; Makoni, P. A. Lipid-Based Nanocarriers for Neurological Disorders: A Review of the State-of-the-Art and Therapeutic Success to Date. *Pharmaceutics* **2022**, *14* (4). DOI: 10.3390/pharmaceutics14040836 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (85) Ana, R. D.; Fonseca, J.; Karczewski, J.; Silva, A. M.; Zielinska, A.; Souto, E. B. Lipid-Based Nanoparticulate Systems for the Ocular Delivery of Bioactives with Anti-Inflammatory Properties. *Int J Mol Sci* **2022**, *23* (20). DOI: 10.3390/ijms232012102 From NLM Medline.
- (86) Yang, F.; Xue, J.; Wang, G.; Diao, Q. Nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of cardiovascular diseases. *Front Pharmacol* **2022**, *13*, 999404. DOI: 10.3389/fphar.2022.999404 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (87) Xu, L.; Wang, X.; Liu, Y.; Yang, G.; Falconer, R. J.; Zhao, C.-X. Lipid Nanoparticles for Drug Delivery. *Advanced Nanobiomed Research* **2021**, *2* (2), 2100109. DOI: 10.1002/anbr.202100109.
- (88) Sim, S.; Wong, N. K. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). *Biomed Rep* **2021**, *14* (5), 42. DOI: 10.3892/br.2021.1418 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (89) Cormode, D. P.; Skajaa, T.; Fayad, Z. A.; Mulder, W. J. Nanotechnology in medical imaging: probe design and applications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2009**, *29* (7), 992-1000. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.165506 From NLM Medline.
- (90) Rafiee, Z.; S. M. J. In *Bioactive Molecules in Food. Reference Series in Phytochemistry*, Mérillon, J., Ramawat, K Ed.; Springer, 2019.
- (91) Barroso, L.; Viegas, C.; Vieira, J.; Ferreira-Pego, C.; Costa, J.; Fonte, P. Lipid-based carriers for food ingredients delivery. *Journal of Food Engineering* **2021**, *295*, 110451. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2020.110451.
- (92) Ahmad, J. Lipid Nanoparticles Based Cosmetics with Potential Application in Alleviating Skin Disorders. *Cosmetics* **2021**, *8* (3), 84. DOI: 10.3390/cosmetics8030084.
- (93) Ahmad, A.; Haseeb, A. Lipid-based formulations in cosmeceuticals and biopharmaceuticals. *Biomedical Dermatology* **2020**, *4*, 12. DOI: 10.1186/s41702-020-00062-9.
- (94) Zhang, L.; Li, J.; Tian, D.; Sun, L.; Wang, X.; Tian, M. Theranostic combinatorial drug-loaded coated cubosomes for enhanced targeting and efficacy against cancer cells. *Cell Death Dis* **2020**, *11* (1), 1. DOI: 10.1038/s41419-019-2182-0 From NLM Medline.
- (95) Cheng, Q.; Wei, T.; Farbiak, L.; Johnson, L. T.; Dilliard, S. A.; Siegwart, D. J. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing. *Nat Nanotechnol* **2020**, *15* (4), 313-320. DOI: 10.1038/s41565-020-0669-6 From NLM Medline.
- (96) Rurik, J. G.; Tombacz, I.; Yadegari, A.; Mendez Fernandez, P. O.; Shewale, S. V.; Li, L.; Kimura, T.; Soliman, O. Y.; Papp, T. E.; Tam, Y. K.; et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science* **2022**, *375* (6576), 91-96. DOI: 10.1126/science.abm0594 From NLM Medline.
- (97) Calcium phosphate-lipid nano-drug co-delivery system composed of low-molecular-weight heparin and natural drug prodrug. 2022.
- (98) Medical use of sPLA2 hydrolysable liposomes. US11207269B2, 2021.
- (99) Novel PEG lipid compound, preparation method, composition and application thereof. CN115869262A, 2023.



- (100) Terada, T.; Kulkarni, J. A.; Huynh, A.; Chen, S.; van der Meel, R.; Tam, Y. Y. C.; Cullis, P. R. Characterization of Lipid Nanoparticles Containing Ionizable Cationic Lipids Using Design-of-Experiments Approach. *Langmuir* **2021**, *37* (3), 1120-1128. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c03039 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (101) Carrasco, M. J.; Alishetty, S.; Alameh, M. G.; Said, H.; Wright, L.; Paige, M.; Soliman, O.; Weissman, D.; Cleveland, T. E. t.; Grishaev, A.; et al. Ionization and structural properties of mRNA lipid nanoparticles influence expression in intramuscular and intravascular administration. *Commun Biol* **2021**, *4* (1), 956. DOI: 10.1038/s42003-021-02441-2 From NLM Medline.
- (102) Ju, Y.; Lee, W. S.; Pilkington, E. H.; Kelly, H. G.; Li, S.; Selva, K. J.; Wragg, K. M.; Subbarao, K.; Nguyen, T. H. O.; Rowntree, L. C.; et al. Anti-PEG Antibodies Boosted in Humans by SARS-CoV-2 Lipid Nanoparticle mRNA Vaccine. *ACS Nano* **2022**, *16* (8), 11769-11780. DOI: 10.1021/acsnano.2c04543 From NLM Medline.
- (103) Huang, L.; Rong, Y.; Tang, X.; Yi, K.; Qi, P.; Hou, J.; Liu, W.; He, Y.; Gao, X.; Yuan, C.; et al. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer. *Mol Cancer* **2022**, *21* (1), 45. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x From NLM Medline.
- (104) Liu, Y.; Wang, Y.; Yao, Y.; Zhang, J.; Liu, W.; Ji, K.; Wei, X.; Wang, Y.; Liu, X.; Zhang, S.; et al. Glucose-Responsive Charge-Switchable Lipid Nanoparticles for Insulin Delivery. *Angew Chem Int Ed Engl* **2023**, *62* (20), e202303097. DOI: 10.1002/anie.202303097 From NLM Medline.
- (105) Optical analyses of particles and vesicles. US10429302B2, 2019.
- (106) Exosome packaging of nucleic acids. US10851372B2, 2020.
- (107) Extracellular vesicles with immune modulators. WO2021262879A1, 2021.
- (108) Methods for forming lipid bilayers on biochips. US11021745B2, 2021.
- (109) Solid lipid nano bacterial cellulose eye care patch and preparation method and application thereof. CN113101280B, 2021.
- (110) Nanoparticle-lipid composite carriers and uses thereof. US11510872B2, 2022.
- (111) Lipid prodrug nano-assembly based on dynamic covalent chemistry and preparation method and application thereof. CN115894555A, 2023.
- (112) Nakmode, D.; Bhavana, V.; Thakor, P.; Madan, J.; Singh, P. K.; Singh, S. B.; Rosenholm, J. M.; Bansal, K. K.; Mehra, N. K. Fundamental Aspects of Lipid-Based Excipients in Lipid-Based Product Development. *Pharmaceutics* **2022**, *14* (4). DOI: 10.3390/pharmaceutics14040831 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (113) Hald Albertsen, C.; Kulkarni, J. A.; Witzigmann, D.; Lind, M.; Petersson, K.; Simonsen, J. B. The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy. *Adv Drug Deliv Rev* **2022**, *188*, 114416. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114416 From NLM Medline.
- (114) Mitchell, M. J.; Billingsley, M. M.; Haley, R. M.; Wechsler, M. E.; Peppas, N. A.; Langer, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* **2021**, *20* (2), 101-124. DOI: 10.1038/s41573-020-0090-8 From NLM Medline.
- (115) Kesharwani, R.; Jaiswal, P.; Patel, D. K.; Yadav, P. K. Lipid-Based Drug Delivery System (LBDDS): An Emerging Paradigm to Enhance Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Biomedical Materials & Devices* **2022**. DOI: 10.1007/s44174-022-00041-0.
- (116) Trivino, A.; Chauhan, H. Drug-Excipient Compatibility for the Formulation Development of Solid Lipid Nanoparticles. *American Pharmaceutical Review* **2015**.
- (117) Hu, C.; Qian, A.; Wang, Q.; Xu, F.; He, Y.; Xu, J.; Xia, Y.; Xia, Q. Industrialization of lipid nanoparticles: From laboratory-scale to large-scale production line. *Eur J Pharm Biopharm* **2016**, *109*, 206-213. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.10.018 From NLM Medline.
- (118) Gbian, D. L.; Omri, A. Lipid-Based Drug Delivery Systems for Diseases Managements. *Biomedicines* **2022**, *10* (9). DOI: 10.3390/biomedicines10092137 From NLM PubMed-not-MEDLINE.
- (119) Xu, Y.; Ma, S.; Cui, H.; Chen, J.; Xu, S.; Wang, K.; Varley, A.; Lu, R. X. Z.; Wang, B.; Li, B. AGILE Platform: A Deep Learning-Powered Approach to Accelerate LNP Development for mRNA Delivery. *bioRxiv* **2023**. DOI: 10.1101/2023.06.01.543345.

四、生物墨水

(一) 引言

生物墨水是由复杂的物质混合物组成的生物材料应用于生物打印，通常含有特定细胞类型、天然或合成聚合物以及其他辅助材料。生物打印技术通常利用生物墨水制造三维支架、组织和器官的生物结构。虽然“生物打印”一词相对较新，但其概念最早可追溯到20世纪90年代末，是3D打印在生物医学领域的自然延拓。生物打印在组织工程、伤口愈合、¹⁻³疾病建模、⁴⁻⁶个性化医疗、^{7,8}药物测试与开发，^{9,10}以及药物递送等方面有着广泛的应用。¹¹⁻¹⁴在过去的二十年中，人们对生物墨水的研究兴趣一直稳

步增长，并从2015年左右开始显著增长（见图1）。

总体而言，生物墨水领域的期刊出版物数量比专利出版物数量多，在2022年的比例为5:1，这表明该领域仍处于初期阶段。这种对生物打印持续增长的兴趣推动了生物打印在使用材料、技术方法以及应用领域等方面的不断拓展。

活细胞是生物墨水的主要组成部分之一，可包括各种细胞类型：（1）干细胞¹⁵⁻¹⁸——高度通用，可分化成各种细胞。可从骨髓、脂肪组织或诱导多能干细胞（iPSC）等来源获取；（2）内皮细胞¹⁹——对于血管形成和确保新生物打印组织获得足够的血液

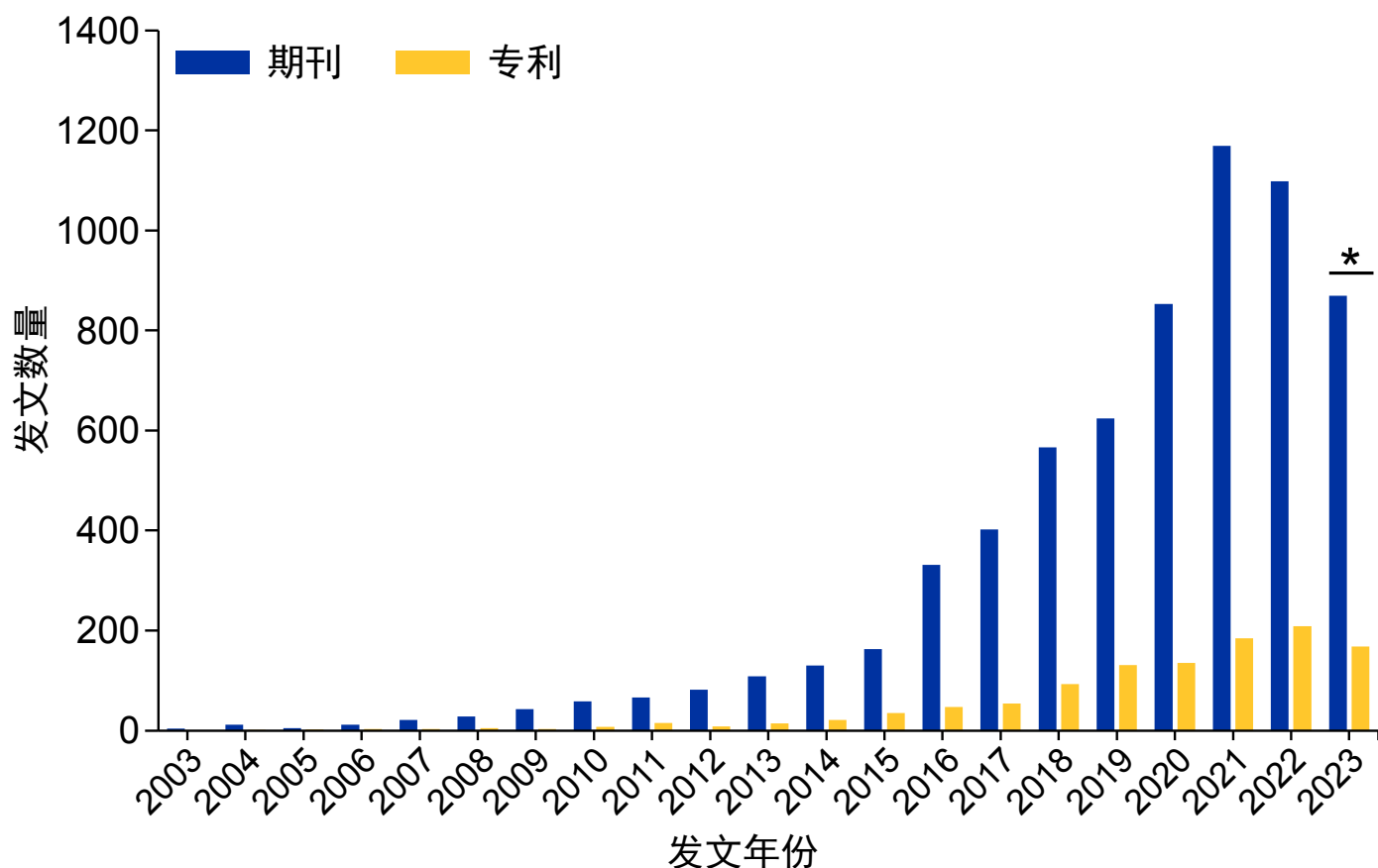


图1: 2003—2023年期间，生物墨水领域每年期刊发文数量和专利出版物数量（分别以蓝色和黄色条形图表示）。*2023年数据截至8月。



供应至关重要；(3) 组织特异性细胞——例如，用于皮肤生物打印的角质形成细胞和成纤维细胞，^{20,21}用于软骨生物打印的软骨细胞，²²以及用于收缩组织生物打印的肌肉细胞。活细胞能够增殖、分化，与周围环境相互作用，模仿自然组织的行为，因此，将这些细胞融入生物墨水中可以构造功能性组织。

生长因子是调节各种细胞过程的信号分子，包括细胞增殖、分化、细胞-细胞/细胞-环境相互作用、组织发育和组织修复。在生物墨水中，通常添加生长因子来刺激特定的细胞行为，并促进组织发育。生物打印中常用的生长因子包括：转化生长因子 β (TGF- β)、²³⁻²⁵血管内皮生长因子 (VEGF)、^{26,27}表皮生长因子 (EGF)、²⁸血小板源性生长因子 (PDGF)、²⁹以及成纤维细胞生长因子 (FGF)。^{26,27}这些生长因子可以将不同的控制浓度加入生物墨水制剂中，以引导细胞行为和组织形成。它们有助于创造促进细胞增殖和分化的微环境，最终使功能性和结构化组织发育。然而，活细胞很脆弱，且缺乏必要的结构框架来发展和维持复杂的连接。聚乙二醇 (PEG) 及其衍生物聚乙二醇二丙烯酸酯 (PEGDA)³⁰⁻³²和聚己内酯 (PCL) 常被整合至生物墨水中，³³⁻³⁵以提供必要的机械强度和支架样结构，帮助维持特定组织形状。这些合成聚合物可精确调控属性，如刚度和降解率，以确保它们符合目标组织的特定要求。同时，胶原蛋白、³⁶⁻³⁹纤维蛋白⁴⁰和明胶⁴¹⁻⁴³等天然聚合物具有生物活力和生物相容性，与天然组织的细胞外基质 (ECM) 非常相似。许多天然聚合物可以形成水凝胶，其具有诸如氧气和营养渗透性吸收、大量水而不损害其结构的能力、

生物相容性和生物可降解性等特性。重要的是，水凝胶可使细胞自由迁移，创造一个类似于细胞外基质的动态环境，因此，水凝胶成为生物墨水不可或缺的组成部分。这种仿生特性增强了细胞在打印组织内的黏附、增殖和分化。生物墨水中合成聚合物和天然聚合物的结合使成功3D生物打印功能组织和器官所必需的结构支架与生物环境达到最佳平衡。

生物打印领域涵盖了各种成熟的方法，包括激光辅助法、液滴法和挤压法。⁴⁴⁻⁴⁶这些广泛的方法进一步细分为喷墨、声动或微阀液滴生物打印法等子类别。⁴⁷选择合适的生物墨水和生物打印技术取决于多个因素，比如预期结构、生物打印机的机械设计，以及材料的固有特性。^{44,46,48}例如，虽然快速凝胶通常是普遍的要求，但相比液滴生物打印技术（与低粘度的生物墨水结合发挥最佳效果），挤压生物打印技术更能适应不同的粘度。⁴⁶就预期结构而言，硬组织工程（如软骨和骨）和软组织工程（如皮肤）对生物墨水特性的要求往往很不同。例如，软组织工程需要在弹性、柔韧性和结构完整性之间取得微妙的平衡，这是一个通常难以实现的挑战。光交联等光技术可以通过原位交联改善现有结构的机械性能，或者使用计算机轴向光刻技术从生物树脂储层中制造支架。⁴⁹

本章介绍了我们对大约7,000份文献的全面调查结果，包括2003—2023年期间生物墨水领域的期刊和专利出版物。我们的分析主要关注总体出版物趋势，侧重于发现新兴材料，阐明其与关键特性的相互作用，以及探索它们的潜在应用。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

为了确定这一领域的领先研究机构，我们分析了生物墨水相关期刊出版物总量排名前150位的机构的每篇出版物平均引用次数。论文平均引用次数最高的前15家研究机构如**图2**所示。在这15家研究机构中，6家来自美国，4家来自中国，2家来自韩国。哈佛医学院以每篇出版物平均110次引用率，居于前15家机构之首。

商业实体和非商业实体专利权人的地理分布有大量重叠，如**图3**所示。美国 (USA) 和韩国 (KOR) 在商业和非商业领域都占主导地位。相比之下，中国 (CHN) 在非商业领域中的排名略优于其在商业领域的地位。除了上述领先国家外，其他值得注意的国家/地区包括瑞典 (SWE)、法国 (FRA)、印度 (IND)、以色列 (ISR)、德国 (DEU)、澳大利亚 (AUS)、俄罗斯 (RUS)、西班牙 (ESP) 和瑞士 (CHE)。在排名靠前的专利权人中，瑞典Cellink公司是3D生物打印领域的领先商业实体。Cellink为

组织工程、再生医学、疾病建模、药物递送等应用提供定制的生物墨水和生物打印机。例如，Cellink的US11186736B2、SE1950711A1等专利^{50,51}展现了生物墨水领域的重要进展。美国Organovo公司致力于利用3D生物打印技术制造功能性人体组织和器官。Organovo的技术能够逐层打印复杂的细胞结构，最终制造出用于移植和药物测试的组织 and 器官。例如，Organovo的WO2018035138 A1、⁵² EP3215603B1⁵³等专利分别公布开发了体外生物打印人体组织模型（如肿瘤模型）和3D打印皮肤模型，这些模型可以帮助评估试验药物的生物反应。值得注意的是，Organovo已经利用其专有的3D打印人体组织模型开发了一种先导治疗分子FXR314，目前正在进行溃疡性结肠炎治疗的2期临床试验。⁵⁴

2013年前，专利出版物的数量保持平稳增长，可能是因为当时专利出版物还处于相对初期的阶段。从**图4A**可以看出，在过去十年中，美国、中国和韩国的专利出版物数量一直呈上升趋势。自2017年

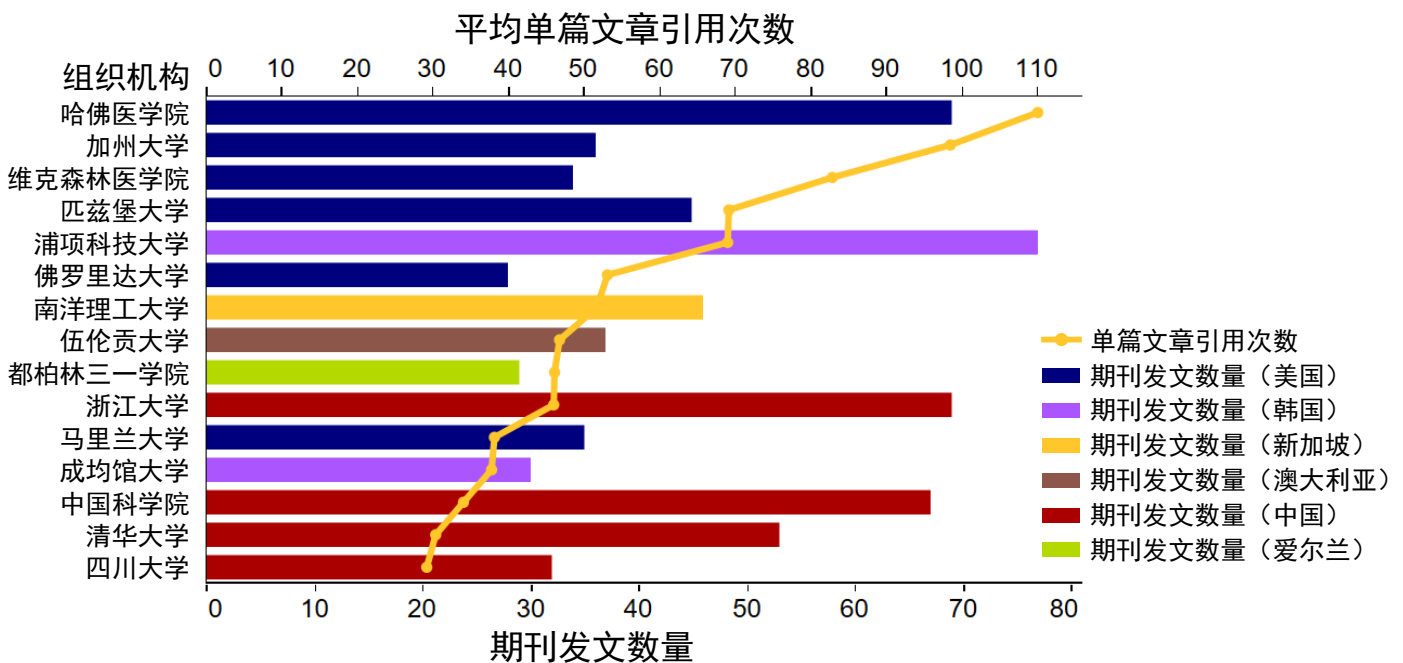


图2: 2003—2023年期间期刊出版物平均引用次数排名前15位的研究机构。



以来，印度、法国、德国和瑞典等其他国家的专利出版物数量也显示出适度增长。然而，专利出版物总体数量仍然相对较少。**图4B**显示了专利权人所在国、首次专利申请专利局和最终目的地专利局之间的专利流动。左列显示专利起源的国家或地区，中间列为首次申请的专利局，右列则代表授予专利的专利局 (**图4B**)。据分析显示中国、韩国和法国倾向于在各自的本国专利局进行首次专利申请。美国

和澳大利亚的大部分专利最初都在世界知识产权局 (WIPO) 申请。

本文对发表文献中出现的相关术语及其频次进行了综合分析，以概述生物墨水领域中不同组织、器官或细胞类型的研究情况分布。**图5A**显示了通过统计使用CAS索引术语的出版物来确定生物墨水中最常用的细胞类型分布。可以看出，间充质干细胞、诱导多能干细胞、神经干细胞和造血干细胞等干细胞

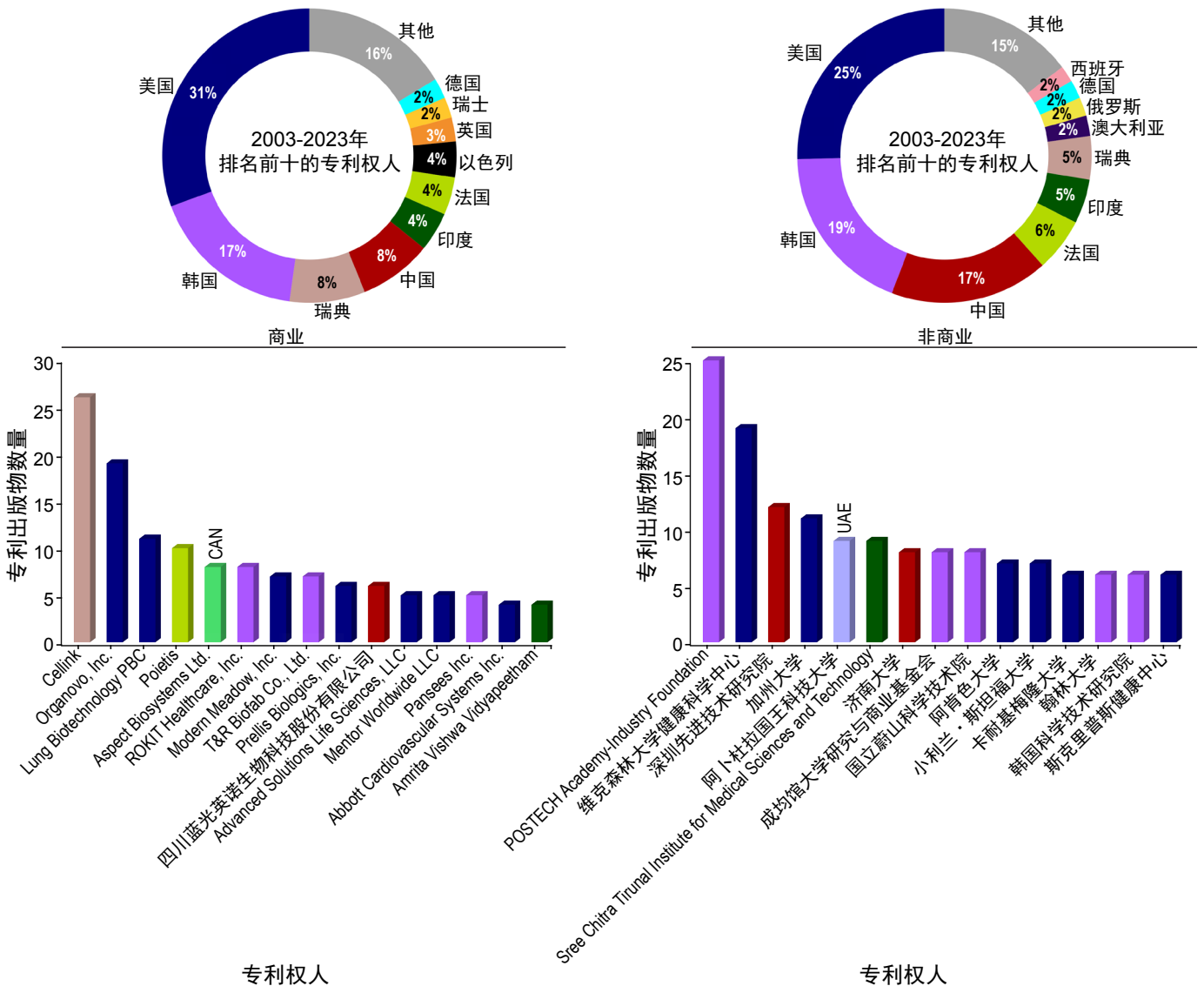


图3: 2003—2023年期间专利权人的地理分布 (上图) 和按专利出版物数量的领先专利权人 (下图)。领先的专利权人分为两类，商业专利权人和非商业专利权人。条形图按国家/地区进行颜色编码，以匹配环形图表中的颜色方案。采用标准三字母代码表示国家/地区。

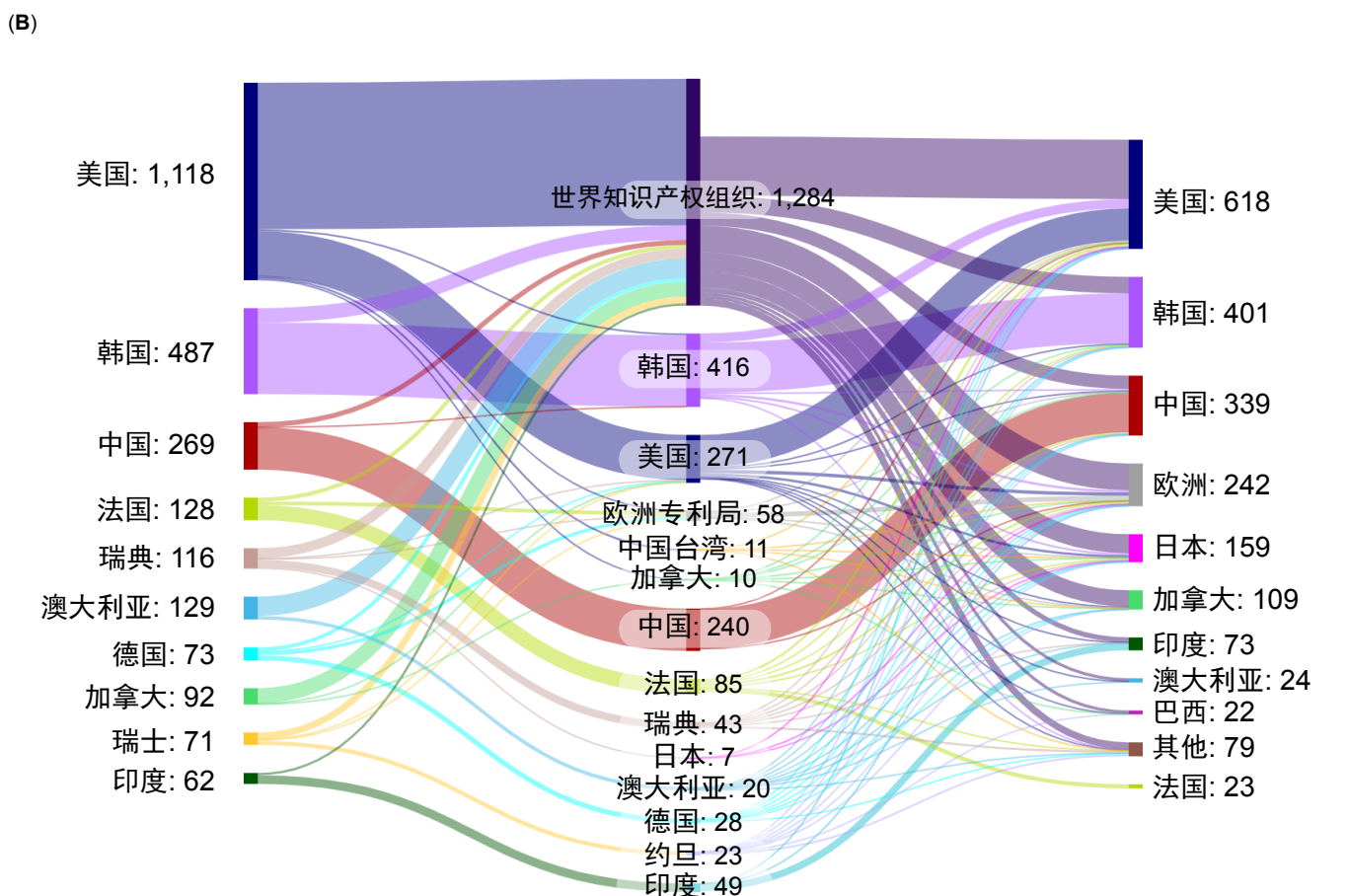
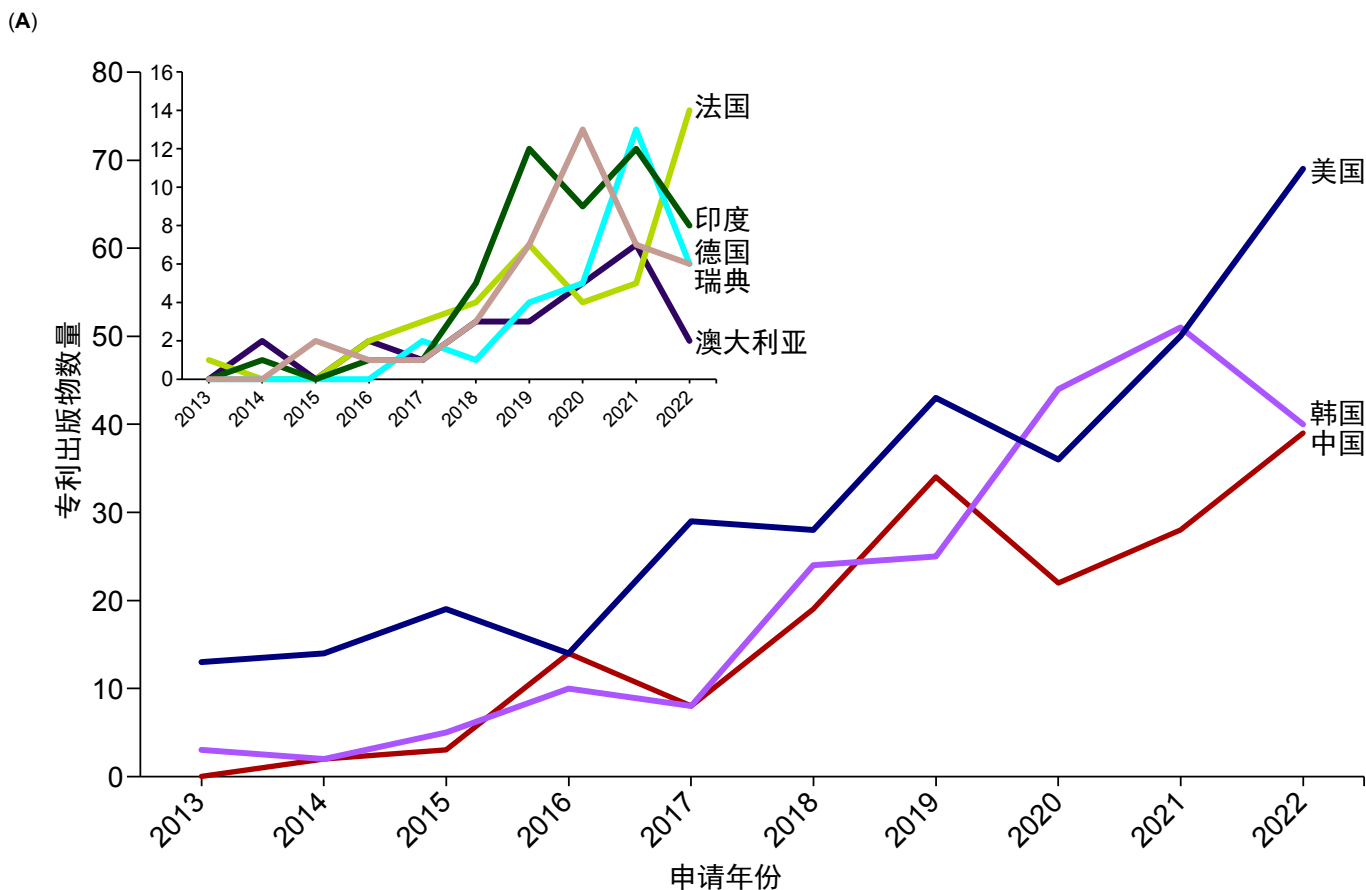


图4: (A) 2003—2022年期间, 前8个主要国家/地区的专利族出版物增长情况。(B) 桑基图展示了生物墨水领域专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。



在生物墨水中显得尤为重要。¹⁵⁻¹⁸除了干细胞，生物墨水数据集中同时出现的其他主要细胞亚型包括血细胞（红细胞、⁵⁵血小板、⁷血细胞）和胰腺细胞。

一种神经细胞，施旺细胞⁵⁶在出版物中出现的比例较小。图5B显示了来自不同物种的细胞系（人类、小鼠、植物、仓鼠、大鼠和猴子细胞系）在生物墨水领域的出版物分布。图5C显示了生物墨水被用于构建各种组织和器官的出版物分布。其中，有关各

种器官的出版物数量最多，其次是骨骼、肌肉和皮肤。生物墨水在神经、关节、肌腱和韧带等其他组织中的应用范围较小。根据器官进一步细分为子类别的数据显示，在约50%的案例中，生物墨水用于与肝脏相关的构造。其次是血管，包括静脉、动脉和毛细血管，以及心脏组织。近年来，生物墨水也被用于构建与肾脏、肺、乳腺、胰腺和眼科/眼部等器官相关的组织构造（图5D）。

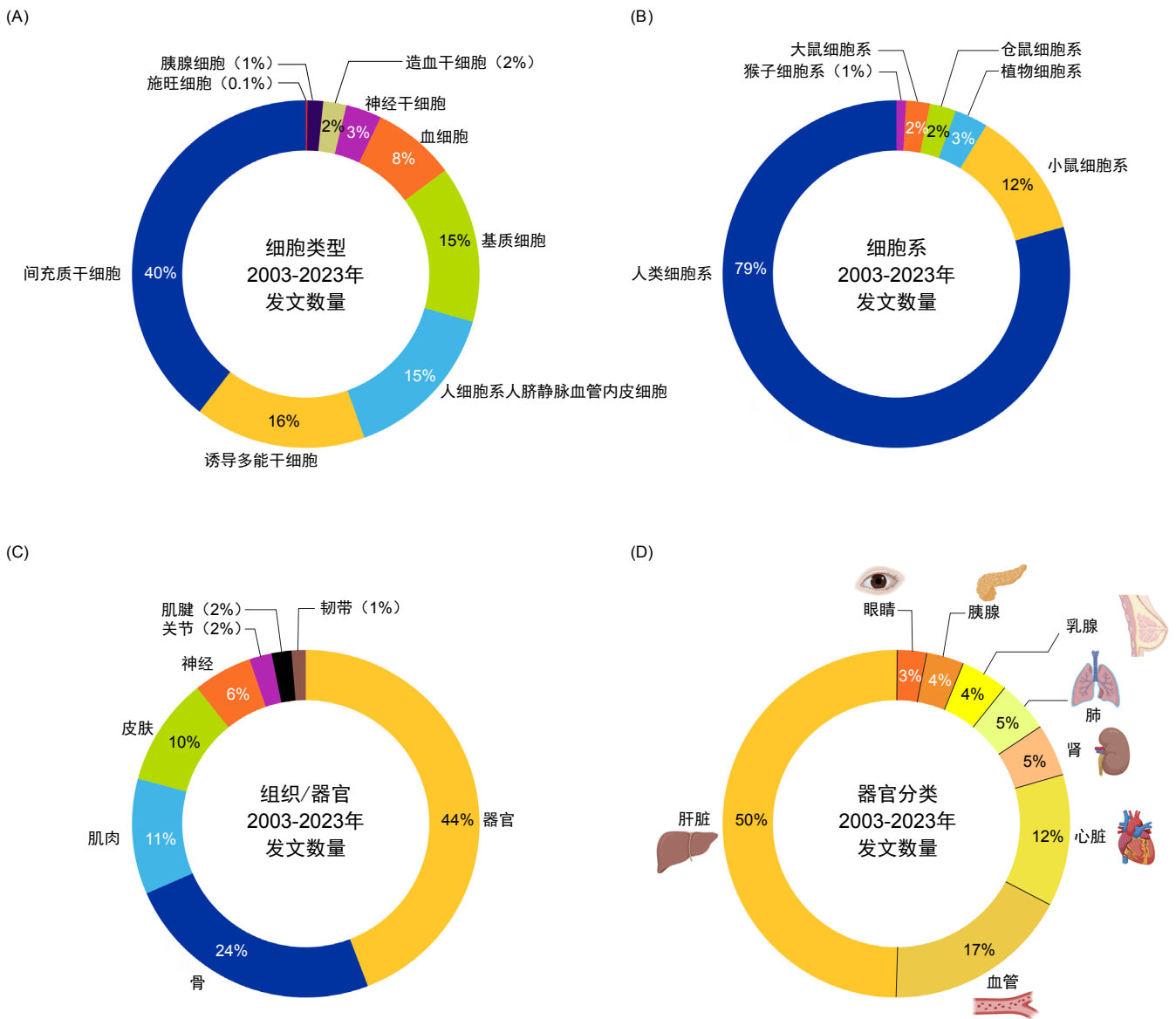


图5: 2003—2023年期间,按(A)细胞类型、(B)细胞系、(C)器官和组织系统(左图)分类的出版物(期刊和专利)分布,以及按进一步细分为不同(D)器官系统(右图)的出版物(期刊和专利)分布。

(三) 关键材料和应用

我们通过深入研究有关生物墨水的物质和出版物数据可以发现作为生物墨水组成成分的材料。**图6**显示了四个主要类别的生物墨水材料：

- 天然聚合物
- 合成聚合物
- 细胞材料
- 其他

作为最大的一类材料，天然聚合物主要可再细分为多糖材料和蛋白质材料。多糖是一类由多个单糖单元通过糖苷键连接而成的碳水化合物。其中海藻酸盐、纤维素、透明质酸和壳聚糖、^{3,57}的使用频率远高于其他多糖材料**（图6）**。蛋白质基材料的出版物数量分相对均匀一些，比如肽、^{58,59}蚕丝、^{60,61}琼脂糖、⁶²⁻⁶⁵纤维蛋白和纤维蛋白原⁴⁰**（图6）**，而明胶⁴¹⁻⁴³和胶原蛋白³⁶⁻³⁹在与之有关的出版物数量方面排名靠前。活细胞或细胞衍生材料在这一领域特别受关注，包括最常用的干细胞，如间充质干细胞、多能干细胞、胚胎干细胞等，¹⁵⁻¹⁸组织细胞、生长因子以及细胞外基质（ECM）⁶⁶⁻⁶⁹**（图6）**。例如，成纤维细胞（一种产生胶原纤维的结缔组织细胞）已经被纳入基于水凝胶的生物墨水中，并显示出组织工程学的潜力。^{20,21}软骨细胞（对胶原蛋白生成至关重要的细

胞）越来越受到人们的关注，并已被用于生物打印人耳的3D构造物。²²其他细胞材料（如人类血小板裂解物）仍处于发展的初期阶段，并开始被整合入生物墨水中。^{70,71}骨细胞已被纳入生物墨水中，有望用于构造骨骼构造物。⁷²

为了说明随时间推移材料受欢迎程度的增长趋势，我们针对提及特定材料的文献评估了出版物数量的增长率。**图7**展示了出版物数量或相对出版物增长率。在基于不同细胞的材料中，与干细胞和细胞外基质有关的出版物数量在过去十年中稳步增长，特别是在2017年左右加速增长**（图7A）**。其他类型的细胞（如软骨细胞、成纤维细胞和内皮细胞）的出版物数量也表现出一定的增长。基于祖细胞和血细胞的材料出版物数量呈现出保守但向上的增长趋势**（图7A）**。在聚合物方面，多糖类材料如海藻酸盐⁷³⁻⁷⁵和透明质酸^{76,77}在生物墨水领域的相关出版物持续增长，尤其是海藻酸盐的出版物数量增长显著**（图7B）**。过去十年中，人们一直对蛋白质基天然聚合物（如丝（丝基）^{60,61}和肽）^{58,59}很感兴趣。有关天然聚合物的合成衍生物甲基丙烯酸明胶



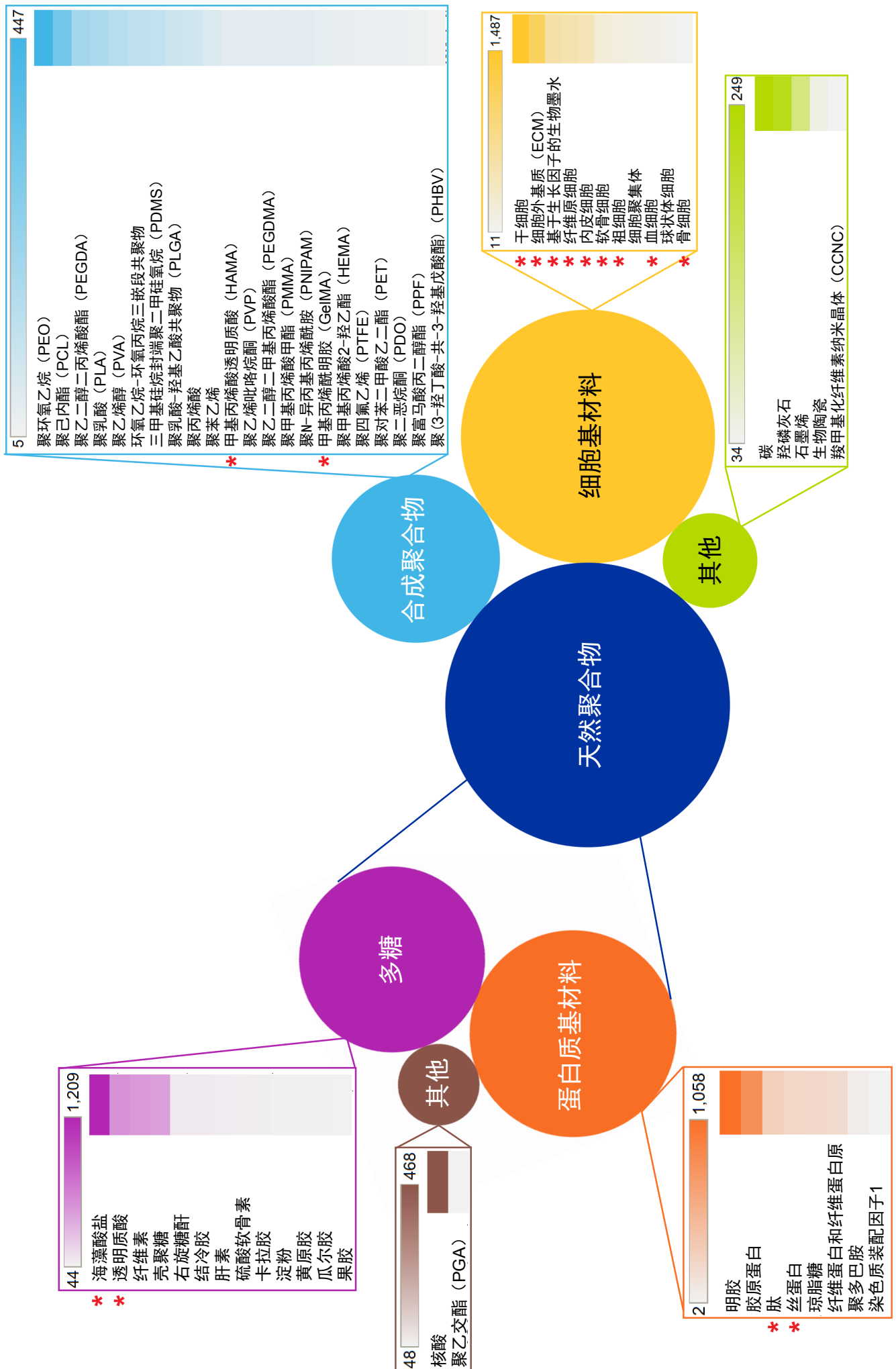


图6: 从“CAS内容合集”中挖掘的2003—2023年期间生物墨水领域材料的分布情况。圆圈的大小对应出版物(期刊和专利)的数量。标有星号的材料的出版数量增长情况如图8所示。

(GelMA)⁷⁸⁻⁸⁰和甲基丙烯酸透明质酸 (HAMA)^{81,82}的出版物始于2016年,并在2021—2022年期间增长了一倍(图7B)。

将细胞基材料纳入生物墨水是一项复杂的工作,需要利用多种生长因子来促进和加速细胞生长。⁸³从图7C中可以看出,2020—2022年期间人们对成纤维细胞生长因子(FGF)^{84,85}和转化生长因子(TGF)^{23,24}等生长因子的研究兴趣显著增加。与之

相反,同一时期表皮生长因子(EGF)²⁸和血管内皮生长因子(VEGF)^{26,27}的出版物相对增长率的增长不太大。此外,结缔组织生长因子(CTGF)、⁸⁶胰岛素样生长因子(IGF)、⁸⁷肝细胞生长因子(HGF)⁸⁸和血小板源性生长因子(PDGF)²⁹等生长因子⁸⁹仍然处于潜力兴起的早期阶段。各生长因子具有不同的作用,经常相互结合使用^{90,91}以及与特定类型的细胞结合使用。

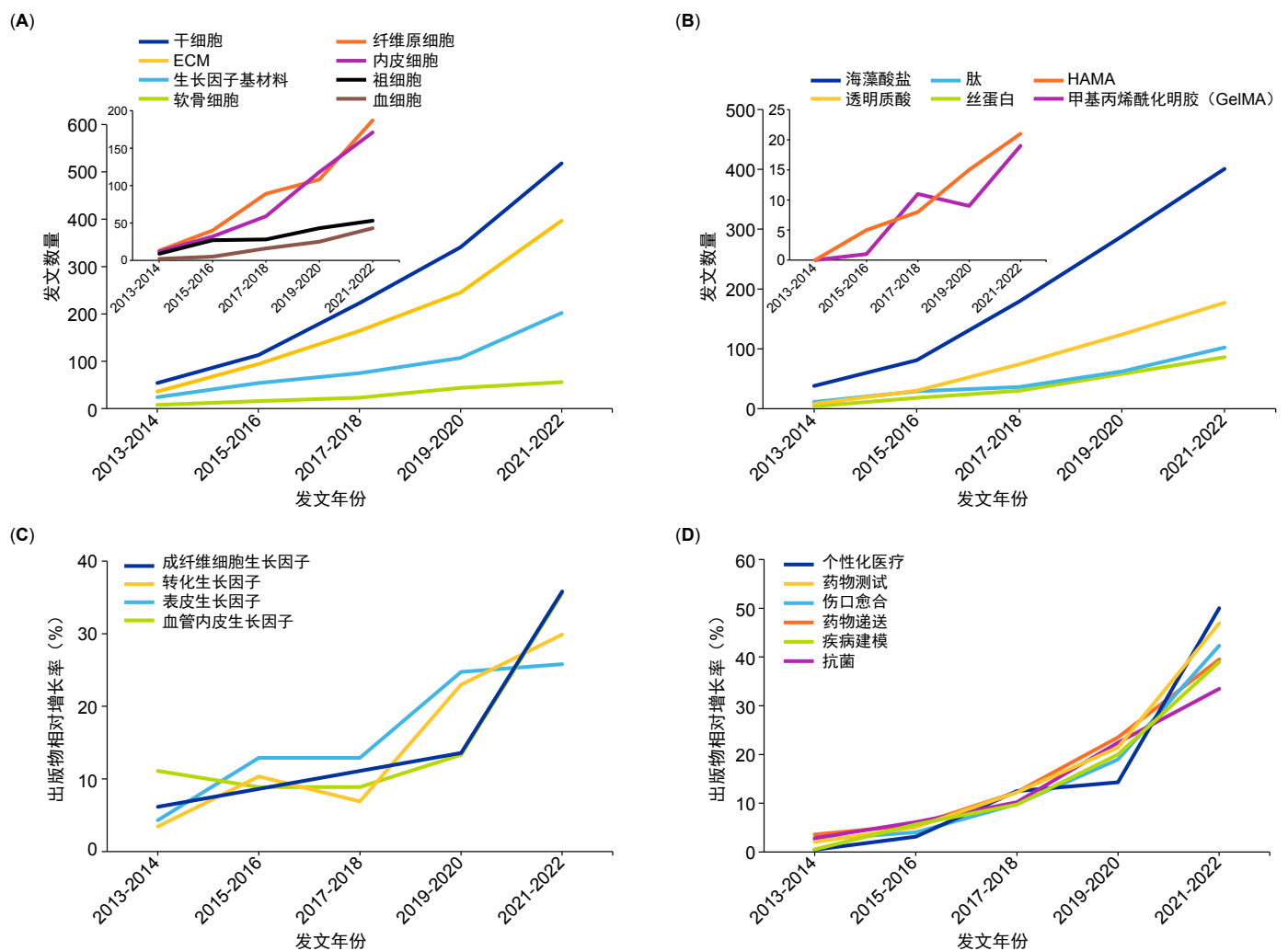


图7: 从“CAS内容合集”中挖掘的2013—2022年期间生物墨水领域用作生物墨水成分的(A)细胞基材料和(B)天然和合成聚合物的新兴趋势。(C)在生物墨水中用作细胞最佳生长增强剂的生长因子和(D)生物墨水相关应用的出版物相对增长率。



虽然生物墨水的主要应用仍然集中在组织工程上,但值得注意的是,它在这个领域之外还有多种潜在应用。我们的数据集展示了与多种应用相关的文献,包括药物递送、^{11,12}伤口愈合、^{1,2}个性化医疗、⁷抗菌、⁹²药物测试和开发,^{9,10}以及疾病建模,⁴⁻⁶如图7D所示。例如,在最近一项探索药物递送和伤口愈合联合应用的研究中,向基于明胶-海藻酸盐水凝胶的生物墨水中加入醋酸氯己定(一种小分子杀菌剂),来制造伤口敷料。¹¹另一个值得关注的应用是将姜黄素(一种天然存在的生物碱,从姜黄中分离而得,以其抗炎性而闻名)以封装纳米颗粒的形式加入海藻酸盐-明胶水凝胶生物墨水中,用于药物递送。¹²由壳聚糖衍生物组成的自凝胶生物墨水已被设计用于伤口愈合。³从患者身上获得含有多种生长因子的混合物:富含血小板血浆已被用于尝试创造个性化生物墨水。⁷个性化医疗的一个例子是3D打印肿瘤模型被用于测试免疫疗法,如CAR-T细胞疗法。⁹³

生物墨水的特性直接影响到可以制造的结构类型以及可以使用的打印技术类型。大体上,材料的特性可以分为以下几类:

- 流变学特性
- 生物学特性
- 表面特性
- 机械特性
- 物理特性
- 化学特性
- 理化特性

我们制作了一个热图来展示材料和在其背景下研究的各种特性之间的联系(图8)。从热图中获得的一些观察到的结果包括:

1. 在选定的材料中,细胞外基质、干细胞和纤维素似乎是就其特性而言研究最广泛的材料。

2. 针对生物学、流变学和化学特性的研究比其他特性的研究更多。
3. 表面特性,包括表面电荷、张力、粗糙度、面积和润湿性等方面,似乎受到较少关注。
4. 在生物学特性中,以下特性的研究更广泛:
 - 天然聚合物(丝、肽、纤维素、纤维蛋白)、合成聚合物(GelMA和PCL)和细胞基材料(如细胞外基质)的生物相容性。
 - 对于合成聚合物(GelMA和HAMA)和细胞基材料(细胞外基质、干细胞和软骨细胞)更关注细胞活力。
 - 更多关注肽和纤维蛋白(天然聚合物类型)、合成聚合物(GelMA、HAMA和PCL)和细胞基材料(细胞外基质和干细胞)的细胞黏附性。
 - 值得注意的是,尽管近期研究强调了共现细胞密度在生物墨水粘度和剪切稀化行为中的重要性,但在出版物中共现细胞密度作为材料的一种特性却很低。^{94,95}
5. 流变学特性即是解释材料变形和流动的特性,针对各种材料类型流变学特性的研究大致上比较均匀。流变学特性可能比其他特性更能影响生物墨水的可打印性。^{96,97}
6. 在化学特性中,几乎所有材料的交联能力似乎都进行了研究(如图8所示),GelMA和HAMA的交联能力领先,其次是PCL。

尽管生物墨水是一个相对较新的领域,但生物墨水已经开始商业化,包括基于明胶的水凝胶生物墨水,如Gel4Cell®(Amerigo Scientific⁹⁸)和BioInk®(RegenHU⁹⁹)、基于GelMA的生物墨水,如BioGel(Biobot)和Tissue Fab(Aldrich¹⁰⁰)、基于海藻酸盐的CELLINK(CELLINK¹⁰¹)、基于钙磷酸盐的OsteoInk™(RegenHu¹⁰²)等。同样,市售生物打印机也在增加¹⁰³,例如基于挤压技术的生物打印机R-Gen

200 (RegenHu¹⁰⁴)、基于微流体技术的Biopixlar (Fluicell¹⁰⁵) 和Rastrum (Inventia Life Science Operations¹⁰⁶) 等。目前,许多公司,比如CELLLINK、¹⁰⁷ MilliporeSigma、¹⁰⁸CollPlant和¹⁰⁹RegenHu,¹¹⁰都在销售生物墨水 and 基于生物墨水的产品,但大多数

市场销售的生物墨水仍用于研究目的或设计中试实验。生物墨水和生物打印机商业化的加速表明人们对这一领域很感兴趣,也预示着良好的发展前景。然而,为了将生物墨水相关产品转化为临床应用仍需更多努力。

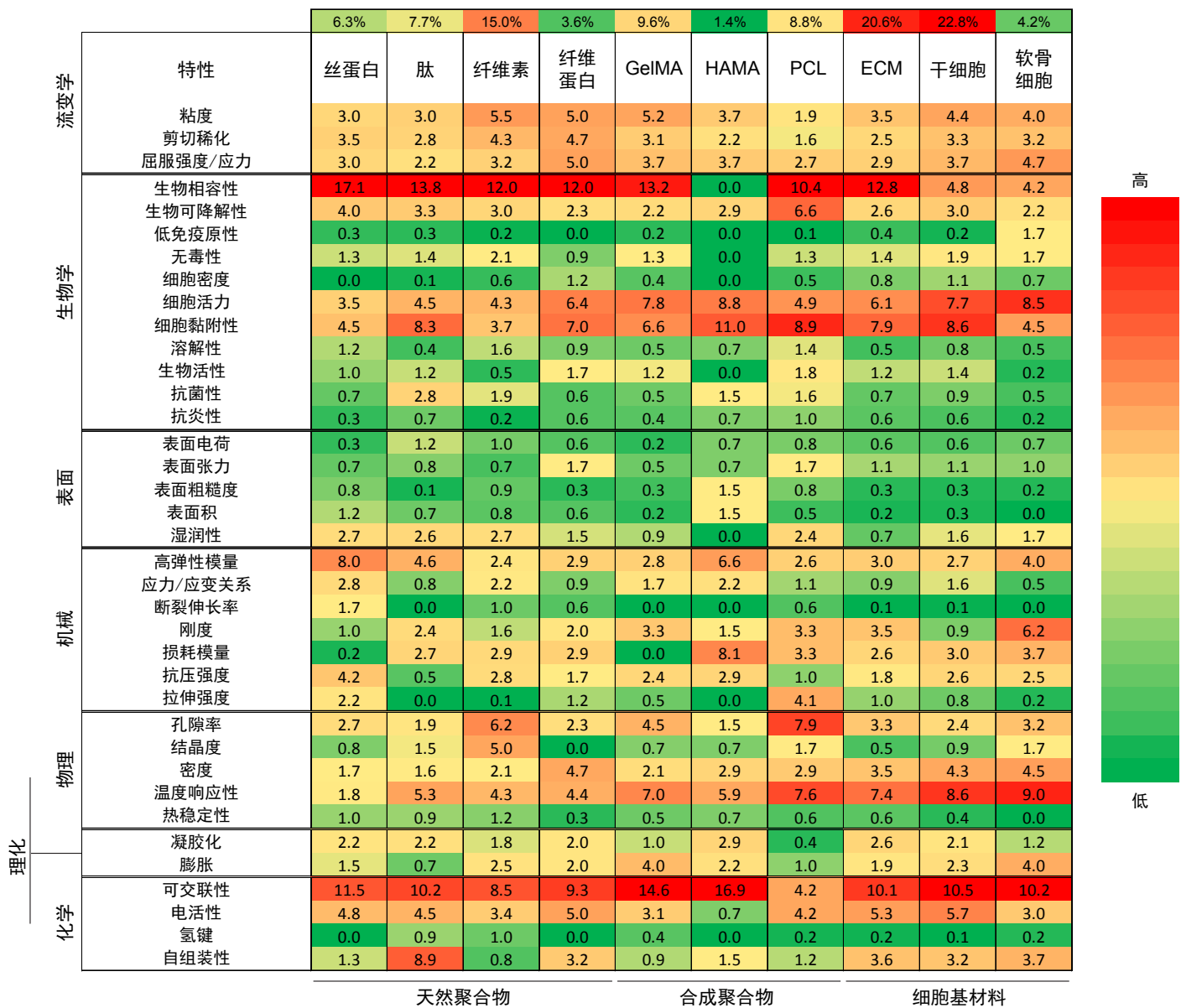


图8: 热图显示了从“CAS内容合集”挖掘的2003—2023年期间生物墨水领域中选定材料和特性的共现情况。所示数值为百分比值。



(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1包括2020—2023年期间发布的一系列代表性研究文章，反映了该领域的新兴趋势。文章的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。表中的重要例子包括Zhang等人发表的有关原始丝基（生物）墨水体积增材制造（VAM）的出版物。¹¹¹这篇文章介绍了利用丝胶蛋白（SS）或丝素蛋白（SF）制成的丝基生物墨水设计丝基构造物。丝胶蛋白和丝素蛋白在广泛的浓度范围内与钌/过硫酸钠（Ru/SPS）一起使用，能够在作为光引发剂的525nm绿光（波长）下，使丝胶蛋白和丝素蛋白的酪氨酸基团发生反应。采用体VAM打印得到的制剂构造物具有生物相容性，可用于培养C2C12细胞。

另一个例子是来自韩国浦项科技大学的Jang等人开展的标题为：“用于厘米尺度体积组织类似物的光激脱细胞细胞外基质（dECM）生物墨水”的研究。¹¹²该研究利用dECM开发生物墨水。dECM是最理想的生物墨水生物材料之一，dECM和天然组织中存在的各种生物分子的成分和组成相似，可以模拟组织/器官天然微环境的复杂情况。另一篇来自美国卡耐基梅隆大学的Feinberg等人发表的期刊出版物¹¹³介绍了使用自由形式悬浮水凝胶可逆嵌入（FRESH）生物打印技术开发完整的3D人类心脏。为了模拟心脏组织的弹性，团队使用天然聚合物海藻酸盐作为生物墨水的主要成分。他们还利用这项突破性技术开发了器官的全尺寸解剖模型，以便进行器官研究。这项技术未来有望应用于制造可供移植使用的人造器官。

表2列出了2018—2023年期间生物墨水领域的重要专利。这些专利的选择是基于相关性、新颖性、适用性和研究领域等综合因素考虑。使用CAS STN进行检索，确定来自全球顶级商业和非商业组织的代表性专利，随后，由该领域主题专家进行筛选。这份列表反映了在制备生物墨水时使用不同材料的创新，或将这些材料的混合物用于3D打印、

组织工程和各种其他应用的实践创新。列出的专利包括各种材料，如丝素蛋白、未变性胶原蛋白、细胞外基质、透明质酸衍生物、胶原蛋白、纤维素纳米纤丝等，以及它们与不同添加剂的混合物。例如，US11186736B2（Cellink AB-Bico Group AB）⁵¹公布开发了一种双网络水凝胶基生物墨水，包含交联聚乙二醇（PEG）网络、光引发剂和交联增稠剂，交联增稠剂由聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、纳米纤丝纤维素、纳米晶体纤维素、明胶、胶原蛋白、葡甘露聚糖、海藻酸盐、k-卡拉胶、膨润土粘土和/或黄原胶制成。这些物质有助于形成互相贯穿的网络。通过添加不同的添加剂（如荧光染料），研制出生物墨水适合于各种应用。

许多生物墨水相关专利都与3D打印组织（如皮肤、毛囊等）的开发有关。例如，WO2022260583A1（Iscaff Pharma）¹¹⁴开发了一种用于可重复生产3D肿瘤组织支架的生物墨水。通过对肿瘤组织的蛋白质组成进行鉴定，制造具有相应蛋白质/蛋白质结构域的生物墨水，开发出模拟肿瘤的三维支架，这可用于肿瘤研究。通过仔细研究专利我们发现，在多项专利申请中水凝胶是一种常用的生物墨水形式，其中KR102100506B1（Medifab Co., Ltd.）¹¹⁵介绍了一种热敏壳聚糖水凝胶，其由甘油和磷酸基团交联的壳聚糖（一种由D-氨基葡萄糖和N-乙酰氨基葡萄糖组成的线性多糖）组成。改变凝胶中磷酸和甘油的含量可以使生物墨水从液态转化为凝胶状态。Organovo等公司拥有人体组织模型3D打印的专利技术，比如Organovo和Loreal的EP3215603B1，⁵³公布开发了3D打印人体皮肤模型，模型由生物墨水包含成纤维细胞的真皮层和有角质细胞的表皮层组成。表皮层与真皮层的接触在体外复制了类似人类皮肤的交流。

表1: 近年来生物墨水领域的重要期刊出版物

年份	标题	期刊	研究机构	应用
2020	用于3D生物打印骨组织的纳米工程骨诱导生物墨水 ¹¹⁶	ACS Applied Materials Interfaces	德克萨斯州农工大学	纳米工程离子共价缠结 (NICE) 生物墨水制剂用于3D骨生物打印。
2020	FRESH 3D生物打印全尺寸人类心脏模型 ¹¹³	ACS Biomater. Sci. Eng.	卡耐基梅隆大学	水凝胶基3D生物打印人类心脏。
2021	3D生物打印神经组织构造物治疗脊髓损伤修复 ¹¹⁷	Biomaterials	中国科学院	由功能性壳聚糖、透明质酸衍生物和基质胶组成的生物相容性生物墨水用于神经干细胞 (NSC) 生长。
2021	用于组织工程的3D生物打印丝素蛋白水凝胶 ¹¹⁸	Nature protocols	翰林大学	甲基丙烯酸光固化丝素蛋白 (SF) 生物墨水用于数字光处理 (DLP) 3D生物打印。
2021	用于厘米尺度体积组织类似物的光激脱细胞细胞外基质生物墨水 ¹¹²	Advanced functional materials	浦项科技大学	基于光激脱细胞细胞外基质 (dECM) 的生物墨水与钇/过硫酸钠 (dERS) 构造生物支架。
2021	可编程微生物墨水用于3D打印由基因工程改造蛋白质纳米纤维生产的活体材料 ¹¹⁹	Nature communication	哈佛大学、美国东北大学	完全由基因工程改造的大肠杆菌生物膜生产的微生物墨水。
2021	通过在自愈水凝胶内的球体融合3D生物打印高细胞密度异质组织模型 ¹²⁰	Nature communication	宾夕法尼亚大学	由金刚烷 (Ad) 或β-环糊精 (CD) 修饰的透明质酸 (HA) 组成的超分子水凝胶基生物墨水用于组织工程。
2022	分子可剪切生物墨水促进高性能数字光处理生物打印功能性体积软组织 ¹²¹	Nature communication	哈佛大学	甲基丙烯酰化透明质酸 (HAMA) 混合甲基丙烯酰胺胶 (GelMA) 的生物墨水用于数字光处理 (DLP) 生物打印。
2022	使用生物混凝土生物墨水的原位3D生物打印 ¹²²	Nature communication	浙江大学	由富含细胞的微凝胶聚集体和甲基丙烯酰胺胶 (GelMA) 溶液组成的生物混凝土生物墨水用作水泥。
2022	开发基于纤维素纳米纤维/酪蛋白的3D复合止血支架用于伤口愈合的潜在应用 ¹²³	ACS Applied Materials Interfaces	江苏大学	基于纤维素纳米纤维 (TCNF)、壳聚糖和酪蛋白的生物墨水用于伤口愈合。
2022	干细胞正交诱导分化在血管化类器官和生物打印组织的编程模式中的应用 ¹²⁴	Nature biomedical engineering	哈佛大学	利用含生物墨水的人诱导多能干细胞 (hiPSC) 生成模式化神经组织。
2023	原始丝基 (生物) 墨水的体积增材制造 ¹¹¹	Nature communication	哈佛医学院	丝基生物墨水用于体积增材制造 (VAM)。
2023	苯-1,3,5-三羧基酰胺超分子聚合物的原位共价强化使仿生、坚韧和纤维性水凝胶和生物墨水成为可能 ¹²⁵	Advanced materials	马斯特里赫特大学	苯-1,3,5-三羧基酰胺 (BTA) 与降冰片烯 (NB) 水凝胶化制得的一维原纤维的仿生生物墨水。



表2: 近年来生物墨水领域的重要专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
WO2018035138 A152	2018	Organovo, Inc.	用于药物测试的三维生物打印肿瘤模型	利用工程支架/构造物建立癌症模型,解释肿瘤细胞与周围基质细胞的相互作用以及肿瘤微环境的内在复杂情况。用于构造工程构造物的生物墨水由成纤维细胞、内皮细胞、脂肪细胞和前脂肪细胞等组成。
WO2018186611126	2018	Hallym University, Industry Academic Cooperation Foundation, KOR	生物墨水及其制备方法	由丝素蛋白(SF)制成的生物墨水可以帮助3D打印技术来构造生物构造物,且构造物具有较好的稳定性和生物相容性。
WO2018071639 A1127	2018 2019	Advanced Biomatrix Inc	由天然细胞外基质分子制成的三维(3D)打印墨水	由未变性胶原蛋白组成的生物墨水。
EP3705294A1128	2020	韩国国立蔚山科学技术院(UNIST)	利用生物墨水制造细胞球体	结合使用两种生物墨水——第一种含海藻酸盐的生物墨水,第二种含活细胞的生物墨水——构造球体的方法,相继挤出球体。将氯化钙溶液加入到第一种生物墨水海藻酸盐中,并加入细胞培养基溶解第二种生物墨水,使细胞形成细胞球体。
KR102100506B1129	2020	Medifab Co., Ltd	热敏壳聚糖水凝胶组成和包含热敏壳聚糖水凝胶的生物墨水组成	含有两个壳聚糖分子的壳聚糖聚合物水凝胶的生物墨水与甘油和/或磷酸基团或它们的组合形成共价键和/或非共价键。例如,温控生物墨水,可通过磷酸基团和甘油的含量比实现从液态到凝胶状态的交换。
SE1950711 A150	2020	Cellink AB	3D生物打印皮肤组织模型	3D生物打印皮肤组织,可以作为药物开发、毒理学研究、组织工程等试验的模型。
KR20200012723A130	2020	庆北大学	无光交联剂的3D打印用丝胶基生物墨水组成	由蛋白基材料(丝胶)组成的生物墨水,用于伤口愈合和组织再生。
US11186736B251	2021	Cellink AB (Bico Group AB)	双网络生物墨水	生物墨水由双网络组成,包括相互渗透的非交联增稠剂和基于聚乙二醇的交联网络,光引发剂和/或赋予特定特性的各种添加剂。潜在的应用包括3D生物打印和构造支架。
EP3215603B153	2021	L'Oreal SA Organovo Inc	工程三维皮肤组织及其阵列和制造方法	描述了一种3D工程生物皮肤组织,包括:由含有成纤维细胞的真皮生物墨水组成的真皮层;和包含含有角质细胞的表皮生物墨水的表皮层组成。表皮层与真皮层接触,形成3D皮肤组织。
WO2022260583 A1114	2022	Iscaff Pharma	重复生产3D肿瘤组织支架的生物墨水	用于模拟肿瘤微环境的3D支架的蛋白质基生物墨水,可用于制造肿瘤模型,测试抗肿瘤疗法。
US11629329B2131	2023	维克森林大学健康科学中心	生物墨水组成及其制备和使用方法	以1:0.5-1:10(硫代透明质酸:甲基丙烯酸胶原蛋白)比例配制生物墨水的方法。该组合物具有与天然组织相似的弹性模量,可用于细胞/组织培养和生物打印。
KR20230106369A132	2023	浦项科技大学学院-产业基金会	基于生物材料的药物递送贴片及其制造方法和应用	一种多层贴片,用于药物递送应用,包含由细胞外基质混合墨水制成的内层和外层。两层拥有化学交联密度不同的墨水,且含有不同的生长因子,从而可以控制药物释放。
WO2023062111 A1133	2023	法国原子能和替代能源委员会	新型生物墨水及其构造组织的用途	使用聚己内酯-乙交酯共聚物(PCG)、聚己内酯(PCL)和甲基纤维素(MC)等可生物降解的聚合物材料通过3D生物打印技术进行组织工程食管。
US11648336B2134	2023	Bico Group AB Cellink Bioprinting AB	基于纤维素纳米纤维水凝胶和天然或合成磷酸钙颗粒的骨缺损修复3D生物打印生物墨水的制备及应用	由含钙化合物(β -磷酸三钙(TCP)、单相羟基磷灰石(HA)、双相羟基磷灰石-磷酸三钙或天然骨粉)的纤维素纳米纤维水凝胶组成的生物墨水。这种生物墨水可用于组织工程/组织替代。

(五) 挑战和机遇

理想的生物墨水应具备目标组织所需的相应流变学、机械、化学和生物学特性。尽管生物墨水领域在使用材料和广泛应用方面取得了突破性进展，但仍然面临着许多挑战，我们需要进一步攻克：

1. 在不使用添加剂的情况下，基于天然聚合物的生物墨水其机械强度不足。^{111, 135}
2. 生物墨水的开发过程更侧重于设计和确定其物理、化学和流变学特性。然而，生物墨水与活细胞的相互作用不仅会影响生物墨水的稳定性，还会抑制细胞活力。
3. 添加剂的添加、过长的打印时间以及对打印过程的较少控制都会影响嵌入细胞的活力。
4. 一些用于制备生物墨水的合成聚合物和添加剂不具有生物相容性/细胞相容性，因此，在考虑到其生物学性能的基础上，要设计出独特的生物墨水仍然是一个挑战。¹³⁶例如，使用不含细胞外基质成分的合成聚合物制成的水凝胶能够支持细胞，但不能促进细胞生长，并且会限制细胞间的相互作用，从而形成非天然的微环境。¹³⁵
5. 使用现有生物墨水的无支架打印方法（例如基于细胞团块的方法）通常会形成细胞聚集体，这可能会限制对细胞的氧气和营养供应，从而导致细胞损失。¹³⁷

6. 如果采用生物打印进行细胞/组织培养，整个过程的成本会增加。
7. 扩大生物制造工艺的规模，使生物打印支架具有临床意义，而又不影响生物墨水特性和细胞活力，并且具有最小的批间偏差，这也反映出对标准化生物墨水制剂的迫切需求。¹³⁸同样，在开发模型和制定标准来比较和评估生物墨水的性能方面还需要做更多的工作。^{138, 139}
8. 缺乏合适的生物墨水来构造更大的模拟原始组织的适用3D构造物，这可能会阻碍生物墨水向临床应用的转化。

生物墨水技术领域需要取得更进一步的进展，需要提高细胞活力，最大限度地减少细胞损失，最大限度地提高细胞相互作用，改善生物墨水的物理、化学、机械和流变学特性，并使其与临床应用相兼容和可扩展。



参考文献

- (1) 3D Living Dressing Improves Healing and Modulates Immune Response in a Thermal Injury Model. *Tissue Engineering Part C: Methods* **2022**, 28 (8), 431-439. DOI: 10.1089/ten.tec.2022.0088.
- (2) Masri, S.; Maarof, M.; Mohd, N. F.; Hiraoka, Y.; Tabata, Y.; Fauzi, M. B. Injectable Crosslinked Genipin Hybrid Gelatin–PVA Hydrogels for Future Use as Bioinks in Expediting Cutaneous Healing Capacity: Physicochemical Characterisation and Cytotoxicity Evaluation. *Biomedicines* **2022**, 10 (10), 2651.
- (3) Ullah, F.; Javed, F.; Abdul Hamid, Z. A. Self-gelling bioink with loaded growth factor for regeneration of subcutaneous tissues. *Materials Today: Proceedings* **2022**, 66, 3057-3061. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.07.363>.
- (4) He, J.; Wang, J.; Pang, Y.; Yu, H.; Qin, X.; Su, K.; Xu, T.; Ren, H. Bioprinting of a Hepatic Tissue Model Using HumanInduced Pluripotent Stem Cell-derived Hepatocytes for Drug-Induced Hepatotoxicity Evaluation. *IJB* **2022**, 8 (3). DOI: 10.18063/ijb.v8i3.581.
- (5) Moss, S. M.; Schilp, J.; Yaakov, M.; Cook, M.; Schuschke, E.; Hanke, B.; Strobel, H. A.; Hoying, J. B. Point-of-use, automated fabrication of a 3D human liver model supplemented with human adipose microvessels. *SLAS Discovery* **2022**, 27 (6), 358-368. DOI: 10.1016/j.slasd.2022.06.003 (accessed 2023/10/09).
- (6) Jian, H.; Li, X.; Dong, Q.; Tian, S.; Bai, S. In vitro construction of liver organoids with biomimetic lobule structure by a multicellular 3D bioprinting strategy. *Cell Proliferation* **2023**, 56 (5), e13465. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.13465>.
- (7) Faramarzi, N.; Yazdi, I. K.; Nabavinia, M.; Gemma, A.; Fanelli, A.; Caizzone, A.; Ptaszek, L. M.; Sinha, I.; Khademhosseini, A.; Ruskin, J. N.; et al. Patient-Specific Bioinks for 3D Bioprinting of Tissue Engineering Scaffolds. *Advanced Healthcare Materials* **2018**, 7 (11), 1701347. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201701347>.
- (8) Li, A.; Muenst, S.; Hoffman, J.; Starck, L.; Sarem, M.; Fischer, A.; Hutter, G.; Shastri, V. P. Mesenchymal-endothelial nexus in breast cancer spheroids induces vasculogenesis and local invasion in a CAM model. *Communications Biology* **2022**, 5 (1), 1303. DOI: 10.1038/s42003-022-04236-5.
- (9) Yoon, J.; Singh, N. K.; Jang, J.; Cho, D.-W. 3D bioprinted in vitro secondary hyperoxaluria model by mimicking intestinal-oxalate-malabsorption-related kidney stone disease. *Applied Physics Reviews* **2022**, 9 (4). DOI: 10.1063/5.0087345 (accessed 10/9/2023).
- (10) Petrachi, T.; Portone, A.; Arnaud, G. F.; Ganzerli, F.; Bergamini, V.; Resca, E.; Accorsi, L.; Ferrari, A.; Delnevo, A.; Rovati, L.; et al. Novel bioprinted 3D model to human fibrosis investigation. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2023**, 165, 115146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115146>.
- (11) Mirek, A.; Belaid, H.; Barranger, F.; Grzeczkwicz, M.; Bouden, Y.; Cavaillès, V.; Lewińska, D.; Bechelany, M. Development of a new 3D bioprinted antibiotic delivery system based on a cross-linked gelatin-alginate hydrogel. *Journal of Materials Chemistry B* **2022**, 10 (43), 8862-8874, 10.1039/D2TB01268E. DOI: 10.1039/D2TB01268E.
- (12) Zamboni, F.; Ren, G.; Culebras, M.; O'Driscoll, J.; O'Dwyer, J.; Ryan, E. J.; Collins, M. N. Curcumin encapsulated polylactic acid nanoparticles embedded in alginate/gelatin bioinks for in situ immunoregulation: Characterization and biological assessment. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, 221, 1218-1227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.014>.
- (13) Rajput, I. B.; Tareen, F. K.; Khan, A. U.; Ahmed, N.; Khan, M. F. A.; Shah, K. U.; Rahdar, A.; Díez-Pascual, A. M. Fabrication and in vitro evaluation of chitosan-gelatin based aceclofenac loaded scaffold. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, 224, 223-232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.118>.
- (14) Khatun, M. R.; Bhattacharyya, A.; Taheri, S.; Ham, H.-w.; Kim, H.; Chang, S. H.; Noh, I. High Molecular Weight Fucoïdan Loading Into and Release from Hyaluronate-Based Prefabricated Hydrogel and its Nanogel Particles Controlled by Variable Pitch and Differential Extensional Shear Technology of Advanced Twin Screw-Based System. *Advanced Materials Technologies* **2023**, 8 (5), 2201478. DOI: <https://doi.org/10.1002/admt.202201478>.

- (15) Sorkio, A.; Koch, L.; Koivusalo, L.; Deiwick, A.; Miettinen, S.; Chichkov, B.; Skottman, H. Human stem cell based corneal tissue mimicking structures using laser-assisted 3D bioprinting and functional bioinks. *Biomaterials* **2018**, *171*, 57-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.034>.
- (16) Eswaramoorthy, S. D.; Dhiman, N.; Joshi, A.; Rath, S. N. 3D bioprinting of mesenchymal stem cells and endothelial cells in an alginate-gelatin-based bioink. *Journal of 3D Printing in Medicine* **2021**, *5*(1), 23-36. DOI: 10.2217/3dp-2020-0026.
- (17) Restan Perez, M.; Sharma, R.; Masri, N. Z.; Willerth, S. M. 3D Bioprinting Mesenchymal Stem Cell-Derived Neural Tissues Using a Fibrin-Based Bioink. *Biomolecules* **2021**, *11* (8), 1250.
- (18) Gu, Q.; Tomaskovic-Crook, E.; Lozano, R.; Chen, Y.; Kapsa, R. M.; Zhou, Q.; Wallace, G. G.; Crook, J. M. Functional 3D Neural Mini-Tissues from Printed Gel-Based Bioink and Human Neural Stem Cells. *Advanced Healthcare Materials* **2016**, *5*(12), 1429-1438. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201600095>.
- (19) Kim, W.; Kim, G. Hybrid cell constructs consisting of bioprinted cell-spheroids. *Bioengineering & Translational Medicine* **2023**, *8*(2), e10397. DOI: <https://doi.org/10.1002/btm2.10397>.
- (20) Xu, C.; Lee, W.; Dai, G.; Hong, Y. Highly Elastic Biodegradable Single-Network Hydrogel for Cell Printing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (12), 9969-9979. DOI: 10.1021/acsami.8b01294.
- (21) Won, J.-Y.; Lee, M.-H.; Kim, M.-J.; Min, K.-H.; Ahn, G.; Han, J.-S.; Jin, S.; Yun, W.-S.; Shim, J.-H. A potential dermal substitute using decellularized dermis extracellular matrix derived bio-ink. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* **2019**, *47*(1), 644-649. DOI: 10.1080/21691401.2019.1575842.
- (22) Markstedt, K.; Mantas, A.; Tournier, I.; Martínez Ávila, H.; Hägg, D.; Gatenholm, P. 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose–Alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Applications. *Biomacromolecules* **2015**, *16*(5), 1489-1496. DOI: 10.1021/acs.biomac.5b00188.
- (23) Wang, B.; Díaz-Payno, P. J.; Browe, D. C.; Freeman, F. E.; Nulty, J.; Burdis, R.; Kelly, D. J. Affinity-bound growth factor within sulfated interpenetrating network bioinks for bioprinting cartilaginous tissues. *Acta Biomaterialia* **2021**, *128*, 130-142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.016>.
- (24) Kim, J.; Choi, H.-S.; Kim, Y.-M.; Song, S.-C. Thermo-Responsive Nanocomposite Bioink with Growth-Factor Holding and its Application to Bone Regeneration. *Small* **2023**, *19* (9), 2203464. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202203464>.
- (25) Yang, Z.; Zhao, T.; Gao, C.; Cao, F.; Li, H.; Liao, Z.; Fu, L.; Li, P.; Chen, W.; Sun, Z.; et al. 3D-Bioprinted Difunctional Scaffold for In Situ Cartilage Regeneration Based on Aptamer-Directed Cell Recruitment and Growth Factor-Enhanced Cell Chondrogenesis. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (20), 23369-23383. DOI: 10.1021/acsami.1c01844.
- (26) Freeman, F. E.; Pitacco, P.; van Dommelen, L. H. A.; Nulty, J.; Browe, D. C.; Shin, J.-Y.; Alsberg, E.; Kelly, D. J. 3D bioprinting spatiotemporally defined patterns of growth factors to tightly control tissue regeneration. *Science Advances* **2020**, *6* (33), eabb5093. DOI: doi:10.1126/sciadv.abb5093.
- (27) Poldervaart, M. T.; Gremmels, H.; van Deventer, K.; Fledderus, J. O.; Öner, F. C.; Verhaar, M. C.; Dhert, W. J. A.; Alblas, J. Prolonged presence of VEGF promotes vascularization in 3D bioprinted scaffolds with defined architecture. *Journal of Controlled Release* **2014**, *184*, 58-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.007>.
- (28) Choi, K. Y.; Ajiteru, O.; Hong, H.; Suh, Y. J.; Sultan, M. T.; Lee, H.; Lee, J. S.; Lee, Y. J.; Lee, O. J.; Kim, S. H.; et al. A digital light processing 3D-printed artificial skin model and full-thickness wound models using silk fibroin bioink. *Acta Biomaterialia* **2023**, *164*, 159-174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.04.034>.
- (29) Equine Platelet Lysate Gel: A Matrix for Mesenchymal Stem Cell Delivery. *Stem Cells and Development* **2022**, *31* (17-18), 569-578. DOI: 10.1089/scd.2022.0097.
- (30) Altunbek, M.; Afghah, S. F.; Fallah, A.; Acar, A. A.; Koc, B. Design and 3D Printing of Personalized Hybrid and Gradient Structures for Critical Size Bone Defects. *ACS Applied Bio Materials* **2023**, *6* (5), 1873-1885. DOI: 10.1021/acsabm.3c00107.
- (31) Gao, J.; Li, M.; Cheng, J.; Liu, X.; Liu, Z.; Liu, J.; Tang, P. 3D-Printed GelMA/PEGDA/F127DA Scaffolds for Bone Regeneration. *Journal of Functional Biomaterials* **2023**, *14* (2), 96.
- (32) Ravi, S.; Chokkakula, L. P. P.; Giri, P. S.; Korra, G.; Dey, S. R.; Rath, S. N. 3D Bioprintable Hypoxia-Mimicking PEG-Based Nano Bioink for Cartilage Tissue Engineering. *ACS Applied Materials &*



Interfaces **2023**, *15* (16), 19921-19936. DOI: 10.1021/acsami.3c00389.

- (33) Pitacco, P.; Sadowska, J. M.; O'Brien, F. J.; Kelly, D. J. 3D bioprinting of cartilaginous templates for large bone defect healing. *Acta Biomaterialia* **2023**, *156*, 61-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.07.037>.
- (34) Park, H. S.; Lee, J. S.; Kim, C.-B.; Lee, K.-H.; Hong, I.-S.; Jung, H.; Lee, H.; Lee, Y. J.; Ajiteru, O.; Sultan, M. T.; et al. Fluidic integrated 3D bioprinting system to sustain cell viability towards larynx fabrication. *Bioengineering & Translational Medicine* **2023**, *8* (2), e10423. DOI: <https://doi.org/10.1002/btm2.10423>.
- (35) De la Vega, L.; Abelseth, L.; Sharma, R.; Triviño-Paredes, J.; Restan, M.; Willerth, S. M. 3D Bioprinting Human-Induced Pluripotent Stem Cells and Drug-Releasing Microspheres to Produce Responsive Neural Tissues. *Advanced NanoBiomed Research* **2021**, *1* (8), 2000077. DOI: <https://doi.org/10.1002/anbr.202000077>.
- (36) Lee, H. J.; Kim, Y. B.; Ahn, S. H.; Lee, J.-S.; Jang, C. H.; Yoon, H.; Chun, W.; Kim, G. H. A New Approach for Fabricating Collagen/ECM-Based Bioinks Using Preosteoblasts and Human Adipose Stem Cells. *Advanced Healthcare Materials* **2015**, *4* (9), 1359-1368. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201500193>.
- (37) Duarte Campos, D. F.; Rohde, M.; Ross, M.; Anvari, P.; Blaeser, A.; Vogt, M.; Panfil, C.; Yam, G. H.-F.; Mehta, J. S.; Fischer, H.; et al. Corneal bioprinting utilizing collagen-based bioinks and primary human keratocytes. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2019**, *107* (9), 1945-1953. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36702>.
- (38) Muthusamy, S.; Kannan, S.; Lee, M.; Sanjairaj, V.; Lu, W. F.; Fuh, J. Y. H.; Sriram, G.; Cao, T. 3D bioprinting and microscale organization of vascularized tissue constructs using collagen-based bioink. *Biotechnology and Bioengineering* **2021**, *118* (8), 3150-3163. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.27838>.
- (39) Marques, C. F.; Diogo, G. S.; Pina, S.; Oliveira, J. M.; Silva, T. H.; Reis, R. L. Collagen-based bioinks for hard tissue engineering applications: a comprehensive review. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2019**, *30* (3), 32. DOI: 10.1007/s10856-019-6234-x.
- (40) Anil Kumar, S.; Alonzo, M.; Allen, S. C.; Abelseth, L.; Thakur, V.; Akimoto, J.; Ito, Y.; Willerth, S. M.; Suggs, L.; Chattopadhyay, M.; et al. A Visible Light-Cross-Linkable, Fibrin-Gelatin-Based Bioprinted Construct with Human Cardiomyocytes and Fibroblasts. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2019**, *5* (9), 4551-4563. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.9b00505.
- (41) Leucht, A.; Volz, A. C.; Rogal, J.; Borchers, K.; Kluger, P. J. Advanced gelatin-based vascularization bioinks for extrusion-based bioprinting of vascularized bone equivalents. *Scientific Reports* **2020**, *10* (1), 5330. DOI: 10.1038/s41598-020-62166-w.
- (42) He, H.; Li, D.; Lin, Z.; Peng, L.; Yang, J.; Wu, M.; Cheng, D.; Pan, H.; Ruan, C. Temperature-programmable and enzymatically solidifiable gelatin-based bioinks enable facile extrusion bioprinting. *Biofabrication* **2020**, *12* (4), 045003. DOI: 10.1088/1758-5090/ab9906.
- (43) Asim, S.; Tabish, T. A.; Liaqat, U.; Ozbolat, I. T.; Rizwan, M. Advances in Gelatin Bioinks to Optimize Bioprinted Cell Functions. *Advanced Healthcare Materials* **2023**, *12* (17), 2203148. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202203148>.
- (44) Li, J.; Chen, M.; Fan, X.; Zhou, H. Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects. *Journal of Translational Medicine* **2016**, *14* (1), 271. DOI: 10.1186/s12967-016-1028-0.
- (45) Gu, Z.; Fu, J.; Lin, H.; He, Y. Development of 3D bioprinting: From printing methods to biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2020**, *15* (5), 529-557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.11.003>.
- (46) Schwab, A.; Levato, R.; D' Este, M.; Piluso, S.; Eglin, D.; Malda, J. Printability and Shape Fidelity of Bioinks in 3D Bioprinting. *Chemical Reviews* **2020**, *120* (19), 11028-11055. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00084.
- (47) Persaud, A.; Maus, A.; Strait, L.; Zhu, D. 3D Bioprinting with Live Cells. *Engineered Regeneration* **2022**, *3* (3), 292-309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.07.002>.
- (48) Khoeini, R.; Nosrati, H.; Akbarzadeh, A.; Eftekhari, A.; Kavetskiy, T.; Khalilov, R.; Ahmadian, E.; Nasibova, A.; Datta, P.; Roshangar, L.; et al. Natural and Synthetic Bioinks for 3D Bioprinting. *Advanced NanoBiomed Research* **2021**, *1* (8), 2000097. DOI: <https://doi.org/10.1002/anbr.202000097>.

- (49) Lim, K. S.; Galarraga, J. H.; Cui, X.; Lindberg, G. C. J.; Burdick, J. A.; Woodfield, T. B. F. Fundamentals and Applications of Photo-Cross-Linking in Bioprinting. *Chemical Reviews* **2020**, *120* (19), 10662-10694. DOI: [10.1021/acs.chemrev.9b00812](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00812).
- (50) 3D printed skin tissue model. SE1950711A1.
- (51) DOUBLE NETWORK BIOINKS. US11186736B2.
- (52) THREE DIMENSIONAL BIOPRINTED TUMOR MODELS FOR DRUG TESTING. WO2018035138 A1.
- (53) ENGINEERED THREE-DIMENSIONAL SKIN TISSUES, ARRAYS THEREOF, AND METHODS OF MAKING THE SAME. EP3215603B1.
- (54) *We Are Focused on the Rapid Clinical and Commercial Development of New Medicines Based on Our Exceptional 3D Human Tissue Model Technology*. <https://organovo.com/pipeline/>.
- (55) Chen, M. S.; Zhang, Y.; Zhang, L. Fabrication and characterization of a 3D bioprinted nanoparticle-hydrogel hybrid device for biomimetic detoxification. *Nanoscale* **2017**, *9* (38), 14506-14511, 10.1039/C7NR05322C. DOI: [10.1039/C7NR05322C](https://doi.org/10.1039/C7NR05322C).
- (56) Wu, Z.; Li, Q.; Xie, S.; Shan, X.; Cai, Z. In vitro and in vivo biocompatibility evaluation of a 3D bioprinted gelatin-sodium alginate/rat Schwann-cell scaffold. *Materials Science and Engineering: C* **2020**, *109*, 110530. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110530>.
- (57) Co kun, S.; Akbulut, S. O.; Sar kaya, B.; Çakmak, S.; Gümü derelio lu, M. Formulation of chitosan and chitosan-nanoHAp bioinks and investigation of printability with optimized bioprinting parameters. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *222*, 1453-1464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.078>.
- (58) Dai, M.; Belaïdi, J.-P.; Fleury, G.; Garanger, E.; Rielland, M.; Schultze, X.; Lecommandoux, S. Elastin-like Polypeptide-Based Bioink: A Promising Alternative for 3D Bioprinting. *Biomacromolecules* **2021**, *22* (12), 4956-4966. DOI: [10.1021/acs.biomac.1c00861](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00861).
- (59) Firipis, K.; Footner, E.; Boyd-Moss, M.; Dekiwadia, C.; Nisbet, D.; Kapsa, R. M. I.; Pirogova, E.; Williams, R. J.; Quigley, A. Biodesigned bioinks for 3D printing via divalent crosslinking of self-assembled peptide-polysaccharide hybrids. *Materials Today Advances* **2022**, *14*, 100243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2022.100243>.
- (60) Kwak, H.; Shin, S.; Lee, H.; Hyun, J. Formation of a keratin layer with silk fibroin-polyethylene glycol composite hydrogel fabricated by digital light processing 3D printing. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2019**, *72*, 232-240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.12.023>.
- (61) Ceccarini, M. R.; Palazzi, V.; Salvati, R.; Chiesa, I.; De Maria, C.; Bonafoni, S.; Mezzanotte, P.; Codini, M.; Pacini, L.; Errante, F.; et al. Biomaterial Inks from Peptide-Functionalized Silk Fibers for 3D Printing of Futuristic Wound-Healing and Sensing Materials. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24* (2), 947.
- (62) Wenger, L.; Radtke, C. P.; Gerisch, E.; Kollmann, M.; Niemeyer, C. M.; Rabe, K. S.; Hubbuch, J. Systematic evaluation of agarose- and agar-based bioinks for extrusion-based bioprinting of enzymatically active hydrogels. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, *10*, Original Research. DOI: [10.3389/fbioe.2022.928878](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.928878).
- (63) López-Marcial, G. R.; Zeng, A. Y.; Osuna, C.; Dennis, J.; García, J. M.; O'Connell, G. D. Agarose-Based Hydrogels as Suitable Bioprinting Materials for Tissue Engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2018**, *4* (10), 3610-3616. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.8b00903](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00903).
- (64) Nadernezhad, A.; Caliskan, O. S.; Topuz, F.; Afghah, F.; Erman, B.; Koc, B. Nanocomposite Bioinks Based on Agarose and 2D Nanosilicates with Tunable Flow Properties and Bioactivity for 3D Bioprinting. *ACS Applied Bio Materials* **2019**, *2* (2), 796-806. DOI: [10.1021/acsabm.8b00665](https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00665).
- (65) Dravid, A.; McCaughey-Chapman, A.; Raos, B.; O'Carroll, S. J.; Connor, B.; Svirskis, D. Development of agarose-gelatin bioinks for extrusion-based bioprinting and cell encapsulation. *Biomedical Materials* **2022**, *17* (5), 055001. DOI: [10.1088/1748-605X/ac759f](https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac759f).
- (66) Xu, J.; Fang, H.; Su, Y.; Kang, Y.; Xu, D.; Cheng, Y. Y.; Nie, Y.; Wang, H.; Liu, T.; Song, K. A 3D bioprinted decellularized extracellular matrix/gelatin/quaternized chitosan scaffold assembling with poly(ionic liquid)s for skin tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *220*, 1253-1266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.08.149>.



- (67) Nam, S. Y.; Park, S.-H. ECM Based Bioink for Tissue Mimetic 3D Bioprinting. In *Biomimetic Medical Materials: From Nanotechnology to 3D Bioprinting*, Noh, I. Ed.; Springer Singapore, 2018; pp 335-353.
- (68) Kim, B. S.; Das, S.; Jang, J.; Cho, D.-W. Decellularized Extracellular Matrix-based Bioinks for Engineering Tissue- and Organ-specific Microenvironments. *Chemical Reviews* **2020**, *120* (19), 10608-10661. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00808.
- (69) Abaci, A.; Guvendiren, M. Designing Decellularized Extracellular Matrix-Based Bioinks for 3D Bioprinting. *Advanced Healthcare Materials* **2020**, *9* (24), 2000734. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202000734> (accessed 2023/10/13).
- (70) Mendes, B. B.; Gómez-Florit, M.; Hamilton, A. G.; Detamore, M. S.; Domingues, R. M. A.; Reis, R. L.; Gomes, M. E. Human platelet lysate-based nanocomposite bioink for bioprinting hierarchical fibrillar structures. *Biofabrication* **2020**, *12* (1), 015012. DOI: 10.1088/1758-5090/ab33e8.
- (71) Daikuara, L. Y.; Yue, Z.; Skropeta, D.; Wallace, G. G. In vitro characterisation of 3D printed platelet lysate-based bioink for potential application in skin tissue engineering. *Acta Biomaterialia* **2021**, *123*, 286-297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.01.021>.
- (72) Amler, A.-K.; Thomas, A.; Tüzüner, S.; Lam, T.; Geiger, M.-A.; Kreuder, A.-E.; Palmer, C.; Nahles, S.; Lauster, R.; Kloke, L. 3D bioprinting of tissue-specific osteoblasts and endothelial cells to model the human jawbone. *Scientific Reports* **2021**, *11* (1), 4876. DOI: 10.1038/s41598-021-84483-4.
- (73) Alginate-Based Bioinks for 3D Bioprinting and Fabrication of Anatomically Accurate Bone Grafts. *Tissue Engineering Part A* **2021**, *27* (17-18), 1168-1181. DOI: 10.1089/ten.tea.2020.0305.
- (74) Gorroñogoitia, I.; Urtaza, U.; Zubiarrain-Laserna, A.; Alonso-Varona, A.; Zaldua, A. M. A Study of the Printability of Alginate-Based Bioinks by 3D Bioprinting for Articular Cartilage Tissue Engineering. *Polymers* **2022**, *14* (2), 354.
- (75) Leonardo, M.; Prajatelista, E.; Judawisastra, H. Alginate-based bioink for organoid 3D bioprinting: A review. *Bioprinting* **2022**, *28*, e00246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2022.e00246>.
- (76) Hauptstein, J.; Böck, T.; Bartolf-Kopp, M.; Forster, L.; Stahlhut, P.; Nadernezhad, A.; Blahetek, G.; Zerneck-Madsen, A.; Detsch, R.; Jüngst, T.; et al. Hyaluronic Acid-Based Bioink Composition Enabling 3D Bioprinting and Improving Quality of Deposited Cartilaginous Extracellular Matrix. *Advanced Healthcare Materials* **2020**, *9* (15), 2000737. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202000737>.
- (77) Antich, C.; de Vicente, J.; Jiménez, G.; Chocarro, C.; Carrillo, E.; Montañez, E.; Gálvez-Martín, P.; Marchal, J. A. Bio-inspired hydrogel composed of hyaluronic acid and alginate as a potential bioink for 3D bioprinting of articular cartilage engineering constructs. *Acta Biomaterialia* **2020**, *106*, 114-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.046>.
- (78) Ying, G.; Jiang, N.; Yu, C.; Zhang, Y. S. Three-dimensional bioprinting of gelatin methacryloyl (GelMA). *Bio-Design and Manufacturing* **2018**, *1* (4), 215-224. DOI: 10.1007/s42242-018-0028-8.
- (79) Liu, W.; Heinrich, M. A.; Zhou, Y.; Akpek, A.; Hu, N.; Liu, X.; Guan, X.; Zhong, Z.; Jin, X.; Khademhosseini, A.; et al. Extrusion Bioprinting of Shear-Thinning Gelatin Methacryloyl Bioinks. *Advanced Healthcare Materials* **2017**, *6* (12), 1601451. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201601451>.
- (80) Kumar, H.; Sakthivel, K.; Mohamed, M. G. A.; Boras, E.; Shin, S. R.; Kim, K. Designing Gelatin Methacryloyl (GelMA)-Based Bioinks for Visible Light Stereolithographic 3D Biofabrication. *Macromolecular Bioscience* **2021**, *21* (1), 2000317. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202000317>.
- (81) Li, C.; Zheng, Z.; Jia, J.; Zhang, W.; Qin, L.; Zhang, W.; Lai, Y. Preparation and characterization of photocurable composite extracellular matrix-methacrylated hyaluronic acid bioink. *Journal of Materials Chemistry B* **2022**, *10* (22), 4242-4253, 10.1039/D2TB00548D. DOI: 10.1039/D2TB00548D.
- (82) Wang, D.; Guo, Y.; Zhu, J.; Liu, F.; Xue, Y.; Huang, Y.; Zhu, B.; Wu, D.; Pan, H.; Gong, T.; et al. Hyaluronic acid methacrylate/pancreatic extracellular matrix as a potential 3D printing bioink for constructing islet organoids. *Acta Biomaterialia* **2023**, *165*, 86-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.06.036>.
- (83) Bittner, S. M.; Guo, J. L.; Mikos, A. G. Spatiotemporal control of growth factors in three-dimensional printed scaffolds. *Bioprinting* **2018**, *12*, e00032. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2018.e00032>.
- (84) Ker, E. D. F.; Chu, B.; Phillippi, J. A.; Gharaibeh, B.; Huard, J.; Weiss, L. E.; Campbell, P. G. Engineering spatial control of multiple differentiation fates within a stem cell population. *Biomaterials* **2011**, *32*

- (13), 3413-3422. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.036>.
- (85) Fercana, G. R.; Yerneni, S.; Billaud, M.; Hill, J. C.; VanRyzin, P.; Richards, T. D.; Sicari, B. M.; Johnson, S. A.; Badylak, S. F.; Campbell, P. G.; et al. Perivascular extracellular matrix hydrogels mimic native matrix microarchitecture and promote angiogenesis via basic fibroblast growth factor. *Biomaterials* **2017**, *123*, 142-154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.037>.
- (86) Romanazzo, S.; Vedicherla, S.; Moran, C.; Kelly, D. J. Meniscus ECM-functionalised hydrogels containing infrapatellar fat pad-derived stem cells for bioprinting of regionally defined meniscal tissue. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* **2018**, *12* (3), e1826-e1835. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2602>.
- (87) Lu, L.; Wang, H.; Yang, M.; Wang, L.; Gan, K. Three-dimensional-printed MPBI@ β -TCP scaffold promotes bone regeneration and impedes osteosarcoma under near-infrared laser irradiation. *The FASEB Journal* **2023**, *37* (5), e22924. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202201991R>.
- (88) Del Amo, C.; Perez-Valle, A.; Perez-Garrastachu, M.; Jauregui, I.; Andollo, N.; Arluzea, J.; Guerrero, P.; de la Caba, K.; Andia, I. Plasma-Based Bioinks for Extrusion Bioprinting of Advanced Dressings. *Biomedicines* **2021**, *9* (8), 1023.
- (89) Miller, E. D.; Li, K.; Kanade, T.; Weiss, L. E.; Walker, L. M.; Campbell, P. G. Spatially directed guidance of stem cell population migration by immobilized patterns of growth factors. *Biomaterials* **2011**, *32* (11), 2775-2785. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.12.005>.
- (90) Jang, C. H.; Kim, W.; Moon, C.; Kim, G. Bioprinted Collagen-Based Cell-Laden Scaffold With Growth Factors for Tympanic Membrane Regeneration in Chronic Perforation Model. *IEEE Transactions on NanoBioscience* **2022**, *21* (3), 370-379. DOI: 10.1109/TNB.2021.3085599.
- (91) Cui, X.; Breitenkamp, K.; Lotz, M.; D'Lima, D. Synergistic action of fibroblast growth factor-2 and transforming growth factor-beta1 enhances bioprinted human neocartilage formation. *Biotechnology and Bioengineering* **2012**, *109* (9), 2357-2368. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.24488>.
- (92) Yang, R.; Xue, W.; Liao, H.; Wu, F.; Guo, H.; Zhang, W.; Wang, P.; Tan, X.; Xu, H.; Chi, B. Injectable polylysine and dextran hydrogels with robust antibacterial and ROS-scavenging activity for wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *223*, 950-960. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.065>.
- (93) Dey, M.; Kim, M. H.; Dogan, M.; Nagamine, M.; Kozhaya, L.; Celik, N.; Unutmaz, D.; Ozbolat, I. T. Chemotherapeutics and CAR-T Cell-Based Immunotherapeutics Screening on a 3D Bioprinted Vascularized Breast Tumor Model. *Advanced Functional Materials* **2022**, *32* (52), 2203966. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202203966>.
- (94) Majumder, N.; Mishra, A.; Ghosh, S. Effect of varying cell densities on the rheological properties of the bioink. *Bioprinting* **2022**, *28*, e00241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2022.e00241>.
- (95) Martorana, A.; Pitarresi, G.; Palumbo, F. S.; Barberi, G.; Fiorica, C.; Giammona, G. Correlating Rheological Properties of a Gellan Gum-Based Bioink: A Study of the Impact of Cell Density. *Polymers* **2022**, *14* (9), 1844.
- (96) Bercea, M. Rheology as a Tool for Fine-Tuning the Properties of Printable Bioinspired Gels. *Molecules* **2023**, *28* (6), 2766.
- (97) Pössl, A.; Hartzke, D.; Schmidts, T. M.; Runkel, F. E.; Schlupp, P. A targeted rheological bioink development guideline and its systematic correlation with printing behavior. *Biofabrication* **2021**, *13* (3), 035021. DOI: 10.1088/1758-5090/abde1e.
- (98) *Gel4Cell® Hydrogel Bioinks*. <https://www.amerigoscientific.com/gel4cell-and-polyinks-bioinks.html> (accessed 2023 16th October 2023).
- (99) *A PERSONALIZED BIOPRINTING PLATFORM, DESIGNED TO ACHIEVE YOUR GOALS*. <https://www.regenhu.com/#applications> (accessed 2023 16th October 2023).
- (100) *TissueFab® bioink* <https://www.sigmaaldrich.com/IN/en/product/aldrich/905429> (accessed 2023 16th October 2023).
- (101) *CELLINK Bioink*. <https://www.cellink.com/product/cellink-bioink/> (accessed 2023 16th October 2023).
- (102) *BioInk™ OsteoInk™*. <https://www.novaanalitik.com/pdf/regenhu6.pdf> (accessed 2023 16th



October 2023).

- (103) Pereira, F. D. A. S.; Parfenov, V.; Khesuani, Y. D.; Ovsianikov, A.; Mironov, V. Commercial 3D Bioprinters. In *3D Printing and Biofabrication*, Ovsianikov, A., Yoo, J., Mironov, V. Eds.; Springer International Publishing, 2018; pp 535-549.
- (104) *THE R-GEN 200 BIOPRINTER*. <https://www.regenhu.com/3dbioprinting-solutions/r-gen-200-3dbioprinter/> (accessed 2023 16th October 2023).
- (105) *BIOPIXLAR® 3D SINGLE-CELL BIOPRINTING*. <https://fluicell.com/products-fluicell/biopixlarplatform/> (accessed 2023 16th October 2023).
- (106) *Create 3D cell models with the RASTRUM™ Platform*. <https://inventia.life/> (accessed 2023 16th October 2023).
- (107) *Cellink*. <https://www.cellink.com/https://www.cellink.com/> (accessed 2023 16th October 2023).
- (108) *Merckmillipore*. <https://www.merckmillipore.com/IN/en?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F> (accessed 2023 16th October).
- (109) *Collplant*. <https://collplant.com/> (accessed 2023 16th October).
- (110) *Regenhu*. <https://www.regenhu.com/> (accessed 2023 16th October).
- (111) Xie, M.; Lian, L.; Mu, X.; Luo, Z.; Garciamendez-Mijares, C. E.; Zhang, Z.; López, A.; Manríquez, J.; Kuang, X.; Wu, J.; et al. Volumetric additive manufacturing of pristine silk-based (bio)inks. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 210. DOI: 10.1038/s41467-023-35807-7.
- (112) Kim, H.; Kang, B.; Cui, X.; Lee, S.-H.; Lee, K.; Cho, D.-W.; Hwang, W.; Woodfield, T. B. F.; Lim, K. S.; Jang, J. Light-Activated Decellularized Extracellular Matrix-Based Bioinks for Volumetric Tissue Analogs at the Centimeter Scale. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (32), 2011252. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202011252>.
- (113) Mirdamadi, E.; Tashman, J. W.; Shiwarski, D. J.; Palchesko, R. N.; Feinberg, A. W. FRESH 3D Bioprinting a Full-Size Model of the Human Heart. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2020**, *6* (11), 6453-6459. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01133.
- (114) Bioink for reproducible production of 3D tumor tissue scaffolds. WO2022260583A1.
- (115) KR102100506B1.
- (116) Chimene, D.; Miller, L.; Cross, L. M.; Jaiswal, M. K.; Singh, I.; Gaharwar, A. K. Nanoengineered Osteoinductive Bioink for 3D Bioprinting Bone Tissue. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (14), 15976-15988. DOI: 10.1021/acsam.9b19037.
- (117) Liu, X.; Hao, M.; Chen, Z.; Zhang, T.; Huang, J.; Dai, J.; Zhang, Z. 3D bioprinted neural tissue constructs for spinal cord injury repair. *Biomaterials* **2021**, *272*, 120771. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120771>.
- (118) Kim, S. H.; Hong, H.; Ajiteru, O.; Sultan, M. T.; Lee, Y. J.; Lee, J. S.; Lee, O. J.; Lee, H.; Park, H. S.; Choi, K. Y.; et al. 3D bioprinted silk fibroin hydrogels for tissue engineering. *Nature Protocols* **2021**, *16* (12), 5484-5532. DOI: 10.1038/s41596-021-00622-1.
- (119) Duraj-Thatte, A. M.; Manjula-Basavanna, A.; Rutledge, J.; Xia, J.; Hassan, S.; Sourlis, A.; Rubio, A. G.; Lesh, A.; Zenkl, M.; Kan, A.; et al. Programmable microbial ink for 3D printing of living materials produced from genetically engineered protein nanofibers. *Nature Communications* **2021**, *12* (1), 6600. DOI: 10.1038/s41467-021-26791-x.
- (120) Daly, A. C.; Davidson, M. D.; Burdick, J. A. 3D bioprinting of high cell-density heterogeneous tissue models through spheroid fusion within self-healing hydrogels. *Nature Communications* **2021**, *12* (1), 753. DOI: 10.1038/s41467-021-21029-2.
- (121) Wang, M.; Li, W.; Hao, J.; Gonzales, A.; Zhao, Z.; Flores, R. S.; Kuang, X.; Mu, X.; Ching, T.; Tang, G.; et al. Molecularly cleavable bioinks facilitate high-performance digital light processing-based bioprinting of functional volumetric soft tissues. *Nature Communications* **2022**, *13* (1), 3317. DOI: 10.1038/s41467-022-31002-2.
- (122) Xie, M.; Shi, Y.; Zhang, C.; Ge, M.; Zhang, J.; Chen, Z.; Fu, J.; Xie, Z.; He, Y. In situ 3D bioprinting with bioconcrete bioink. *Nature Communications* **2022**, *13* (1), 3597. DOI: 10.1038/s41467-022-30997-y.
- (123) Biranje, S. S.; Sun, J.; Cheng, L.; Cheng, Y.; Shi, Y.; Yu, S.; Jiao, H.; Zhang, M.; Lu, X.; Han, W.; et al. Development of Cellulose Nanofibril/Casein-Based 3D Composite Hemostasis Scaffold for Potential

Wound-Healing Application. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (3), 3792-3808. DOI: 10.1021/acsami.1c21039.

- (124) Skylar-Scott, M. A.; Huang, J. Y.; Lu, A.; Ng, A. H. M.; Duenki, T.; Liu, S.; Nam, L. L.; Damaraju, S.; Church, G. M.; Lewis, J. A. Orthogonally induced differentiation of stem cells for the programmatic patterning of vascularized organoids and bioprinted tissues. *Nature Biomedical Engineering* **2022**, *6* (4), 449-462. DOI: 10.1038/s41551-022-00856-8.
- (125) Hafeez, S.; Decarli, M. C.; Aldana, A.; Ebrahimi, M.; Ruitter, F. A. A.; Duimel, H.; van Blitterswijk, C.; Pitet, L. M.; Moroni, L.; Baker, M. B. In Situ Covalent Reinforcement of a Benzene-1,3,5-Tricarboxamide Supramolecular Polymer Enables Biomimetic, Tough, and Fibrous Hydrogels and Bioinks. *Advanced Materials* **2023**, *35* (35), 2301242. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202301242>.
- (126) Bioink and preparation method therefor. WO2018186611A2.
- (127) Three-dimensional (3D) printing inks made from natural extracellular matrix molecules. WO2018071639 A1.
- (128) Manufacture of cell spheroid using bioink. KR102156310B1.
- (129) Thermosensitive chitosan hydrogel composition and bioinks composition comprising the same. KR102100506B1.
- (130) Sericin-based bioink composition for 3D printing without photo-crosslinking agent. KR20200012723A.
- (131) Bioink compositions and methods of preparing and using the same. US11629329B2.
- (132) Biomaterial-based drug delivery patch, manufacturing method therefor, and use thereof. KR20230106369A.
- (133) Novel bioink and uses thereof for constructing tissues. WO2023062111 A1.
- (134) Preparation and Applications of 3D Bioprinting Bioinks for Repair of Bone Defects, Based on Cellulose Nanofibrils Hydrogels with Natural or Synthetic Calcium Phosphate Particles. US11648336B2.
- (135) Hospodiuk, M.; Dey, M.; Sosnoski, D.; Ozbolat, I. T. The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials. *Biotechnology Advances* **2017**, *35* (2), 217-239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.006>.
- (136) Malda, J.; Visser, J.; Melchels, F. P.; Jüngst, T.; Hennink, W. E.; Dhert, W. J. A.; Groll, J.; Huttmacher, D. W. 25th Anniversary Article: Engineering Hydrogels for Biofabrication. *Advanced Materials* **2013**, *25* (36), 5011-5028. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201302042>.
- (137) Li, H.; Zhou, H.; Xu, C.; Wei, Y.; Tang, X. 3D bioprinting and scaffold-free strategies for fabrication of multi-cellular tissues or organoids. *IJB* **2023**, *9* (6). DOI: 10.36922/ijb.0135.
- (138) Gungor-Ozkerim, P. S.; Inci, I.; Zhang, Y. S.; Khademhosseini, A.; Dokmeci, M. R. Bioinks for 3D bioprinting: an overview. *Biomaterials Science* **2018**, *6* (5), 915-946, 10.1039/C7BM00765E. DOI: 10.1039/C7BM00765E.
- (139) Vázquez-Aristizabal, P.; Perumal, G.; García-Astrain, C.; Liz-Marzán, L. M.; Izeta, A. Trends in Tissue Bioprinting, Cell-Laden Bioink Formulation, and Cell Tracking. *ACS Omega* **2022**, *7* (19), 16236-16243. DOI: 10.1021/acsomega.2c01398.



五、可编程材料

(一) 引言

可编程材料可以按照预先确定的顺序改变其形态、物理特性和/或化学功能，以响应外部刺激或周围环境的变化。¹材料的可编程性可以实现额外的、与时间相关的控制方法，因而在某些应用中非常有利（如药物递送）。²例如：通过对介孔二氧化硅颗粒进行编程，可以在不同pH条件下重新配置的聚合结构覆盖其孔，使其能够选择性地癌细胞中释放药物。³

适合生物医学应用的可编程材料包括天然聚合物、合成聚合物，⁴以及金属合金（主要是镍-钛）。这些材料的可编程性源自于它们能够对其环境中的微小变化作出反应，例如pH值、^{5,6}温度、⁷光、^{8,9}电场¹⁰或磁场、^{11,12}或特定的化学或生物信号。¹³

基于DNA的材料代表了一类特殊的可编程生物材料。其特殊性在于，通过沃森-克里克碱基配对，DNA能够实现精确的结构可调性。^{14,15}单链DNA的定向自组装可以产生不同的二维和三维结构，其形成和动态可以在分子水平上进行控制。¹⁶除了生成特定结构的能力外，DNA还可以被改造，以响应特定线索或化学环境。^{17,18}而且，DNA还可以通过使用CRISPR技术进行改造。¹⁹

可编程生物材料已在药物递送、植入物、传感器等多个领域中得到应用。在本章中，我们将首先回顾这一领域的期刊和专利出版物数量的趋势，然后确定可编程生物材料中使用的最主要物质，最后提供近期可编程生物材料研究的代表性示例。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

图1显示了2003—2023年期间每年涉及可编程生物材料的期刊和专利出版物数量。从下图中我们可看到，截至2023年8月，期刊发文数量呈现强劲增长趋势。2016—2022年期间专利申请频率相对较低，申请趋势平稳，这表明我们的学术研究成果尚

未完全转化为商业应用。

图2显示了单篇文章引用次数排名前15位的研究机构（这些机构来自期刊发文总数量排名前100位的机构）。从分析的结果我们可清楚地看出中国在这一领域的发文非常活跃。除了加州大学，单篇文章引用次数最多的前15所机构都来自于中国。中

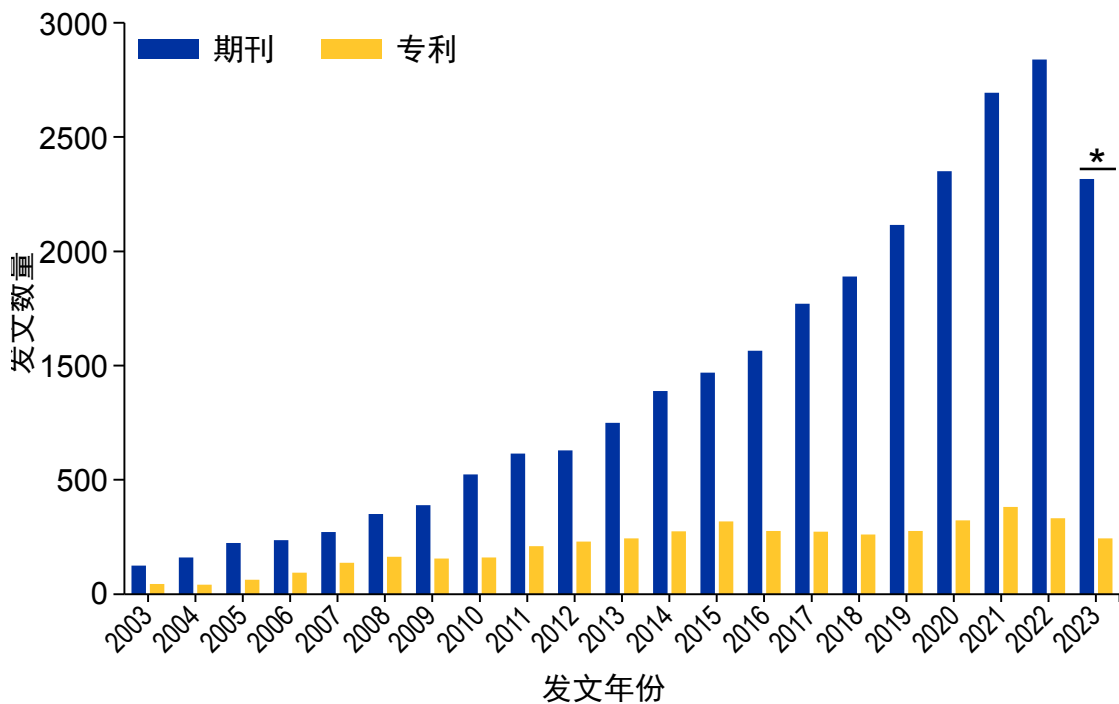


图1: 2003—2023年期间可编程生物材料领域每年的期刊发文和专利出版物数量（期刊：蓝条，专利：黄条）*2023年数据截至8月。

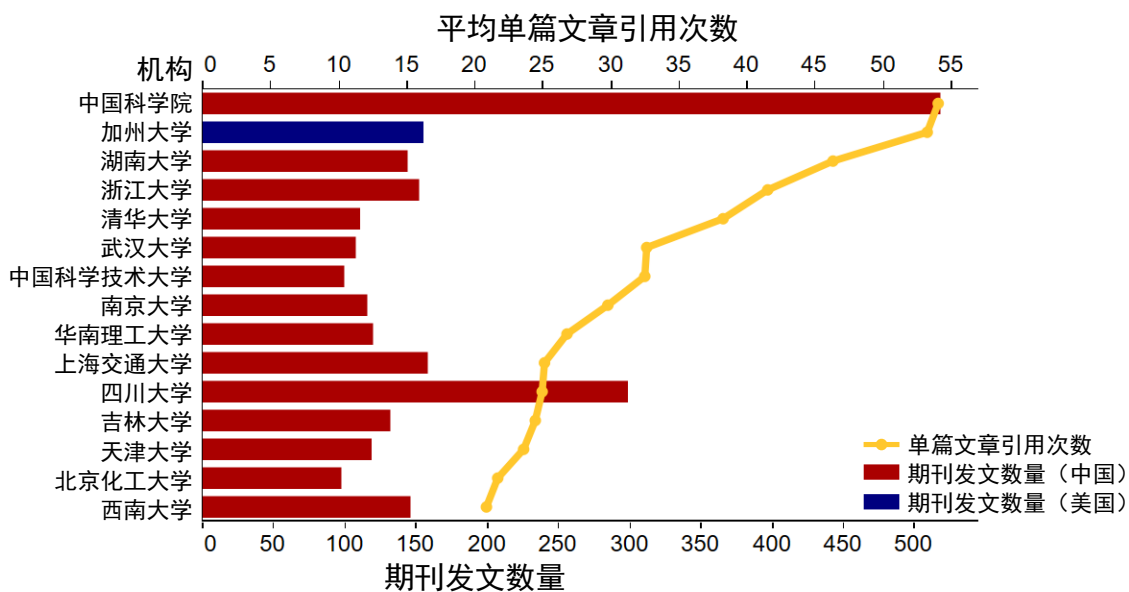


图2: 平均单篇文章引用次数排名前15位的研究机构（黄线）。2003—2023年期间的总发文数量以条形显示；条形的颜色代表不同国家/地区。



国科学院在可编程生物材料方面的单篇文章引用次数和总发文数量均为最高。

图3显示了与可编程生物材料相关专利数量排名靠前的专利权人。总体来看，在商业实体方面，美国的专利活动最多，其中波士顿科学公司领先。而非商业实体的专利活动在中国最为活跃。

此外，如图4A所示，随着时间的推移，中国和韩国的专利活动显著增加，过去10年间，中国实体

申请的专利族数量大约增加了4倍。

图4B对专利族的分析表明，受理申请专利最多的国家/地区专利局是美国、中国、欧洲专利局、日本、加拿大和韩国。对于中国、日本和韩国的申请人而言，通过本国国家专利局提交初始申请更受青睐，而美国、以色列和英国的申请人通过WIPO/PCT提交初始申请则更为常见。

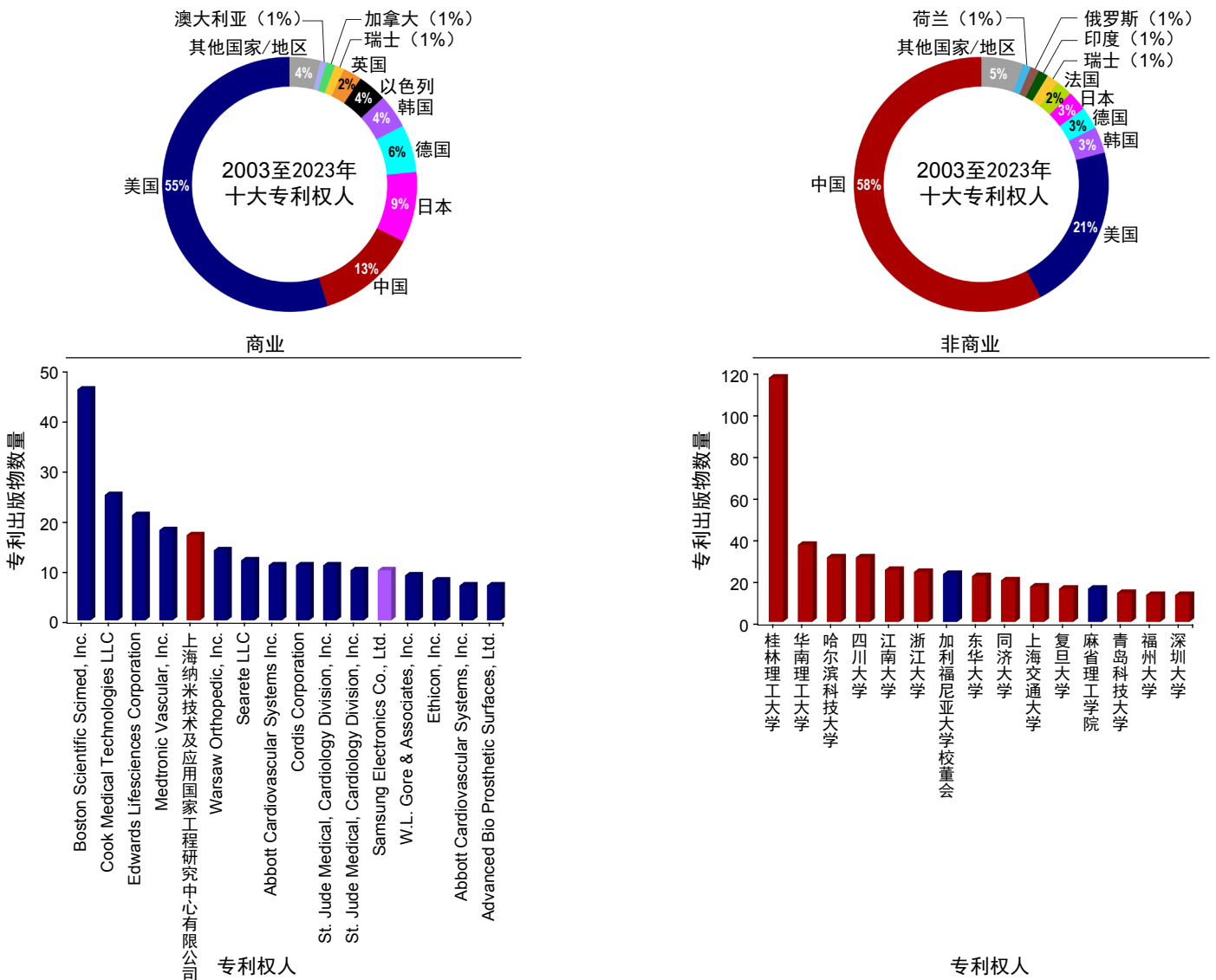


图3: 上图: 2003—2023年期间公布的专利数量排名前10的国家/地区。下图: 同期可编程生物材料领域排名前15位的专利权人。领先的专利权人分为两类，商业专利权人和非商业专利权人。条形图按国家/地区进行颜色编码，以匹配环形图表中的颜色方案。

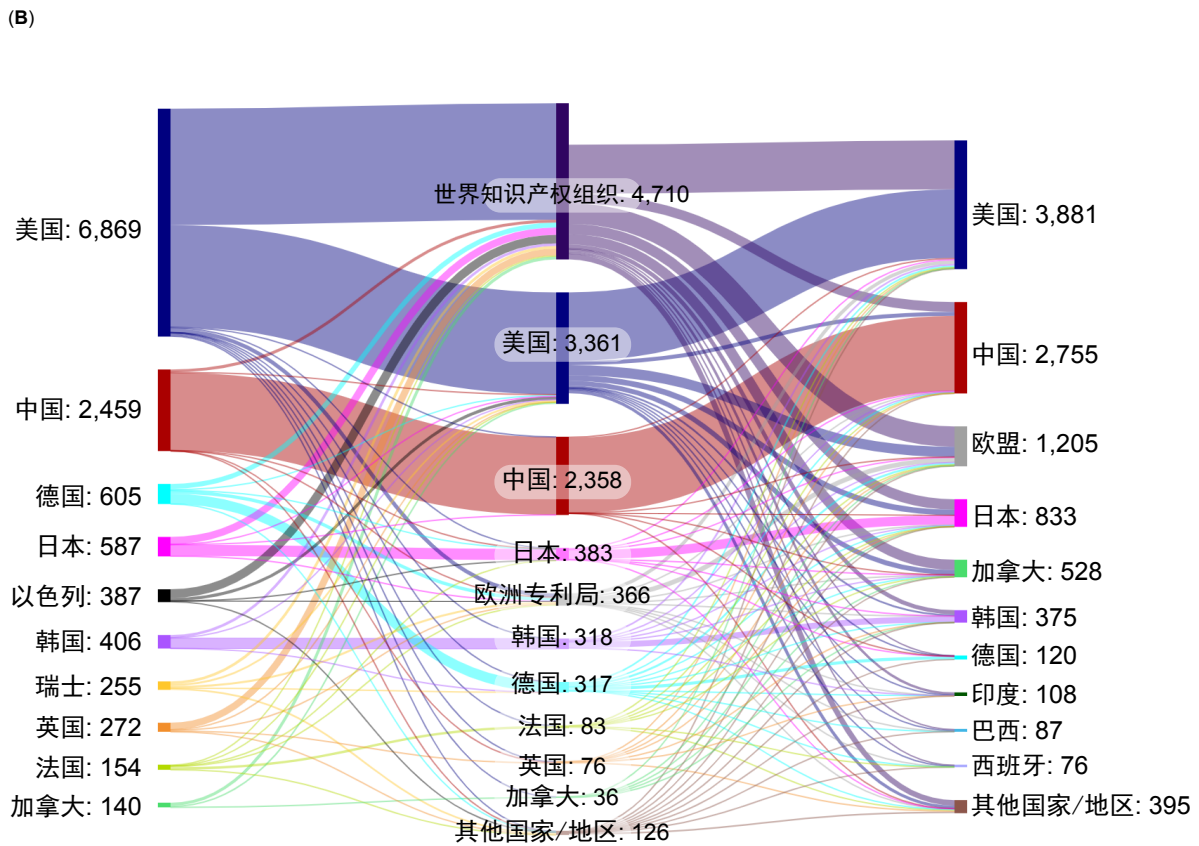
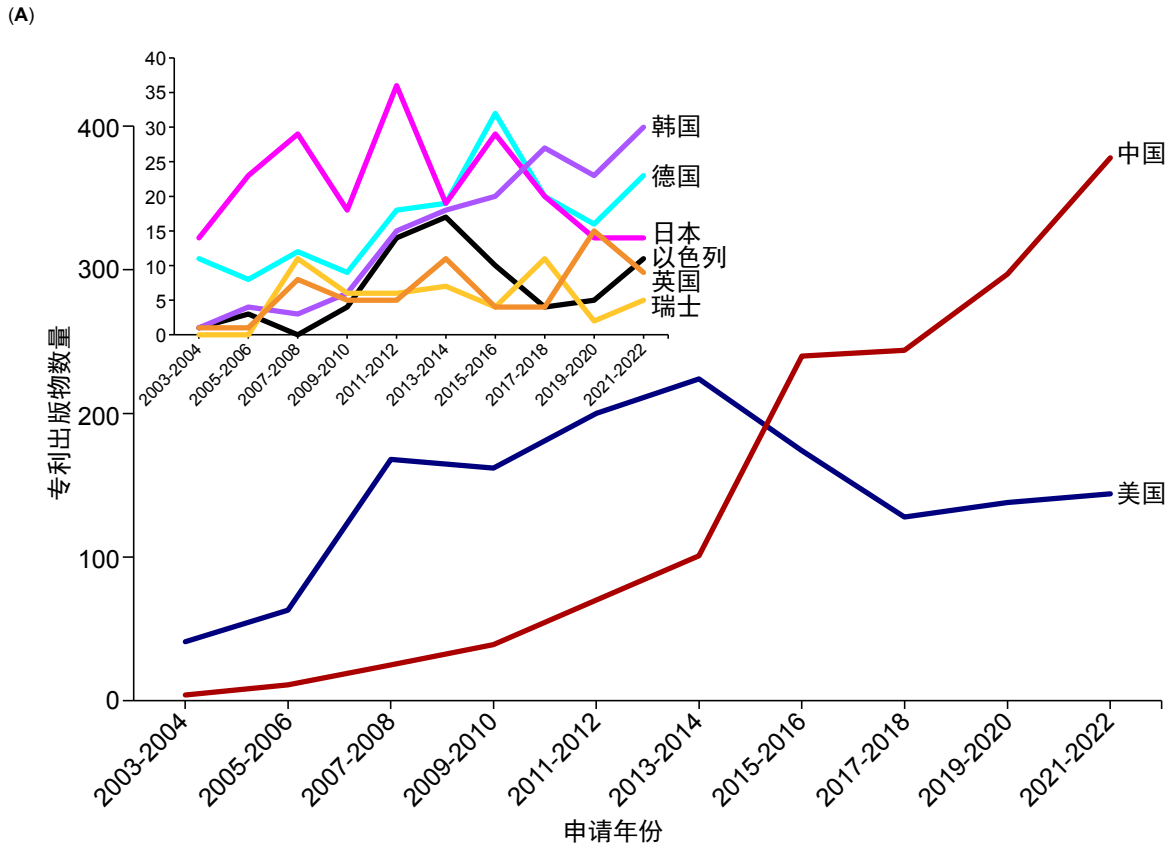


图4: (A) 2003—2022年期间, 最多产国家/地区中排名前8的年度专利族申请数量。(B)桑基图展示了专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。



(三) 关键材料和应用

可编程材料针对特定刺激产生的反应可分为几种形式。在一些材料中,相关刺激可能引起材料内非共价相互作用的变化,从而导致可逆的物理变化,如材料的溶胀或消溶胀、不可逆的化学降解亦或执行某些功能所需的其他结构变化。以药物递送聚合物囊泡为例,对刺激的响应可导致完全分解。²⁰这些响应通常由温度变化(可通过直接加热或间接通过光热或磁滞效应诱导)、pH或其他导致质子化或去质子化的溶剂条件变化,或通过更特定的化学相互作用引起,例如,与葡萄糖或酶的相互作用。

另一类可编程材料是形状记忆物质。²¹形状记忆是有机材料和合金可能表现出的一种特性,可能是单向的(即材料只有一种临时形式,受到刺激时形状变回其永久形式后不可逆)、双向的(形状变化至少部分可逆)或多向的(材料有两种以上的临时形式)。^{22,23}形状记忆材料可用于制造人工肌肉、微型机械,以及在体内重新配置的植入物和医疗器械。²⁴

这些基本的可编程功能随之可用来构建具有更复杂行为的结构和器械。例如,由双层膜组成的执行器,其中一层的溶胀程度多于另一层,²导致可编程的弯曲或其他基于形状的编程。²这方面的另一个示例是使用激光对温度响应型聚合物进行局部加热,以制作无线微执行器。²⁵

此外,在水凝胶中,刚性和柔性可编程材料的组合可以诱导折叠和其他行为。²⁶含有刺激响应聚合物的“智能”水凝胶构成了一个大类的可编程生物材料,这类材料仍将是生物医学应用的热门研究领域。^{27,28,29}

在更高的复杂性层面上,纳米机器人可以整合可编程材料来制造复杂的活性结构³⁰和仿生材料。^{31,32}可编程材料还用于4D打印技术,这是一种涉及3D打印可编程材料的新兴技术,对可编程材料进行物理重构,或执行驱动、仿生功能或其他刺激触

发的动作。³³⁻³⁵

图5中的气泡图和热图显示了可编程生物材料出版物中最常提及的物质。这些物质被划分为聚合物(天然和合成)、无机和有机小分子、金属和非金属元素、矿物质、配位化合物及合金。需要注意的是,并非所有这些材料本质上都是可编程的。通常,在这些出版物中提到的不可编程材料与可编程材料组合使用,以实现其他补充功能。

聚乙二醇、聚乳酸和聚己内酯是合成聚合物中最主要的物质。聚乙二醇之所以常见,是因为它具有良好的生物相容性,并且可以在可编程生物材料中以多种不同方式使用。其中包括用于制造对pH^{36,37}(包括连接形成席夫碱键的侧基)、³⁸光、³⁹葡萄糖和其他化学环境⁴⁰响应的共聚物,以及作为可编程水凝胶的基础。⁴¹

聚乳酸和聚己内酯具有相似的多功能性,以及明确的生物相容性和生物可降解性。聚乳酸⁴²已用于制造对温度、⁴³电场⁴⁴响应的材料,并通过嵌入 Fe_3O_4 颗粒,作为磁响应材料的基质。⁴⁵特别是聚己内酯,其可与聚乙二醇共聚,形成用于生物医学应用的热敏材料。⁴⁶

在CAS数据集中也很突出的一种重要材料是聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)²⁷,这是一种广泛使用的温度响应聚合物。PNIPAM的关键特性是其与水的临界溶解温度(LCST)较低,约为 32°C ,这意味着在此温度以下,PNIPAM-水系统是稳定的单相。而高于该温度,PNIPAM和水之间的氢键结合变得不稳定,导致相分离。这一特性使得PNIPAM最近被广泛应用,特别是在水凝胶中。⁴⁷⁻⁵⁰

几种直接和间接热源可用于触发PNIPAM水凝胶的变化,包括焦耳加热、⁵¹光热效应⁵²和磁滞,⁵³以及光异构化⁵⁴和光电离。⁵⁵通过这些方法,PNIPAM智能水凝胶可对光、温度、磁场以及电场作出响应。此外,与更亲水或疏水的聚合物共聚,可用于调节PNIPAM基水凝胶的低临界相变温度(LCST)和物

理变化程度。⁵⁶

在可编程材料相关文献中出现的主要天然聚合物包括DNA、壳聚糖和纤维素。DNA是一个独特的例子，其具有精确定义的结构和多种类型的可编程性。首先，通过编程碱基对序列，DNA可以用来制造复杂的纳米级结构。这种可编程性已经在多种实施策略中实现，并引起了研究人员的浓厚兴趣，包括无支架DNA自组装⁵⁷⁻⁵⁹和DNA折纸技术。⁶⁰⁻⁶²在这项技术中，一个长的单链DNA（支架）折叠为由许多短的单链DNA序列（钉）确定的预先设计的结构。DNA折纸术的可能应用包括受控药物递送、^{63,64}生物传感⁶⁵和仿生。⁶⁶

基于DNA的材料也可能具有类似于上述合成聚合物的刺激-响应可编程性。研究已经发现有多种导致DNA分子中可预测的物理或化学重构的机制。有些是物理机制，涉及DNA纳米结构的二级或三级结构的变化，体现为G-四链体形成（由pH或金属离子触发）、^{67,68}I-开关形成（由pH触发），⁶⁹或双链体形成⁷⁰（这种情况下是因为汞和谷胱甘肽的存在而触发）。第二个是化学机制，如DNA酶或限制性内切酶^{71,72}切割DNA链，或聚合酶介导的DNA扩增。⁷³此外，利用立足点介导的链置换和立足点交换，分子编程可以与可重构DNA纳米结构的动力学相结合。⁷⁴

壳聚糖是第二种最常提到的天然聚合物，由于其氨基和亚胺基，它对pH具有天然的敏感性，在低pH值时会质子化。⁷⁵通过将壳聚糖与热响应聚合物结合（例如通过与PNIPAM接枝），⁷⁶可使得壳聚糖具有热可编程性。⁷⁷

纤维素因其丰富的生物衍生材料和广泛的特性及功能也引人关注。⁷⁸纤维素可作为刺激响应型可编程材料，通过水来破坏纤维素结构中的氢键脱水

葡萄糖单元，⁷⁹或通过化学改性实现其他类型的刺激响应。⁸⁰纤维素水凝胶还可与其他响应型聚合物（例如PNIPAM）结合，⁸¹以制造对多种刺激作出响应的材料。⁸²纳米级纤维素材料（例如纳米晶体和纳米纤维）具有多功能性、力学性能以及用作更复杂结构的构建模块的潜力，因此，人们对其的研究兴趣也有所增加。⁸³⁻⁸⁶

纤维素还被用于制作仿生执行器和其他受植物行为激发的结构。^{87,88}一个值得注意的示例是Gladman等人关于3D打印的含纤维素纤维的丙烯酸酯基水凝胶的研究。³²这些纤维在暴露于水时的各向异性溶胀导致水凝胶呈现由它们在凝胶中的放置所决定的复杂三维形状。

在有机小分子中，最突出的材料是阿霉素，这可能是因为它在可编程药物递送材料中被用作代表性的化疗药物。^{89,90}N-异丙基丙烯酰胺主要用作合成温度响应型均聚物和共聚物的单体，以控制药物的释放。^{91,92}

除了有机材料之外，一种值得注意的可编程材料是具有形状记忆特性的镍钛合金（镍钛诺），其形状记忆特性由温度驱动的固态奥氏体-马氏体相变触发。镍钛诺同时具备形状记忆特性、生物相容性^{93,94}和超弹性⁹⁵特性，因此，在生物医学应用领域广为人知。

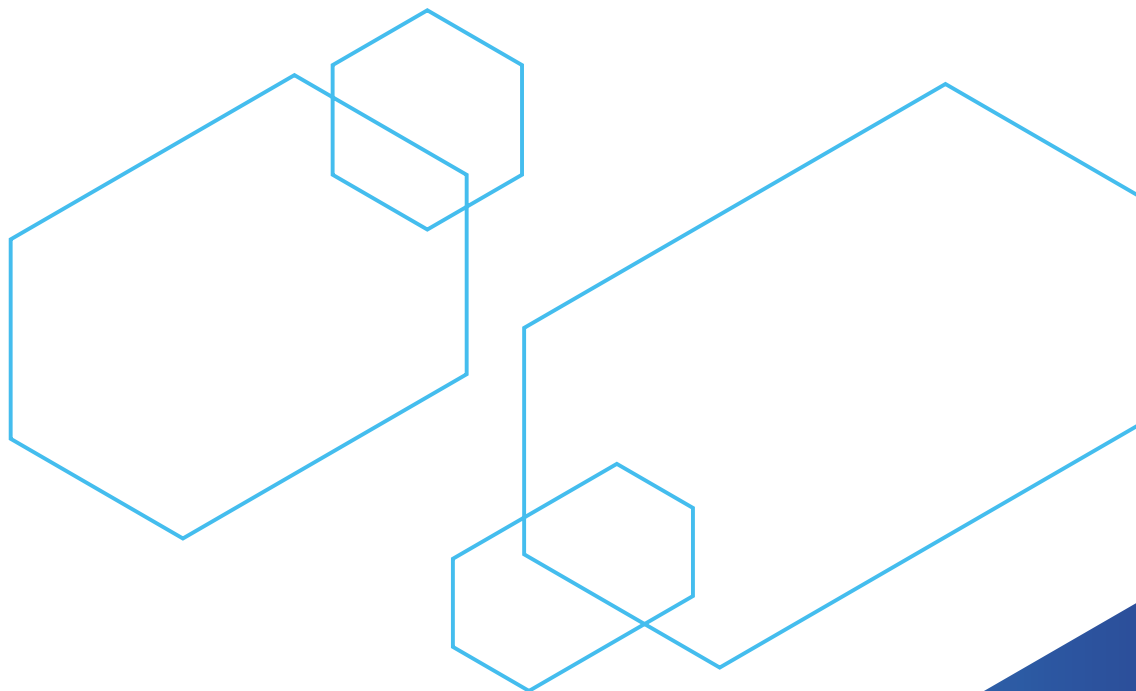


二氧化硅是可编程材料中使用最广泛的无机物质，尤其侧重于使用介孔二氧化硅进行药物递送。⁹⁶ 研究证明，通过化学功能化，⁹⁷介孔二氧化硅可响应pH值变化、^{98,99}超声¹⁰⁰和其他类型的刺激来释放药物。¹⁰¹在纯金属类材料中，金和银最为突出。这些材料的使用是为了利用其电气特性，或将它们作为编程策略的一部分，用作光热剂。^{102,103}银还具有赋予材料抗微生物特性的附加益处。¹⁰⁴

图6显示了期刊和专利文献中几个材料术语的

使用频率（以2013—2018年的平均使用频率进行归一化）。该图选择了归一化频率增加较多的材料（将其确定为新兴材料）。

在这些材料中，有两种材料尤为突出。由于木质素的天然丰富性、生物可降解性，以及通过化学改性赋予的广泛刺激响应（pH、光、温度、电场、离子）能力，对其研究的活动日益增多。¹⁰⁵⁻¹⁰⁸金属有机框架（MOFs）具有精细控制的孔隙结构和刺激响应的双重优势，使其成为多功能的药物递送材料。¹⁰⁹



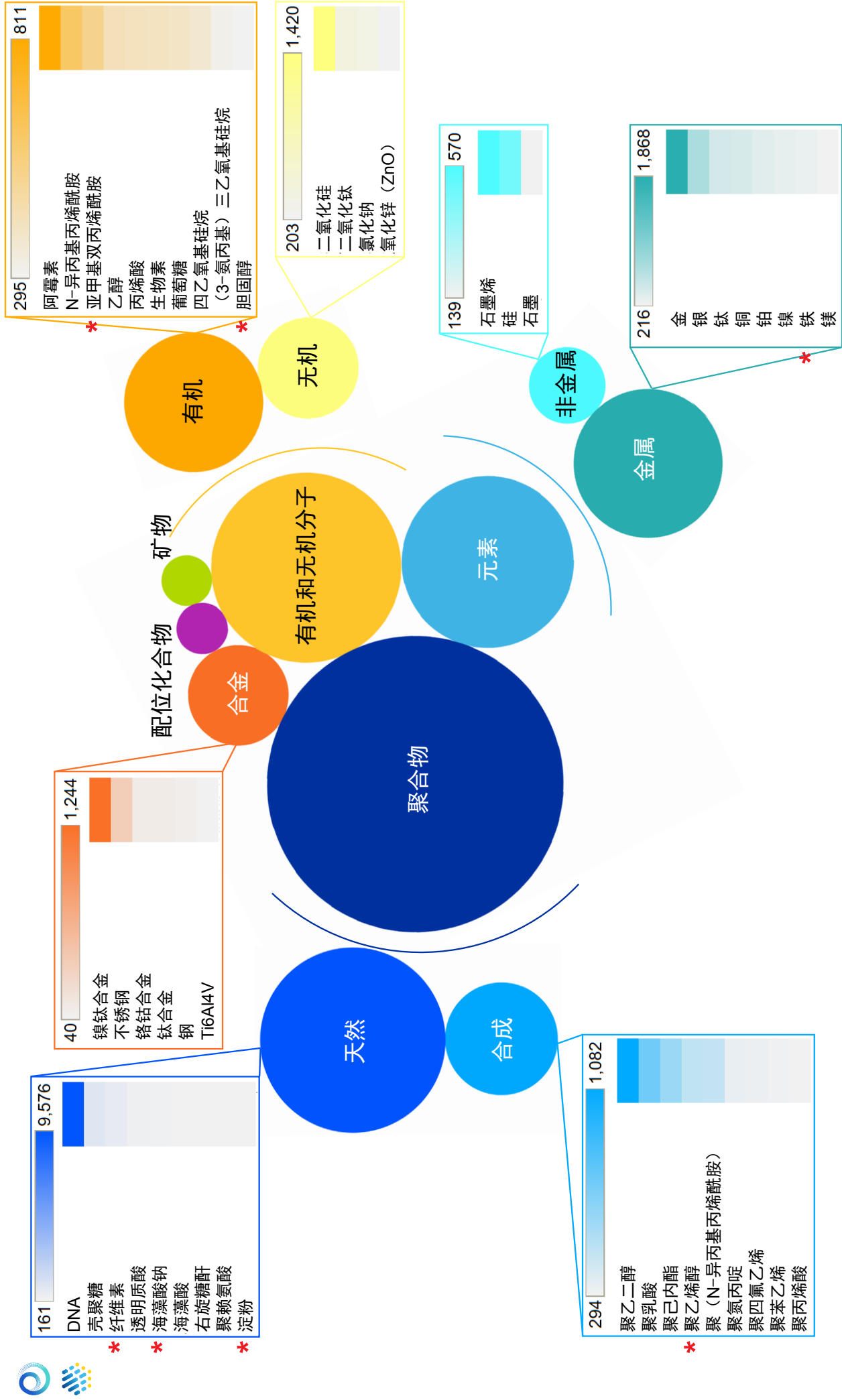


图5: 2003—2023年期间可编程生物材料中使用的物质在(期刊和专利)发文数量方面的分布气泡和热图。期刊和专利出版物中应用增长速度相对较快的材料以星号标注。

可编程金属有机框架领域近期的研究工作包括使用寡核苷酸对其进行功能化,¹¹⁰以及将MOFs与温度响应水凝胶结合,用于多种药物递送。¹¹¹聚多巴胺也因其同时具有光热和pH响应特性以及高药物装载能力而被使用。¹¹²⁻¹¹⁴

图7热图展示了可编程材料在生物医学应用中最突出的应用(第二行)与这些应用中使用的物质(左栏)之间的关系。从绿色到红色的色标反映了每种物质在每个应用中被提及的相对频率。因为DNA不是单一的化学物质,所以在此图中单独处理。对于DNA,绿色到红色的色标代表基于DNA的材料在最顶行7个应用中的使用分布。

首先,我们讨论非DNA材料,该材料有许多值

得注意的应用和应用-物质配对。第一,我们注意到,药物递送是可编程材料最常见的生物医学应用,因为,可编程材料具有定位药物递送和在某些情况下穿透组织的潜力。¹¹⁵⁻¹¹⁷在这一类别中,二氧化硅、聚乙二醇和壳聚糖是常提及的材料。(注意:脂质是另一种广泛使用的药物递送平台,其中一些类型在临床上用于抗癌药物递送。¹¹⁸)对于二氧化硅,这反映的是上面所述的功能化介孔二氧化硅的使用,而聚乙二醇和壳聚糖经常用于刺激响应药物递送水凝胶^{119,120}以及复合材料或共聚物中。¹²¹

在可植入器械中,通常使用金属材料(包括镍钛诺、不锈钢和钛),因为这些材料的机械强度较大,且镍钛诺还具有形状记忆特性。聚乳酸和聚己

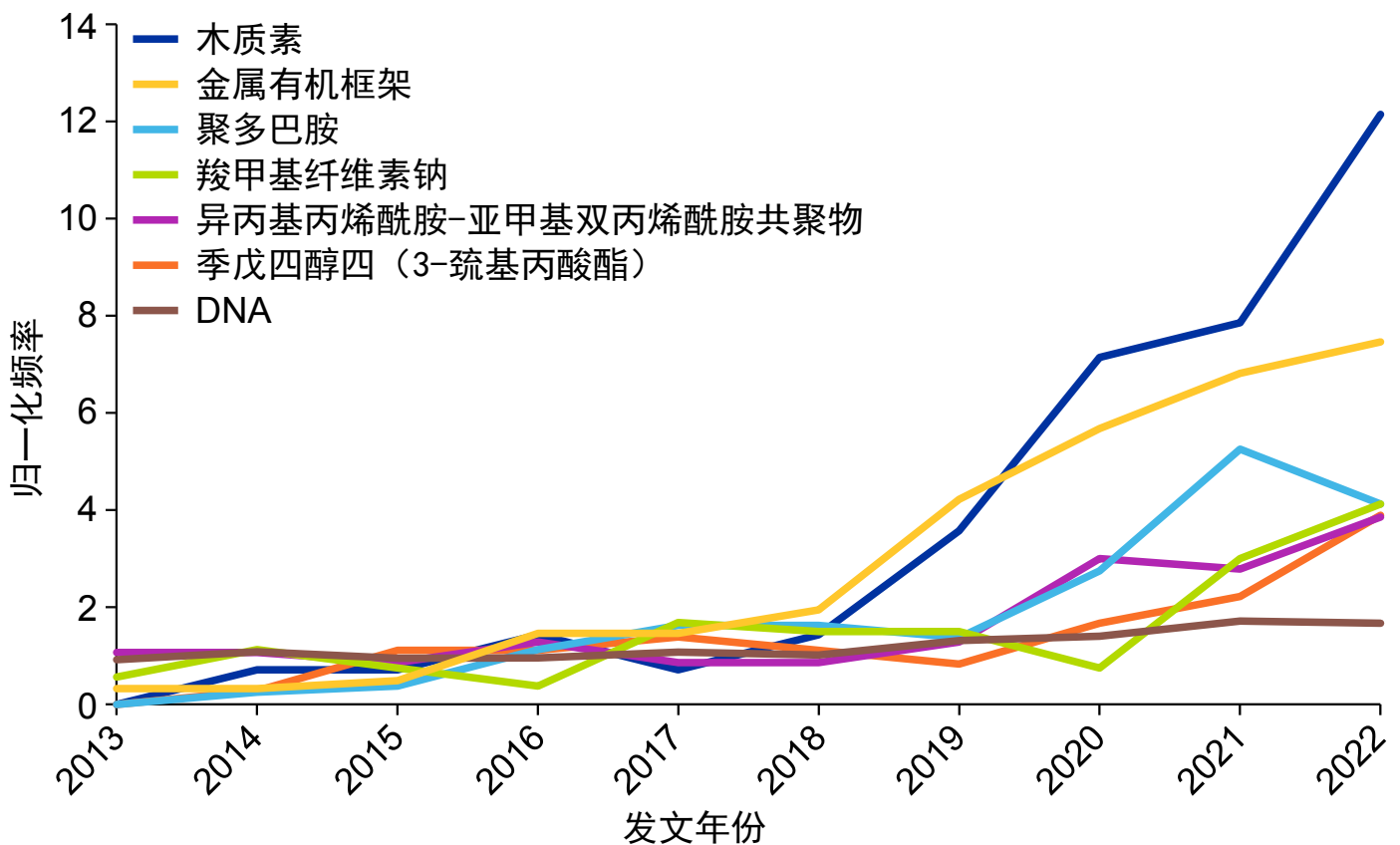


图6: 2013—2022年期刊和专利出版物中代表性材料的归一化频率。

内酯也经常用于这一领域。虽然它们的机械强度不如金属，但它们具有生物可吸收性。⁴⁴这两种材料都可以通过形状记忆^{122,123}或结合其他材料（例如磁性颗粒）进行改造，以在植入后远程控制器械。^{45,124}

传感器大量使用导电材料，包括金、银、铜和石墨烯。金纳米颗粒也用作传感器应用中的支架。^{125,126}

根据图7中的数据，DNA最常用于药物递送和传感器，这主要归因于DNA材料的高度精确结构特征和可编程性。^{63,65,127}

DNA在可编程生物材料中的应用随着时间的演变情况如图8所示。在这里，我们再次看到在药物递送和传感器/诊断方面的应用较为突出，其中传感器/诊断应用自2018年以来迅速增加。

值得注意的示例包括Ravan等人开发的DNA纳米机器人。这种机器人可以同时检测癌症生物标志物miR21和miR125b。¹²⁸纳米机器人通过立足点介导的链置换和逻辑门操作进行编程，其中以DNA线索作为刺激。Ke等人基于包含多个域的单链DNA构建了一系列DNA水凝胶，并研究了货物释放曲

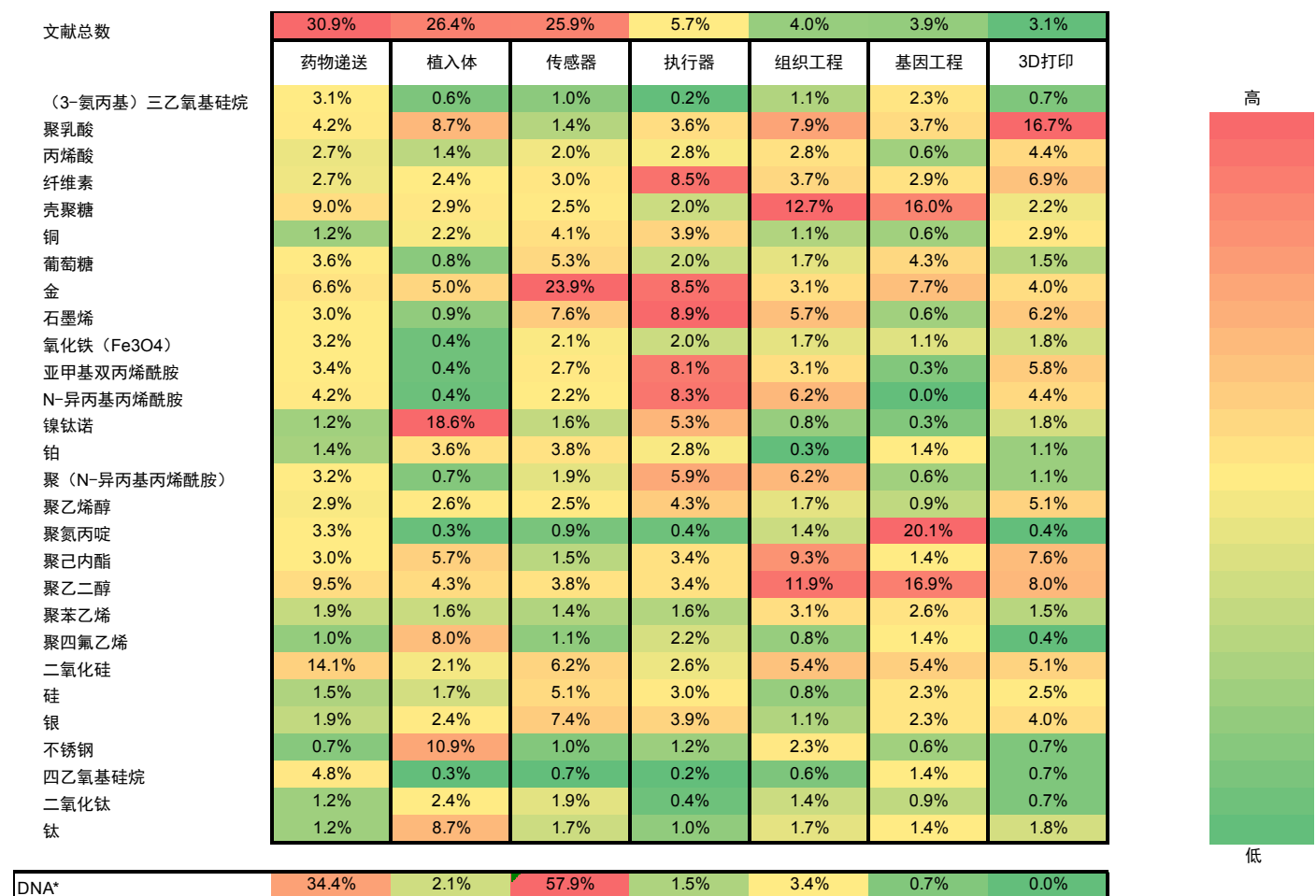


图7: 可编程材料中最常用的物质 (左列) 与最常见的材料应用间 (第二行) 的关系热图。每种物质的相对频率已在每个应用类别中进行了计算。在此图中，DNA被单独处理，因为它不是一种单一的化学物质 (更多细节见正文)。



线。¹²⁹这种水凝胶能够通过修改DNA域的序列和长度来控制机械性能、热稳定性和货物装载能力。

DNA纳米载体在药物递送方面的主要优势在于，它们根据药物或治疗分子的性质，提供了多种药物包封策略。例如，像金属配合物¹³⁰和葱环类¹³¹这样的小分子药物可以通过嵌入DNA双链来携带。而如短干扰RNA (siRNA) 或CpG基序这样的核酸序列则可作为一部分短链合成，或与部分参与形成DNA纳米结构的互补链杂交。^{132,133}对于大生物分子货物和纳米颗粒，可使用互补链将货物连接到短链的延

伸部分，或进行共价连接。¹³⁴

Chu等人报告了一种DNA纳米载体，能够在耐药癌细胞中实现多柔比星（一种化疗药物）和两种反义核苷酸的靶向共递送。¹³⁵这种纳米载体能够穿透海拉/阿霉素细胞，避免溶酶体降解。纳米载体的靶向性源于MUC1适体的附着，因为MUC1蛋白通常在多种肿瘤中过表达。两条反义链通过二硫键连接到折纸上，二硫键被癌细胞内高水平的内源性谷胱甘肽切割。在这里，谷胱甘肽作为刺激物，导致靶细胞内反义链的释放。

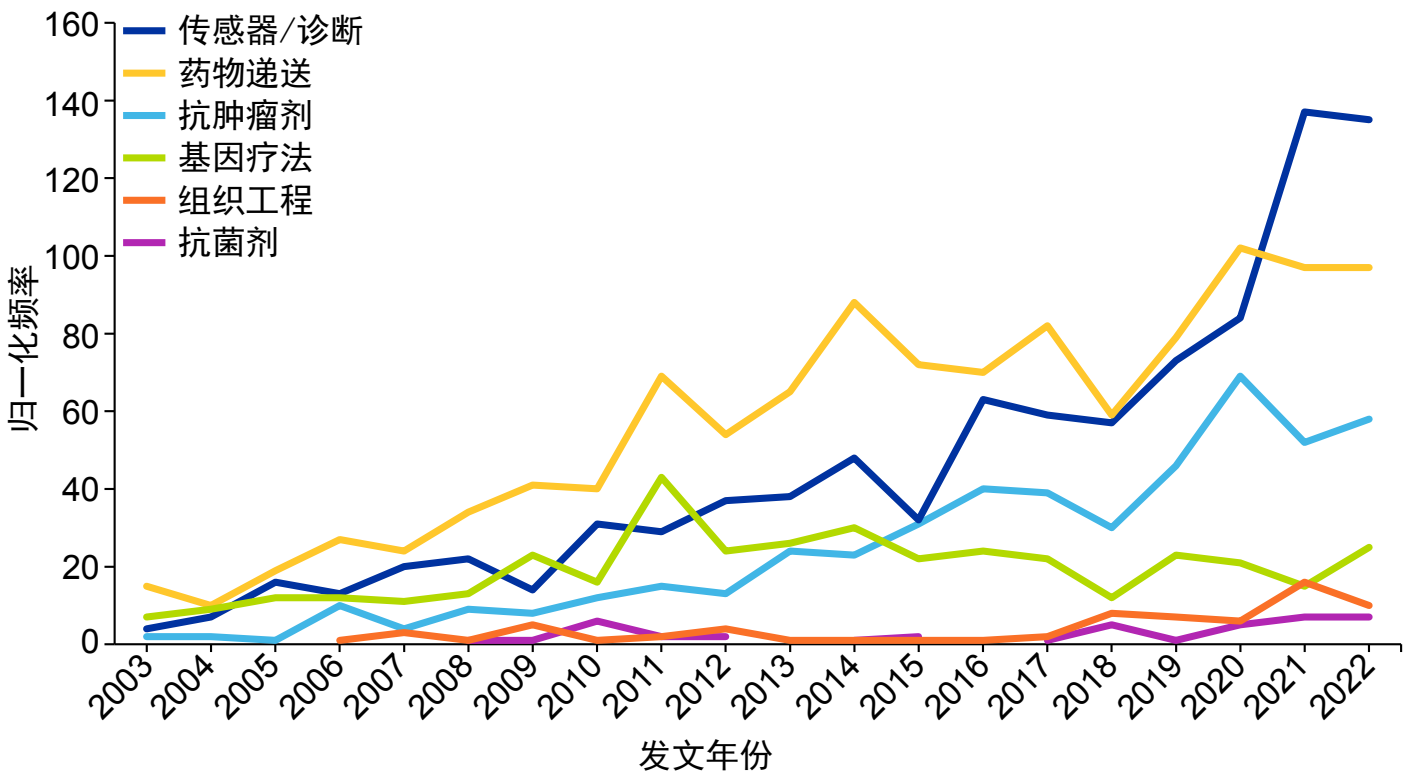


图8: 2003—2022年间涉及DNA的精选主要概念的 (专利+期刊) 总体发文数量趋势。

(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是2020—2023年间发表的一系列研究文章,代表了可编程生物材料领域的新兴趋势。这些参考文献提供了我们在第三部分所分析文献中突出的材料和应用的示例。这些示例的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。

如前所述,基于DNA的结构因其通过核苷酸碱基配对的可编程性而受到研究人员高度的关注。但是,这些结构可能会因为环境变化而变得不稳定。¹³⁶在Macfarlane等人的一项研究中,使用由聚(二甲基氨基乙基丙烯酸酯-亚甲基双丙烯酰胺) [P(DMAEA-MBAAm)]组成的聚电解质水凝胶来稳定了DNA接枝的纳米颗粒,它通过水凝胶中带正电荷的DMAEA和DNA主链上的糖磷酸基团之间形成静电键。¹³⁷结果显示,这种嵌入DNA晶体的水凝胶在水合、干燥和压缩条件下经历五个周期仍保持其结晶度。这项研究提供了通过与聚电解质水凝胶结合来强化DNA可编程材料的示例。

前几节中提及到生物传感器是可编程DNA材料的一个突出应用。这方面的一个示例是使用四面体DNA结构¹³⁸与CuS和 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdS}$ 复合颗粒结合,以检测癌症生物标志物miRNA-196a。完全组装的结构由于CuS的光子捕获而具有微弱的光电流响应。存在标靶时, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{CdS}$ 颗粒通过立足点介导的链置换与四面体DNA和CuS分离。经额外的磁分离之后,可以通过光电流测量检测到这些粒子。在这项研究中,可编程性在形成四面体DNA时非常重要,与更常用的发夹DNA方法相比,它具有更好的灵敏度、无酶使用,以及更好的抗降解性。¹³⁹

在复杂医学状况下(如炎症)的骨缺损修复极具挑战性。¹⁴⁰最近,有研究将一种由嵌入聚(偏二氟乙烯-三氟乙烯)的 $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{BaTiO}_3$ 核壳纳米颗粒组成的磁电膜用于骨再生。¹⁴¹这种膜通过其高效磁

电转换触发成骨,其原理是核壳 $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{BaTiO}_3$ 在外部磁场中诱导电荷密度增加,随后聚合物发生 β 相变,从而增加膜表面电势。这种表面电势的增加进一步激活了骨再生,即使在并存疾病的情况下也能达到这个效果。这项体内研究提供了一种在药物治疗阻碍骨生成或存在炎症状况时重新激活颅骨再生的方法。

可训练的刺激-响应材料是一类特殊的可编程材料,可在反复循环的应变、温度或其他条件下发生变化。^{142,143}这类材料的一个示例是双网络水凝胶,其物理性质可在热循环过程中根据其设计发生变化。在最近的一项研究中,研究者构建了两种水凝胶,一种由聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)/琼脂糖组成,另一种是以PNIPAM/丙烯酸化琼脂糖(AC-琼脂糖)制成的互穿网络,两者均以PEGDA交联。¹⁴⁴经过热训练后,PNIPAM/琼脂糖水凝胶变得更软,而PNIPAM/AC-琼脂糖变得更硬。这两种热响应性水凝胶可以作为人造肌肉协同工作。此外,该研究还提供了一种使用可热训练材料构建执行器的通用方法。

合成生物学的另一个新兴研究领域是使用工程菌来合成和处理化学物质。^{145,146}Pokorski等人提供了一个将可编程性与合成生物学相结合的示例,即通过3D打印工程蓝藻-海藻酸盐支架制作的生物复合材料。¹⁴⁷这种打印的海藻酸盐支架可以溶胀,以



容纳营养物和气体，用于进一步的细菌生长和嵌入支架的蓝藻表达的光合作用。该复合材料还显示其对外部化学刺激（例如质粒pAM4909），并形成黄色荧光蛋白（YFP）。这种材料可编程性的另一个方面是受控细胞死亡。

表2中列出了2019—2023年间可编程材料领域的一些专利申请情况，代表了第三节中讨论的材料趋势。例如，US20220160901A1描述了装载了货物分子、药物或造影剂的介孔二氧化硅纳米颗粒，其中孔的开口以刺激响应聚合物（包括PEG等）封盖。在光、热、超声波或磁场的刺激下，聚合物重新配置，以允许货物释放。CN115887684A也描述了一种药物递送系统。其中的矩形DNA折纸结构与在酸性环境中释放的阿霉素前药复合，然后被肿瘤细胞中表达的NQO1酶激活。这种方法的目标是提高靶向

性并降低抗癌药物的毒性。

如第三节中所述，水凝胶通常用作可编程生物材料。CN116474093A中提供了这样的一个例子，其描述了一种水凝胶，其中含有以单宁酸交联的苯基硼酸改性的透明质酸/聚-N-苯基甘氨酸纳米复合材料。这种水凝胶通过NIR II范围内的光热过程进行凝胶-溶胶转变，并且还还对pH值的变化产生反应，因此这两者都可用于术后皮肤癌治疗中的药物递送。

形状记忆是另一类重要的可编程性。CN113683770A提供的示例介绍了由具有不同玻璃化转变温度的聚芳醚酮的共混物制成的形状记忆材料，这种结构特征使得该材料具有对应于不同温度的多种形状记忆状态。与具有单一转变温度的标准形状记忆材料相比，这样可提供编程更复杂或多步行为的能力。

表1: 近年来可编程生物材料领域知名期刊出版物

年份	标题	期刊	研究机构	摘要
2018	用于mRNA调节分子递送的可编程金属/半导体纳米结构 ¹⁴⁸	Nano Letters	多伦多大学	嵌入治疗剂的自组装DNA基金属/半导体纳米材料;链置换反应时靶mRNA触发的药物释放。
2021	基于牺牲协调网络和机械训练过程构建的仿生高性能人工肌肉 ¹⁴⁹	Nature Communications	华南理工大学, 广东工业大学	聚(乙烯-丙烯-二烯单体)/木质素复合物和二甲基丙烯酸锌(ZDMA)用于制造人造肌肉。
2021	嵌入聚电解质水凝胶中的DNA编程晶体的动态操纵 ¹³⁷	ACS Applied Materials & Interfaces	麻省理工学院	使用聚电解质水凝胶在不同条件下稳定基于DNA的结构。
2022	通过数字光处理四维打印对嵌段共聚物纳米组件组网用于可编程致动 ¹⁵⁰	ACS Applied Polymer Materials	南洋理工大学	使用各种单体提供可光固化和pH响应的共聚物, 随后进行纳米组装和数字光处理来生产pH响应材料。
2022	双组分体系中通过四肽仿生二聚生成液晶水凝胶 ¹⁵¹	ACS Nano	西湖大学	肽取代后四肽的可控自组装以获得特定用途所需的机械性能。
2023	以聚合物分散液晶弹性体作为可模制形状可编程材料 ¹⁵²	Nature Communications	约瑟夫·斯蒂芬研究所	分散在聚合物基质中的主链液晶弹性体(MC-LCE)的形状可编程性。
2023	包含工程蓝藻的表型复杂的活体材料 ¹⁴⁷	Nature Communications	加州大学圣迭戈分校	工程蓝藻加入海藻酸盐形成能够生物修复的刺激响应生物复合材料。
2023	柔性磁电膜的原位活化促进骨缺损修复 ¹⁴¹	Nature Communications	北京大学, 中山大学, 华中科技大学	基于CoFe ₂ O ₄ @BaTiO ₃ /聚(偏二氟乙烯-三氟乙烯)的膜具备磁响应增强骨细胞再生。
2023	可热训练的双重网络水凝胶 ¹⁴⁴	Nature Communications	阿尔托大学	两种热响应聚合物-琼脂糖和聚(N-异丙基丙烯酰胺)用于在热条件下形成具有既定训练策略的可训练材料。

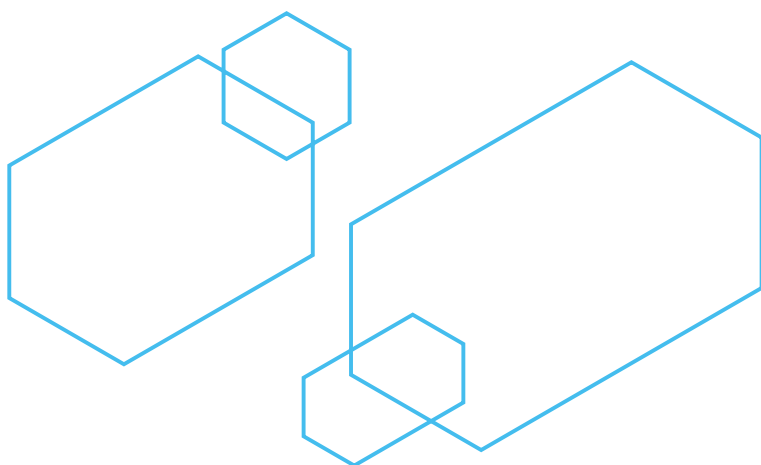


表2: 近年来可编程生物材料领域知名专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
EP3453411A1 ¹⁵³	2019	库克医疗科技有限责任公司	配置用于身体血管中的受控形状记忆展开的血管内器械	由镍钛诺制成的血管内器械,其形状记忆温度沿器械长度变化。
WO2020241819A1 ¹⁵⁴	2020	东京工业大学;川崎工业促进研究所	复合物、药物、癌症治疗剂、试剂盒和缀合物(pH)	基于硼酸基团改性的聚乙二醇(或其它生物相容性聚合物)和具有二醇结构的化合物(包括单宁酸和没食子酸)的pH响应性药物递送材料。
US20220160901A1 ¹⁵⁵	2020	加州大学董事会	用于生物医学应用的刺激响应组合物、成像系统及其使用方法	载有活性剂的多孔二氧化硅颗粒(用于治疗或作为造影剂),其中孔被刺激响应聚合物覆盖,该聚合物被设计成暴露于光、热、超声或磁场时释放活性剂。
CN112011069A ¹⁵⁶	2020	哈尔滨工业大学	纳米填料/PNIPAM复合水凝胶、制备方法及其在智能窗、执行器和远程光控器械中的应用	可用于近红外辐射触发的药物递送的水凝胶(包括带纳米级填料的PNIPAM,例如MXenes、石墨烯、碳纳米管、MoS ₂ 、VO ₂ 等)。
CN113831453A ¹⁵⁷	2021	华南理工大学	一种温度响应性透明质酸、水凝胶及其制备与应用	被温度触发时释放间充质干细胞衍生的外泌体的基于透明质酸的水凝胶,用于治疗角膜损伤。
CN110801433B ¹⁵⁸	2021	江南大学	一种共载两性霉素B和阿霉素的靶向药物组合物及其应用(pH)	由甘露糖修饰的β-环糊精制成的pH响应性胶束,装载两性霉素B和阿霉素,用于治疗利什曼病。
CN113683770A ¹⁵⁹	2021	哈尔滨工业大学	具有多重形状记忆效应的聚芳醚酮、制备及其应用	温度触发的形状记忆聚芳醚酮,其混合物具有不同的转变温度,用于产生多种响应。
CN112980165B ¹⁶⁰	2022	四川大学	具有光磁响应的自修复形状记忆复合材料及其制备和应用	通过加入Fe ₃ O ₄ 颗粒对光或磁刺激(或两者协同)作出响应的基于聚己内酯的形状记忆材料。
WO2022119868B ¹⁶¹	2022	加州大学董事会	用于葡萄糖响应性胰岛素递送的可注射生物可降解聚合物复合物	用4-羧基-3-氟苯基硼酸修饰的聚-L-赖氨酸,其与胰岛素复合并在葡萄糖水平高时释放胰岛素。
US20220297374A1 ¹⁶²	2022	Palo Alto Research Center Incorporated, USA	根据应用的磁场压缩或扩展体积的结构	对磁场产生机械响应的载有磁性颗粒(以及相容剂和填料)的弹性体。
US11219502B2 ¹⁶³	2022	美敦力先进能量有限责任公司	可变形形状记忆聚合物组织空腔标记器械、系统和展开方法	可生物吸收的形状记忆医疗器械,用于在癌症手术后标记组织空腔,靶向基于聚乳酸、聚L-丙交酯、聚L-乙醇酸或聚己内酯的放射治疗,通过小切口插入,然后在体温触发下呈现永久形状。
CN116474093A ¹⁶⁴	2023	桂林理工大学	一种用于皮肤癌术后治疗的近红外II区光响应透明质酸基多功能水凝胶及其制备方法	加入硼酸改性的透明质酸聚-N-苯基甘氨酸对光(NIR II)、热、pH有响应性的水凝胶,用作术后药物递送和抗微生物材料。
WO2023133546A2 ¹⁶⁵	2023	亚利桑那州立大学	将mRNA折叠成纳米级的递送载体	DNA纳米结构作为mRNA和单链DNA的递送载体。
CN115887684A ¹⁶⁶	2023	南京邮电大学	基于DNA折纸和阿霉素前药构筑的递药纳米体系及方法	在酸性环境中选择性递送前药的基于DNA折纸术的药物递送系统。

(五) 挑战和机遇

尽管可编程材料有许多优点，但要使其在生物医学器械中得到更广泛的应用，还需要克服若干难题。近期文献中确定的难题包括：

- 扩大生产规模和成本优化，尤其是光刻法。²光刻法、电子束和离子束光刻法以及纳米压印光刻法都已用于可编程聚合物材料的图案化，但都存在缺点。光刻法仅限于光敏材料，而其他两种形式的光刻法在规模化方面存在限制，特别是较长的加工时间和模具耐久性问题。
- 在单一材料中结合多种独立的功能，例如，对单一刺激使用正交、同时响应或顺序响应，或者加入对不同刺激的不同响应，同时减少功能之间的干扰，已被证明是困难的。^{26,167}同时，这对于新材料的开发来说也是一个重大机遇。
- 将刺激的方向与响应的方向相结合，例如，复制植物顺着阳光方向移动的响应。¹⁶⁷虽然这仍然是一个颇具挑战性的领域，但最近的工作表明，在材料中加入光响应液晶弹性体可以选择性地触发执行器和机器人中的多种变形模式，甚至连续的振荡运动。¹⁶⁸⁻¹⁷⁰
- 响应速度低和动力学过程慢是形变水凝胶存在的重大局限性，主要是因为驱动通常受到水或离子运动的限制。²⁶在一定范围内引入多孔性有助于产生更快的响应，这一点已通过使用电纺水凝胶纤维得到证实，这也是开发实用解决方案的一条可能途径。¹⁷¹

- 对于可编程材料在诸如人体的复杂生物系统中使用存在担忧。由于大多数研究都是在体外进行的，因此在概念验证应用于临床环境之前，需要进行大量的体内试验。例如，可编程折叠性能在复杂的生理环境中可能变得不可预测，²而可编程反应可能会受到体内存在的多种不可预测刺激的影响。
- DNA纳米结构的生物医学效应及其潜在的免疫刺激特性目前缺乏明确的证据支持，这引起了公众对其长期安全性的担忧。^{15,172}
- 体内核酸酶降解是所有基于DNA纳米结构的体内应用中常见的障碍。¹⁵为了防止这种降解，研究人员正在探索涉及修饰和封装的策略，例如通过蛋白质或脂质。¹⁷³值得注意的是，这些稳定化技术中的许多技术并不适应作为体内递送载体的多刺激响应型DNA纳米机器人所需的动态转换。¹⁸虽然一些DNA纳米结构具有固有的核酸酶抗性，但它们的有效性也会因肾脏过滤而降低。¹⁵将这些DNA纳米结构与大体积基团结合可能有助于克服这一难题。



参考文献

- (1) Chen, X.; Gianneschi, N.; Ginger, D.; Nam, J.-M.; Zhang, H. Programmable Materials. *Advanced Materials* **2021**, *33* (46), 2107344. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202107344>.
- (2) Fan, X.; Chung, J. Y.; Lim, Y. X.; Li, Z.; Loh, X. J. Review of Adaptive Programmable Materials and Their Bioapplications. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2016**, *8* (49), 33351-33370. DOI: 10.1021/acsami.6b09110.
- (3) Llopis-Lorente, A.; García-Fernández, A.; Murillo-Cremaes, N.; Hortelão, A. C.; Patiño, T.; Villalonga, R.; Sancenón, F.; Martínez-Máñez, R.; Sánchez, S. Enzyme-Powered Gated Mesoporous Silica Nanomotors for On-Command Intracellular Payload Delivery. *ACS Nano* **2019**, *13* (10), 12171-12183. DOI: 10.1021/acsnano.9b06706.
- (4) Wei, M.; Gao, Y.; Li, X.; Serpe, M. J. Stimuli-responsive polymers and their applications. *Polymer Chemistry* **2017**, *8* (1), 127-143, 10.1039/C6PY01585A. DOI: 10.1039/C6PY01585A.
- (5) Degors, I. M. S.; Wang, C.; Rehman, Z. U.; Zuhorn, I. S. Carriers Break Barriers in Drug Delivery: Endocytosis and Endosomal Escape of Gene Delivery Vectors. *Accounts of Chemical Research* **2019**, *52* (7), 1750-1760. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00177.
- (6) Kocak, G.; Tuncer, C.; Bütün, V. pH-Responsive polymers. *Polymer Chemistry* **2017**, *8* (1), 144-176, 10.1039/C6PY01872F. DOI: 10.1039/C6PY01872F.
- (7) Qiao, S.; Wang, H. Temperature-responsive polymers: Synthesis, properties, and biomedical applications. *Nano Research* **2018**, *11* (10), 5400-5423. DOI: 10.1007/s12274-018-2121-x.
- (8) Abdollahi, A.; Roghani-Mamaqani, H.; Razavi, B.; Salami-Kalajahi, M. The light-controlling of temperature-responsivity in stimuli-responsive polymers. *Polymer Chemistry* **2019**, *10* (42), 5686-5720, 10.1039/C9PY00890J. DOI: 10.1039/C9PY00890J.
- (9) Pianowski, Z. L. Recent Implementations of Molecular Photoswitches into Smart Materials and Biological Systems. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (20), 5128-5144. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201805814>.
- (10) Teng, Y.; Kong, X.-Y.; Liu, P.; Qian, Y.; Hu, Y.; Fu, L.; Xin, W.; Jiang, L.; Wen, L. A universal functionalization strategy for biomimetic nanochannel via external electric field assisted non-covalent interaction. *Nano Research* **2021**, *14* (5), 1421-1428. DOI: 10.1007/s12274-020-3192-z.
- (11) Wang, L.; Razaq, M. Y.; Rudolph, T.; Heuchel, M.; Nöchel, U.; Mansfeld, U.; Jiang, Y.; Gould, O. E. C.; Behl, M.; Kratz, K.; Lendlein, A. Reprogrammable, magnetically controlled polymeric nanocomposite actuators. *Materials Horizons* **2018**, *5* (5), 861-867, 10.1039/C8MH00266E. DOI: 10.1039/C8MH00266E.
- (12) Kuang, X.; Wu, S.; Ze, Q.; Yue, L.; Jin, Y.; Montgomery, S. M.; Yang, F.; Qi, H. J.; Zhao, R. Magnetic Dynamic Polymers for Modular Assembling and Reconfigurable Morphing Architectures. *Advanced Materials* **2021**, *33* (30), 2102113. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202102113>.
- (13) Culver, H. R.; Clegg, J. R.; Peppas, N. A. Analyte-Responsive Hydrogels: Intelligent Materials for Biosensing and Drug Delivery. *Accounts of Chemical Research* **2017**, *50* (2), 170-178. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00533.
- (14) Fan, S.; Wang, D.; Kanaan, A.; Cheng, J.; Cui, D.; Song, J. Create Nanoscale Patterns with DNA Origami. *Small* **2019**, *15* (26), 1805554. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.201805554>.
- (15) Zhang, Y.; Tu, J.; Wang, D.; Zhu, H.; Maity, S. K.; Qu, X.; Bogaert, B.; Pei, H.; Zhang, H. Programmable and Multifunctional DNA-Based Materials for Biomedical Applications. *Advanced Materials* **2018**, *30* (24), 1703658. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201703658>.
- (16) Speed, S. K.; Gupta, K.; Peng, Y.-H.; Hsiao, S. K.; Krieg, E. Programmable polymer materials empowered by DNA nanotechnology. *Journal of Polymer Science* **2023**, *61* (16), 1713-1729. DOI: <https://doi.org/10.1002/pol.20230160>.
- (17) Kahn, J. S.; Hu, Y.; Willner, I. Stimuli-Responsive DNA-Based Hydrogels: From Basic Principles to Applications. *Accounts of Chemical Research* **2017**, *50* (4), 680-690. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00542.
- (18) Keller, A.; Linko, V. Challenges and Perspectives of DNA Nanostructures in Biomedicine. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (37), 15818-15833. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201916390>.
- (19) English, M. A.; Soenksen, L. R.; Gayet, R. V.; de Puig, H.; Angenent-Mari, N. M.; Mao, A. S.; Nguyen, P. Q.; Collins, J. J. Programmable CRISPR-responsive smart materials. *Science* **2019**, *365* (6455), 780-785. DOI: doi:10.1126/science.aaw5122.

- (20) Meng, F.; Zhong, Z.; Feijen, J. Stimuli-Responsive Polymersomes for Programmed Drug Delivery. *Biomacromolecules* **2009**, *10* (2), 197-209. DOI: 10.1021/bm801127d.
- (21) Wang, K.; Man, L.; Zhang, M.; Jia, Y.-G.; Zhu, X. X. Programmable polymers with shape memory for biomedical applications. *Programmable Materials* **2023**, *1*, e2. DOI: 10.1017/pma.2023.2 From Cambridge University Press Cambridge Core.
- (22) Scalet, G. Two-Way and Multiple-Way Shape Memory Polymers for Soft Robotics: An Overview. *Actuators* **2020**, *9* (1), 10.
- (23) Wang, K.; Si, H.; Wan, Q.; Wang, Z.; Qin, A.; Tang, B. Z. Luminescent two-way reversible shape memory polymers prepared by hydroxyl-yne click polymerization. *Journal of Materials Chemistry C* **2020**, *8* (45), 16121-16128, 10.1039/D0TC03888A. DOI: 10.1039/D0TC03888A.
- (24) Chen, H.-M.; Wang, L.; Zhou, S.-B. Recent Progress in Shape Memory Polymers for Biomedical Applications. *Chinese Journal of Polymer Science* **2018**, *36* (8), 905-917. DOI: 10.1007/s10118-018-2118-7.
- (25) Koike, Y.; Yokoyama, Y.; Hayakawa, T. Light-Driven Hydrogel Microactuators for On-Chip Cell Manipulations. *Frontiers in Mechanical Engineering* **2020**, *6*, Original Research.
- (26) Jeon, S.-J.; Hauser, A. W.; Hayward, R. C. Shape-Morphing Materials from Stimuli-Responsive Hydrogel Hybrids. *Accounts of Chemical Research* **2017**, *50* (2), 161-169. DOI: 10.1021/acs.accounts.6b00570.
- (27) Tang, L.; Wang, L.; Yang, X.; Feng, Y.; Li, Y.; Feng, W. Poly(N-isopropylacrylamide)-based smart hydrogels: Design, properties and applications. *Progress in Materials Science* **2021**, *115*, 100702. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100702>.
- (28) Xia, L.-W.; Xie, R.; Ju, X.-J.; Wang, W.; Chen, Q.; Chu, L.-Y. Nano-structured smart hydrogels with rapid response and high elasticity. *Nature Communications* **2013**, *4* (1), 2226. DOI: 10.1038/ncomms3226.
- (29) Dong, Y.; Ramey-Ward, A. N.; Salaita, K. Programmable Mechanically Active Hydrogel-Based Materials. *Advanced Materials* **2021**, *33* (46), 2006600. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202006600>.
- (30) Soto, F.; Karshalev, E.; Zhang, F.; Esteban Fernandez de Avila, B.; Nourhani, A.; Wang, J. Smart Materials for Microrobots. *Chemical Reviews* **2022**, *122* (5), 5365-5403. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00999.
- (31) Lee, J.; So, H. Aphid-Inspired and Thermally-Actuated Soft Gripper Using 3D Printing Technology. *Macromolecular Rapid Communications* **2023**, *44* (20), 2300352. DOI: <https://doi.org/10.1002/marc.202300352>.
- (32) Sydney Gladman, A.; Matsumoto, E. A.; Nuzzo, R. G.; Mahadevan, L.; Lewis, J. A. Biomimetic 4D printing. *Nature Materials* **2016**, *15* (4), 413-418. DOI: 10.1038/nmat4544.
- (33) Goodarzi Hosseinabadi, H.; Biswas, A.; Bhusal, A.; Yousefinejad, A.; Lall, A.; Zimmermann, W.-H.; Miri, A. K.; Ionov, L. 4D-Printable Photocrosslinkable Polyurethane-Based Inks for Tissue Scaffold and Actuator Applications. *Small n/a* (n/a), 2306387. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202306387>.
- (34) Kuang, X.; Chen, K.; Dunn, C. K.; Wu, J.; Li, V. C. F.; Qi, H. J. 3D Printing of Highly Stretchable, Shape-Memory, and Self-Healing Elastomer toward Novel 4D Printing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (8), 7381-7388. DOI: 10.1021/acsami.7b18265.
- (35) Miao, S.; Castro, N.; Nowicki, M.; Xia, L.; Cui, H.; Zhou, X.; Zhu, W.; Lee, S.-j.; Sarkar, K.; Vozzi, G.; et al. 4D printing of polymeric materials for tissue and organ regeneration. *Materials Today* **2017**, *20* (10), 577-591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.06.005>.
- (36) Liang, Y.; Li, M.; Yang, Y.; Qiao, L.; Xu, H.; Guo, B. pH/Glucose Dual Responsive Metformin Release Hydrogel Dressings with Adhesion and Self-Healing via Dual-Dynamic Bonding for Athletic Diabetic Foot Wound Healing. *ACS Nano* **2022**, *16* (2), 3194-3207. DOI: 10.1021/acsnano.1c11040.
- (37) Yang, W.; Zhang, F.; Deng, H.; Lin, L.; Wang, S.; Kang, F.; Yu, G.; Lau, J.; Tian, R.; Zhang, M.; et al. Smart Nanovesicle-Mediated Immunogenic Cell Death through Tumor Microenvironment Modulation for Effective Photodynamic Immunotherapy. *ACS Nano* **2020**, *14* (1), 620-631. DOI: 10.1021/acsnano.9b07212.
- (38) Zhang, Z.; Wang, X.; Wang, Y.; Hao, J. Rapid-Forming and Self-Healing Agarose-Based Hydrogels for Tissue Adhesives and Potential Wound Dressings. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (3), 980-988. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01764.
- (39) Yang, Y.; Zhu, W.; Feng, L.; Chao, Y.; Yi, X.; Dong, Z.; Yang, K.; Tan, W.; Liu, Z.; Chen, M. G-Quadruplex-Based Nanoscale Coordination Polymers to Modulate Tumor Hypoxia and Achieve Nuclear-Targeted Drug Delivery for Enhanced Photodynamic Therapy. *Nano Letters* **2018**, *18* (11), 6867-6875. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b02732.
- (40) Yang, J.; Dai, D.; Lou, X.; Ma, L.; Wang, B.; Yang, Y.-W. Supramolecular nanomaterials based on



- hollow mesoporous drug carriers and macrocycle-capped CuS nanogates for synergistic chemophotothermal therapy. *Theranostics* **2020**, *10* (2), 615-629, Research Paper. DOI: 10.7150/thno.40066.
- (41) Moorcroft, S. C. T.; Roach, L.; Jayne, D. G.; Ong, Z. Y.; Evans, S. D. Nanoparticle-Loaded Hydrogel for the Light-Activated Release and Photothermal Enhancement of Antimicrobial Peptides. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (22), 24544-24554. DOI: 10.1021/acsami.9b22587.
- (42) Ilyas, R. A.; Sapuan, S. M.; Harussani, M. M.; Hakimi, M. Y. A. Y.; Haziq, M. Z. M.; Atikah, M. S. N.; Asyraf, M. R. M.; Ishak, M. R.; Razman, M. R.; Nurazzi, N. M.; et al. Polylactic Acid (PLA) Biocomposite: Processing, Additive Manufacturing and Advanced Applications. *Polymers* **2021**, *13* (8), 1326.
- (43) Leonés, A.; Sonseca, A.; López, D.; Fiori, S.; Peponi, L. Shape memory effect on electrospun PLA-based fibers tailoring their thermal response. *European Polymer Journal* **2019**, *117*, 217-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.014>.
- (44) Curry, E. J.; Le, T. T.; Das, R.; Ke, K.; Santorella, E. M.; Paul, D.; Chorsi, M. T.; Tran, K. T. M.; Baroody, J.; Borges, E. R.; et al. Biodegradable nanofiber-based piezoelectric transducer. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2020**, *117*(1), 214-220. DOI: doi:10.1073/pnas.1910343117.
- (45) Zhang, F.; Wang, L.; Zheng, Z.; Liu, Y.; Leng, J. Magnetic programming of 4D printed shape memory composite structures. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing* **2019**, *125*, 105571. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2019.105571>.
- (46) Dethe, M. R.; A, P.; Ahmed, H.; Agrawal, M.; Roy, U.; Alexander, A. PCL-PEG copolymer based injectable thermosensitive hydrogels. *Journal of Controlled Release* **2022**, *343*, 217-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.01.035>.
- (47) Karbarz, M.; Mackiewicz, M.; Kaniewska, K.; Marcisz, K.; Stojek, Z. Recent developments in design and functionalization of micro- and nanostructural environmentally-sensitive hydrogels based on N-isopropylacrylamide. *Applied Materials Today* **2017**, *9*, 516-532. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2017.10.003>.
- (48) Zhang, X.; Xu, X.; Chen, L.; Zhang, C.; Liao, L. Multi-responsive hydrogel actuator with photo-switchable color changing behaviors. *Dyes and Pigments* **2020**, *174*, 108042. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.108042>.
- (49) Han, I. K.; Chung, T.; Han, J.; Kim, Y. S. Nanocomposite hydrogel actuators hybridized with various dimensional nanomaterials for stimuli responsiveness enhancement. *Nano Convergence* **2019**, *6* (1), 18. DOI: 10.1186/s40580-019-0188-z.
- (50) Podstawczyk, D.; Nizio, M.; Szymczyk-Ziółkowska, P.; Fiedot-Toboa, M. Development of Therminks for 4D Direct Printing of Temperature-Induced Self-Rolling Hydrogel Actuators. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (15), 2009664. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202009664>.
- (51) Yu, C.; Duan, Z.; Yuan, P.; Li, Y.; Su, Y.; Zhang, X.; Pan, Y.; Dai, L. L.; Nuzzo, R. G.; Huang, Y.; et al. Electronically Programmable, Reversible Shape Change in Two- and Three-Dimensional Hydrogel Structures. *Advanced Materials* **2013**, *25* (11), 1541-1546. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201204180>.
- (52) Zhao, Y.; Xuan, C.; Qian, X.; Alsaied, Y.; Hua, M.; Jin, L.; He, X. Soft phototactic swimmer based on self-sustained hydrogel oscillator. *Science Robotics* **2019**, *4* (33), eaax7112. DOI: doi:10.1126/scirobotics.aax7112.
- (53) Ghosh, S.; Cai, T. Controlled actuation of alternating magnetic field-sensitive tunable hydrogels. *Journal of Physics D: Applied Physics* **2010**, *43* (41), 415504. DOI: 10.1088/0022-3727/43/41/415504.
- (54) Satoh, T.; Sumaru, K.; Takagi, T.; Kanamori, T. Fast-reversible light-driven hydrogels consisting of spirobenzopyran-functionalized poly(N-isopropylacrylamide). *Soft Matter* **2011**, *7* (18), 8030-8034, 10.1039/C1SM05797A. DOI: 10.1039/C1SM05797A.
- (55) Gürsoy, M. Fabrication of Poly(N-isopropylacrylamide) with Higher Deposition Rate and Easier Phase Transition by Initiated Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition. *Plasma Chemistry and Plasma Processing* **2020**, *40* (4), 1063-1079. DOI: 10.1007/s11090-020-10069-z.
- (56) Gao, G.; Wang, Z.; Xu, D.; Wang, L.; Xu, T.; Zhang, H.; Chen, J.; Fu, J. Snap-Buckling Motivated Controllable Jumping of Thermo-Responsive Hydrogel Bilayers. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (48), 41724-41731. DOI: 10.1021/acsami.8b16402.
- (57) Mathur, D.; Henderson, E. R. Complex DNA Nanostructures from Oligonucleotide Ensembles. *ACS Synthetic Biology* **2013**, *2* (4), 180-185. DOI: 10.1021/sb3000518.
- (58) Ke, Y.; Ong, L. L.; Shih, W. M.; Yin, P. Three-Dimensional Structures Self-Assembled from DNA Bricks.

- Science* **2012**, 338(6111), 1177-1183. DOI: doi:10.1126/science.1227268.
- (59) Wei, B.; Dai, M.; Yin, P. Complex shapes self-assembled from single-stranded DNA tiles. *Nature* **2012**, 485(7400), 623-626. DOI: 10.1038/nature11075.
- (60) Rothmund, P. W. K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature* **2006**, 440(7082), 297-302. DOI: 10.1038/nature04586.
- (61) Shih, W. M.; Quispe, J. D.; Joyce, G. F. A 1.7-kilobase single-stranded DNA that folds into a nanoscale octahedron. *Nature* **2004**, 427(6975), 618-621. DOI: 10.1038/nature02307.
- (62) Dietz, H.; Douglas, S. M.; Shih, W. M. Folding DNA into Twisted and Curved Nanoscale Shapes. *Science* **2009**, 325(5941), 725-730. DOI: doi:10.1126/science.1174251.
- (63) Weiden, J.; Bastings, M. M. C. DNA origami nanostructures for controlled therapeutic drug delivery. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2021**, 52, 101411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.101411>.
- (64) Jiang, Q.; Liu, S.; Liu, J.; Wang, Z.-G.; Ding, B. Rationally Designed DNA-Origami Nanomaterials for Drug Delivery In Vivo. *Advanced Materials* **2019**, 31(45), 1804785. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201804785>.
- (65) Ranallo, S.; Porchetta, A.; Ricci, F. DNA-Based Scaffolds for Sensing Applications. *Analytical Chemistry* **2019**, 91(1), 44-59. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b05009.
- (66) Keya, J. J.; Akter, M.; Kabir, Arif M. R.; Ishii, S.; Kakugo, A. Fabrication of Artificial Muscle Artificial muscles from Microtubules, Kinesins, and DNA Origami DNA origami Nanostructures. In *Microtubules: Methods and Protocols*, Inaba, H. Ed.; Springer US, 2022; pp 231-240.
- (67) Chang, S.; Kilic, T.; Lee, C. K.; Avci, H.; Bae, H.; Oskui, S. M.; Jung, S. M.; Shin, S. R.; Kim, S. J. Reversible Redox Activity by Ion-pH Dually Modulated Duplex Formation of i-Motif DNA with Complementary G-DNA. *Nanomaterials* **2018**, 8(4), 226.
- (68) Wang, S.; Lu, S.; Zhao, J.; Huang, J.; Yang, X. Real-Time Study of the Interaction between G-Rich DNA Oligonucleotides and Lead Ion on DNA Tetrahedron-Functionalized Sensing Platform by Dual Polarization Interferometry. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2017**, 9(47), 41568-41576. DOI: 10.1021/acsami.7b13477.
- (69) Modi, S.; M. G, S.; Goswami, D.; Gupta, G. D.; Mayor, S.; Krishnan, Y. A DNA nanomachine that maps spatial and temporal pH changes inside living cells. *Nature Nanotechnology* **2009**, 4(5), 325-330. DOI: 10.1038/nnano.2009.83.
- (70) Wang, Y.; Jiang, L.; Leng, Q.; Wu, Y.; He, X.; Wang, K. Electrochemical sensor for glutathione detection based on mercury ion triggered hybridization chain reaction signal amplification. *Biosensors and Bioelectronics* **2016**, 77, 914-920. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.10.071>.
- (71) Li, D.; Mo, F.; Wu, J.; Huang, Y.; Zhou, H.; Ding, S.; Chen, W. A multifunctional DNA nano-scorpion for highly efficient targeted delivery of mRNA therapeutics. *Scientific Reports* **2018**, 8(1), 10196. DOI: 10.1038/s41598-018-28542-3.
- (72) Stopar, A.; Coral, L.; Di Giacomo, S.; Adedeji, A. F.; Castronovo, M. Binary control of enzymatic cleavage of DNA origami by structural antideterminants. *Nucleic Acids Research* **2017**, 46(2), 995-1006. DOI: 10.1093/nar/gkx1204 (accessed 10/30/2023).
- (73) Ma, Y.; Wang, Z.; Ma, Y.; Han, Z.; Zhang, M.; Chen, H.; Gu, Y. A Telomerase-Responsive DNA Icosahedron for Precise Delivery of Platinum Nanodrugs to Cisplatin-Resistant Cancer. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, 57(19), 5389-5393. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201801195>.
- (74) Cabello-Garcia, J.; Bae, W.; Stan, G.-B. V.; Ouldrige, T. E. Handhold-Mediated Strand Displacement: A Nucleic Acid Based Mechanism for Generating Far-from-Equilibrium Assemblies through Templated Reactions. *ACS Nano* **2021**, 15(2), 3272-3283. DOI: 10.1021/acs.nano.0c10068.
- (75) Rizwan, M.; Yahya, R.; Hassan, A.; Yar, M.; Azzahari, A. D.; Selvanathan, V.; Sonsudin, F.; Abouloula, C. N. pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, Material Selection and Applications. *Polymers* **2017**, 9(4), 137.
- (76) Lavanya, K.; Chandran, S. V.; Balagangadharan, K.; Selvamurugan, N. Temperature- and pH-responsive chitosan-based injectable hydrogels for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: C* **2020**, 111, 110862. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110862>.
- (77) Luckanagul, J. A.; Pitakchatwong, C.; Ratnatilaka Na Bhuket, P.; Muangnoi, C.; Rojsitthisak, P.; Chirachanchai, S.; Wang, Q.; Rojsitthisak, P. Chitosan-based polymer hybrids for thermo-responsive nanogel delivery of curcumin. *Carbohydrate Polymers* **2018**, 181, 1119-1127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.05.030>.



[org/10.1016/j.carbpol.2017.11.027](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.027).

- (78) Almeida, A. P. C.; Canejo, J. P.; Fernandes, S. N.; Echeverria, C.; Almeida, P. L.; Godinho, M. H. Cellulose-Based Biomimetics and Their Applications. *Advanced Materials* **2018**, *30* (19), 1703655. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201703655>.
- (79) Habibi, Y.; Lucia, L. A.; Rojas, O. J. Cellulose Nanocrystals: Chemistry, Self-Assembly, and Applications. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (6), 3479-3500. DOI: 10.1021/cr900339w.
- (80) Zhong, Y.; Seidi, F.; Li, C.; Wan, Z.; Jin, Y.; Song, J.; Xiao, H. Antimicrobial/Biocompatible Hydrogels Dual-Reinforced by Cellulose as Ultrastretchable and Rapid Self-Healing Wound Dressing. *Biomacromolecules* **2021**, *22* (4), 1654-1663. DOI: 10.1021/acs.biomac.1c00086.
- (81) Kabir, S. M. F.; Sikdar, P. P.; Haque, B.; Bhuiyan, M. A. R.; Ali, A.; Islam, M. N. Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications. *Progress in Biomaterials* **2018**, *7* (3), 153-174. DOI: 10.1007/s40204-018-0095-0.
- (82) Wu, G.; Panahi-Sarmad, M.; Van Vlierberghe, S.; Xu, R.; Hou, X.; Cui, Z.; Xiao, X. Multi-stimuli responsive shape memory behavior of dual-switch TPU/CB/CNC hybrid nanocomposites as triggered by heat, water, ethanol, and pH. *Chemical Engineering Journal* **2022**, *450*, 138253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138253>.
- (83) Ling, S.; Kaplan, D. L.; Buehler, M. J. Nanofibrils in nature and materials engineering. *Nature Reviews Materials* **2018**, *3* (4), 18016. DOI: 10.1038/natrevmats.2018.16.
- (84) Curvello, R.; Raghuvanshi, V. S.; Garnier, G. Engineering nanocellulose hydrogels for biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science* **2019**, *267*, 47-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.03.002>.
- (85) Heise, K.; Kontturi, E.; Allahverdiyeva, Y.; Tammelin, T.; Linder, M. B.; Nonappa; Ikkala, O. Nanocellulose: Recent Fundamental Advances and Emerging Biological and Biomimicking Applications. *Advanced Materials* **2021**, *33* (3), 2004349. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202004349>.
- (86) Neibolts, N.; Platnieks, O.; Gaidukovs, S.; Barkane, A.; Thakur, V. K.; Filipova, I.; Mihai, G.; Zelca, Z.; Yamaguchi, K.; Enachescu, M. Needle-free electrospinning of nanofibrillated cellulose and graphene nanoplatelets based sustainable poly (butylene succinate) nanofibers. *Materials Today Chemistry* **2020**, *17*, 100301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100301>.
- (87) Burgert, I.; Fratzl, P. Actuation systems in plants as prototypes for bioinspired devices. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **2009**, *367* (1893), 1541-1557. DOI: doi:10.1098/rsta.2009.0003.
- (88) Li, S.; Wang, K. W. Plant-inspired adaptive structures and materials for morphing and actuation: a review. *Bioinspiration & Biomimetics* **2017**, *12* (1), 011001. DOI: 10.1088/1748-3190/12/1/011001.
- (89) Abazari, R.; Mahjoub, A. R.; Ataei, F.; Morsali, A.; Carpenter-Warren, C. L.; Mehdizadeh, K.; Slawin, A. M. Z. Chitosan Immobilization on Bio-MOF Nanostructures: A Biocompatible pH-Responsive Nanocarrier for Doxorubicin Release on MCF-7 Cell Lines of Human Breast Cancer. *Inorganic Chemistry* **2018**, *57* (21), 13364-13379. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01955.
- (90) Ouyang, C.; Zhang, S.; Xue, C.; Yu, X.; Xu, H.; Wang, Z.; Lu, Y.; Wu, Z.-S. Precision-Guided Missile-Like DNA Nanostructure Containing Warhead and Guidance Control for Aptamer-Based Targeted Drug Delivery into Cancer Cells in Vitro and in Vivo. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142* (3), 1265-1277. DOI: 10.1021/jacs.9b09782.
- (91) Li, J.; Fu, J.; Yang, Q.; Wang, L.; Wang, X.; Chen, L. Thermosensitive molecularly imprinted core-shell CdTe quantum dots as a ratiometric fluorescence nanosensor for phycoerythrin recognition and detection in seawater. *Analyst* **2018**, *143* (15), 3570-3578, 10.1039/C8AN00811F. DOI: 10.1039/C8AN00811F.
- (92) Hajebi, S.; Abdollahi, A.; Roghani-Mamaqani, H.; Salami-Kalajahi, M. Temperature-Responsive Poly(N-Isopropylacrylamide) Nanogels: The Role of Hollow Cavities and Different Shell Cross-Linking Densities on Doxorubicin Loading and Release. *Langmuir* **2020**, *36* (10), 2683-2694. DOI: 10.1021/acs.langmuir.9b03892.
- (93) Hoh, D. J.; Hoh, B. L.; Amar, A. P.; Wang, M. Y. SHAPE MEMORY ALLOYS: METALLURGY, BIOCOMPATIBILITY, AND BIOMECHANICS FOR NEUROSURGICAL APPLICATIONS. *Operative Neurosurgery* **2009**, *64* (5).
- (94) Biscarini, A.; Mazzolai, G.; Tuissi, A. Enhanced Nitinol Properties for Biomedical Applications. *Recent Patents on Biomedical Engineering (Discontinued)* **2008**, *1* (3), 180-196. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1874764710801030180>.

- (95) Shabalovskaya, S.; Van Humbeeck, J. 9 - Biocompatibility of Nitinol for biomedical applications. In *Shape Memory Alloys for Biomedical Applications*, Yoneyama, T., Miyazaki, S. Eds.; Woodhead Publishing, **2009**; pp 194-233.
- (96) Manzano, M.; Vallet-Regí, M. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (2), 1902634. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201902634>.
- (97) Sarkar, S.; Ekbal Kabir, M.; Kalita, J.; Manna, P. Mesoporous Silica Nanoparticles: Drug Delivery Vehicles for Antidiabetic Molecules. *ChemBioChem* **2023**, *24* (7), e202200672. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbic.202200672>.
- (98) Gisbert-Garzarán, M.; Lozano, D.; Vallet-Regí, M.; Manzano, M. Self-immolative polymers as novel pH-responsive gate keepers for drug delivery. *RSC Advances* **2017**, *7* (1), 132-136, 10.1039/C6RA26771H. DOI: 10.1039/C6RA26771H.
- (99) Meng, H.; Liong, M.; Xia, T.; Li, Z.; Ji, Z.; Zink, J. I.; Nel, A. E. Engineered Design of Mesoporous Silica Nanoparticles to Deliver Doxorubicin and P-Glycoprotein siRNA to Overcome Drug Resistance in a Cancer Cell Line. *ACS Nano* **2010**, *4* (8), 4539-4550. DOI: 10.1021/nn100690m.
- (100) Paris, J. L.; Cabañas, M. V.; Manzano, M.; Vallet-Regí, M. Polymer-Grafted Mesoporous Silica Nanoparticles as Ultrasound-Responsive Drug Carriers. *ACS Nano* **2015**, *9* (11), 11023-11033. DOI: 10.1021/acsnano.5b04378.
- (101) Croissant, J. G.; Fatieiev, Y.; Khashab, N. M. Functional Nanoparticles: Degradability and Clearance of Silicon, Organosilica, Silsesquioxane, Silica Mixed Oxide, and Mesoporous Silica Nanoparticles (Adv. Mater. 9/2017). *Advanced Materials* **2017**, *29* (9). DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201770058>.
- (102) Xiang, Z.; Zhang, J.; Zhou, C.; Zhang, B.; Chen, N.; Li, M.; Fu, D.; Wang, Y. Near-Infrared Remotely Controllable Shape Memory Biodegradable Occluder Based on Poly(l-lactide-co-ε-caprolactone)/Gold Nanorod Composite. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2023**, *15* (36), 42341-42353. DOI: 10.1021/acsmi.3c09852.
- (103) Srikhao, N.; Theerakulpisut, S.; Chindaprasirt, P.; Okhawilai, M.; Narain, R.; Kasemsiri, P. Green synthesis of nano silver-embedded carboxymethyl starch waste/poly vinyl alcohol hydrogel with photothermal sterilization and pH-responsive behavior. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *242*, 125118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125118>.
- (104) Zhang, D.; Fu, Y.; Huang, L.; Zhang, Y.; Ren, B.; Zhong, M.; Yang, J.; Zheng, J. Integration of antifouling and antibacterial properties in salt-responsive hydrogels with surface regeneration capacity. *Journal of Materials Chemistry B* **2018**, *6* (6), 950-960, 10.1039/C7TB03018E. DOI: 10.1039/C7TB03018E.
- (105) Kai, D.; Tan, M. J.; Chee, P. L.; Chua, Y. K.; Yap, Y. L.; Loh, X. J. Towards lignin-based functional materials in a sustainable world. *Green Chemistry* **2016**, *18* (5), 1175-1200, 10.1039/C5GC02616D. DOI: 10.1039/C5GC02616D.
- (106) Jin, X.; Du, L.; Liu, X.; Zhan, J.; Ma, Y.; Li, S.; Ren, S. Recyclable Lignin-Based Light-Driven Shape Memory Epoxy Resins with Excellent Mechanical Performance. *ACS Applied Polymer Materials* **2023**, *5* (10), 7831-7840. DOI: 10.1021/acspapm.3c01061.
- (107) Li, X.; Meng, Y.; Cheng, Z.; Li, B. Research Progress and Prospect of Stimuli-Responsive Lignin Functional Materials. *Polymers* **2023**, *15* (16), 3372.
- (108) Moreno, A.; Sipponen, M. H. Lignin-based smart materials: a roadmap to processing and synthesis for current and future applications. *Materials Horizons* **2020**, *7* (9), 2237-2257, 10.1039/D0MH00798F. DOI: 10.1039/D0MH00798F.
- (109) Wang, Y.; Yan, J.; Wen, N.; Xiong, H.; Cai, S.; He, Q.; Hu, Y.; Peng, D.; Liu, Z.; Liu, Y. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery. *Biomaterials* **2020**, *230*, 119619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119619>.
- (110) Wang, S.; McGuirk, C. M.; Ross, M. B.; Wang, S.; Chen, P.; Xing, H.; Liu, Y.; Mirkin, C. A. General and Direct Method for Preparing Oligonucleotide-Functionalized Metal–Organic Framework Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (29), 9827-9830. DOI: 10.1021/jacs.7b05633.
- (111) Li, X.; Tan, T. T. Y.; Lin, Q.; Lim, C. C.; Goh, R.; Otake, K.-i.; Kitagawa, S.; Loh, X. J.; Lim, J. Y. C. MOF–Thermogel Composites for Differentiated and Sustained Dual Drug Delivery. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2023**, *9* (10), 5724-5736. DOI: 10.1021/acsbomaterials.3c01103.
- (112) Li, H.; Yin, D.; Li, W.; Tang, Q.; Zou, L.; Peng, Q. Polydopamine-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2021**, *199*,



111502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111502>.

- (113) Xing, R.; Ning, L.; Li, L.; He, L.; Lin, H.; You, C.; Wang, F. Efficient in vitro delivery of paclitaxel by a nanocellulose-coated dendritic mesoporous organosilica nanoparticle for enhanced chemodynamic cancer therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2023**, *86*, 104654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104654>.
- (114) Falcone, N.; Andoy, N. M. O.; Sullan, R. M. A.; Kraatz, H.-B. Peptide-Polydopamine Nanocomposite Hydrogel for a Laser-Controlled Hydrophobic Drug Delivery. *ACS Applied Bio Materials* **2021**, *4* (9), 6652-6657. DOI: 10.1021/acsabm.1c00699.
- (115) Li, J.; Esteban-Fernández de Ávila, B.; Gao, W.; Zhang, L.; Wang, J. Micro/nanorobots for biomedicine: Delivery, surgery, sensing, and detoxification. *Science Robotics* **2017**, *2* (4), eaam6431. DOI: doi:10.1126/scirobotics.aam6431.
- (116) Fenton, O. S.; Olafson, K. N.; Pillai, P. S.; Mitchell, M. J.; Langer, R. Advances in Biomaterials for Drug Delivery. *Advanced Materials* **2018**, *30* (29), 1705328. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201705328>.
- (117) Fu, X.; Hosta-Rigau, L.; Chandrawati, R.; Cui, J. Multi-Stimuli-Responsive Polymer Particles, Films, and Hydrogels for Drug Delivery. *Chem* **2018**, *4* (9), 2084-2107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.07.002>.
- (118) ALSawafthah, N. M.; Awad, N. S.; Pitt, W. G.; Hussein, G. A. pH-Responsive Nanocarriers in Cancer Therapy. *Polymers* **2022**, *14* (5), 936.
- (119) Shariatnia, Z.; Jalali, A. M. Chitosan-based hydrogels: Preparation, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules* **2018**, *115*, 194-220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.034>.
- (120) Mondal, S.; Das, S.; Nandi, A. K. A review on recent advances in polymer and peptide hydrogels. *Soft Matter* **2020**, *16* (6), 1404-1454, 10.1039/C9SM02127B. DOI: 10.1039/C9SM02127B.
- (121) Wang, H.; Zhu, W.; Liu, J.; Dong, Z.; Liu, Z. pH-Responsive Nanoscale Covalent Organic Polymers as a Biodegradable Drug Carrier for Combined Photodynamic Chemotherapy of Cancer. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (17), 14475-14482. DOI: 10.1021/acsami.8b02080.
- (122) Yeazel, T. R.; Becker, M. L. Advancing Toward 3D Printing of Bioresorbable Shape Memory Polymer Stents. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (10), 3957-3965. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c01082.
- (123) Pandey, A.; Singh, G.; Singh, S.; Jha, K.; Prakash, C. 3D printed biodegradable functional temperature-stimuli shape memory polymer for customized scaffoldings. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* **2020**, *108*, 103781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103781>.
- (124) Lin, C.; Lv, J.; Li, Y.; Zhang, F.; Li, J.; Liu, Y.; Liu, L.; Leng, J. 4D-Printed Biodegradable and Remotely Controllable Shape Memory Occlusion Devices. *Advanced Functional Materials* **2019**, *29* (51), 1906569. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201906569>.
- (125) Jiang, M.; Wang, M.; Lai, W.; Zhang, M.; Ma, C.; Li, P.; Li, J.; Li, H.; Hong, C. Preparation of a pH-responsive controlled-release electrochemical immunosensor based on polydopamine encapsulation for ultrasensitive detection of alpha-fetoprotein. *Microchimica Acta* **2022**, *189* (9), 334. DOI: 10.1007/s00604-022-05433-z.
- (126) Zheng, J.; Li, N.; Li, C.; Wang, X.; Liu, Y.; Mao, G.; Ji, X.; He, Z. A nonenzymatic DNA nanomachine for biomolecular detection by target recycling of hairpin DNA cascade amplification. *Biosensors and Bioelectronics* **2018**, *107*, 40-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.054>.
- (127) Mathur, D.; Medintz, I. L. The Growing Development of DNA Nanostructures for Potential Healthcare-Related Applications. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8* (9), 1801546. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201801546>.
- (128) Mirzaiebadizi, A.; Ravan, H.; Dabiri, S.; Mohammadi, P.; Shahba, A.; Ziasistani, M.; Khatami, M. An intelligent DNA nanorobot for detection of MiRNAs cancer biomarkers using molecular programming to fabricate a logic-responsive hybrid nanostructure. *Bioprocess and Biosystems Engineering* **2022**, *45* (11), 1781-1797. DOI: 10.1007/s00449-022-02785-x.
- (129) Jiang, H.; Pan, V.; Vivek, S.; Weeks, E. R.; Ke, Y. Programmable DNA Hydrogels Assembled from Multidomain DNA Strands. *ChemBioChem* **2016**, *17* (12), 1156-1162. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbic.201500686>.
- (130) Huang, Y.; Huang, W.; Chan, L.; Zhou, B.; Chen, T. A multifunctional DNA origami as carrier of metal complexes to achieve enhanced tumoral delivery and nullified systemic toxicity. *Biomaterials* **2016**,

103, 183-196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.053>.

- (131) Zhang, Q.; Jiang, Q.; Li, N.; Dai, L.; Liu, Q.; Song, L.; Wang, J.; Li, Y.; Tian, J.; Ding, B.; Du, Y. DNA Origami as an In Vivo Drug Delivery Vehicle for Cancer Therapy. *ACS Nano* **2014**, *8* (7), 6633-6643. DOI: 10.1021/nn502058j.
- (132) Ren, K.; Liu, Y.; Wu, J.; Zhang, Y.; Zhu, J.; Yang, M.; Ju, H. A DNA dual lock-and-key strategy for cell-subtype-specific siRNA delivery. *Nature Communications* **2016**, *7* (1), 13580. DOI: 10.1038/ncomms13580.
- (133) Schüller, V. J.; Heidegger, S.; Sandholzer, N.; Nickels, P. C.; Suhartha, N. A.; Endres, S.; Bourquin, C.; Liedl, T. Cellular Immunostimulation by CpG-Sequence-Coated DNA Origami Structures. *ACS Nano* **2011**, *5* (12), 9696-9702. DOI: 10.1021/nn203161y.
- (134) Douglas, S. M.; Bachelet, I.; Church, G. M. A Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads. *Science* **2012**, *335* (6070), 831-834. DOI: doi:10.1126/science.1214081.
- (135) Pan, Q.; Nie, C.; Hu, Y.; Yi, J.; Liu, C.; Zhang, J.; He, M.; He, M.; Chen, T.; Chu, X. Aptamer-Functionalized DNA Origami for Targeted Codelivery of Antisense Oligonucleotides and Doxorubicin to Enhance Therapy in Drug-Resistant Cancer Cells. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (1), 400-409. DOI: 10.1021/acsaami.9b20707.
- (136) Macfarlane, R. J.; Thaner, R. V.; Brown, K. A.; Zhang, J.; Lee, B.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A. Importance of the DNA “bond” in programmable nanoparticle crystallization. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2014**, *111* (42), 14995-15000. DOI: doi:10.1073/pnas.1416489111.
- (137) Kubiak, J. M.; Morje, A. P.; Lewis, D. J.; Wilson, S. L.; Macfarlane, R. J. Dynamic Manipulation of DNA-Programmed Crystals Embedded in a Polyelectrolyte Hydrogel. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (9), 11215-11223. DOI: 10.1021/acsaami.0c23097.
- (138) Li, H.; Han, M.; Weng, X.; Zhang, Y.; Li, J. DNA-Tetrahedral-Nanostructure-Based Entropy-Driven Amplifier for High-Performance Photoelectrochemical Biosensing. *ACS Nano* **2021**, *15* (1), 1710-1717. DOI: 10.1021/acsnano.0c09374.
- (139) He, L.; Lu, D.; Liang, H.; Xie, S.; Zhang, X.; Liu, Q.; Yuan, Q.; Tan, W. mRNA-Initiated, Three-Dimensional DNA Amplifier Able to Function inside Living Cells. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (1), 258-263. DOI: 10.1021/jacs.7b09789.
- (140) Newman, H.; Shih, Y. V.; Varghese, S. Resolution of inflammation in bone regeneration: From understandings to therapeutic applications. *Biomaterials* **2021**, *277*, 121114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121114>.
- (141) Liu, W.; Zhao, H.; Zhang, C.; Xu, S.; Zhang, F.; Wei, L.; Zhu, F.; Chen, Y.; Chen, Y.; Huang, Y.; et al. In situ activation of flexible magnetoelectric membrane enhances bone defect repair. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 4091. DOI: 10.1038/s41467-023-39744-3.
- (142) Matsuda, T.; Kawakami, R.; Namba, R.; Nakajima, T.; Gong, J. P. Mechanoresponsive self-growing hydrogels inspired by muscle training. *Science* **2019**, *363* (6426), 504-508. DOI: doi:10.1126/science.aau9533.
- (143) Wang, Z.; Wu, J.; Wei, X.; Saleemi, S.; Liu, W.; Li, W.; Marriam, I.; Xu, F. Bioinspired microstructure-reorganized behavior of carbon nanotube yarn induced by cyclic stretching training. *Journal of Materials Chemistry C* **2020**, *8* (1), 117-123, 10.1039/C9TC06056A. DOI: 10.1039/C9TC06056A.
- (144) Hu, S.; Fang, Y.; Liang, C.; Turunen, M.; Ikkala, O.; Zhang, H. Thermally trainable dual network hydrogels. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 3717. DOI: 10.1038/s41467-023-39446-w.
- (145) Brooks, S. M.; Alper, H. S. Applications, challenges, and needs for employing synthetic biology beyond the lab. *Nature Communications* **2021**, *12* (1), 1390. DOI: 10.1038/s41467-021-21740-0.
- (146) Gilbert, C.; Ellis, T. Biological Engineered Living Materials: Growing Functional Materials with Genetically Programmable Properties. *ACS Synthetic Biology* **2019**, *8* (1), 1-15. DOI: 10.1021/acssynbio.8b00423.
- (147) Datta, D.; Weiss, E. L.; Wangpraseurt, D.; Hild, E.; Chen, S.; Golden, J. W.; Golden, S. S.; Pokorski, J. K. Phenotypically complex living materials containing engineered cyanobacteria. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 4742. DOI: 10.1038/s41467-023-40265-2.
- (148) Zhang, L.; Jean, S. R.; Li, X.; Sack, T.; Wang, Z.; Ahmed, S.; Chan, G.; Das, J.; Zaragoza, A.; Sargent, E. H.; Kelley, S. O. Programmable Metal/Semiconductor Nanostructures for mRNA-Modulated Molecular Delivery. *Nano Letters* **2018**, *18* (10), 6222-6228. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b02263.
- (149) Tu, Z.; Liu, W.; Wang, J.; Qiu, X.; Huang, J.; Li, J.; Lou, H. Biomimetic high performance artificial muscle built on sacrificial coordination network and mechanical training process. *Nature Communications*



2021, 12 (1), 2916. DOI: 10.1038/s41467-021-23204-x.

- (150) Pan, H. M.; Sarkar, J.; Goto, A. Networking of Block Copolymer Nanoassemblies via Digital Light Processing Four-Dimensional Printing for Programmable Actuation. *ACS Applied Polymer Materials* **2022**, 4 (11), 8676-8683. DOI: 10.1021/acsapm.2c01617.
- (151) Wu, B.; Zhao, S.; Yang, X.; Zhou, L.; Ma, Y.; Zhang, H.; Li, W.; Wang, H. Biomimetic Heterodimerization of Tetrapeptides to Generate Liquid Crystalline Hydrogel in A Two-Component System. *ACS Nano* **2022**, 16 (3), 4126-4138. DOI: 10.1021/acsnano.1c09860.
- (152) Bobnar, M.; Derets, N.; Umerova, S.; Domenici, V.; Novak, N.; Lavri, M.; Cordoyiannis, G.; Zalar, B.; Re eti, A. Polymer-dispersed liquid crystal elastomers as moldable shape-programmable material. *Nature Communications* **2023**, 14 (1), 764. DOI: 10.1038/s41467-023-36426-y.
- (153) Endovascular device configured for controlled shape memory deployment in a body vessel. EP3453411A1, 2019.
- (154) Complex, medicine, therapeutic agent for cancer, kit and conjugate (pH). WO2020241819A1, 2020.
- (155) Stimuli-Responsive Compositions, Imaging Systems, and Methods for Using the Same for Biomedical Applications. US20220160901A1, 2020.
- (156) Nano filler/PNIPAM composite hydrogel, preparation method and application in smart window, actuator and remote light control device. CN112011069A, 2020.
- (157) Temperature response hyaluronic acid, hydrogel and its preparation method and application CN113831453A, 2021.
- (158) Targeted pharmaceutical composition loaded with amphotericin B and adriamycin together and application thereof (pH). CN110801433B, 2021.
- (159) Preparation of poly(aryl ether ketone) with multiple shape memory effects and its application CN113683770A, 2021.
- (160) Self-repairing shape memory composite material with photo-magnetic response and preparation and application thereof CN112980165B, 2022.
- (161) Injectable biodegradable polymeric complex for glucose-responsive insulin delivery WO2022119868B, 2022.
- (162) Structure that compresses or expands a volume in response to an applied magnetic field. US20220297374, 2022.
- (163) Transformative shape-memory polymer tissue cavity marker devices, systems and deployment methods. US11219502B2, 2022.
- (164) Near-infrared II zone photoresponsive hyaluronic acid-based multifunctional hydrogel for postoperative treatment of skin cancer CN116474093A, 2023.
- (165) Folding mRNA into a nanoscale delivery vehicle. WO2023133546A2, 2023.
- (166) Drug delivery nano system and method constructed based on DNA origami and adriamycin prodrug. CN115887684A, 2023.
- (167) Lendlein, A.; Balk, M.; Tarazona, N. A.; Gould, O. E. C. Bioperspectives for Shape-Memory Polymers as Shape Programmable, Active Materials. *Biomacromolecules* **2019**, 20 (10), 3627-3640. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b01074.
- (168) Zhao, T.; Zhang, Y.; Fan, Y.; Wang, J.; Jiang, H.; Lv, J.-a. Light-modulated liquid crystal elastomer actuator with multimodal shape morphing and multifunction. *Journal of Materials Chemistry C* **2022**, 10 (10), 3796-3803, 10.1039/D1TC06171B. DOI: 10.1039/D1TC06171B.
- (169) Hu, Z.; Li, Y.; Lv, J.-a. Phototunable self-oscillating system driven by a self-winding fiber actuator. *Nature Communications* **2021**, 12 (1), 3211.
- (170) Hu, Z.; Zhang, Y.; Jiang, H.; Lv, J.-a. Bioinspired helical-artificial fibrous muscle structured tubular soft actuators. *Science Advances* **2023**, 9 (25), eadh3350.
- (171) Jiang, S.; Liu, F.; Lerch, A.; Ionov, L.; Agarwal, S. Unusual and Superfast Temperature-Triggered Actuators. *Advanced Materials* **2015**, 27 (33), 4865-4870. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201502133>.
- (172) Tian, T.; Li, Y.; Lin, Y. Prospects and challenges of dynamic DNA nanostructures in biomedical applications. *Bone Research* **2022**, 10 (1), 40. DOI: 10.1038/s41413-022-00212-1.
- (173) Dickey, D. D.; Thomas, G. S.; Dassy, J. P.; Giangrande, P. H. Method for Confirming Cytoplasmic Delivery of RNA Aptamers. In *SiRNA Delivery Methods: Methods and Protocols*, Shum, K., Rossi, J. Eds.; Springer New York, 2016; pp 209-217.

六、蛋白质材料

(一) 引言

蛋白质是由长多肽链组成的复杂分子，通常折叠形成高度复杂和动态的结构。由蛋白质组成的材料被称为蛋白质材料，包括丝蛋白、¹⁻³胶原蛋白、^{4,5}角蛋白⁶⁻⁸等。由于具有生物相容性、生物可降解性、生物可吸收性和自组装性等理想特性，蛋白质材料本身已有广泛的使用传统。¹然而，基于天然蛋白质材料^{12,13}开发新型混合/复合材料则是一个较新的方向。

作为天然或生物聚合物，蛋白质具有力学和物理特性，而且由于其天然来源，具有生物相容性。这些特性使得蛋白质材料在生物医学领域中具有广泛的应用前景，例如药物递送、¹⁵⁻¹⁷组织工程、¹⁸⁻²¹水凝胶、^{13,22,23}伤口愈合、^{24,25}植入物的表面功能化、²⁶⁻²⁸电子皮肤^{29,30}等等。过去二十年中，蛋白质材料相关的发文数量（期刊和专利）不断增加（**图1**），表明学术界对于蛋白质基材料的研究兴趣持续增长。期刊

发文数量明显呈上升趋势，但专利申请则表现出增长缓慢（**图1**）。

在本章中，我们展示了2003—2023年间122,000多份文献（期刊和专利）的分析结果，文献均来自于“CAS内容合集”中的蛋白质材料领域。我们的分析不仅提供了发文趋势，还围绕识别该领域中新材料及其应用进行了深入研究。

图2和**表1**分别显示了一些蛋白质分子的三维结构及其相应的氨基酸组成。蛋白质中氨基酸组分的多样性赋予了基于这些蛋白质的材料特有的性质。例如，最近的一项研究发现，丝蛋白的氨基酸组分与包括润湿行为在内的各种特性之间存在关联。这可能会直接影响工程重组丝蛋白的使用和设计，具体取决于所需的应用。³¹在另一项研究中，从三种不同蛾类中提取的丝胶蛋白的氨基酸组成被确定为大致相似，它们都表现出或具有抗菌和抗氧化特性。³²

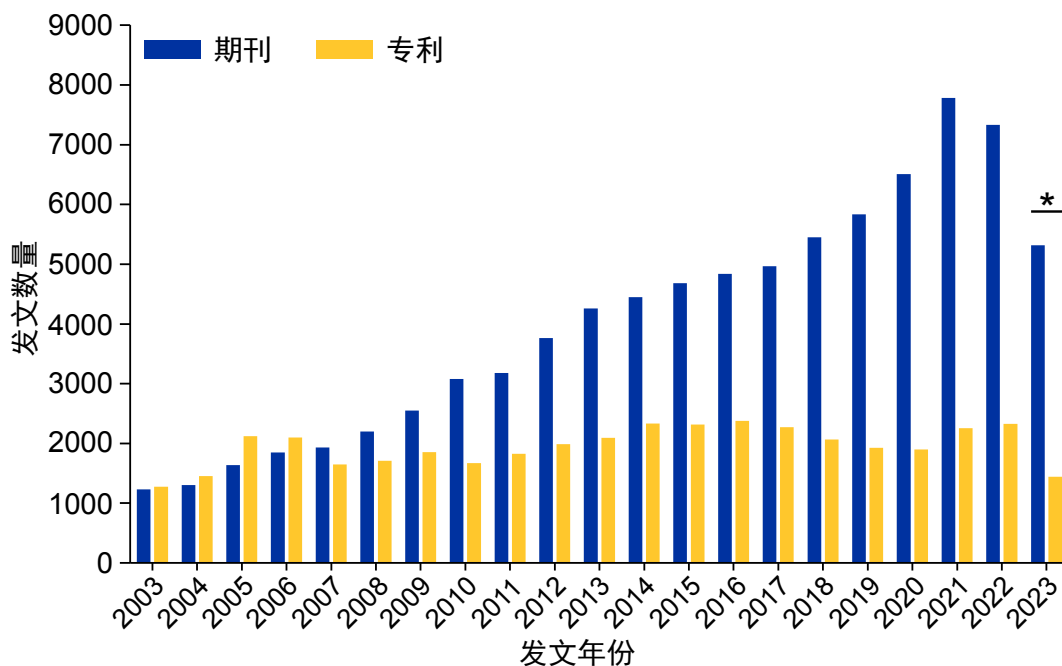


图1: 2003—2023年期间，蛋白质基材料领域每年的期刊发文和专利出版物数量（分别以蓝条和黄条表示）。*2023年数据截至8月。



表1: 常用蛋白质材料及其氨基酸组列表

蛋白质名称	生物体	PDB数据库ID	富含氨基酸
FISp-蜘蛛蛋白	金丝网蛛 (<i>Trichonephila clavipes</i>)	7OOM (1.80 Å) ^{14,33}	甘氨酸 (36%) 和丝氨酸 (21%)
中间丝蛋白角蛋白1 (KRT1) 和角蛋白10 (KRT10)	智人	6EC0 (2.98 Å) ^{10,34}	人角蛋白35: 丝氨酸 (13.9%)、谷氨酰胺 (13.5%)、亮氨酸 (12.3%)
波形蛋白线圈2B片段	智人	1GK4 (2.30 Å) ^{9,36}	
血清白蛋白	智人	1AO6 (2.50 Å) ^{11,37}	谷氨酸 (14%)、丙氨酸 (11%)、亮氨酸 (10%)、赖氨酸 (10%)
胶原蛋白 ³⁸	哺乳动物来源	-	甘氨酸 (33%)、羟脯氨酸 (22%)、脯氨酸 (17%)
弹性蛋白 ³⁸	哺乳动物来源	-	甘氨酸 (37%)、丙氨酸 (~20%)、缬氨酸 (~17%)、脯氨酸 (13%)
丝素蛋白 ^{39,40}	家蚕	-	甘氨酸 (43%)、丙氨酸 (30%)、丝氨酸 (12%)、酪氨酸 (5%)
丝胶蛋白 ⁴¹	家蚕	-	丝氨酸 (42%)、甘氨酸 (10.5%)、苏氨酸 (7.9%)
节肢弹性蛋白 ⁴²	果蝇	-	甘氨酸 (27.4%)、丝氨酸 (11.9%)、丙氨酸 (10.4%)

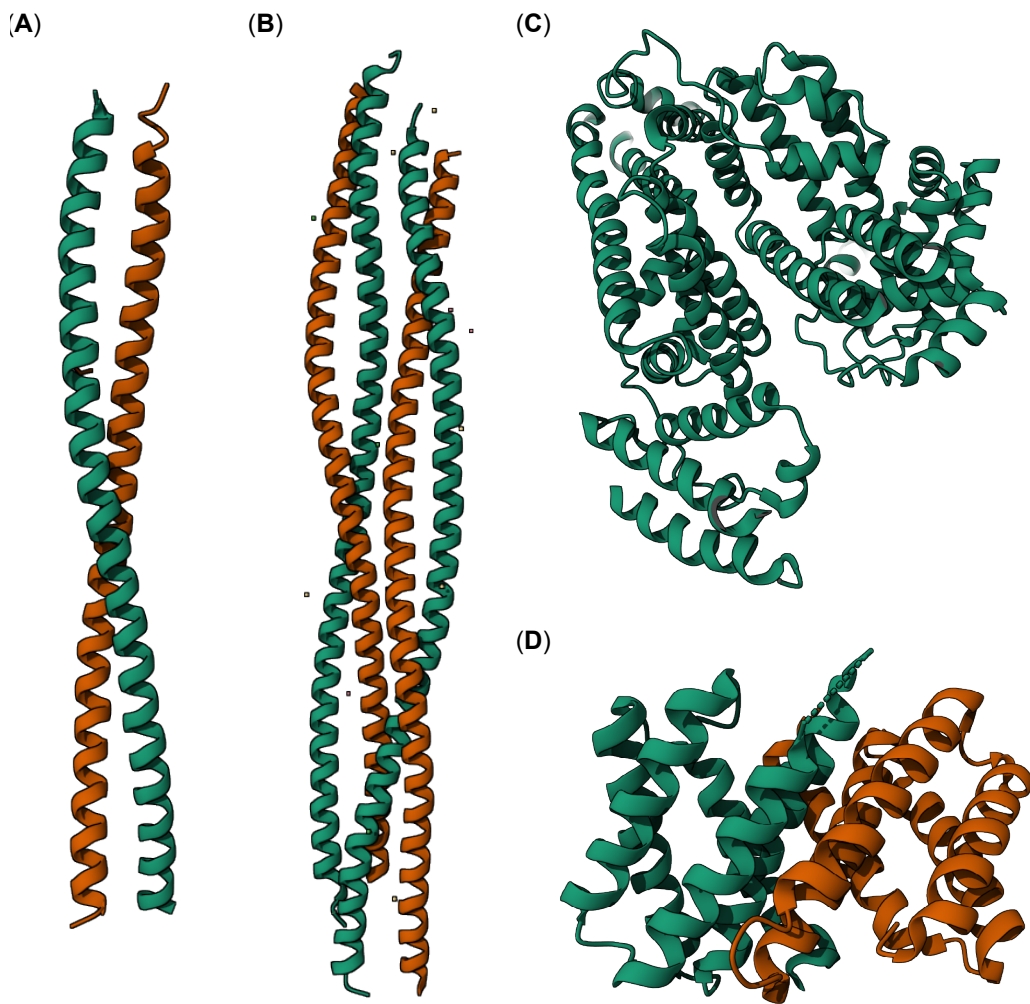


图2: 使用X射线晶体学方法测定的一些有代表性的蛋白质分子晶体结构: (A)人波形蛋白线圈2B片段 (PDB ID: 1GK4);⁹(B)人角蛋白1-角蛋白10复合物的线圈1b结构域 (PDB ID: 6EC0);¹⁰(C)人血清白蛋白 (PDB ID: 1AO6);¹¹(D) FISp蜘蛛蛋白的N端结构域 (PDB ID: 7OOM),¹⁴分辨率分别为2.3Å、3.0Å、2.5Å和1.8Å。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

根据单篇文章引用次数，我们从排名前150所机构（按发文数量排名）中筛选出15家机构，他们在蛋白质材料研究领域处于领先地位（图3）。在15家机构中，中国占近一半（7家），其次是美国和新加坡，分别有4家和2家。其余还包括加拿大和韩国，各有1家机构（图3）。哈佛医学院是蛋白质材料研究领域的领军机构，单篇文章引用次数约为90次（图3）。哈佛医学院的几篇高引用文章主要围绕明胶的合成衍生物甲基丙烯酸酯化明胶（GelMA）的三维生物打印^{43,44}以及胶原蛋白在组织工程中的应用。⁴⁵

在蛋白质材料领域，商业和非商业组织专利权人的地理分布显示出高度重叠（图4）。美国和中国等国家或地区分别在商业和非商业专利权人数量上

处于领先地位。其他主要国家或地区包括德国、韩国、印度、瑞士和意大利。日本商业专利权人数量远远高于非商业专利权人（图4）。从专利出版物数量的长期增长来看，中国、印度和韩国呈上升趋势，其中中国的专利申请量最高（图4）。美国和德国等国家或地区的专利申请量在二十年间基本保持稳定。而日本的专利数量在2006年后略有下降，随后自2008年起开始保持稳定（图4）。

同样，为了确定在专利申请方面处于领先地位的机构，我们将从事蛋白质材料研究的机构分为商业实体和非商业实体。这些组织的地理分布显示出高度重叠，但在各地区主要国家的排序方面，商业机构和非商业机构有所不同（图4）。在商业机构方面，美国处于领先地位，其次是中国，而在非商

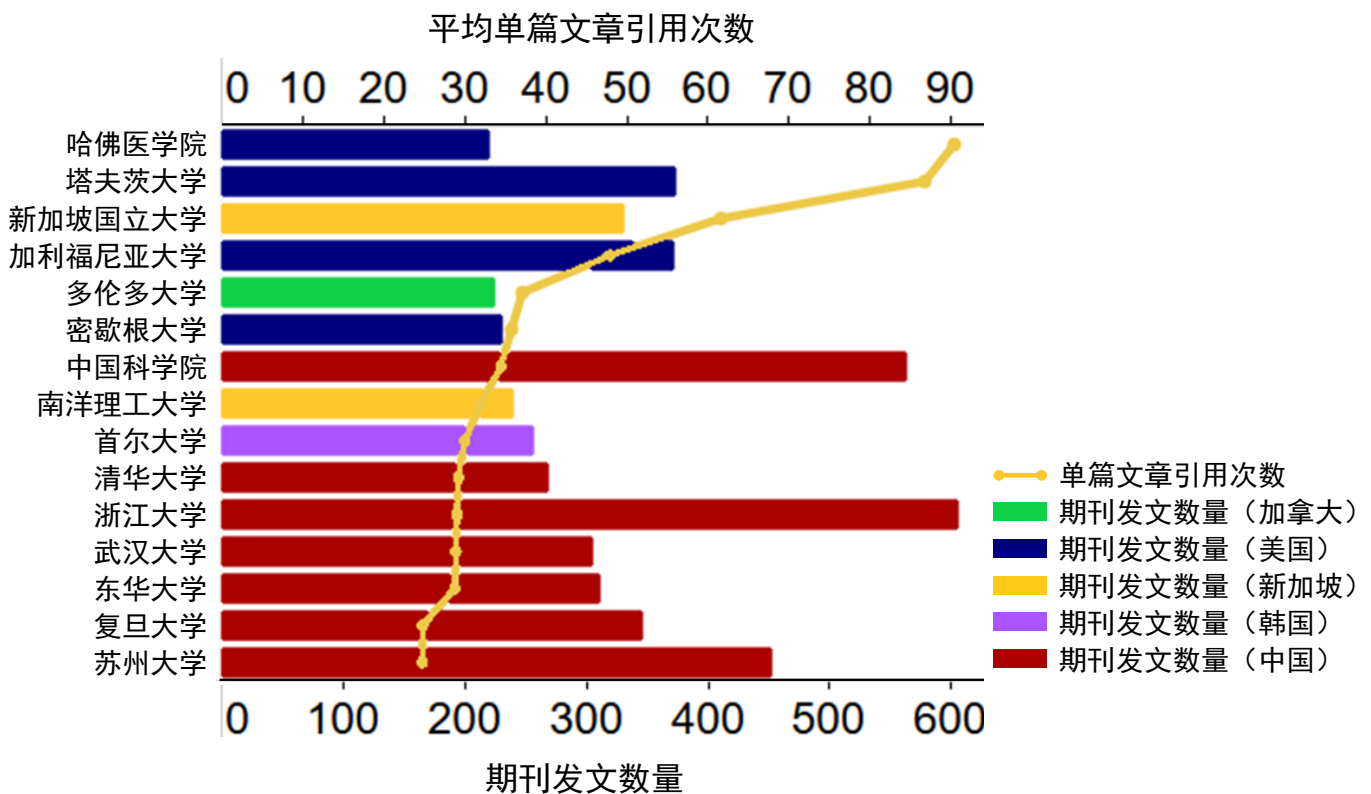


图3：2003—2023年期间，平均单篇期刊文章引用次数和期刊发文数量排名前15位的机构。条形图的各种颜色代表机构所在的国家/地区：蓝色（美国）、红色（中国）、黄色（新加坡）、紫色（韩国）、鲜绿色（加拿大）；黄线代表平均单篇文章引用次数。



业机构方面，中国领先美国。在主要的非商业机构中，来自中国的机构占据了前15名的近80%，其余3家来自美国。商业机构分布更加多样化，在排名前15位的机构中，只有4家来自美国，3家来自中国，其余机构主要来自瑞士、印度、丹麦、韩国、德国、日本和法国的各一家机构（图4）。美国艾尔建公司（Allergan, Inc.）的专利涉及丝素蛋白在药物递送

(WO 2019006098 A1⁴⁶)、水凝胶 (WO 2010123946 A2⁴⁷) 和医疗器械 (US20150148823A1⁴⁸) 中的应用。作为领先的非商业组织，加州大学拥有多种蛋白质材料的应用专利，包括组织工程 (WO 2012002986 A2⁴⁹)、药物递送 (WO 2020092229 A1⁵⁰) 和水凝胶 (US20230158149 A1⁵¹) 等。

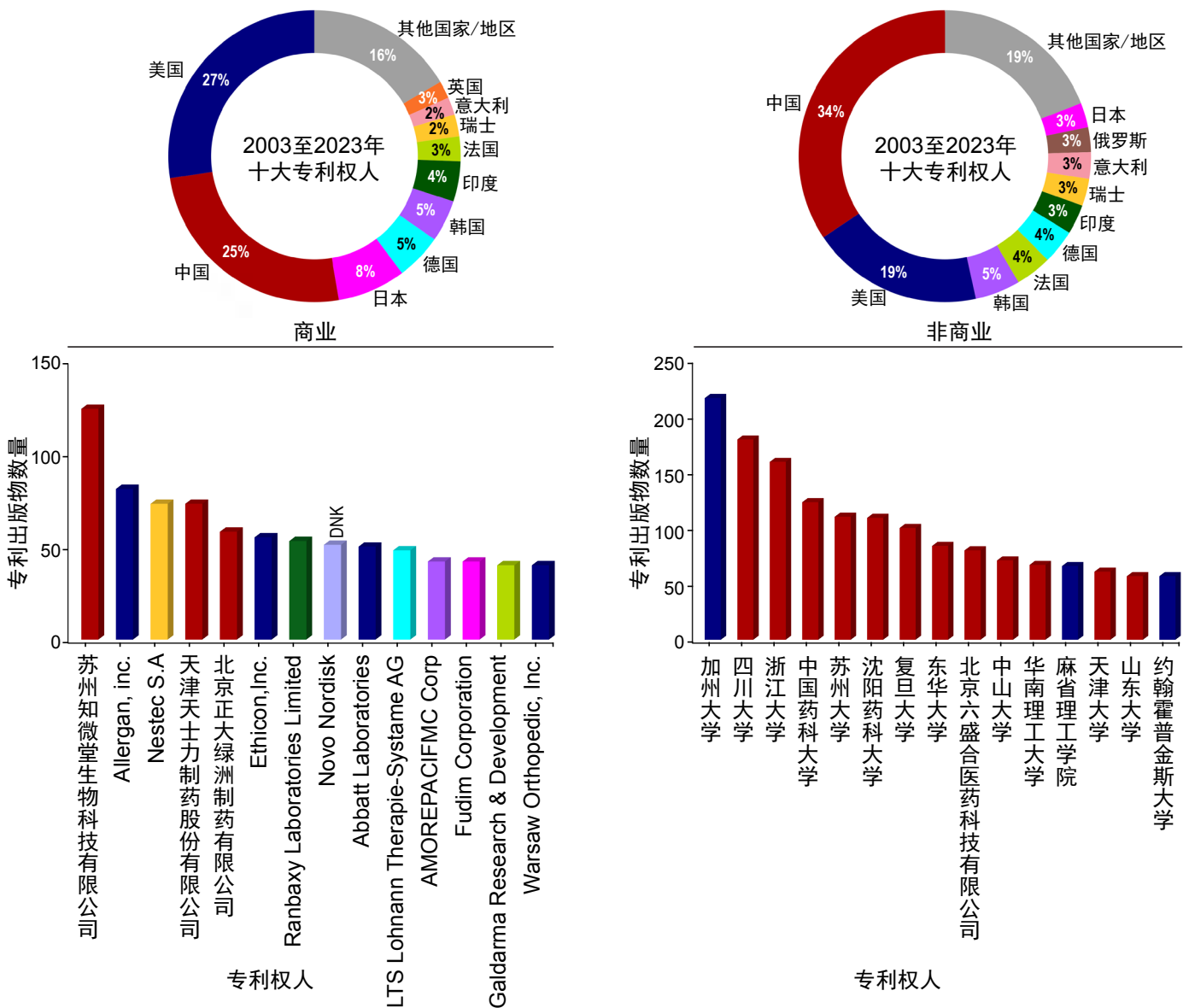


图4: 2003—2023年期间, 专利权人的地理分布 (上图-圆环图) 以及按专利出版物数量划分的主要专利权人 (以商业和非商业性列示) (下图-柱状图)。柱状图按国家/地区进行颜色编码, 以便与圆环图中的颜色方案相匹配。采用标准三字母代码表示国家/地区。

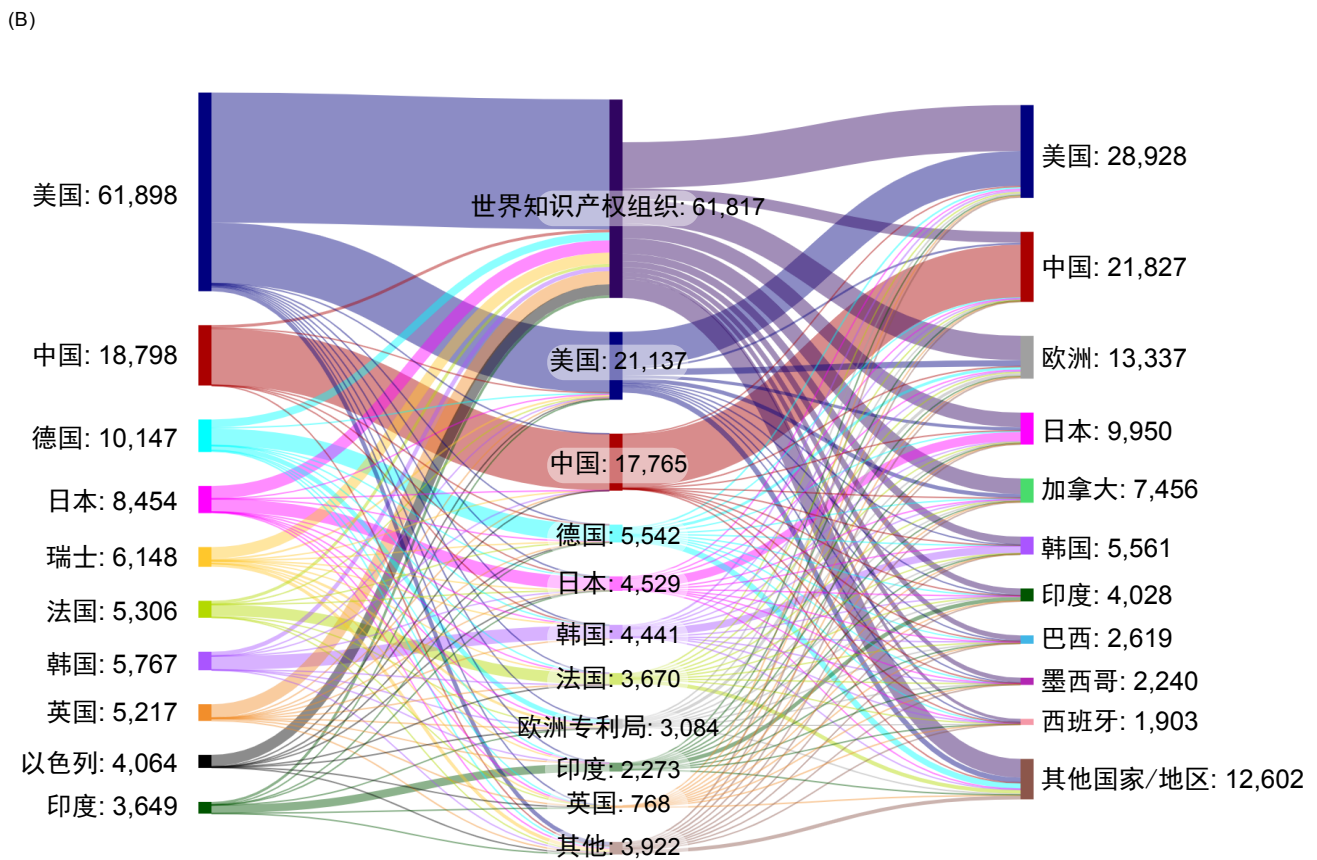
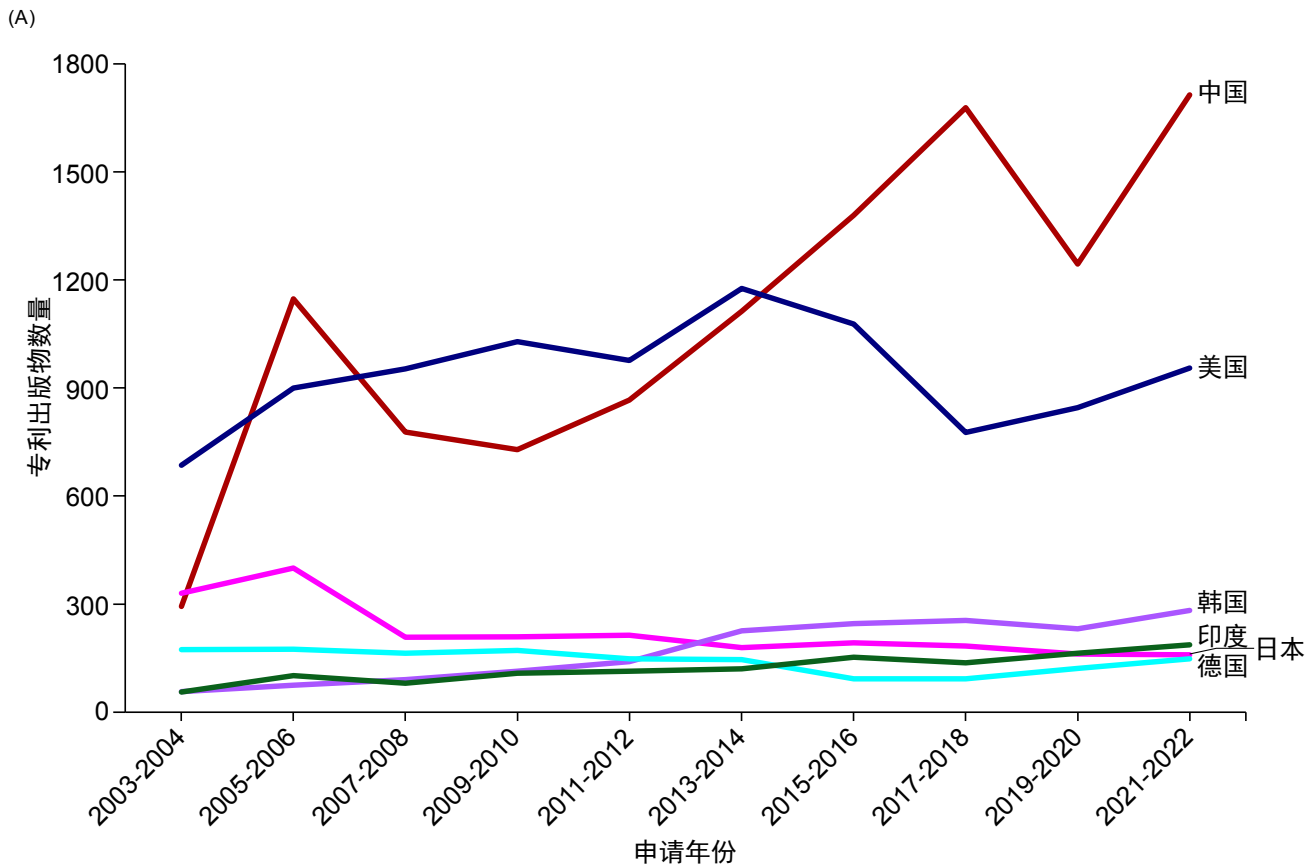


图5: (A)在“CAS内容合集”中,选定的主要国家在2003—2023年期间在蛋白质基材料领域的专利发文数量年增长情况。(B)桑基图展示了蛋白质材料领域专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。



(三) 关键材料和应用

我们对“CAS内容合集”中的出版物和物质数据集进行了广泛搜索，识别并将关键蛋白质材料归类如下：

- 结构蛋白
- 弹性蛋白
- 粘附蛋白
- 其他

按蛋白质的功能进行分类，其中最大的一类是结构蛋白，包括胶原蛋白、丝蛋白和角蛋白等，如图6所示；其次是弹性蛋白，包括弹性蛋白和节肢弹性蛋白，前者的发文数量多于后者；再次是粘附蛋白，其中的大部分发文都以贻贝足蛋白(MFP)为主题。

在结构蛋白中，胶原蛋白的发文数量最多(图6)。与胶原蛋白有关的发文数量近年来稳步增长，特别是在2019年后增幅更大(图7A)。胶原蛋白是细胞外基质(ECM)中含量最高的蛋白质之一，可以从胶原蛋白的无细胞形式中提取基于胶原蛋白的生物材料。提取的胶原蛋白可与壳聚糖、弹性蛋白和糖胺聚糖等其他生物大分子复合。⁵²基于胶原蛋白的材料可广泛用作组织支架、伤口敷料、组织修复和药物递送系统。^{53,54}明胶是一种由胶原蛋白水解而来的蛋白质，与胶原蛋白相比，明胶具有免疫原性低、水溶性好和溶胶-凝胶转换等众多优点。^{53,55,56}根据我们对CAS数据的深入分析显示，明胶作为开发明胶基材料的一种重要蛋白质，发文数量在2017年后急剧增加(图7A)。明胶基水凝胶可用于各种生物医学应用，如组织工程和医用支架制备。例如，甲基丙烯酸酯化明胶(GelMA)是一种基于明胶的工程材料，具有可交联性，可用于开发生物医学应用的水凝胶。此外，甲基丙烯酸酯化明胶还广泛用于3D打印和药物递送。^{57,58}

另一个重要类别是丝蛋白材料，自2003年以来，关于丝蛋白基材料的发文数量稳步上升，表明其应用广泛(图7A)。重组生产的丝蛋白具有高度的通用性，可以制成各种形式，如薄膜、涂层、胶囊、颗粒、泡沫、纤维垫等，从而在组织工程和伤口敷料等领域有多种应用。^{59,60}重组系统已被用于大量获取丝蛋白，⁶¹⁻⁶³其中家蚕在CAS的数据集中与之相关的出版物数量最多(图8A)。^{64,65}其次是原核生物大肠杆菌，被用来生产蜘蛛丝蛋白(图8A)。^{66,67}其他使用过的表达系统(尽管程度要小得多)包括基于植物的系统，如烟草、⁶⁸真核毕赤酵母，⁶⁹⁻⁷¹基于动物的系统小家鼠⁷²以及原核生物鼠伤寒沙门氏菌(图8A)。⁷³丝蛋白基材料还可用于生物电子应用，如开发电子皮肤(又称E-skin)(图8B)。⁷⁴此外，丝素蛋白既可单独用于制备水凝胶(图8B)，也可与弹性蛋白等其他蛋白质结合生成丝蛋白弹性蛋白样聚合物(SELP)水凝胶，用于控制细胞色素、维生素B12、DNA等分子的释放。⁷⁵⁻⁷⁸

除了结构蛋白外，粘附蛋白如贻贝足蛋白(MFP)(图6和图7B)也含有酪氨酸的一种修饰形式——3,4-二羟基苯丙氨酸(Dopa)。Dopa的存在为贻贝足蛋白提供了附着能力，使其能够与固体表面结合，包括各种亲水性表面(如玻璃、金属)和疏水性表面(如塑料)。研究表明，贻贝足蛋白可附着在金属表面(如TiO₂)⁷⁹和氧化石墨烯(GO)⁸⁰上，形成可用于工程和抗菌应用的复合材料。⁸¹⁻⁸³由于这些多样化的应用，有关贻贝足蛋白的发文数量在过去二十年中呈现稳步增长的趋势(图7B)。

弹性蛋白(如弹性蛋白和节肢弹性蛋白)的相关发文数量显示出稳步增加。值得注意的是，与节肢弹性蛋白相关的发文数量在2019年以后呈现出加速增长趋势(图7B)。弹性蛋白是一种细胞外蛋白质，可为组织提供弹性，其应用形式多种多样，如可溶性纤维、重组弹性蛋白(弹性蛋白的前体蛋白)、

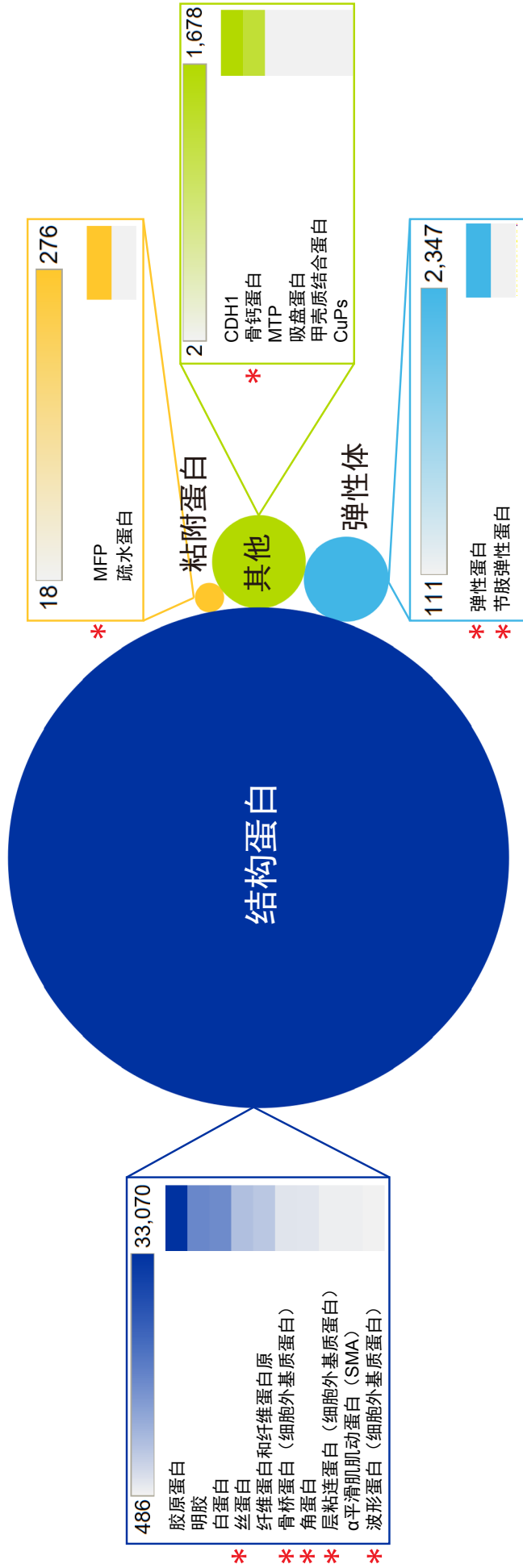


图6: 2003—2023年期间“CAS内容合集”中蛋白质材料的分布情况。圆圈的大小对应(期刊和专利)发文数量。标有星号的材料的发文数量增长情况如图7所示。

弹性蛋白样肽 (EPL)、弹性蛋白样重组体 (ELR) 等。弹性蛋白基材料的应用包括皮肤移植、血管移植、心脏瓣膜、生物医学器械、药物递送系统等。⁸⁴⁻⁸⁶ 节肢弹性蛋白是一种弹性蛋白,除了具有理想的机械性能外,还具有自组装和相变能力,因此非常适合用于开发智能材料。⁸⁷节肢弹性蛋白类似物(如节肢弹性蛋白样多肽 (RLP)) 的序列富含亲水性氨基

酸,具有很高的弹性潜力,除了在组织工程、生物医学应用和药物递送方面的应用外,还可在生物传感器、生物电子学、生物打印等领域扩大节肢弹性蛋白的应用。⁸⁷⁻⁸⁹

基于细胞外基质的生物材料可用于组织再生、细胞生长、药物递送和其他各种生物医学应用。这是因为细胞外基质具有天然的生物相容性和生物可

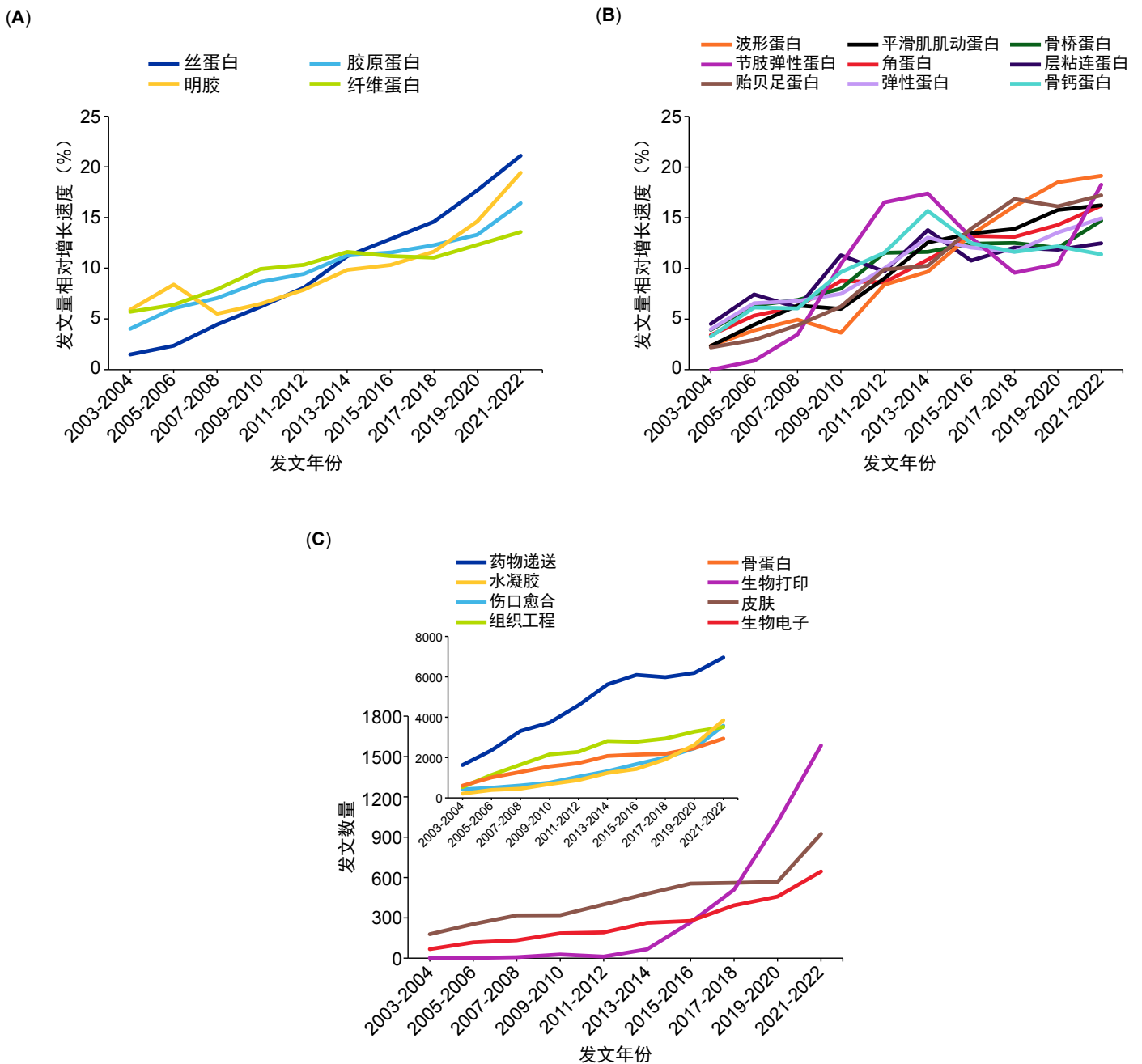


图7: 根据“CAS内容合集”的数据,在2003—2023年期间,(A)和(B)蛋白质基材料的新趋势和(C)蛋白质基材料的应用。

降解性,可作为设计各种生物材料的天然支架。⁹⁰除弹性蛋白、胶原蛋白等主要细胞外基质蛋白外,骨桥蛋白、波形蛋白和层粘连蛋白等微量细胞外基质蛋白也被用于促进细胞生长、粘附和维持细胞骨架功能。⁹¹⁻⁹⁴根据“CAS内容合集”数据,这些蛋白质在过去二十年中显示出缓慢增长,除了骨桥蛋白,其在过去四年的出版物数量显著增加,表明了基于细胞外基质的生物材料的重要性(图7B)。

图8B的外圆环图显示了蛋白质材料在生物医学应用中的总体分布情况。内饼状图显示了蛋白质

材料生物医学应用中丝蛋白的应用分布情况。基于蛋白质和丝蛋白特定的总体应用所呈现出的趋势类似,但在组织工程,⁹⁵水凝胶,^{96,97}和生物电子学^{98,99}的应用中,丝蛋白基材料相关出版物数量相对较多。

(图8B)。发文数量在过去二十年有所增长表明,整个领域都呈上升趋势,尤其是在2014年和2020年之后,生物打印¹⁰⁰⁻¹⁰²和电子皮肤^{103,104}领域的发文数量增长尤为明显(图7C)。另一方面,伤口愈合^{105,106}和水凝胶^{107,108}等其他应用的增长幅度虽然没有那么大,但也相当可观(图7C)。

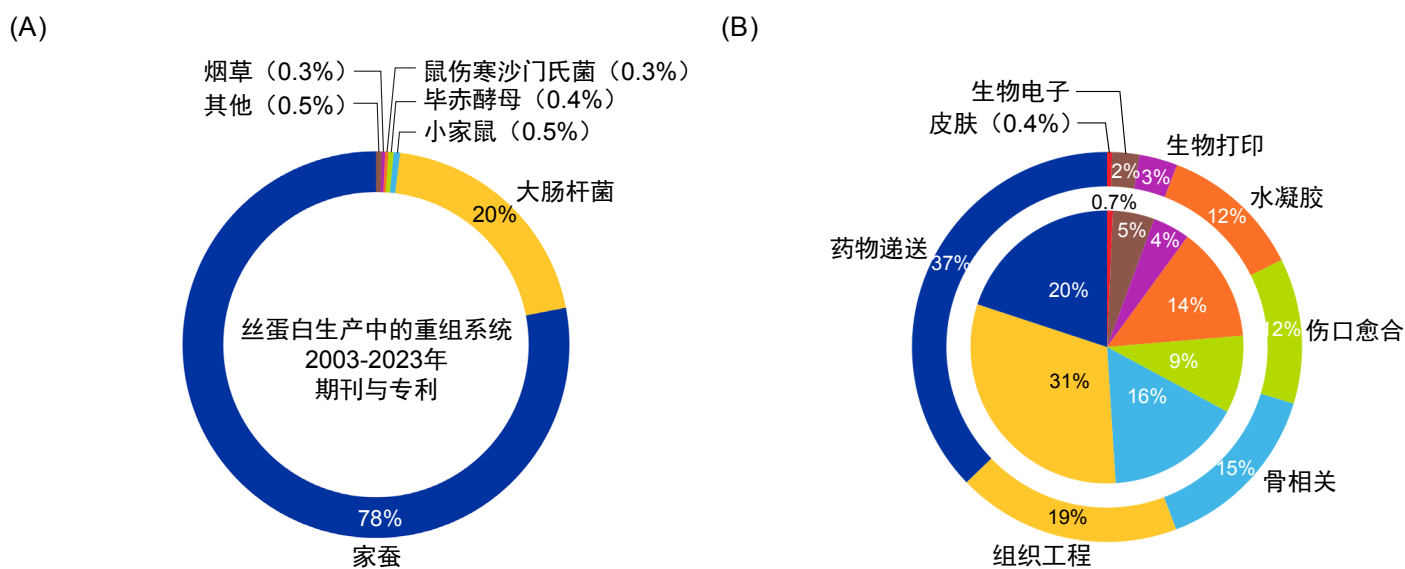


图8: (A)用于生产丝蛋白的重组系统以及(B)蛋白质基材料总体应用(外圆环图)和丝蛋白基材料应用(内饼状图)的分布情况。



(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表2列出了2020—2023年间发表的一系列研究文章，这些文章代表了蛋白质材料领域的新兴趋势。选择这些参考文献是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。选择这些参考文献是为了提供材料和应用的范例，这些材料和应用在我们对蛋白质材料文献的分析（见第三部分）中占有重要地位。所列举的例子包括与丝蛋白、明胶、胶原蛋白、弹性蛋白、角蛋白、节肢弹性蛋白、贻贝足蛋白、缩氨酸、抗体等有关的发文。

在**表2**中值得注意的示例是一篇题为“再生丝蛋白的热塑成型”的文章，该文描述了一种将固态再生丝素蛋白（提取自家蚕）转化为结构材料的方法。通过调整加工条件，这些材料可用于制造生物医学设备，如医用骨螺钉、耳塞等。¹⁰⁹

另一个示例是复旦大学叶明新和沈剑锋课题组的研究，标题为“液态金属定制面筋蛋白自愈合电子皮肤”，该研究描述了构建面筋电子皮肤的方法。利用镓铟共晶合金（EGaIn）交联谷蛋白，生成谷蛋白网络，由于其具有高延展性、自愈合性、生物相容性和生物可降解性，可用于生成电子皮肤（e-skin）。¹¹⁰

再一个值得关注的研究是通过挤压印刷，明胶/甲基丙烯酸酯化明胶（gelMA）和羧甲基纤维素（CMC）被用于设计双网络微孔PAM（蛋白质基退火微凝胶）支架。研究人员对蛋白质退火微凝胶支架的强度、生物相容性、流变特性和降解性进行了检测。最后，使用重组大肠杆菌DH5α对支架中的封装进行了测试，以此检验细胞活力和细胞从这些支架中的渗漏情况。此外，使用经酿酒酵母封装的基于蛋白质的退火微凝胶支架测试乙醇发酵，表明这些支架可用不同的微生物功能化，从而能够实现各种功能。¹¹¹

此外，西湖大学的研究人员还开发出了一种绿色高效的方法，具有扩大规模的潜力，可将本地丝素蛋白改性为丝酸，且改性程度可调。皮下植入后，羧化程度高的丝酸材料表现出降解性增强、异物反应轻微和促血管生成特性，这表明丝酸作为一种新型植入式生物材料在组织再生方面具有巨大潜力。¹¹²

表3显示了2018—2023年期间蛋白质材料领域申请的重要专利。专利的选择基于相关性、新颖性、适用性和研究领域。其中大多数涉及不同形式的蛋白质，着重于它们在该领域中的应用（如第三节所述）为重点。例如，Spiber公司的JP6807089B2¹¹³解释了改性丝素蛋白的合成，其中谷氨酰胺的总体含量减少，从而降低了蛋白质的总体疏水性，导致丝素蛋白的收缩率降低。纳米纤维、薄膜和涂层等各种形式的改性纤维可用于各种生物医学应用。

在表3中展示的另一重要专利是US20220142936A1，¹¹⁴其讨论了可用于治疗癌症的基于蛋白质的纳米粒子。这些纳米粒子可由水溶性蛋白质组成，如白蛋白、粘蛋白、转铁蛋白、胰岛素、溶菌酶、血红蛋白、胶原蛋白、过氧化氢酶、辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶和/或其按特定比例的组合，并采用电动喷射法合成。它们可含有作为治疗剂的活性核酸且可进行功能化处理，以便适应不同的癌症类型。

继续探索最近的发展，US11578106B2¹¹⁵解释了一种涂层组合物的组分，该涂层组合物基于的是使用表面活性剂粘附蛋白（主要是贻贝来源的粘附蛋白），这种粘附蛋白用途广泛，对亲水性或冻干表面具有极佳的亲和力。粘附蛋白可对组合物中使用的蛋白质进行调节，以便产生抗癌、抗菌、抗真菌或抗病毒涂层。

表2: 近年来蛋白质材料领域的重要期刊论文

年份	标题	期刊	研究机构	应用
2020	蛋白质基水凝胶中阳离子诱导的形状规划和变形 ¹¹⁶	Science Advances	威斯康星大学密尔沃基分校 (UWM)	以人血清白蛋白为基础的水凝胶,可在金属离子刺激下发生暂时的形状和形态变化。
2020	仿生分层结构形状记忆材料 ¹¹⁷	Nature Materials	哈佛大学	一种基于角蛋白的系统,具有水合控制的形状记忆特性。
2020	再生丝蛋白的热塑性成型 ¹⁰⁹	Nature Materials	塔夫茨大学	将固态再生天然丝蛋白转化为丝蛋白基散装材料的热处理方法。
2021	在天然蛋白质基水凝胶中通过光图案固定生物分子引导三维细胞命运 ¹¹⁸	Proceedings of the National Academy of Sciences	华盛顿大学	用生物活性蛋白修饰的天然水凝胶材料可用于组织工程。
2021	基于粘附蛋白的血管生成——模拟血管生成因子的时空顺序释放,用于功能性再生医学 ¹¹⁹	Biomaterials	浦项科技大学	基于贻贝粘附蛋白 (MAP) 的平台,用于在空间上分离血管内皮生长因子 (VEGF) 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 的释放。
2021	用于心脏组织工程的纳米肽基抗菌导电超分子生物材料 ¹²⁰	Advanced Materials	特拉维夫大学	一种含有Arg-Gly-Asp肽 (RGD) 的复合水凝胶,用于DNA结合和抗菌活性。
2021	弹性蛋白样多肽修饰丝素蛋白多孔支架促进骨软骨修复 ¹²¹	Bioactive Materials	中国 西北大学	多孔支架由弹性蛋白样多肽 (ELP) 与丝素蛋白 (SF) 结合而成,可模拟三维细胞微环境。
2021	加冕醚催化的N-羧酸酐的加速聚合 ¹²²	Nature Communication	伊利诺伊大学	通过加冕醚 (CEs) 催化的N-羧酸酐 (NCAs) 的加速聚合的快速合成多肽的方法
2022	液态金属定制面筋蛋白自愈合电子皮肤 ¹¹⁰	Nature Communication	复旦大学	基于谷蛋白的电子皮肤,具有自愈合、可拉伸和生物相容性。
2023	掺入金属有机框架纳米酶的丝蛋白基水凝胶可促进骨软骨再生 ⁹⁷	Bioactive Materials	南京医科大学	含有纳米酶的丝蛋白水凝胶可用于加速骨软骨缺损 (OCD) 修复。
2023	利用蛋白质基核壳微凝胶生物打印微孔功能性活体材料 ¹¹¹	Nature Communication	剑桥大学	明胶/甲基丙烯酸酯化明胶 (gelMA) 和羧甲基纤维素 (CMC) 基蛋白质退火微凝胶 (聚丙烯酰胺),用于同时培养单独的微生物群落。
2023	植入式组织再生生物材料丝酸 ¹¹²	Advanced Healthcare Materials	西湖大学	丝酸材料可用于制造用于组织再生的新型植入式生物材料。



表3: 近年来蛋白质材料领域的重要专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
US9925301B2 ¹²³	2018	Trustess of Tufts College	丝蛋白微纤维的生产和使用方法	描述了可用于骨移植的丝蛋白超细纤维强化支架的制备方法。
JP6807089B2 ¹²⁴	2021	Spiber, Inc.	改性丝蛋白	描述了生产用于工业应用的具有减少收缩的人工改性丝蛋白纤维的方法。
US11180541B2 ¹²⁵	2021	Geltor, Inc.	重组胶原蛋白和弹性蛋白分子及其用途	解释了可用于工业和组织工程应用的非天然截短形式胶原蛋白和弹性蛋白的制备方法。
CN108348577B ¹²⁶	2021	江阴市本特塞缪森生命科学研究院有限公司	贻贝粘蛋白产品及其抑制皮肤炎症的应用	证明了贻贝粘蛋白 (MAP), 即贻贝足蛋白 (Mefp) 作为一种活性成分在治疗皮肤炎症中的作用。
US11065365B2 ¹²⁷	2021	Allergan Australia Pty Ltd Allergan Pharmaceuticals International Ltd	与多糖交联的蛋白质的制备和/或制剂	介绍了基于弹性蛋白原和白蛋白的制剂, 这些制剂使用糖基连接剂交联, 可用于治疗目的。
US20220142936A1 ¹¹⁴	2022	密歇根大学	用于治疗癌症的基于治疗蛋白的纳米粒子	描述了包含水溶性蛋白质的纳米粒子。这些纳米粒子具有包封转录因子抑制剂的网状结构, 可用于治疗癌症。
CN110951096B ¹²⁸	2022	广东省医疗器械研究所	一种GelMA-氧化葡聚糖双网络水凝胶及其制备方法	描述了一种使用甲基丙烯酸酯化明胶 (GelMA)-氧化葡聚糖双网络水凝胶制备水凝胶的方法, 与普通明胶水凝胶相比, 这种水凝胶具有更好的机械性能。
WO2022178409 ¹²⁹	2022	科罗拉多大学董事会, 北德克萨斯州大学健康科学中心	基于蛋白质的眼部疾病治疗	展示了使用热休克蛋白衍生肽开发的疗法, 包括Hsp20和/或 α B-结晶蛋白, 这可能有助于治疗眼部疾病。
CN114748707A ¹³⁰	2022	四川大学	一种可降解封堵器抗凝血及快速内皮化涂层及其制备方法	描述了制备可降解、基于蛋白质的闭塞抗凝剂的方法, 其中使用了层粘连蛋白、弹性蛋白、明胶和RGD肽等蛋白质来促进内皮修复。
CN113527895B ¹³¹	2022	西湖大学	一种可降解超韧丝蛋白基材料及其制备方法及应用	描述了制造可降解和超级坚韧的丝蛋白质材料的方法。
US20230158149A1 ¹³²	2022	加州大学	水凝胶器件的晶片级蛋白质图案化	描述了在硅基或玻璃基晶圆上进行细胞外基质蛋白图案化的方法。
US11603393B2 ¹³³	2023	Bondwell Technologies Lp	具有多种形态的蛋白质基生物材料的自组装	描述了由超级双胸 (Ubx) 蛋白质组成的蛋白质基生物材料的组分, 这种材料可用于形成薄片、纤维、薄膜等。
US11578106B2 ¹¹⁵	2023	Tme Therapeutics Co Ltd	表面活性剂粘合剂组合物	涉及贻贝粘附蛋白基生物功能粘合剂的形成, 这种粘合剂可用于开发抗菌/抗微生物薄膜。

(五) 挑战和机遇

蛋白质生物聚合物材料在多个领域都得到了应用。过去十年，蛋白质组学和新一代测序技术取得了长足的进步，这使得新蛋白质的鉴定和表征成为可能，从而加速了新型蛋白质材料的开发。尽管蛋白质材料的研究和应用取得了进步，但仍面临一些挑战：

1. 常见的挑战在于使用重组源生产蛋白质的过程中，由于某些非内源基因的过度表达导致代谢负担过重，直接影响了目标蛋白质的产量。此外，与天然来源相比，使用不同的表达宿主会造成密码子用法的差异，例如，细菌表达系统对序列重复的容忍度较低，会消除这类序列，从而导致蛋白质序列的改变。要想在这一领域取得广泛成功，还需要做更多工作，以便克服重组蛋白质生产过程中遇到的与宿主生物有关的难题。¹³⁴⁻¹³⁶
2. 天然蛋白质序列可能包含具有免疫原性的结构域，重要的是应该通过去除这些结构域来设计或修饰这些蛋白质，从而更有效的使用蛋白质材料。¹³⁷
3. 蛋白质是天然聚合物，但通常缺乏足够的机械强度，无法用于预期的组织工程中。为了提高可用性，需要开发新的方法，如蛋白质序列改变或蛋白质与其他合成/天然聚合物杂交。¹³⁷
4. 蛋白质基工程材料表现出新血管化较差，即形成新血管的能力较差。此外，由于工程蛋白质支架/结构的机械性能可控且自愈合特性较低或缺乏，从而影响了其在组织工程应用中的使用。^{110,137}人们正在努力修改这些材料或将它们用作复合材料，这可能有助于增强蛋白质材料的机械/物理性能。
5. 蛋白质本质上并不完全疏水。与塑料等合成材料相比，它们的阻水性能较低。因此，结构修饰有助于增强蛋白质疏水性。¹³⁸
6. 虽然蛋白质被用于组织工程应用，但由于其易被蛋白酶水解，因此并不是抗菌应用的理想选择。¹¹¹绘制蛋白质序列图并将其与蛋白质的蛋白水解稳定性谱联系起来可以帮助调节序列以提高其蛋白水解稳定性。

蛋白质材料具有生物相容性、细胞相容性、生物可降解性和生物活性，因此在组织工程、药物递送和再生医学领域发挥着重要作用。然而，要将更多蛋白质材料转化为各种临床应用，还需要相关领域持续取得进展。



参考文献

- (1) Holland, C.; Numata, K.; Rnjak-Kovacina, J.; Seib, F. P. The Biomedical Use of Silk: Past, Present, Future. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8*(1), 1800465. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201800465>.
- (2) Janani, G.; Kumar, M.; Chouhan, D.; Moses, J. C.; Gangrade, A.; Bhattacharjee, S.; Mandal, B. B. Insight into Silk-Based Biomaterials: From Physicochemical Attributes to Recent Biomedical Applications. *ACS Applied Bio Materials* **2019**, *2*(12), 5460-5491. DOI: 10.1021/acsabm.9b00576.
- (3) Liu, J.; Shi, L.; Deng, Y.; Zou, M.; Cai, B.; Song, Y.; Wang, Z.; Wang, L. Silk sericin-based materials for biomedical applications. *Biomaterials* **2022**, *287*, 121638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121638>.
- (4) Lin, K.; Zhang, D.; Macedo, M. H.; Cui, W.; Sarmiento, B.; Shen, G. Advanced Collagen-Based Biomaterials for Regenerative Biomedicine. *Advanced Functional Materials* **2019**, *29*(3), 1804943. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201804943>.
- (5) Wang, Y.; Wang, Z.; Dong, Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2023**, *9*(3), 1132-1150. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.2c00730.
- (6) Shavandi, A.; Silva, T. H.; Bekhit, A. A.; Bekhit, A. E.-D. A. Keratin: dissolution, extraction and biomedical application. *Biomaterials Science* **2017**, *5*(9), 1699-1735, 10.1039/C7BM00411G. DOI: 10.1039/C7BM00411G.
- (7) McLellan, J.; Thornhill, S. G.; Shelton, S.; Kumar, M. Keratin-Based Biofilms, Hydrogels, and Biofibers. In *Keratin as a Protein Biopolymer: Extraction from Waste Biomass and Applications*, Sharma, S., Kumar, A. Eds.; Springer International Publishing, 2019; pp 187-200.
- (8) Sarma, A. Biological importance and pharmaceutical significance of keratin: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *219*, 395-413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.08.002>.
- (9) HUMAN VIMENTIN COIL 2B FRAGMENT (CYS2). <https://www.rcsb.org/structure/1gk4> (accessed 2023 2nd November).
- (10) Crystal structure of the wild-type heterocomplex between coil 1B domains of human intermediate filament proteins keratin 1 (KRT1) and keratin 10 (KRT10). <https://www.rcsb.org/structure/1ec0> (accessed 2023 2nd November).
- (11) CRYSTAL STRUCTURE OF HUMAN SERUM ALBUMIN. <https://www.rcsb.org/structure/1ao6> (accessed 2023 2nd November).
- (12) Naomi, R.; Ratanavaraporn, J.; Fauzi, M. B. Comprehensive Review of Hybrid Collagen and Silk Fibroin for Cutaneous Wound Healing. *Materials* **2020**, *13*(14), 3097.
- (13) Yin, M.; Wan, S.; Ren, X.; Chu, C.-C. Development of Inherently Antibacterial, Biodegradable, and Biologically Active Chitosan/Pseudo-Protein Hybrid Hydrogels as Biofunctional Wound Dressings. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13*(12), 14688-14699. DOI: 10.1021/acsami.0c21680.
- (14) N-terminal domain of F1Sp spidroin from *Nephila clavipes*. <https://www.rcsb.org/structure/1oom> (accessed 2023 2nd November).
- (15) Montalbán, M. G.; Coburn, J. M.; Lozano-Pérez, A. A.; Cenis, J. L.; Víllora, G.; Kaplan, D. L. Production of Curcumin-Loaded Silk Fibroin Nanoparticles for Cancer Therapy. *Nanomaterials* **2018**, *8*(2), 126.
- (16) Luo, T.; David, M. A.; Dunshee, L. C.; Scott, R. A.; Urello, M. A.; Price, C.; Kiick, K. L. Thermoresponsive Elastin-b-Collagen-Like Peptide Bioconjugate Nanovesicles for Targeted Drug Delivery to Collagen-Containing Matrices. *Biomacromolecules* **2017**, *18*(8), 2539-2551. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00686.
- (17) Xeroudaki, M.; Thangavelu, M.; Lennikov, A.; Ratnayake, A.; Bisevac, J.; Petrovski, G.; Fagerholm, P.; Rafat, M.; Lagali, N. A porous collagen-based hydrogel and implantation method for corneal stromal regeneration and sustained local drug delivery. *Scientific Reports* **2020**, *10*(1), 16936. DOI: 10.1038/s41598-020-73730-9.
- (18) Wu, W.-q.; Peng, S.; Song, Z.-y.; Lin, S. Collagen biomaterial for the treatment of myocardial infarction: an update on cardiac tissue engineering and myocardial regeneration. *Drug Delivery and Translational Research* **2019**, *9*(5), 920-934. DOI: 10.1007/s13346-019-00627-0.
- (19) Wang, J.; Hao, S.; Luo, T.; Zhou, T.; Yang, X.; Wang, B. Keratose/poly (vinyl alcohol) blended nanofibers: Fabrication and biocompatibility assessment. *Materials Science and Engineering: C* **2017**, *72*, 212-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.071>.
- (20) Zheng, C.; Liu, X.; Luo, X.; Zheng, M.; Wang, X.; Dan, W.; Jiang, H. Development of a novel bio-inspired “cotton-like” collagen aggregate/chitin based biomaterial with a biomimetic 3D microstructure

- for efficient hemostasis and tissue repair. *Journal of Materials Chemistry B* **2019**, 7(46), 7338-7350, 10.1039/C9TB02028D. DOI: 10.1039/C9TB02028D.
- (21) Diwan, H.; Sah, M. K. Exploring the potential of keratin-based biomaterials in orthopedic tissue engineering: a comprehensive review. *Emergent Materials* **2023**, 6 (5), 1441-1460. DOI: 10.1007/s42247-023-00545-5.
- (22) Liu, L.; Han, Y.; Lv, S. Design of Self-Healing and Electrically Conductive Silk Fibroin-Based Hydrogels. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, 11 (22), 20394-20403. DOI: 10.1021/acsami.9b04871.
- (23) Hu, X.; Xia, X.-X.; Huang, S.-C.; Qian, Z.-G. Development of Adhesive and Conductive Resilin-Based Hydrogels for Wearable Sensors. *Biomacromolecules* **2019**, 20 (9), 3283-3293. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00389.
- (24) Nayak, K. K.; Gupta, P. Study of the keratin-based therapeutic dermal patches for the delivery of bioactive molecules for wound treatment. *Materials Science and Engineering: C* **2017**, 77, 1088-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.042>.
- (25) Naomi, R.; Bahari, H.; Ridzuan, P. M.; Othman, F. Natural-Based Biomaterial for Skin Wound Healing (Gelatin vs. Collagen): Expert Review. *Polymers* **2021**, 13 (14), 2319.
- (26) Chang, Y.-C.; Lee, W.-F.; Feng, S.-W.; Huang, H.-M.; Lin, C.-T.; Teng, N.-C.; Chang, W. J. In Vitro Analysis of Fibronectin-Modified Titanium Surfaces. *PLOS ONE* **2016**, 11 (1), e0146219. DOI: 10.1371/journal.pone.0146219.
- (27) Ao, H.; Zong, J.; Nie, Y.; Wan, Y.; Zheng, X. An in vivo study on the effect of coating stability on osteointegration performance of collagen/hyaluronic acid multilayer modified titanium implants. *Bioactive Materials* **2018**, 3 (1), 97-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.07.004>.
- (28) Jurczak, P.; Witkowska, J.; Rodziewicz-Motowidło, S.; Lach, S. Proteins, peptides and peptidomimetics as active agents in implant surface functionalization. *Advances in Colloid and Interface Science* **2020**, 276, 102083. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102083>.
- (29) Jo, M.; Min, K.; Roy, B.; Kim, S.; Lee, S.; Park, J.-Y.; Kim, S. Protein-Based Electronic Skin Akin to Biological Tissues. *ACS Nano* **2018**, 12 (6), 5637-5645. DOI: 10.1021/acs.nano.8b01435.
- (30) Huang, J.; Xu, Z.; Qiu, W.; Chen, F.; Meng, Z.; Hou, C.; Guo, W.; Liu, X. Y. Stretchable and Heat-Resistant Protein-Based Electronic Skin for Human Thermoregulation. *Advanced Functional Materials* **2020**, 30 (13), 1910547. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910547>.
- (31) Lentz, S.; Trossmann, V. T.; Borkner, C. B.; Beyersdorfer, V.; Rottmar, M.; Scheibel, T. Structure–Property Relationship Based on the Amino Acid Composition of Recombinant Spider Silk Proteins for Potential Biomedical Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, 14 (28), 31751-31766. DOI: 10.1021/acsami.2c09590.
- (32) Manesa, K. C.; Kebede, T. G.; Dube, S.; Nindi, M. M. Profiling of Silk Sericin from Cocoons of Three Southern African Wild Silk Moths with a Focus on Their Antimicrobial and Antioxidant Properties. *Materials* **2020**, 13 (24), 5706.
- (33) Sarr, M.; Kitoka, K.; Walsh-White, K.-A.; Kaldmäe, M.; Metlāns, R.; Tārs, K.; Mantese, A.; Shah, D.; Landreh, M.; Rising, A.; et al. The dimerization mechanism of the N-terminal domain of spider silk proteins is conserved despite extensive sequence divergence. *Journal of Biological Chemistry* **2022**, 298 (5). DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101913 (accessed 2023/11/02).
- (34) Eldirany, S. A.; Ho, M.; Hinbest, A. J.; Lomakin, I. B.; Bunick, C. G. Human keratin 1/10-1B tetramer structures reveal a knob-pocket mechanism in intermediate filament assembly. *The EMBO Journal* **2019**, 38 (11), e100741. DOI: <https://doi.org/10.15252/embj.2018100741>.
- (35) Q16195 · Q16195_HUMAN. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q16195/entry> (accessed 2023 2nd November).
- (36) Strelkov, S. V.; Herrmann, H.; Geisler, N.; Wedig, T.; Zimbelmann, R.; Aebi, U.; Burkhard, P. Conserved segments 1A and 2B of the intermediate filament dimer: their atomic structures and role in filament assembly. *The EMBO Journal* **2002**, 21 (6), 1255-1266. DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/21.6.1255>.
- (37) Sugio, S.; Kashima, A.; Mochizuki, S.; Noda, M.; Kobayashi, K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Protein Engineering, Design and Selection* **1999**, 12 (6), 439-446. DOI: 10.1093/protein/12.6.439 (accessed 11/2/2023).



- (38) Kim, M.-S.; Chun, K.-E.; Lee, D.-K.; Song, S.-H. Evaluation of the Efficacy of an Elastin-Inducing Composition Containing Amino Acids, Copper, and Hyaluronic Acid: Results of an Open Single-Center Clinical Trial Study. *Cosmetics* **2022**, *9* (3), 51.
- (39) Costa, F.; Silva, R.; Boccaccini, A. R. 7 - Fibrous protein-based biomaterials (silk, keratin, elastin, and resilin proteins) for tissue regeneration and repair. In *Peptides and Proteins as Biomaterials for Tissue Regeneration and Repair*; Barbosa, M. A., Martins, M. C. L. Eds.; Woodhead Publishing, 2018; pp 175-204.
- (40) Liu, H.; Sun, Z.; Guo, C. Chemical Modification of Silk Proteins: Current Status and Future Prospects. *Advanced Fiber Materials* **2022**, *4* (4), 705-719. DOI: [10.1007/s42765-022-00144-9](https://doi.org/10.1007/s42765-022-00144-9).
- (41) O96852 · O96852_BOMMO. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/O96852/entry> (accessed 2023 2nd November).
- (42) A0A0M4EKV5 · A0A0M4EKV5_DROBS. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/A0A0M4EKV5/entry> (accessed 2023 2nd November).
- (43) Zhu, K.; Shin, S. R.; van Kempen, T.; Li, Y.-C.; Ponraj, V.; Nasajpour, A.; Mandla, S.; Hu, N.; Liu, X.; Leijten, J.; et al. Gold Nanocomposite Bioink for Printing 3D Cardiac Constructs. *Advanced Functional Materials* **2017**, *27* (12), 1605352. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201605352>.
- (44) Ying, G.; Jiang, N.; Parra-Cantu, C.; Tang, G.; Zhang, J.; Wang, H.; Chen, S.; Huang, N.-P.; Xie, J.; Zhang, Y. S. Bioprinted Injectable Hierarchically Porous Gelatin Methacryloyl Hydrogel Constructs with Shape-Memory Properties. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (46), 2003740. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202003740>.
- (45) Kumar, V. A.; Caves, J. M.; Haller, C. A.; Dai, E.; Liu, L.; Grainger, S.; Chaikof, E. L. Collagen-based substrates with tunable strength for soft tissue engineering. *Biomaterials Science* **2013**, *1* (11), 1193-1202, 10.1039/C3BM60129C. DOI: [10.1039/C3BM60129C](https://doi.org/10.1039/C3BM60129C).
- (46) Dissolving film for delivery of a clostridial derivative. WO 2019006098 A1, 2019.
- (47) Silk fibroin hydrogels and use thereof. WO 2010123946 A2 2010.
- (48) Pliable silk medical device. US 20150148823 A1, 2015.
- (49) Decellularized and delipidized extracellular matrix and methods of use. WO 2012002986 A2, 2012.
- (50) Biodegradable microneedles for transdermal therapeutic agent delivery. WO 2020092229 A1, 2012.
- (51) Water-scale protein patterning of hydrogel devices. US20230158149 A1, 2023.
- (52) Parenteau-Bareil, R.; Gauvin, R.; Berthod, F. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Materials* **2010**, *3* (3), 1863-1887.
- (53) Pachence, J. M. Collagen-based devices for soft tissue repair. *Journal of Biomedical Materials Research* **1996**, *33* (1), 35-40. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199621\)33:1<35::AID-JBM6>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199621)33:1<35::AID-JBM6>3.0.CO;2-N).
- (54) Abou Neel, E. A.; Bozec, L.; Knowles, J. C.; Syed, O.; Mudera, V.; Day, R.; Hyun, J. K. Collagen — Emerging collagen based therapies hit the patient. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2013**, *65* (4), 429-456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.08.010>.
- (55) Fan, L.; Ren, Y.; Emmert, S.; Vu kovi, I.; Stojanovic, S.; Najman, S.; Schnettler, R.; Barbeck, M.; Schenke-Layland, K.; Xiong, X. The Use of Collagen-Based Materials in Bone Tissue Engineering. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24* (4), 3744.
- (56) Shekhter, B. A.; Fayzullin, L. A.; Vukolova, N. M.; Rudenko, G. T.; Osipycheva, D. V.; Litvitsky, F. P. Medical Applications of Collagen and Collagen-Based Materials. *Current Medicinal Chemistry* **2019**, *26* (3), 506-516. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867325666171205170339>.
- (57) Sakr, M. A.; Sakthivel, K.; Hossain, T.; Shin, S. R.; Siddiqua, S.; Kim, J.; Kim, K. Recent trends in gelatin methacryloyl nanocomposite hydrogels for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2022**, *110* (3), 708-724. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37310>.
- (58) Liu, T.; Weng, W.; Zhang, Y.; Sun, X.; Yang, H. Applications of Gelatin Methacryloyl (GelMA) Hydrogels in Microfluidic Technique-Assisted Tissue Engineering. *Molecules* **2020**, *25* (22), 5305.
- (59) Chouhan, D.; Mandal, B. B. Silk biomaterials in wound healing and skin regeneration therapeutics: From bench to bedside. *Acta Biomaterialia* **2020**, *103*, 24-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.11.050>.
- (60) Aigner, T. B.; DeSimone, E.; Scheibel, T. Biomedical Applications of Recombinant Silk-Based Materials. *Advanced Materials* **2018**, *30* (19), 1704636. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201704636>.

- (61) Chung, H.; Kim, T. Y.; Lee, S. Y. Recent advances in production of recombinant spider silk proteins. *Current Opinion in Biotechnology* **2012**, *23* (6), 957-964. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.03.013>.
- (62) Whittall, D. R.; Baker, K. V.; Breitling, R.; Takano, E. Host Systems for the Production of Recombinant Spider Silk. *Trends in Biotechnology* **2021**, *39* (6), 560-573. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.09.007 (accessed 2023/11/02).
- (63) Ramezaniaghdam, M.; Nahdi, N. D.; Reski, R. Recombinant Spider Silk: Promises and Bottlenecks. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* **2022**, *10*, Systematic Review. DOI: 10.3389/fbioe.2022.835637.
- (64) Wen, H.; Lan, X.; Zhang, Y.; Zhao, T.; Wang, Y.; Kajiura, Z.; Nakagaki, M. Transgenic silkworms (*Bombyx mori*) produce recombinant spider dragline silk in cocoons. *Molecular Biology Reports* **2010**, *37* (4), 1815-1821. DOI: 10.1007/s11033-009-9615-2.
- (65) Li, Z.; You, L.; Zhang, Q.; Yu, Y.; Tan, A. A Targeted In-Fusion Expression System for Recombinant Protein Production in *Bombyx mori*. *Frontiers in Genetics* **2022**, *12*, Original Research. DOI: 10.3389/fgene.2021.816075.
- (66) Bhattacharyya, G.; Oliveira, P.; Krishnaji, S. T.; Chen, D.; Hinman, M.; Bell, B.; Harris, T. I.; Ghazitabatabaei, A.; Lewis, R. V.; Jones, J. A. Large scale production of synthetic spider silk proteins in *Escherichia coli*. *Protein Expression and Purification* **2021**, *183*, 105839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2021.105839>.
- (67) Xia, X.-X.; Qian, Z.-G.; Ki, C. S.; Park, Y. H.; Kaplan, D. L.; Lee, S. Y. Native-sized recombinant spider silk protein produced in metabolically engineered *Escherichia coli* results in a strong fiber. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2010**, *107* (32), 14059-14063. DOI: doi:10.1073/pnas.1003366107.
- (68) Peng, C. A.; Russo, J.; Gravgaard, C.; McCartney, H.; Gaines, W.; Marcotte, W. R. Spider silk-like proteins derived from transgenic *Nicotiana tabacum*. *Transgenic Research* **2016**, *25* (4), 517-526. DOI: 10.1007/s11248-016-9949-1.
- (69) Fahnstock, S. R.; Bedzyk, L. A. Production of synthetic spider dragline silk protein in *Pichia pastoris*. *Applied Microbiology and Biotechnology* **1997**, *47* (1), 33-39. DOI: 10.1007/s002530050884.
- (70) Liu, B.; Wang, T.; Xiao, L.; Zhang, G.; Li, G.; Luo, J.; Liu, X. A directed self-assembly quasi-spider silk protein expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* **2018**, *32* (2), 451-461. DOI: 10.1080/13102818.2017.1327823.
- (71) Werten, M. W. T.; Eggink, G.; Cohen Stuart, M. A.; de Wolf, F. A. Production of protein-based polymers in *Pichia pastoris*. *Biotechnology Advances* **2019**, *37* (5), 642-666. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.03.012>.
- (72) Xu, H.-T.; Fan, B.-L.; Yu, S.-Y.; Huang, Y.-H.; Zhao, Z.-H.; Lian, Z.-X.; Dai, Y.-P.; Wang, L.-L.; Liu, Z.-L.; Fei, J.; et al. Construct Synthetic Gene Encoding Artificial Spider Dragline Silk Protein and its Expression in Milk of Transgenic Mice. *Animal Biotechnology* **2007**, *18* (1), 1-12. DOI: 10.1080/10495390601091024.
- (73) Widmaier, D. M.; Tullman-Ercek, D.; Mirsky, E. A.; Hill, R.; Govindarajan, S.; Minshull, J.; Voigt, C. A. Engineering the *Salmonella* type III secretion system to export spider silk monomers. *Molecular Systems Biology* **2009**, *5* (1), 309. DOI: <https://doi.org/10.1038/msb.2009.62>.
- (74) Wen, D.-L.; Sun, D.-H.; Huang, P.; Huang, W.; Su, M.; Wang, Y.; Han, M.-D.; Kim, B.; Brugger, J.; Zhang, H.-X.; et al. Recent progress in silk fibroin-based flexible electronics. *Microsystems & Nanoengineering* **2021**, *7* (1), 35. DOI: 10.1038/s41378-021-00261-2.
- (75) Dinerman, A. A.; Cappello, J.; Ghandehari, H.; Hoag, S. W. Swelling behavior of a genetically engineered silk-elastinlike protein polymer hydrogel. *Biomaterials* **2002**, *23* (21), 4203-4210. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00164-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00164-3).
- (76) Dinerman, A. A.; Cappello, J.; Ghandehari, H.; Hoag, S. W. Solute diffusion in genetically engineered silk-elastinlike protein polymer hydrogels. *Journal of Controlled Release* **2002**, *82* (2), 277-287. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00134-7](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00134-7).
- (77) Vepari, C.; Kaplan, D. L. Silk as a biomaterial. *Progress in Polymer Science* **2007**, *32* (8), 991-1007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013>.
- (78) Chambre, L.; Martín-Moldes, Z.; Parker, R. N.; Kaplan, D. L. Bioengineered elastin- and silk-biomaterials for drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2020**, *160*, 186-198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.10.008>.



- (79) Hwang, D. S.; Harrington, M. J.; Lu, Q.; Masic, A.; Zeng, H.; Waite, J. H. Mussel foot protein-1 (mcfp-1) interaction with titania surfaces. *Journal of Materials Chemistry* **2012**, *22* (31), 15530-15533, 10.1039/C2JM32439C. DOI: 10.1039/C2JM32439C.
- (80) Kim, E.; Qin, X.; Qiao, J. B.; Zeng, Q.; Fortner, J. D.; Zhang, F. Graphene oxide/mussel foot protein composites for high-strength and ultra-tough thin films. *Scientific Reports* **2020**, *10* (1), 19082. DOI: 10.1038/s41598-020-76004-6.
- (81) Chen, S.; Shen, B.; Zhang, F.; Hong, H.; Pan, J. Mussel-Inspired Graphene Film with Enhanced Durability as a Macroscale Solid Lubricant. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (34), 31386-31392. DOI: 10.1021/acsami.9b10404.
- (82) Kord Forooshani, P.; Lee, B. P. Recent approaches in designing bioadhesive materials inspired by mussel adhesive protein. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2017**, *55* (1), 9-33. DOI: <https://doi.org/10.1002/pola.28368>.
- (83) Zhang, Z.; Zhang, J.; Zhang, B.; Tang, J. Mussel-inspired functionalization of graphene for synthesizing Ag-polydopamine-graphene nanosheets as antibacterial materials. *Nanoscale* **2013**, *5* (1), 118-123, 10.1039/C2NR32092D. DOI: 10.1039/C2NR32092D.
- (84) Daamen, W. F.; Veerkamp, J. H.; van Hest, J. C. M.; van Kuppevelt, T. H. Elastin as a biomaterial for tissue engineering. *Biomaterials* **2007**, *28* (30), 4378-4398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.06.025>.
- (85) Ibáñez-Fonseca, A.; Flora, T.; Acosta, S.; Rodríguez-Cabello, J. C. Trends in the design and use of elastin-like recombinamers as biomaterials. *Matrix Biology* **2019**, *84*, 111-126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.07.003>.
- (86) Del Prado Audelo, M. L.; Mendoza-Muñoz, N.; Escutia-Guadarrama, L.; Giraldo-Gomez, D.; González-Torres, M.; Florán, B.; Cortés, H.; Leyva-Gomez, G. Recent Advances in Elastin-Based Biomaterial. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* **2020**, *23* (1), 314-332. DOI: 10.18433/jpps31254 (accessed 2023/11/02).
- (87) Balu, R.; Dutta, N. K.; Dutta, A. K.; Choudhury, N. R. Resilin-mimetics as a smart biomaterial platform for biomedical applications. *Nature Communications* **2021**, *12* (1), 149. DOI: 10.1038/s41467-020-20375-x.
- (88) Charati, M. B.; Ifkovits, J. L.; Burdick, J. A.; Linhardt, J. G.; Kiick, K. L. Hydrophilic elastomeric biomaterials based on resilin-like polypeptides. *Soft Matter* **2009**, *5* (18), 3412-3416, 10.1039/B910980C. DOI: 10.1039/B910980C.
- (89) Li, L.; Kiick, K. L. Resilin-Based Materials for Biomedical Applications. *ACS Macro Letters* **2013**, *2* (8), 635-640. DOI: 10.1021/mz4002194.
- (90) Hussey, G. S.; Dziki, J. L.; Badylak, S. F. Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine. *Nature Reviews Materials* **2018**, *3* (7), 159-173. DOI: 10.1038/s41578-018-0023-x.
- (91) Wang, S.-l.; Shi, X.-h.; Yang, Z.; Zhang, Y.-m.; Shen, L.-r.; Lei, Z.-y.; Zhang, Z.-q.; Cao, C.; Fan, D.-l. Osteopontin (OPN) Is an Important Protein to Mediate Improvements in the Biocompatibility of C Ion-Implanted Silicone Rubber. *PLOS ONE* **2014**, *9* (6), e98320. DOI: 10.1371/journal.pone.0098320.
- (92) Aamodt, J. M.; Grainger, D. W. Extracellular matrix-based biomaterial scaffolds and the host response. *Biomaterials* **2016**, *86*, 68-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.02.003>.
- (93) Chen, S.; Allen, M. G. Extracellular matrix-based materials for neural interfacing. *MRS Bulletin* **2012**, *37* (6), 606-613. DOI: 10.1557/mrs.2012.120 From Cambridge University Press Cambridge Core.
- (94) Hinderer, S.; Layland, S. L.; Schenke-Layland, K. ECM and ECM-like materials — Biomaterials for applications in regenerative medicine and cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2016**, *97*, 260-269. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.019>.
- (95) Mehrjou, B.; Mo, S.; Dehghan-Baniani, D.; Wang, G.; Qasim, A. M.; Chu, P. K. Antibacterial and Cytocompatible Nanoengineered Silk-Based Materials for Orthopedic Implants and Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (35), 31605-31614. DOI: 10.1021/acsami.9b09066.
- (96) Withanage, S.; Savin, A.; Nikolaeva, V.; Kiseleva, A.; Dukhinova, M.; Krivoschapkin, P.; Krivoschapkina, E. Native Spider Silk-Based Antimicrobial Hydrogels for Biomedical Applications. *Polymers* **2021**, *13* (11), 1796.
- (97) Cao, Z.; Wang, H.; Chen, J.; Zhang, Y.; Mo, Q.; Zhang, P.; Wang, M.; Liu, H.; Bao, X.; Sun, Y.; et al. Silk-based hydrogel incorporated with metal-organic framework nanozymes for enhanced

- osteocondral regeneration. *Bioactive Materials* **2023**, *20*, 221-242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.05.025>.
- (98) Jia, Z.; Gong, J.; Zeng, Y.; Ran, J.; Liu, J.; Wang, K.; Xie, C.; Lu, X.; Wang, J. Bioinspired Conductive Silk Microfiber Integrated Bioelectronic for Diagnosis and Wound Healing in Diabetes. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (19), 2010461. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202010461>.
- (99) Ju, J.; Hu, N.; Cairns, D. M.; Liu, H.; Timko, B. P. Photo-cross-linkable, insulating silk fibroin for bioelectronics with enhanced cell affinity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2020**, *117* (27), 15482-15489. DOI: [doi:10.1073/pnas.2003696117](https://doi.org/10.1073/pnas.2003696117).
- (100) Tytgat, L.; Dobos, A.; Markovic, M.; Van Damme, L.; Van Hoorick, J.; Bray, F.; Thienpont, H.; Ottevaere, H.; Dubruel, P.; Ovsianikov, A.; et al. High-Resolution 3D Bioprinting of Photo-Cross-linkable Recombinant Collagen to Serve Tissue Engineering Applications. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (10), 3997-4007. DOI: [10.1021/acs.biomac.0c00386](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00386).
- (101) Salinas-Fernández, S.; Santos, M.; Alonso, M.; Quintanilla, L.; Rodríguez-Cabello, J. C. Genetically engineered elastin-like recombinamers with sequence-based molecular stabilization as advanced bioinks for 3D bioprinting. *Applied Materials Today* **2020**, *18*, 100500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.100500>.
- (102) Valente, F.; Hepburn, M. S.; Chen, J.; Aldana, A. A.; Allardyce, B. J.; Shafei, S.; Doyle, B. J.; Kennedy, B. F.; Dilley, R. J. Bioprinting silk fibroin using two-photon lithography enables control over the physico-chemical material properties and cellular response. *Bioprinting* **2022**, *25*, e00183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2021.e00183>.
- (103) Liu, J.; Wang, H.; Ou, R.; Yi, X.; Liu, T.; Liu, Z.; Wang, Q. Anti-bacterial silk-based hydrogels for multifunctional electrical skin with mechanical-thermal dual sensitive integration. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *426*, 130722. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.130722>.
- (104) Zhao, B.; Chen, Q.; Da, G.; Yao, J.; Shao, Z.; Chen, X. A highly stretchable and anti-freezing silk-based conductive hydrogel for application as a self-adhesive and transparent ionotronic skin. *Journal of Materials Chemistry C* **2021**, *9* (28), 8955-8965, 10.1039/D1TC01587G. DOI: [10.1039/D1TC01587G](https://doi.org/10.1039/D1TC01587G).
- (105) Zhang, H.; Zhang, Z.; Zhang, H.; Chen, C.; Zhang, D.; Zhao, Y. Protein-Based Hybrid Responsive Microparticles for Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (16), 18413-18422. DOI: [10.1021/acsami.0c19884](https://doi.org/10.1021/acsami.0c19884).
- (106) Ouyang, J.; Bu, Q.; Tao, N.; Chen, M.; Liu, H.; Zhou, J.; Liu, J.; Deng, B.; Kong, N.; Zhang, X.; et al. A facile and general method for synthesis of antibiotic-free protein-based hydrogel: Wound dressing for the eradication of drug-resistant bacteria and biofilms. *Bioactive Materials* **2022**, *18*, 446-458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.03.033>.
- (107) Liu, W.; Sun, J.; Sun, Y.; Xiang, Y.; Yan, Y.; Han, Z.; Bi, W.; Yang, F.; Zhou, Q.; Wang, L.; et al. Multifunctional injectable protein-based hydrogel for bone regeneration. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *394*, 124875. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124875>.
- (108) Griswold, E.; Cappello, J.; Ghandehari, H. Silk-elastinlike protein-based hydrogels for drug delivery and embolization. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2022**, *191*, 114579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114579>.
- (109) Guo, C.; Li, C.; Vu, H. V.; Hanna, P.; Lechtig, A.; Qiu, Y.; Mu, X.; Ling, S.; Nazarian, A.; Lin, S. J.; et al. Thermoplastic moulding of regenerated silk. *Nature Materials* **2020**, *19* (1), 102-108. DOI: [10.1038/s41563-019-0560-8](https://doi.org/10.1038/s41563-019-0560-8).
- (110) Chen, B.; Cao, Y.; Li, Q.; Yan, Z.; Liu, R.; Zhao, Y.; Zhang, X.; Wu, M.; Qin, Y.; Sun, C.; et al. Liquid metal-tailored gluten network for protein-based e-skin. *Nature Communications* **2022**, *13* (1), 1206. DOI: [10.1038/s41467-022-28901-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-28901-9).
- (111) Ou, Y.; Cao, S.; Zhang, Y.; Zhu, H.; Guo, C.; Yan, W.; Xin, F.; Dong, W.; Zhang, Y.; Narita, M.; et al. Bioprinting microporous functional living materials from protein-based core-shell microgels. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 322. DOI: [10.1038/s41467-022-35140-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-35140-5).
- (112) Sun, Z.; Huang, R.; Lyu, H.; Yu, X.; Wang, W.; Li, J.; Lu, X.; Guo, C. Silk Acid as an Implantable Biomaterial for Tissue Regeneration. *Advanced Healthcare Materials* *n/a* (n/a), 2301439. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202301439>.



- (113) JP6807089B2, 2018.
- (114) Therapeutic protein-based nanoparticles for treating cancer. US20220142936A1, 2022.
- (115) Surfactant adhesive composition. US11578106B2, 2023.
- (116) Houry, L. R.; Slawinski, M.; Collison, D. R.; Popa, I. Cation-induced shape programming and morphing in protein-based hydrogels. *Science Advances* **2020**, *6*(18), eaba6112. DOI: doi:10.1126/sciadv.aba6112.
- (117) Cera, L.; Gonzalez, G. M.; Liu, Q.; Choi, S.; Chantre, C. O.; Lee, J.; Gabardi, R.; Choi, M. C.; Shin, K.; Parker, K. K. A bioinspired and hierarchically structured shape-memory material. *Nature Materials* **2021**, *20*(2), 242-249. DOI: 10.1038/s41563-020-0789-2.
- (118) Batalov, I.; Stevens, K. R.; DeForest, C. A. Photopatterned biomolecule immobilization to guide three-dimensional cell fate in natural protein-based hydrogels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2021**, *118*(4), e2014194118. DOI: doi:10.1073/pnas.2014194118.
- (119) Park, T. Y.; Maeng, S.-W.; Jeon, E. Y.; Joo, K. I.; Cha, H. J. Adhesive protein-based angiogenesis-mimicking spatiotemporal sequential release of angiogenic factors for functional regenerative medicine. *Biomaterials* **2021**, *272*, 120774. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120774>.
- (120) Chakraborty, P.; Oved, H.; Bychenko, D.; Yao, Y.; Tang, Y.; Zilberzweig-Tal, S.; Wei, G.; Dvir, T.; Gazit, E. Nanoengineered Peptide-Based Antimicrobial Conductive Supramolecular Biomaterial for Cardiac Tissue Engineering. *Advanced Materials* **2021**, *33*(26), 2008715. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202008715>.
- (121) Chen, Z.; Zhang, Q.; Li, H.; Wei, Q.; Zhao, X.; Chen, F. Elastin-like polypeptide modified silk fibroin porous scaffold promotes osteochondral repair. *Bioactive Materials* **2021**, *6*(3), 589-601. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.003>.
- (122) Xia, Y.; Song, Z.; Tan, Z.; Xue, T.; Wei, S.; Zhu, L.; Yang, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Lin, Y.; et al. Accelerated polymerization of N-carboxyanhydrides catalyzed by crown ether. *Nature Communications* **2021**, *12*(1), 732. DOI: 10.1038/s41467-020-20724-w.
- (123) Methods of producing and using silk microfibers. US9925301B2, 2018.
- (124) Modified fibroin. JP6807089B2, 2021.
- (125) Recombinant collagen and elastin molecules and uses thereof. US11180541B2, 2021.
- (126) Mussel mucin product and application thereof in inhibiting skin inflammation. CN108348577B, 2021.
- (127) Preparation and/or formulation of proteins cross-linked with polysaccharides. US11065365B2, 2021.
- (128) GelMA-oxidized glucan double-network hydrogel and preparation method thereof. CN110951096B, 2022.
- (129) Protein-based therapies for ocular conditions. WO2022178409A2, 2022.
- (130) Degradable anticoagulant and rapid endothelialization coating of occluder and preparation method thereof. CN114748707A, 2022.
- (131) A degradable and super-tough silk protein-based material and its preparation method and application. CN113527895B, 2022.
- (132) Wafer-Scale Protein Patterning of Hydrogel Devices. US20230158149A1, 2022.
- (133) Self-assembly of protein-based biomaterials with multiple morphologies. US11603393B2, 2023.
- (134) Gupta, M. K.; Wagner, D. T.; Jewett, M. C. Engineered proteins as multifunctional materials. *MRS Bulletin* **2020**, *45*(12), 999-1004. DOI: 10.1557/mrs.2020.303.
- (135) Miserez, A.; Yu, J.; Mohammadi, P. Protein-Based Biological Materials: Molecular Design and Artificial Production. *Chemical Reviews* **2023**, *123*(5), 2049-2111. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00621.
- (136) Arcidiacono, S.; Mello, C.; Kaplan, D.; Cheley, S.; Bayley, H. Purification and characterization of recombinant spider silk expressed in *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology* **1998**, *49*(1), 31-38. DOI: 10.1007/s002530051133.
- (137) Choi, S. M.; Chaudhry, P.; Zo, S. M.; Han, S. S. Advances in Protein-Based Materials: From Origin to Novel Biomaterials. In *Cutting-Edge Enabling Technologies for Regenerative Medicine*, Chun, H. J., Park, C. H., Kwon, I. K., Khang, G. Eds.; Springer Singapore, 2018; pp 161-210.
- (138) Shen, Y.; Levin, A.; Kamada, A.; Toprakcioglu, Z.; Rodriguez-Garcia, M.; Xu, Y.; Knowles, T. P. J. From Protein Building Blocks to Functional Materials. *ACS Nano* **2021**, *15*(4), 5819-5837. DOI: 10.1021/acsnano.0c08510.

七、自愈合材料

(一) 引言

自愈合材料是指在受到机械、热和化学诱导损伤后，不借助于外部协助而恢复其原有特性的材料。例如，自愈合聚合物基凝胶可以设计成具有可逆的交联，在注射过程中受到剪切力时，交联会被破坏，从而使其能像液体一样通过窄针流动。当材料在体内静止后，重新形成交联，恢复其凝胶状的流变性质。¹

同样的方法也可用于在静态条件下修复大块材料中的裂缝、切口或断裂。当自愈合材料两个不连接的面接触时，可逆键可以重新形成，结合物质的相互扩散，实现两个面的连接。在生物医学应用环境中，这可以使伤口敷料、植入器械和支架²更有弹性、更坚固、更可靠，因为这些装置对于由于机体的动态条件而遭受的损伤不能通过自然过程予以修复。^{3,4}

上述提到的两种自愈合类型都是通过含有单宁酸的生物相容性聚乙烯醇（PVA）基水凝胶来表现的。⁵这种材料在聚乙烯醇和单宁酸之间含有高密度的强氢键，可以反复断裂和重新形成，从而赋予材料自愈合特性。当这种材料的两个切片接触时，切片之间形成的粘合在2小时内恢复到其初始拉伸强度的87%。在微观水平上，动态流变测试表明，交联

在高剪切应变下被破坏，去除高剪切应变后70秒内凝胶状特性大部分恢复。

在更广义的范畴中，学术界已经提出了各种基于不同的物理过程和化学的合成自愈合概念。研究人员在聚合物、聚合物复合材料、陶瓷、混凝土材料和金属中进行了广泛的自愈合研究。自愈合聚合物的应用最为广泛，主要是因为聚合物系统易于进行化学功能化和改性，且诱导流动性所需的温度相对较低。⁶由于许多聚合物具有生物相容性，并且能够赋予其类似于生物组织的力学性能，因此聚合物在生物医学领域的应用更加广泛。

在本章中，首先，我们将考察2003—2023年期间自愈合生物材料领域的期刊和专利出版物的趋势。接下来，我们将讨论用于赋予生物材料自愈合特性的化学机制，这与所使用的特定化学物质和功能密切相关。然后，我们将分析从“CAS内容合集”中提取的与该领域所用物质相关的趋势，以及它们最突出的应用。最后，我们将重点介绍一些代表新趋势的期刊和专利出版物。



(二) 期刊发文和专利申请趋势

图1显示了2003—2023年期间期刊和专利出版物的数量。过去20年，期刊出版物的数量一直在稳步增长，这种趋势预计在2023年还将持续。专利出版物的数量也显示出稳步增长，但2020年到2022年增幅有所降低。和大多数其他新材料一样，与这种材料相关的期刊出版物的数量明显多于专利出版物的数量。2021年和2022年期刊与专利的比率增加，表明对自愈合材料的研究集中在早期研究阶段，而不是商业开发阶段。

期刊出版物数量最多的机构以及平均单篇被引次数如图2所示。总的来看，该领域的大多数出版物来自中国的研究机构，美国和荷兰也各有一个机构。伊利诺伊大学的单篇平均被引次数最多，其次是西安交通大学和哈尔滨工业大学。

图3显示了按国家划分的专利出版物情况，包括商业和非商业专利权人。中国专利权人占商业和非商业类专利出版物的80%，其次是美国，占这两类专利的7%—8%。商业类中，美国之后是日本、韩国和以色列；而在非商业类中，专利权人数量排在美国之后的国家依次为韩国、印度和法国。

图4显示了按国家/地区划分的专利出版物随时间变化的趋势。在图中，我们再次看到中国专利权人的专利出版物数量很大。自愈合材料领域的专利活动在2012年左右开始增加，大多数发生在2016年之后，并且截至2023年仍在增加。我们在图中看到的另一个趋势是，从2016年开始，韩国专利权人的专利活动显著增加，使得韩国2016—2023年的专利出版物数量仅次于中国。

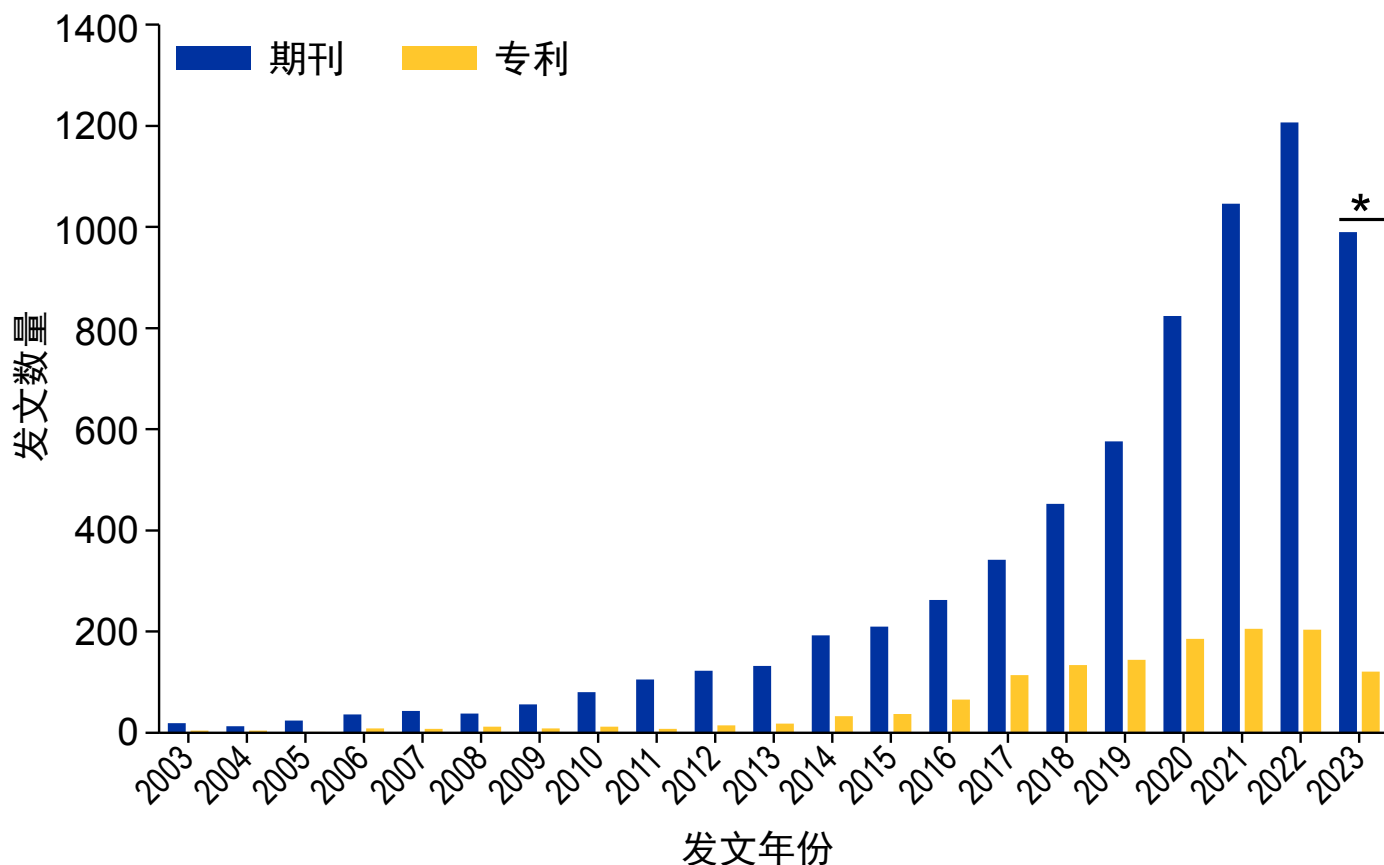


图1: 2003—2023年期间自愈合生物材料领域每年的期刊发文和专利出版物数量。* 2023年数据截至8月。

图4(B)显示了国家专利局和专利合作条约(PCT)体系的专利活动流程。其中,“活动”的定义为发布专利文档(申请或授予专利)的事件。左栏显示了专利活动数量排名前十的专利权人所在的国家/地区。右栏显示了专利活动发生的专利局。中间栏表示受理该专利族中第一个专利申请的专利局。

图4(B)中的数据表明,几乎所有在中国申请的专利,其专利族中的第一专利申请都是由中国国家专利局受理的。在美国,专利族中的第一专利申请通常也是由美国专利商标局受理的,仅有一小部分是通PCT受理的。在日本和韩国的专利权人中也存在这种趋势。

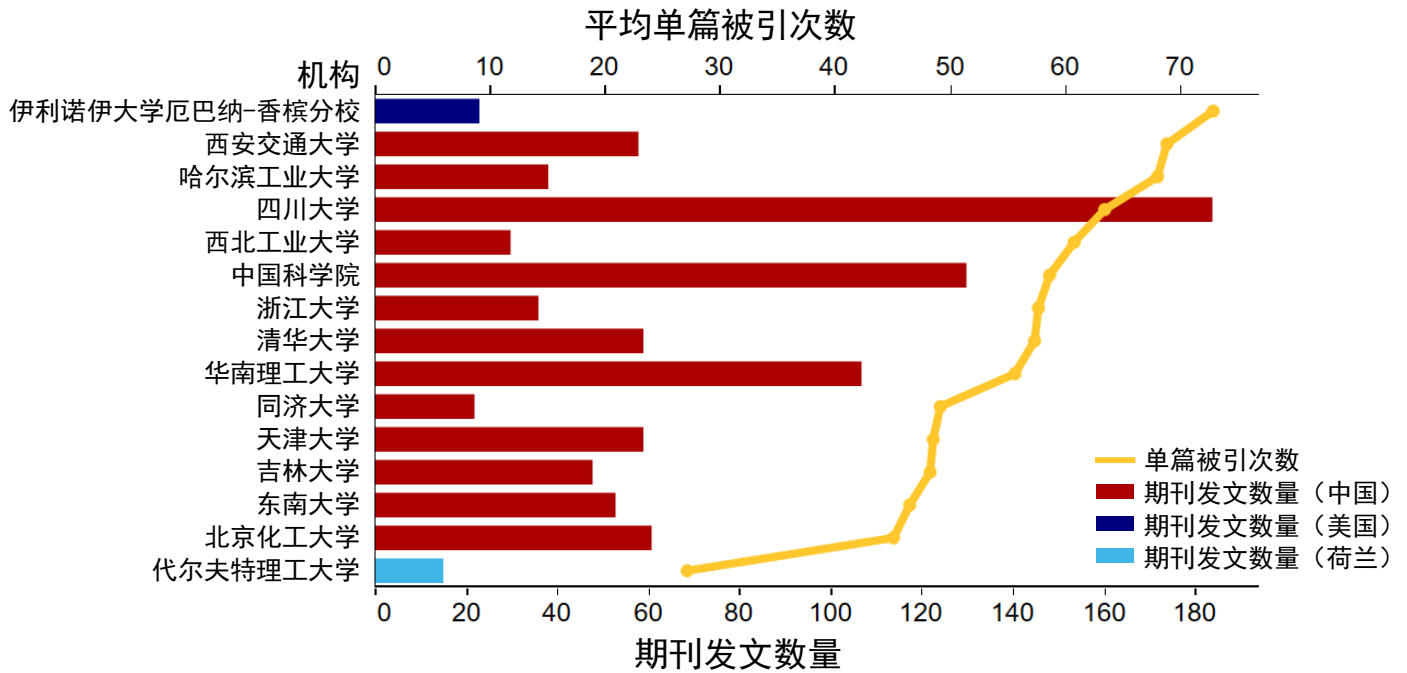


图2: 平均单篇被引次数排名前15位的研究机构(黄线)。条形表示2003—2023年期间的出版物总数; 条形颜色表示机构所在国家/地区。

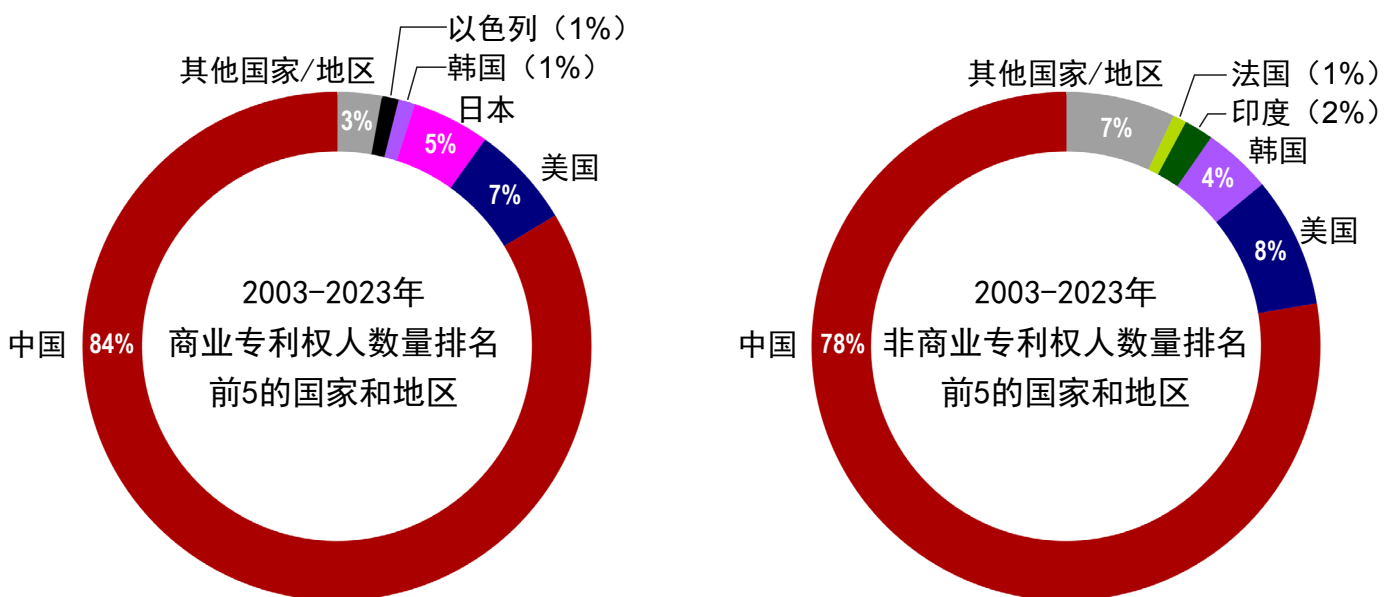
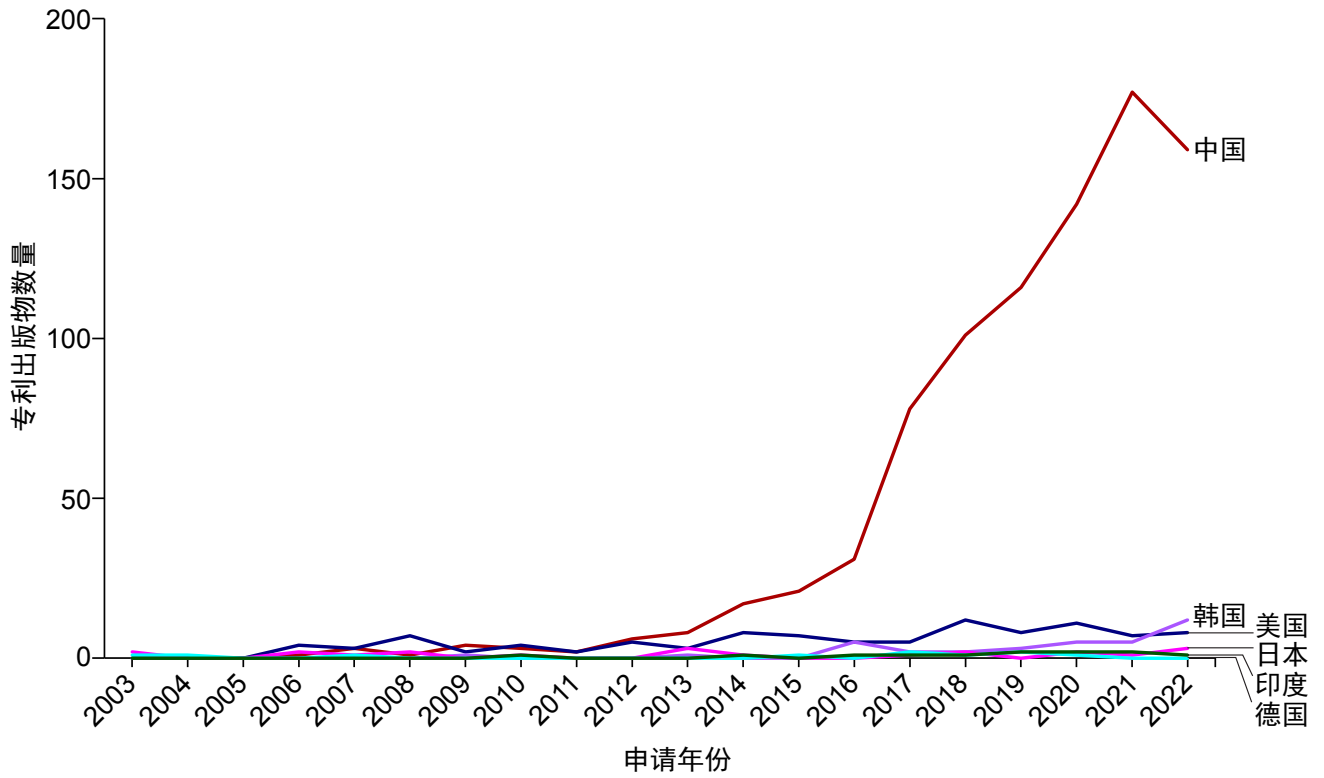


图3: 2003—2023年间, 商业(左)和非商业(右)实体自愈合生物材料专利出版物数量排名靠前的国家/地区。(如其他章节所示, 前10名有所减少, 因为前5名专利权人国家/地区以下的专利出版物数量相对较少。)



(A)



(B)

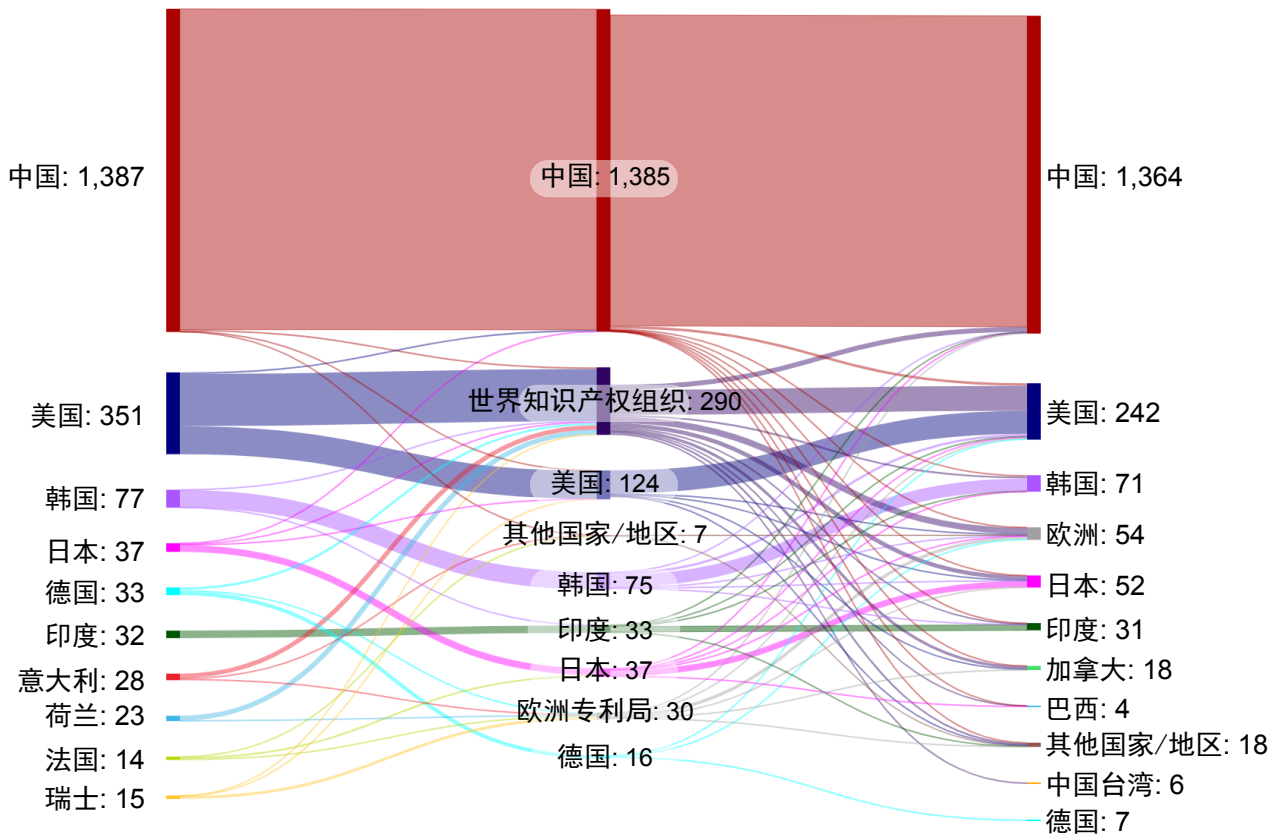


图4: (A) 2003—2022年期间排名前6的专利权人国家/地区的专利出版物数量。(B) 桑基图展示了专利族专利权人所在国(左)、专利族首次提交申请的专利局(中)和专利族成员流向的专利局(右)。

(三) 关键材料和应用

化学机制

多种化学相互作用可用于赋予聚合物自愈合特性。如第一节中的示例所述，氢键结合是一种常用的可逆相互作用。^{7,8}氢键比共价键弱，因此，为确保这种方法有效，必须有足够的氢键空间密度。然而，氢键结合是一种特别方便的自愈合化学作用，并且断裂的氢键可以在室温下重新形成，因此可以通过几种类型的化学作用结合，灵活选择材料。⁹

在聚合物中具有自愈合特性的其他常用非共价相互作用包括疏水、¹⁰主-客体、¹¹静电、 π - π 堆积、¹²和金属-配体配位相互作用，特别是儿茶酚和铁

(III) 离子之间的相互作用。¹³

动态共价相互作用也可以以类似的方式用于赋予材料自愈合特性。在这一组中，动态席夫碱连接被广泛用于生物材料，¹⁴在过去5年中，其应用显著增加。这些连接基于亲核试剂和醛或酮之间的反应形成键，通常是遇水可逆的亚胺键或肟键。比如基于二醛改性透明质酸和肟胺混合物的自愈合水凝胶。¹⁵席夫碱连接非常适合生物材料应用，因为它们可以在室温下无需催化剂即可轻松形成，且所需的化学功能可以加入水凝胶形成聚合物中。此外，席夫反应对pH敏感，因而可用于根据化学环境进一步控制凝胶结构的机械性质，例如，在酸性环境中选择性地释放药物。¹⁶

自愈合特性也可以通过聚合物侧链来设计，因为聚合物侧链通过第尔斯-阿尔德反应^{17,18}和迈克尔加成参与热诱导可逆的交联。¹⁹利用这些机制时，通常需要较高的温度 (>100°C) 来诱导自愈合，这样就限制了其应用，但也提供了控制其机械特性的额外途径。二硫键²⁰和硼酸酯键²¹是用于自愈合生物材料的其他可逆共价键。

该领域的一种常用方法是在同一材料中使用多种自愈合化学物质，以涵盖一系列机械性能和自愈

合时间范围。最近的例子包括伤口愈合水凝胶，其通过组合邻苯二酚-铁配位和席夫碱键²²，以及组合席夫碱、氢键和 π - π 相互作用²³实现自愈合；还有一种用于可穿戴传感器应用的水凝胶，采用了氢键结合硼酸酯键的组合。²⁴

自愈合化学特性还可以与其他基于聚合物物理的过程协同组合，创造多功能材料。例如基于互穿聚苯胺/聚(4-苯乙烯磺酸盐) (PANI/PSS) 的水凝胶，该水凝胶结合了应变依赖的导电性和自愈合能力，可用于人体运动传感和其他应用。²⁵可在形成互穿网络之前，以2-脲基-4[1H]-嘧啶酮基团的形式向PSS添加氢键连接，将自愈合特性加入水凝胶中。

另一个例子是Bao等人开发的系统，该系统由不混溶的聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 和聚丙二醇 (PPG) 的交替层组成，两种物质在因跨层损坏而错位后会重新对齐并自愈。²⁶3-15 μm 厚层的宏观重新对齐是由它们的不混溶性驱动的，这使得这些层最大限度地减少了PDMS和PPG之间的界面接触，并重新建立了PDMS-PPG的分层。通过在两种聚合物中添加氢键基团，实现了分子层面的自愈合以及不同层之间的平面粘合。

通过对CAS数据库的分析，水凝胶在自愈合生物材料领域得到了广泛应用。水凝胶被用作组织再生的支架、^{1,27,28}伤口敷料、²⁹⁻³²药物输送³³以及几种其他应用。除了自愈合外，水凝胶还可以被设计其他功能特性。例如，Zhang等人³⁴基于热响应性聚合物聚(N-异丙基丙烯酰胺) 制作了一种聚合物水凝胶，可在温度变化20°C的环境下膨胀约20%。该材料也具有自愈合能力，主要是基于在星形和线形聚合物的混合物中发生的主-客体正交组装。

通常，自愈合材料可以分为两类：自主与非自主（基于是否需要外部刺激来启动愈合），以及内在与外在（基于材料本身是否可以自愈合，或者是否需要额外的成分来启动愈合）。³⁵如果是外在自愈合材料，



愈合可以通过嵌入胶囊、³⁶中空纤维³⁶或血管网，^{37,38}在压力下破裂，从内部释放材料来实现。根据已发表的有关本主题文献，绝大多数现代自愈合生物材料采用的是内在机制。此外，采用自主和非自主方法的都有，具体取决于应用的需求（例如，如果热或pH响应有助于提供自愈合的额外局部控制）。

材料和物质

图5展示了愈合生物材料研发中最常用的物质。聚合物占最大比例，合成和天然聚合物的使用量大致相等。其次是有机和无机分子，接着是纯元素，纯元素可以进一步分为金属和非金属。自愈合材料中发现的其他物质类别包括矿物（如羟基磷灰石）、合金（如不锈钢），以及配位化合物。

由于水凝胶是自愈合生物材料领域中特别热门的研究领域，我们还分析了参考集中用于自愈合水凝胶的材料子集，如图6所示。

包括壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠和纤维素在内的主要天然聚合物用于自愈合水凝胶。³⁹⁻⁴²这些分子中存在多个官能团，并且能够对其进行化学功能化或改性，这有助于它们有效交联，提供类似凝胶的机械性能和自愈合能力。⁴³化学改性天然聚合物的显著例子是季铵化壳聚糖（结合了交联位点和抗菌活性）⁴⁴和氧化透明质酸（包含可以形成席夫碱连接的醛基）。⁴⁵

同样，自愈合生物材料中的大多数主要合成聚合物（包括聚乙二醇、聚乙烯醇和聚丙烯酸）也用于水凝胶。⁴⁶⁻⁴⁸自愈合生物医用水凝胶也可以在相同材料中使用凝胶形成聚合物的混合物来优化性能，例如海藻酸钠/PVA、⁴⁹明胶/PVA、⁵⁰明胶/硫酸软骨素、⁵¹二醛羧甲基纤维素/壳聚糖/聚丙烯酸。⁵²

在非金属元素中，碳的形式包括碳纤维、碳纳米管、⁵³石墨烯和石墨填料，用于赋予特定的机械和电性能。粉末形式的银以及银纳米粒子因其抗菌特

性而用于医用敷料，^{54,55}并且这两种材料都可用于传感器。⁵⁶

甘油和丙烯酸等有机小分子是自愈合水凝胶和其他应用中所用聚合物的主要原材料。⁵⁷二氧化硅是使用最广泛的无机材料；经过化学改性后可以形成凝胶结构，^{58,59}或者可以用作药物输送的密封剂。⁶⁰除氯化铁外，该类别中的大多数其他材料都用于合成自愈合材料，氯化铁也可用于形成动态交联。

在矿物质中，羟基磷灰石因其生物相容性而经常使用，并广泛用作水凝胶和骨相关应用中的填料。⁶¹其他值得注意的矿物是滑石、硼砂、蒙脱石和石膏。尤其是硼砂，可用于产生动态交联，形成聚合物系统中的自愈合特性。^{62,63}不锈钢和钛基合金因其惰性和机械强度而成为最常用的合金。

此外，我们还确定了过去5年中在期刊和专利出版物中使用量相对增长最快的物质，以确定新兴物质的趋势，如图7所示。该列表中的主要物质类别是二异氰酸酯，其次是醇类、天然聚合物壳聚糖和海藻酸钠以及石墨烯。

二异氰酸酯用于合成聚氨酯，这反过来表明聚氨酯通常是自愈合生物材料中的一类新兴物质。^{64,65}聚氨酯通常用作利用氢键结合、⁶⁶第尔斯-阿尔德反应⁶⁷和其他自愈合机制的材料的基础。聚氨酯在聚合物化学领域有着悠久的历史，因此它们的操作性、反应性和局限性是众所周知的。该列表中的醇通常用作聚氧化烯等聚合物的原料。

壳聚糖、海藻酸钠和石墨烯是自愈合水凝胶中的常见材料。总体而言，这些新兴物质表明，聚合物（主要是聚氨酯）和水凝胶是自愈合生物材料应用中最热门的研究课题。

同样，我们可以发现越来越多地用于生物医学应用的自愈合机制。^{1,6,68,69}正如本节前面所讨论的，有多种用于自愈合的化学机制，包括非共价或逆共价相互作用。

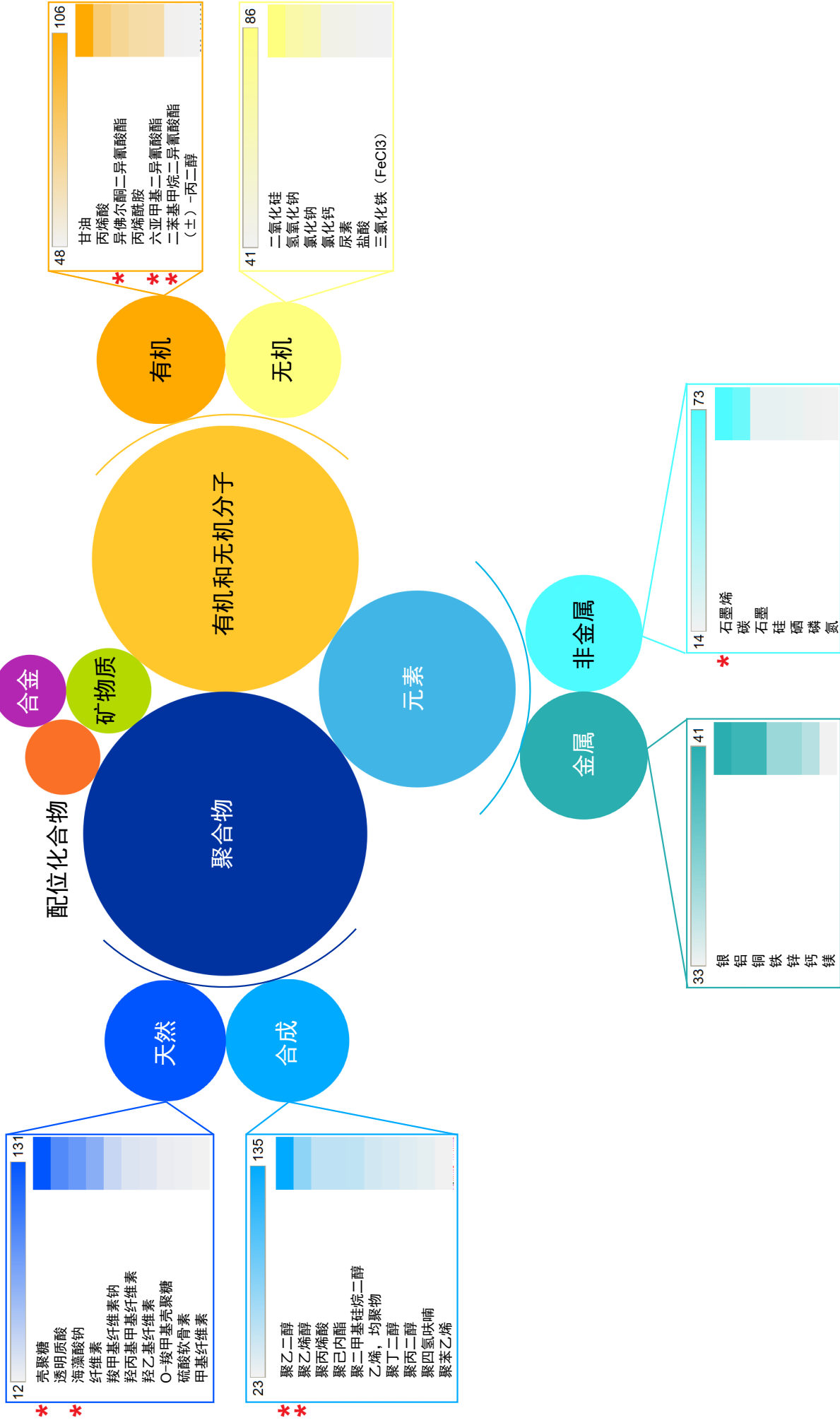


图5: 自愈生物材料中使用的物质在2003—2023年间的出版物 (期刊和专利) 数量分布气泡图。气泡的大小对应于出版物的数量。

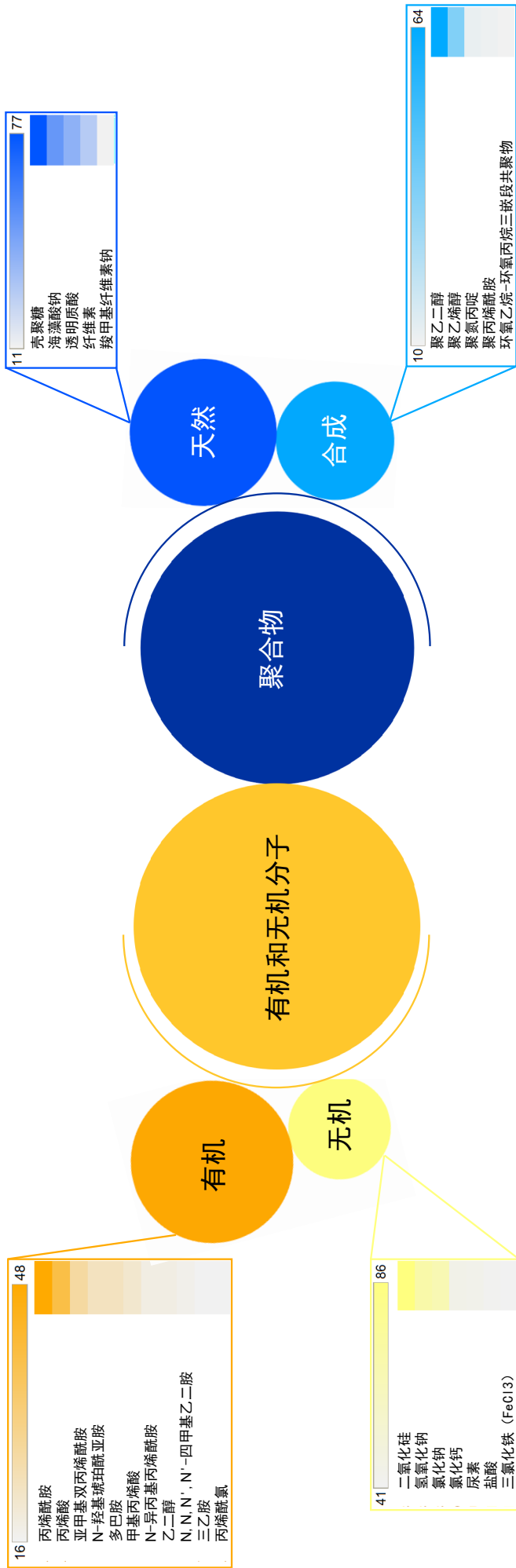


图6: 2003—2023年期间自愈复合材料中水凝胶所用材料在出版物(期刊和专利)数量方面的分布气泡图。圆圈的大小对应于出版物的数量。

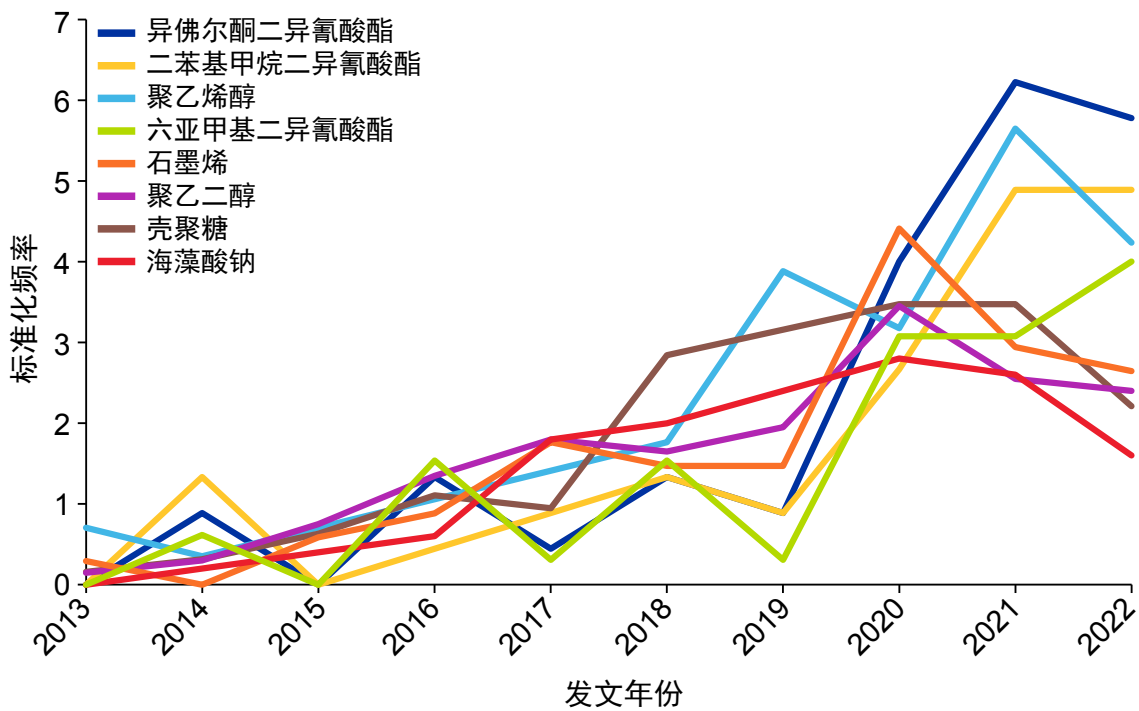


图7：2003—2023年期间期刊和专利出版物中代表性材料的标准化频率。

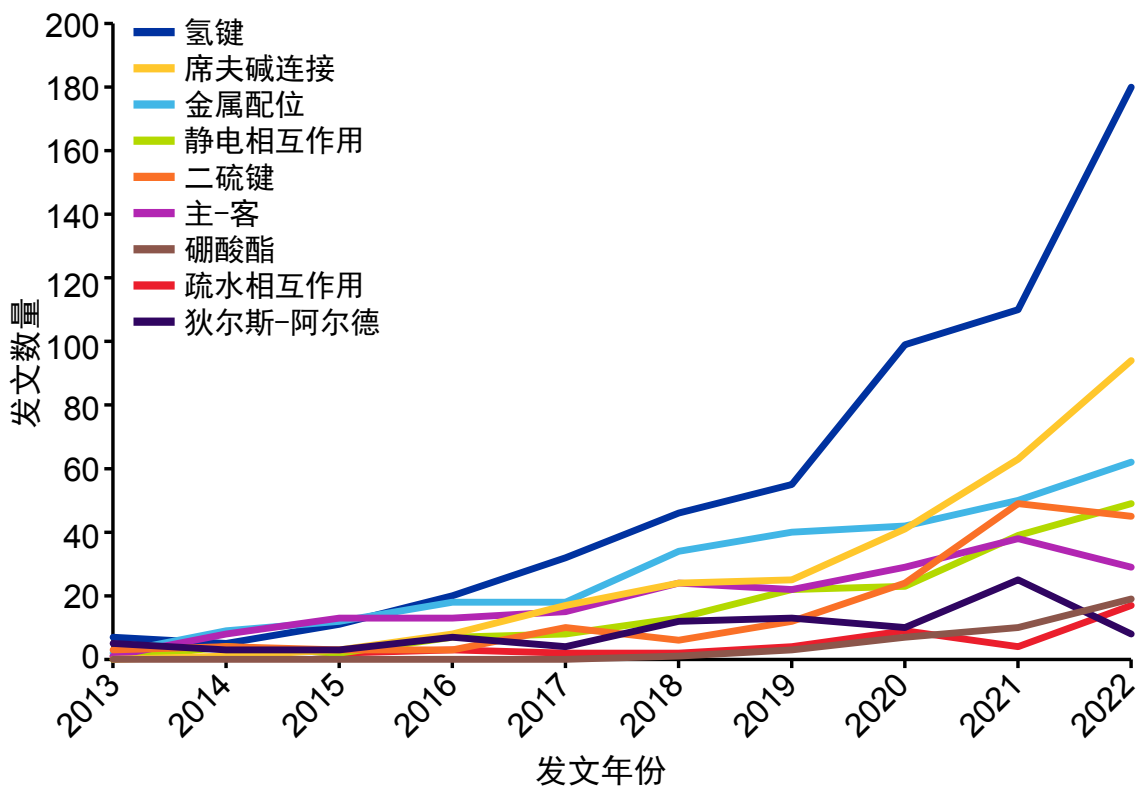


图8：2003—2023年期间涉及自愈合机制的期刊和专利出版物数量。



图8中的曲线显示了2013—2023年期间，不同的自愈合机制在期刊和专利出版物中被引用的频率。分析表明最常被提及的机制包括氢键结合、席夫碱形成和金属配位键合。

应用

自愈合材料的发展极大地促进了多种生物医学应用的发展。具体而言，它们已经在医疗设备、药物输送系统和组织工程中得到应用，并改善了患者的治疗效果，提高了患者生活质量。图9以热图的形式展示了这些应用以及最常见的相关物质。

自愈合涂层和聚合物的一个突出应用领域是组织再生和伤口护理。^{30,70}自愈合涂层和聚合物不仅可

以注射，还可以根据光热响应¹³或通过加入抗菌材料（如季铵化壳聚糖、⁷¹莫西沙星，⁷²或二维过渡金属碳/氮化物 (Mxenes)，⁷³设计成具有抗菌特性。通过这些综合效应，自愈合伤口敷料减少了患者的痛苦，加快了愈合过程，并降低了感染几率。

将自愈合材料用于伤口愈合的一个例子是Zhang等人开发的水凝胶，该水凝胶可注射到不规则深度烧伤创面。⁷⁴这种水凝胶由羧甲基壳聚糖 (CMC) 和二醛改性的纤维素纳米晶体 (DACNC) 制成，它们源自于天然聚合物壳聚糖和纤维素。CMC和DACNC的胺基之间的动态席夫碱连接使得这种材料在注射后立即自愈合，形成完整的水凝胶，完全填充伤口并保护其免受外部环境的影响。

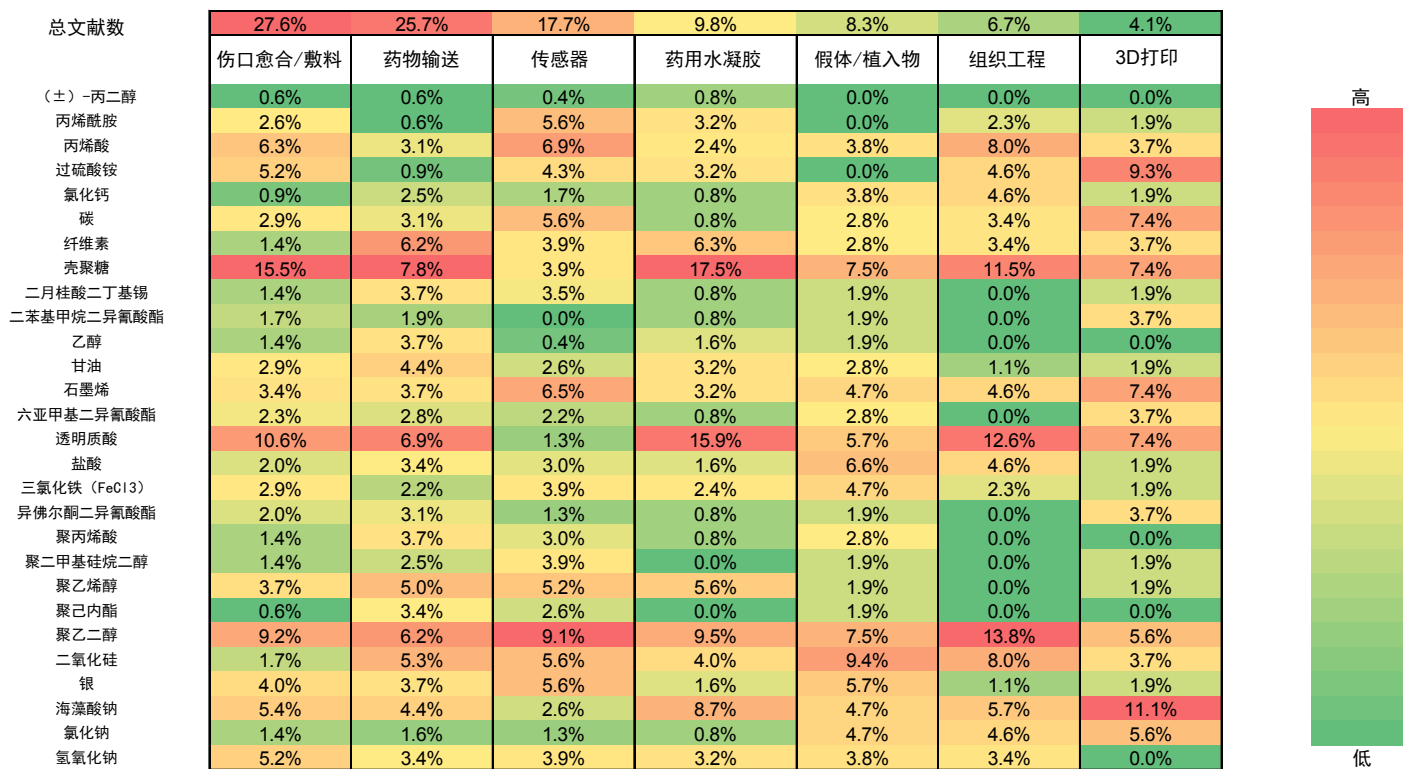


图9: 自愈合材料中最常用物质与最常见材料应用的关系热图。每种物质的相对频率已在每个应用类别中进行了计算。

另一个例子是Luo等人开发了一系列基于n-羧乙基壳聚糖和海藻酸钠的可注射自愈合抗菌水凝胶，其中含有CuS纳米颗粒。⁷⁵通过调整氧化海藻酸钠(OA)含量，可以进一步调整这种材料的物理性质，因为亚胺的密度更高，OA含量越高，储能模量越大。用于伤口治疗的导电自愈合凝胶也已得到证实。例如，Jiang等人报道了一种由聚(3,4-乙烯二氧噻吩):聚(苯乙烯磺酸盐)(PEDOT:PSS)和瓜耳胶粘液制成的可注射、生物相容、自愈合、导电材料，用于愈合身体拉伸部位(如膝盖和肘部)的伤口。⁷⁶

自2015年以来，具有自愈合特性的生物医用水凝胶备受关注，此种水凝胶可用于组织工程和再生医学，颇具前景。再生医学领域正在研究受到损伤时可以自我修复的自愈合支架，用于促进体外和体内组织和器官的发育。^{77,78}

Hwang等人使用聚丙烯酰胺(PAAM)和明胶开发了一种机械适应性互穿聚合物网络(IPN)水凝胶。聚丙烯酰胺/明胶水凝胶在物理和化学性质上与天然声带组织相匹配，因此用作语音恢复的粘性人造组织植入物。⁷⁹

自愈合材料在生物学中的另一个用途是用于开发医用植入物和医疗器械。近年来，研究已发现可注射自愈合水凝胶用于微创手术中治疗大脑和神经系统问题的应用前景。^{80,81}例如，Hsu等人开发了一种由透明质酸和壳聚糖组成的半互穿网络聚合物，制成可注射的自愈合水凝胶，用于输送神经干细胞，治疗创伤性脑损伤。⁸²

此外，血管支架、人工关节和起搏器等植入物在体内会不断磨损。使用能够自愈合腐蚀或机械力所造成微小损伤的材料和涂层，可以延长这些装置的使用寿命。这样就提高了这些装置的可靠性和安全性，同时不必频繁更换。^{83,84}

利用可注射自愈合材料进行药物输送是一个新

的研究和应用方向。自愈合材料可以装载药物(例如通过微胶囊)，并设计在目标位置或响应外部刺激而逐渐释放药物。在这种情况下，自愈合特性有助于控制注射后的药物释放介质的特性，从而提高治疗效果。^{85,86}一个常见的例子是pH响应型可注射给药凝胶，这种凝胶在酸性环境中会分解，因而可用于癌症和感染治疗中的靶向局部给药。⁵⁸在这些应用中，凝胶凭借其自愈合特性可在注射后恢复流变特性，并在破裂时进行自我宏观修复。

Mooney等人开发了一种替代药物释放策略，以超声波来破坏离子交联水凝胶。⁸⁷在该研究中，使用超声波变幅杆让化疗药物米托蒽醌在体内从自愈合注射藻酸盐水凝胶中选择性释放。研究人员还使用藻酸盐和壳聚糖基凝胶，通过其他分子、蛋白质和浓缩的寡核苷酸展示了类似的超声驱动药物释放。2019年，Ji等人报告了一种基于聚(ϵ -己内酯)-聚(乙二醇)-聚(ϵ -己内酯)三嵌段共聚物网络的结构可切换涂层。⁸⁸在吸水和冻干后，这种涂层形成了微孔形态。但是，在适度加热后(大约40 °C)可以在短短5秒钟内切换回无孔结构。

自愈合材料也可用于生物学传感应用。^{89,90}2020年，You等人报告了用于生物电子的自主超快速自愈合聚(癸二酰1,6-己二氨基甲酸二甘油酯)(PSeHCD)弹性体，⁹¹该弹性体也可重新加工成不同的形状。类似于天然的肽聚糖结构，PSeHCD被设计成具有包含酯和氨基甲酸酯基团的重复单元。酯基赋予了生物降解性，而氨基甲酸酯基能够形成广泛且均匀分布的氢键，这又赋予了弹性体快速自愈合的能力。这种材料也很容易在高温下放入模具中，重新加工成不同的形状。这种可再加工特性源于聚合物网络中的高密度氢键，氢键控制着结构，但遇热会解离。



(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是2020—2023年期间发表的一系列研究文章，代表了自愈合材料领域的新兴趋势。这些示例的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。这些文章主要用于展示当前正在研究的材料和应用的范围。

表1中值得注意的例子包括季铵化壳聚糖基自愈合水凝胶，其含有原儿茶醛-三价铁作为交联剂，能增强（由Guo等人开发的）pH响应性醛-铁键和席夫碱键形成的可逆性。²²该水凝胶显示出其具有可注射性、生物相容性和可逆粘附性，并在大鼠皮肤模型中显示了其有效的伤口愈合效果。根据存在和不存在去铁胺甲磺酸盐（一种螯合剂）的条件下水凝胶的粘附强度，为粘附的可逆性提供了证据。基于光热效应，这种壳聚糖基水凝胶的抗微生物特性也很显著。这种双重交联壳聚糖基水凝胶密封剂具有广泛应用于感染伤口愈合的潜力。

2023年初，Fu等人⁹²描述了一种基于柔软的自愈合聚脲（SSPU）与镓-铟-锡共晶合金Galinstan相结合的复合材料。SSPU通过双（3-氨基丙基）封端的聚（二甲基硅氧烷）（PDMS，Mn=3000）、三甲基六亚甲基二异氰酸酯（THI）和3,3'-二甲基-4,4'-亚联苯基二异氰酸酯（DBI）的反应获得。自愈合活性是由THI和DBI之间的动态氢键结合驱动，而Galinstan合金增加了断裂韧性，以防止机械故障且又不损失柔软度。这种方法可以有效防止材料的裂纹扩展。这种材料还可以用于人机界面中的电容应变传感器、生物电子，甚至用于仿生应用的软机器人。

由于材料费用、自体或同种异体移植的风险以及单独使用矿物材料无效等因素，颌面部硬组织（如牙本质和骨）的再生具有挑战性。为解决这个问题，Guo等人合成了一种矿化水凝胶，即聚丙烯酸（PAA）-羧甲基壳聚糖（CMC）-处理的牙本质基

质（TDM），这种基质可以自我修复且能注射。⁹³这种水凝胶复合材料所含的无定形磷酸钙，在PAA和CMC之间形成可逆的配位键，随后在稳定的牙本质基质结构内形成动态离子键和氢键。该研究表明，这种PAA-CMC-TDM水凝胶保留了其生物活性，并促进牙本质/骨硬组织的再生。

表2列出了2018—2023年期间发表的自愈合生物材料领域值得关注的专利出版物（授予专利和申请）。专利的选择基于相关性、新颖性、适用性和研究领域。

其中值得关注的例子包括转让给南京鼓楼医院的CN114246982A。该专利申请公开了一种基于4臂苯甲醛封端PEG与羧甲基壳聚糖混合物的可注射水凝胶，用以改善间充质干细胞向身体特定部位的递送。

CN111068107A（上海交通大学）描述了一种用于组织（如肌肉）再生的纤维-水凝胶复合支架。该纤维由石墨烯、褪黑素和生物相容性聚合物（如聚乳酸或聚己内酯）的混合物电纺而成，而透明质酸衍生物用作水凝胶基质。

WO2023084521（以色列理工学院研发基金有限公司）描述了一种自愈合（基于二硫化物）伤口敷料，其还包含用于测量葡萄糖水平、pH和温度的嵌入式传感器。

基于水凝胶的自愈合材料在这些专利实施例中的广泛应用，反映了水凝胶在该领域中日益增多的使用。但是，CN116284671B介绍了基于非水凝胶自愈合生物材料的最新实施例。该专利描述了肝素功能化聚氨酯的合成，其具有基于氢键和二硫键的自愈合特性。这种材料预期用于医疗植入物。

表1: 2020—2023年自愈合生物材料领域知名期刊出版物

年份	标题	期刊	研究机构	摘要
2020	用于应变和温度传感器的肌肉激励自愈合水凝胶 ⁹⁴	ACS Nano	南京工业大学	将聚苯胺纳米纤维 (PANI NFs) 加入到聚丙烯酸 (PAA) 水凝胶中, 完全模拟人类肌肉的微结构和多功能性。
2020	具有快速形状适应性、快速自愈合、抗氧化和NIR/pH刺激响应性的物理双网水凝胶粘合剂, 用于多药耐药性细菌感染和可移除伤口敷料 ¹³	Advanced Functional Materials	西安交通大学	一种由邻苯二酚-Fe ³⁺ 配位交联聚(癸二酸甘油酯)-共聚聚(乙二醇)-g-邻苯二酚和四重氢键交联脲基-嘧啶酮改性明胶组成的水凝胶粘合剂。
2020	用于软机器人和电子设备的弹性且可完全降解的明胶基生物凝胶 ⁹⁵	Nature Materials	约翰内斯·开普勒大学林茨分校	一种多功能自粘明胶基生物凝胶, 完全来自天然和食品安全成分。
2021	用于伤口闭合和感染伤口愈合后可按需移除的双动态结合交联抗菌粘合水凝胶密封胶 ²²	ACS Nano	西安交通大学	通过三价铁(Fe)、含邻苯二酚和醛基的原儿茶醛(PA)和季铵化壳聚糖(QCS)之间的双动态键交联制作的一系列粘性抗氧化抗菌自愈合水凝胶。
2022	具有可调性质的蛋白质基软离子导体的分子设计和制备 ⁹⁶	ACS Applied Materials & Interfaces	西湖大学	用丝蛋白和氯化钙制作的丝基软离子导体。
2023	基于单宁酸修饰的金纳米交联剂的生物活性自愈合水凝胶用作治疗帕金森病的可注射脑植入物 ⁹⁷	Biomaterials Research	国立台湾大学	一种由氧化单宁酸修饰金纳米交联剂交联的壳聚糖组成的生物活性自愈合水凝胶。
2023	生物矿化激发的矿化水凝胶促进牙本质/骨硬组织的修复和再生 ⁹³	NPJ Regenerative Medicine	四川大学	一种含有无定形磷酸钙(ACP)、聚丙烯酸(PAA)、羧甲基壳聚糖(CMC)和牙本质基质(TDM)的复合矿物基质水凝胶PAA-CMC-TDM。
2023	一种自愈合导电有机凝胶复合材料 ⁹⁸	Nature Electronics	卡耐基梅隆大学	嵌有银薄片和镓基液态金属微滴的聚乙烯醇-硼酸钠基有机凝胶复合材料。
2023	受血管平滑肌激励的架构为耐用的电容式应变传感器提供柔软而坚韧的自愈合材料 ⁹²	Nature Communications	南京理工大学	一类核壳结构的液滴, 即包裹有薄氧化层的镓-铟-锡共晶合金(Galinstan), 通过强大的界面协调相互作用引入到柔软的自愈合聚脲(SSPU)中, 形成类似于血管平滑肌的合成结构。
2023	以多酚纳米组件取得的超耐用低温可愈合材料 ⁹⁹	Nature Communications	四川大学	将具有多个端基的多酚纳米组件加入到可聚合的深度低共熔溶剂(PDES)弹性体中制作出的超坚固低温可愈合玻璃状聚合物。



表2: 2019—2023年自愈合生物材料领域知名专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
CN114479124B ¹⁰⁰	2023	中国医学科学院北京协和医学院	一种可自愈水凝胶、其制备方法及应用	用于伤口愈合的基于季铵化壳聚糖和葡甘露聚糖的自愈合、抗生素、非细胞毒性水凝胶。
CN114246982A ¹⁰¹	2022	南京鼓楼医院	一种负载MSCs可注射自修复水凝胶及其制备方法和应用	由4臂苯甲醛封端的PEG与羧甲基壳聚糖的混合物组成的可注射水凝胶,旨在改善间充质干细胞向身体特定部位的输送。
CN113583262B ¹⁰²	2022	四川大学	用于关节软骨修复的近红外响应透明质酸水凝胶及其制备方法	用于软骨修复的水凝胶,基于偶氮苯改性透明质酸和环糊精改性透明质酸的混合物。凝胶的非共价交联密度因暴露于近红外光而降低,导致其改变机械性能和摩擦系数。
CN113384754B ¹⁰³	2022	暨南大学第一附属医院	一种促牙周组织再生的可注射自愈合水凝胶的制备方法	混合醛改性透明质酸/羟乙基壳聚糖水凝胶用于填充缺损和促进牙周组织再生。水凝胶释放药物,并随着时间的推移慢慢从凝胶转化为溶液。
WO2023084521A1 ¹⁰⁴	2023	以色列理工学院研发基金有限公司	生物相容性自愈合聚合物及其用途	基于含脂肪族二硫化物的聚氨酯的“智能”自愈合伤口敷料材料,包含用于测量葡萄糖、pH或温度的嵌入式传感器。
CN111068107A ¹⁰⁵	2020	上海交通大学	三维仿生自愈水凝胶纤维支架组合物及其制备方法和应用	一种纤维-水凝胶复合支架,其中纤维由石墨烯、褪黑激素和生物相容性聚合物(例如聚乳酸、聚己内酯)的混合物电纺而成,并且水凝胶是透明质酸衍生物。
WO2023009830A1 ¹⁰⁶	2023	Becton, Dickinson and Company	自愈合热塑性弹性体组合物	一种用于医疗应用的含苯乙炔嵌段共聚物的膜,可防止泄漏并在被针刺穿时重新密封。
CN116284671B ¹⁰⁷	2023	苏州心锐医疗科技有限公司	一种具备自修复性能的仿肝素聚氨酯及其制备方法和应用	基于氢键和二硫键的肝素功能化自愈合聚氨酯的合成。
CN116440066A ¹⁰⁸	2023	郑州大学	一种用于创面修复的水凝胶及其制备方法和应用	含有PVA、低聚原花青素、硼砂和Fe ³⁺ 的凝胶。自愈合特性基于氢键、B-O键和Fe ³⁺ 配位复合物。
US20190298852A1 ¹⁰⁹	2019	汉阳大学产学合作基金会	基于存在氧化铁纳米粒子时表现出自愈合特性的乙二醇壳聚糖、且未使用有毒交联剂的水凝胶,以及在药物输送中的用途	仅由天然多糖(乙二醇壳聚糖和氧化透明质酸盐)和氧化铁纳米颗粒组成、不含交联剂的水凝胶。这种材料的自愈合机制可以通过纳米粒子以磁场来控制。

(五) 挑战和机遇

自愈合材料作为具有多方面生物医学应用潜力的新兴材料类别，已成为研究焦点。针对这些应用，科研人员已倾注大量的精力进行材料的开发和表征。

自愈材料在伤口愈合方面展示了巨大的潜力。虽然已经开发了多种具有自愈特性的伤口敷料，但发展智能伤口敷料仍然存在障碍。⁴

根据我们的分析，与天然聚合物类别中的壳聚糖、透明质酸和藻酸盐相比，纤维素基材料在伤口愈合研究较少使用（如图9所示）。由于其广泛普及、低成本和高机械强度，纤维素及其衍生物在其他领域的研究中广受关注。然而，纤维素的机械性能，包括其在20至355 GPa范围内的杨氏模量，¹¹⁰可能限制其在伤口愈合中作为柔软和可注射（无需进一步改性）材料的应用。纤维素的硬度也使其不适合用于软组织/器官，如皮肤和经常运动的身体其他部位。

但是，近年来纤维素被用作增强剂来改变自愈合基础材料的硬度，例如壳聚糖、^{74,111,112}聚（乙烯醇）、¹¹³和聚（乙烯醇）硼砂（PB）。^{114,115}纳米微晶纤维素、纤维素纳米纤维以及它们的改性品种，可显著提高自愈合复合水凝胶的延展性。最近，有研究发现可注射的自愈合含纤维素水凝胶可用于伤口愈合。^{116,117}这些例子表明，尽管在伤口愈合材料中使用纤维素具有挑战性，但作为增强剂或基础材料，它有潜力成为该领域的主要天然材料之一。

由于需要在高动态环境中使用，将自愈合材料加入柔性生物传感器可以帮助其达到预期效果（如图9所示，在传感器应用中具有显著效果）。^{94,118}柔

性生物传感器中使用的材料还有其他几个关键要求，包括延展性、导电性、耐久性、柔韧性和生物相容性。¹¹⁹⁻¹²¹本章第III节中的分析表明，在传感器中使用天然聚合物仍然具有挑战性，可能是因为天然聚合物的导电性和延展性较差。¹²²为了克服这些挑战，天然聚合物如壳聚糖与合成聚合物和离子化合物结合，形成具有金属配位键和氢键的自愈合复合水凝胶，从而产生适用于生物传感器的材料，具有良好的导电性、耐久性、延展性，且足够柔软。^{122,123}这些实例表明，除了增添自愈合特性之外，还可以使用经新型改性处理的天然聚合物，以设计出多功能生物传感器和其他生物医学装置。¹²⁰

另一个潜在的未来研究方向是开发具有刺激响应性的自愈合伤口敷料，使其能够对温度和pH值等变化条件做出响应。虽然新的自愈合材料和新机制已被引入伤口敷料，¹²⁴但仍需对材料的安全性和毒性进行全面研究。⁴

最后，自愈合水凝胶在许多应用中的使用（如图9所示）推动了对流变特性及其对外部刺激（如pH值、温度和应力）响应性的研究，并推动了对其特性的理论模型的研究。^{1,125,126}最近有研究人员报告通过机器学习开发更详细的聚合物动力学模型，包括其非共价键相互作用。¹²⁷⁻¹²⁹在该领域，更广泛地使用计算工具来预测多功能复合材料的特性，可降低开发自愈合材料的实验成本。



参考文献

- (1) Bertsch, P.; Diba, M.; Mooney, D. J.; Leeuwenburgh, S. C. G. Self-Healing Injectable Hydrogels for Tissue Regeneration. *Chemical Reviews* **2023**, *123* (2), 834-873. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00179.
- (2) Quan, L.; Xin, Y.; Wu, X.; Ao, Q. Mechanism of Self-Healing Hydrogels and Application in Tissue Engineering. *Polymers* **2022**, *14* (11), 2184.
- (3) Brochu, A. B. W.; Craig, S. L.; Reichert, W. M. Self-healing biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2011**, *96A* (2), 492-506. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32987>.
- (4) Dong, R.; Guo, B. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today* **2021**, *41*, 101290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290>.
- (5) Huang, J.; Wu, C.; Yu, X.; Li, H.; Ding, S.; Zhang, W. Biocompatible Autonomic Self-healing PVA-TA Hydrogel with High Mechanical Strength. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2021**, *222* (13), 2100061. DOI: <https://doi.org/10.1002/macp.202100061>.
- (6) Wang, S.; Urban, M. W. Self-healing polymers. *Nature Reviews Materials* **2020**, *5* (8), 562-583. DOI: 10.1038/s41578-020-0202-4.
- (7) Berl, V.; Schmutz, M.; Krische, M. J.; Khoury, R. G.; Lehn, J.-M. Supramolecular Polymers Generated from Heterocomplementary Monomers Linked through Multiple Hydrogen-Bonding Arrays—Formation, Characterization, and Properties. *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8* (5), 1227-1244. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20020301\)8:5<1227::AID-CHEM1227>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20020301)8:5<1227::AID-CHEM1227>3.0.CO;2-0).
- (8) Wietor, J.-L.; Dimopoulos, A.; Govaert, L. E.; van Benthem, R. A. T. M.; de With, G.; Sijbesma, R. P. Preemptive Healing through Supramolecular Cross-Links. *Macromolecules* **2009**, *42* (17), 6640-6646. DOI: 10.1021/ma901174r.
- (9) Cordier, P.; Tournilhac, F.; Soulié-Ziakovic, C.; Leibler, L. Self-healing and thermoreversible rubber from supramolecular assembly. *Nature* **2008**, *451* (7181), 977-980. DOI: 10.1038/nature06669.
- (10) Su, G.; Yin, S.; Guo, Y.; Zhao, F.; Guo, Q.; Zhang, X.; Zhou, T.; Yu, G. Balancing the mechanical, electronic, and self-healing properties in conductive self-healing hydrogel for wearable sensor applications. *Materials Horizons* **2021**, *8* (6), 1795-1804, 10.1039/D1MH00085C. DOI: 10.1039/D1MH00085C.
- (11) Zhang, B.; He, J.; Shi, M.; Liang, Y.; Guo, B. Injectable self-healing supramolecular hydrogels with conductivity and photo-thermal antibacterial activity to enhance complete skin regeneration. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *400*, 125994. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125994>.
- (12) Luo, J.; Shi, X.; Li, L.; Tan, Z.; Feng, F.; Li, J.; Pang, M.; Wang, X.; He, L. An injectable and self-healing hydrogel with controlled release of curcumin to repair spinal cord injury. *Bioactive Materials* **2021**, *6* (12), 4816-4829. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.022>.
- (13) Zhao, X.; Liang, Y.; Huang, Y.; He, J.; Han, Y.; Guo, B. Physical Double-Network Hydrogel Adhesives with Rapid Shape Adaptability, Fast Self-Healing, Antioxidant and NIR/pH Stimulus-Responsiveness for Multidrug-Resistant Bacterial Infection and Removable Wound Dressing. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (17), 1910748. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910748>.
- (14) Xu, J.; Liu, Y.; Hsu, S.-h. Hydrogels Based on Schiff Base Linkages for Biomedical Applications. *Molecules* **2019**, *24* (16), 3005.
- (15) Li, S.; Pei, M.; Wan, T.; Yang, H.; Gu, S.; Tao, Y.; Liu, X.; Zhou, Y.; Xu, W.; Xiao, P. Self-healing hyaluronic acid hydrogels based on dynamic Schiff base linkages as biomaterials. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *250*, 116922. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116922>.
- (16) Xue, C.; Xu, X.; Zhang, L.; Liu, Y.; Liu, S.; Liu, Z.; Wu, M.; Shuai, Q. Self-healing/pH-responsive/inherently antibacterial polysaccharide-based hydrogel for a photothermal strengthened wound dressing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **2022**, *218*, 112738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112738>.
- (17) Briou, B.; Améduri, B.; Boutevin, B. Trends in the Diels–Alder reaction in polymer chemistry. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (19), 11055-11097, 10.1039/D0CS01382J. DOI: 10.1039/D0CS01382J.
- (18) Wu, P.; Cheng, H.; Wang, X.; Shi, R.; Zhang, C.; Arai, M.; Zhao, F. A self-healing and recyclable polyurethane-urea Diels–Alder adduct synthesized from carbon dioxide and furfuryl amine. *Green Chemistry* **2021**, *23* (1), 552-560, 10.1039/D0GC03695A. DOI: 10.1039/D0GC03695A.

- (19) Li, X.; Yu, R.; Zhao, T.; Zhang, Y.; Yang, X.; Zhao, X.; Huang, W. A self-healing polysiloxane elastomer based on siloxane equilibration synthesized through amino-ene Michael addition reaction. *European Polymer Journal* **2018**, *108*, 399-405. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.09.021>.
- (20) Tran, V. T.; Mredha, M. T. I.; Na, J. Y.; Seon, J.-K.; Cui, J.; Jeon, I. Multifunctional poly(disulfide) hydrogels with extremely fast self-healing ability and degradability. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *394*, 124941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124941>.
- (21) Li, Y.; Yang, L.; Zeng, Y.; Wu, Y.; Wei, Y.; Tao, L. Self-Healing Hydrogel with a Double Dynamic Network Comprising Imine and Borate Ester Linkages. *Chemistry of Materials* **2019**, *31* (15), 5576-5583. DOI: 10.1021/acs.chemmater.9b01301.
- (22) Liang, Y.; Li, Z.; Huang, Y.; Yu, R.; Guo, B. Dual-Dynamic-Bond Cross-Linked Antibacterial Adhesive Hydrogel Sealants with On-Demand Removability for Post-Wound-Closure and Infected Wound Healing. *ACS Nano* **2021**, *15* (4), 7078-7093. DOI: 10.1021/acsnano.1c00204.
- (23) Yang, B.; Song, J.; Jiang, Y.; Li, M.; Wei, J.; Qin, J.; Peng, W.; Lasaosa, F. L.; He, Y.; Mao, H.; et al. Injectable Adhesive Self-Healing Multicross-Linked Double-Network Hydrogel Facilitates Full-Thickness Skin Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (52), 57782-57797. DOI: 10.1021/acsaami.0c18948.
- (24) Wang, Y.; Huang, H.; Wu, J.; Han, L.; Yang, Z.; Jiang, Z.; Wang, R.; Huang, Z.; Xu, M. Ultrafast Self-Healing, Reusable, and Conductive Polysaccharide-Based Hydrogels for Sensitive Ionic Sensors. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2020**, *8* (50), 18506-18518. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c06258.
- (25) Chen, J.; Peng, Q.; Thundat, T.; Zeng, H. Stretchable, Injectable, and Self-Healing Conductive Hydrogel Enabled by Multiple Hydrogen Bonding toward Wearable Electronics. *Chemistry of Materials* **2019**, *31* (12), 4553-4563. DOI: 10.1021/acs.chemmater.9b01239.
- (26) Cooper, C. B.; Root, S. E.; Michalek, L.; Wu, S.; Lai, J.-C.; Khatib, M.; Oyakhire, S. T.; Zhao, R.; Qin, J.; Bao, Z. Autonomous alignment and healing in multilayer soft electronics using immiscible dynamic polymers. *Science* **2023**, *380* (6648), 935-941. DOI: doi:10.1126/science.adh0619.
- (27) Panwar, V.; Babu, A.; Sharma, A.; Thomas, J.; Chopra, V.; Malik, P.; Rajput, S.; Mittal, M.; Guha, R.; Chattopadhyay, N.; et al. Tunable, conductive, self-healing, adhesive and injectable hydrogels for bioelectronics and tissue regeneration applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2021**, *9* (31), 6260-6270, 10.1039/D1TB01075A. DOI: 10.1039/D1TB01075A.
- (28) Tseng, T.-C.; Tao, L.; Hsieh, F.-Y.; Wei, Y.; Chiu, I.-M.; Hsu, S.-h. An Injectable, Self-Healing Hydrogel to Repair the Central Nervous System. *Advanced Materials* **2015**, *27* (23), 3518-3524. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201500762>.
- (29) Kang, X.; Guan, P.; Xiao, C.; Liu, C.; Guan, Y.; Lin, Y.; Tian, Y.; Ren, K.; Huang, Y.; Fu, R.; et al. Injectable Intrinsic Photothermal Hydrogel Bioadhesive with On-Demand Removability for Wound Closure and MRSA-Infected Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials* **2023**, *12* (13), 2203306. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202203306>.
- (30) Fan, L.; He, Z.; Peng, X.; Xie, J.; Su, F.; Wei, D.-X.; Zheng, Y.; Yao, D. Injectable, Intrinsically Antibacterial Conductive Hydrogels with Self-Healing and pH Stimulus Responsiveness for Epidermal Sensors and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (45), 53541-53552. DOI: 10.1021/acsaami.1c14216.
- (31) Bi, S.; He, C.; Liu, R.; Zhao, X.; Liu, J.; Gu, J.; Liu, W.; Yan, B. On-Demand Dissociable Antibacterial Self-Healing Hydrogel with Rapid Arginine-Related Biosynthesis Capacity to Promote Full-Thickness Bacteria-Infected Wound Healing. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2023**, *62* (19), 7492-7503. DOI: 10.1021/acs.iecr.3c00312.
- (32) Li, Q.; Zhang, S.; Du, R.; Yang, Y.; Liu, Y.; Wan, Z.; Yang, X. Injectable Self-Healing Adhesive Natural Glycyrrhizic Acid Bioactive Hydrogel for Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2023**, *15* (14), 17562-17576. DOI: 10.1021/acsaami.2c23231.
- (33) Hu, C.; Zhang, F.; Long, L.; Kong, Q.; Luo, R.; Wang, Y. Dual-responsive injectable hydrogels encapsulating drug-loaded micelles for on-demand antimicrobial activity and accelerated wound healing. *Journal of Controlled Release* **2020**, *324*, 204-217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.010>.



- (34) Zhu, D. Y.; Chen, X. J.; Hong, Z. P.; Zhang, L. Y.; Zhang, L.; Guo, J. W.; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q. Repeatedly Intrinsic Self-Healing of Millimeter-Scale Wounds in Polymer through Rapid Volume Expansion Aided Host–Guest Interaction. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (20), 22534–22542. DOI: [10.1021/acsami.0c03523](https://doi.org/10.1021/acsami.0c03523).
- (35) Thakur, V. K.; Kessler, M. R. Self-healing polymer nanocomposite materials: A review. *Polymer* **2015**, *69*, 369–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.04.086>.
- (36) Zhu, D. Y.; Cao, G. S.; Qiu, W. L.; Rong, M. Z.; Zhang, M. Q. Self-healing polyvinyl chloride (PVC) based on microencapsulated nucleophilic thiol-click chemistry. *Polymer* **2015**, *69*, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.05.052>.
- (37) Lee, M. W.; An, S.; Yoon, S. S.; Yarin, A. L. Advances in self-healing materials based on vascular networks with mechanical self-repair characteristics. *Advances in Colloid and Interface Science* **2018**, *252*, 21–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.010>.
- (38) Toohey, K. S.; Sottos, N. R.; Lewis, J. A.; Moore, J. S.; White, S. R. Self-healing materials with microvascular networks. *Nature Materials* **2007**, *6* (8), 581–585. DOI: [10.1038/nmat1934](https://doi.org/10.1038/nmat1934).
- (39) Xiao, L.; Xie, P.; Ma, J.; Shi, K.; Dai, Y.; Pang, M.; Luo, J.; Tan, Z.; Ma, Y.; Wang, X.; et al. A Bioinspired Injectable, Adhesive, and Self-Healing Hydrogel with Dual Hybrid Network for Neural Regeneration after Spinal Cord Injury. *Advanced Materials* **2023**, *35* (41), 2304896. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202304896>.
- (40) Liu, S.; Liu, X.; Ren, Y.; Wang, P.; Pu, Y.; Yang, R.; Wang, X.; Tan, X.; Ye, Z.; Maurizot, V.; et al. Mussel-Inspired Dual-Cross-linking Hyaluronic Acid/ ϵ -Polylysine Hydrogel with Self-Healing and Antibacterial Properties for Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (25), 27876–27888. DOI: [10.1021/acsami.0c00782](https://doi.org/10.1021/acsami.0c00782).
- (41) Liang, Y.; Xu, H.; Li, Z.; Zhangji, A.; Guo, B. Bioinspired Injectable Self-Healing Hydrogel Sealant with Fault-Tolerant and Repeated Thermo-Responsive Adhesion for Sutureless Post-Wound-Closure and Wound Healing. *Nano-Micro Letters* **2022**, *14* (1), 185. DOI: [10.1007/s40820-022-00928-z](https://doi.org/10.1007/s40820-022-00928-z).
- (42) Qin, Y.; Mo, J.; Liu, Y.; Zhang, S.; Wang, J.; Fu, Q.; Wang, S.; Nie, S. Stretchable Triboelectric Self-Powered Sweat Sensor Fabricated from Self-Healing Nanocellulose Hydrogels. *Advanced Functional Materials* **2022**, *32* (27), 2201846. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202201846>.
- (43) Zhang, F.; Zhang, S.; Lin, R.; Cui, S.; Jing, X.; Coseri, S. High mechanical and self-healing carboxymethyl chitosan-hyaluronic acid hybrid hydrogel via multiple dynamic covalent bonds for drug delivery. *European Polymer Journal* **2023**, *197*, 112342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112342>.
- (44) Pathak, K.; Misra, S. K.; Sehgal, A.; Singh, S.; Bungau, S.; Najda, A.; Gruszecki, R.; Behl, T. Biomedical Applications of Quaternized Chitosan. *Polymers* **2021**, *13* (15), 2514.
- (45) Pandit, A. H.; Mazumdar, N.; Ahmad, S. Periodate oxidized hyaluronic acid-based hydrogel scaffolds for tissue engineering applications. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, *137*, 853–869. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.014>.
- (46) Sun, F.; Bu, Y.; Chen, Y.; Yang, F.; Yu, J.; Wu, D. An Injectable and Instant Self-Healing Medical Adhesive for Wound Sealing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (8), 9132–9140. DOI: [10.1021/acsami.0c01022](https://doi.org/10.1021/acsami.0c01022).
- (47) Zhao, W.; Zhang, D.; Yang, Y.; Du, C.; Zhang, B. A fast self-healing multifunctional polyvinyl alcohol nano-organic composite hydrogel as a building block for highly sensitive strain/pressure sensors. *Journal of Materials Chemistry A* **2021**, *9* (38), 22082–22094. DOI: [10.1039/D1TA05586K](https://doi.org/10.1039/D1TA05586K).
- (48) Li, X.; He, L.; Li, Y.; Chao, M.; Li, M.; Wan, P.; Zhang, L. Healable, Degradable, and Conductive MXene Nanocomposite Hydrogel for Multifunctional Epidermal Sensors. *ACS Nano* **2021**, *15* (4), 7765–7773. DOI: [10.1021/acs.nano.1c01751](https://doi.org/10.1021/acs.nano.1c01751).
- (49) Zhao, L.; Ren, Z.; Liu, X.; Ling, Q.; Li, Z.; Gu, H. A Multifunctional, Self-Healing, Self-Adhesive, and Conductive Sodium Alginate/Poly(vinyl alcohol) Composite Hydrogel as a Flexible Strain Sensor. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (9), 11344–11355. DOI: [10.1021/acsami.1c01343](https://doi.org/10.1021/acsami.1c01343).
- (50) Wang, Y.; Wu, Y.; Long, L.; Yang, L.; Fu, D.; Hu, C.; Kong, Q.; Wang, Y. Inflammation-Responsive Drug-Loaded Hydrogels with Sequential Hemostasis, Antibacterial, and Anti-Inflammatory Behavior for Chronically Infected Diabetic Wound Treatment. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (28), 33584–33599. DOI: [10.1021/acsami.1c09889](https://doi.org/10.1021/acsami.1c09889).

- (51) Zhou, L.; Dai, C.; Fan, L.; Jiang, Y.; Liu, C.; Zhou, Z.; Guan, P.; Tian, Y.; Xing, J.; Li, X.; et al. Injectable Self-Healing Natural Biopolymer-Based Hydrogel Adhesive with Thermoresponsive Reversible Adhesion for Minimally Invasive Surgery. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (14), 2007457. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202007457>.
- (52) Ling, Q.; Liu, W.; Liu, J.; Zhao, L.; Ren, Z.; Gu, H. Highly Sensitive and Robust Polysaccharide-Based Composite Hydrogel Sensor Integrated with Underwater Repeatable Self-Adhesion and Rapid Self-Healing for Human Motion Detection. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (21), 24741-24754. DOI: 10.1021/acsami.2c01785.
- (53) Kausar, A. Self-healing polymer/carbon nanotube nanocomposite: A review. *Journal of Plastic Film & Sheeting* **2021**, *37* (2), 160-181. DOI: 10.1177/8756087920960195.
- (54) Talodthaisong, C.; Patramanon, R.; Thammawithan, S.; Lapmanee, S.; Maikaeo, L.; Sricharoen, P.; Khongkow, M.; Namdee, K.; Jantimaporn, A.; Kayunkid, N.; et al. A Shear-Thinning, Self-Healing, Dual-Cross Linked Hydrogel Based on Gelatin/Vanillin/Fe³⁺/AGP-AgNPs: Synthesis, Antibacterial, and Wound-Healing Assessment. *Macromolecular Bioscience* n/a (n/a), 2300250. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.202300250>.
- (55) Lv, A.; Lv, X.; Tian, S.; Xie, T.; Xu, X.; Sun, S. Tough, Self-Healing, and Antimicrobial Hydrogel Sensors Based on Hydrogen-Bonded, Cross-linked Chitosan and MWCNTs. *ACS Applied Polymer Materials* **2023**, *5* (8), 6452-6462. DOI: 10.1021/acsapm.3c01039.
- (56) Yang, G.; Luo, H.; Ding, Y.; Yang, J.; Li, Y.; Ma, C.; Yan, J.; Zhuang, X. Hierarchically Structured Carbon Nanofiber-Enabled Skin-Like Strain Sensors with Full-Range Human Motion Monitoring and Autonomous Self-Healing Capability. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2023**, *15* (5), 7380-7391. DOI: 10.1021/acsami.2c20104.
- (57) Wang, W.; Jia, B.; Xu, H.; Li, Z.; Qiao, L.; Zhao, Y.; Huang, H.; Zhao, X.; Guo, B. Multiple bonds crosslinked antibacterial, conductive and antioxidant hydrogel adhesives with high stretchability and rapid self-healing for MRSA infected motion skin wound healing. *Chemical Engineering Journal* **2023**, *468*, 143362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.143362>.
- (58) Wu, M.; Chen, J.; Huang, W.; Yan, B.; Peng, Q.; Liu, J.; Chen, L.; Zeng, H. Injectable and Self-Healing Nanocomposite Hydrogels with Ultrasensitive pH-Responsiveness and Tunable Mechanical Properties: Implications for Controlled Drug Delivery. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (6), 2409-2420. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00347.
- (59) Zhao, S.; Wang, D.; Russell, T. P. Biobased Dynamic Polymer Networks with Rapid Stress Relaxation. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2021**, *9* (33), 11091-11099. DOI: 10.1021/acssuschemeng.1c02826.
- (60) Mohamed, A. L.; Elmotasem, H.; Salama, A. A. A. Colchicine mesoporous silica nanoparticles/hydrogel composite loaded cotton patches as a new encapsulator system for transdermal osteoarthritis management. *International Journal of Biological Macromolecules* **2020**, *164*, 1149-1163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.133>.
- (61) Fazeli, N.; Arefian, E.; Irani, S.; Ardeshtyrajimi, A.; Seyedjafari, E. Accelerated reconstruction of rat calvaria bone defect using 3D-printed scaffolds coated with hydroxyapatite/bioglass. *Scientific Reports* **2023**, *13* (1), 12145. DOI: 10.1038/s41598-023-38146-1.
- (62) Li, Y.; Fu, R.; Duan, Z.; Zhu, C.; Fan, D. Construction of multifunctional hydrogel based on the tannic acid-metal coating decorated MoS₂ dual nanozyme for bacteria-infected wound healing. *Bioactive Materials* **2022**, *9*, 461-474. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.023>.
- (63) Liu, X.; Ren, Z.; Liu, F.; Zhao, L.; Ling, Q.; Gu, H. Multifunctional Self-Healing Dual Network Hydrogels Constructed via Host-Guest Interaction and Dynamic Covalent Bond as Wearable Strain Sensors for Monitoring Human and Organ Motions. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (12), 14612-14622. DOI: 10.1021/acsami.1c03213.
- (64) Morang, S.; Bandyopadhyay, A.; Rajput, J. H.; Mandal, B. B.; Poundarik, A.; Karak, N. Robust Self-Healable and Three-Dimensional Printable Thermoplastic Elastomeric Waterborne Polyurethane for Artificial Muscle and Biomedical Scaffold Applications. *ACS Applied Polymer Materials* **2023**, *5* (10), 8518-8532. DOI: 10.1021/acsapm.3c01627.



- (65) Chen, T.; Wu, H.; Zhang, W.; Li, J.; Liu, F.; Han, E.-H. A sustainable body-temperature self-healing polyurethane nanocomposite coating with excellent strength and toughness through optimal hydrogen-bonding interactions. *Progress in Organic Coatings* **2023**, *185*, 107876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107876>.
- (66) Ma, J.; Lee, G.-H.; Kim, J.-H.; Kim, S.-W.; Jo, S.; Kim, C. S. A Transparent Self-Healing Polyurethane–Isophorone–Diisocyanate Elastomer Based on Hydrogen–Bonding Interactions. *ACS Applied Polymer Materials* **2022**, *4* (4), 2497-2505. DOI: 10.1021/acsapm.1c01799.
- (67) Yu, C.; Salzano de Luna, M.; Russo, A.; Adamiano, I.; Scherillo, F.; Wang, Z.; Zhang, X.; Xia, H.; Lavorgna, M. Role of Diisocyanate Structure on Self-Healing and Anticorrosion Properties of Waterborne Polyurethane Coatings. *Advanced Materials Interfaces* **2021**, *8* (10), 2100117. DOI: <https://doi.org/10.1002/admi.202100117>.
- (68) Uman, S.; Dhand, A.; Burdick, J. A. Recent advances in shear-thinning and self-healing hydrogels for biomedical applications. *Journal of Applied Polymer Science* **2020**, *137* (25), 48668. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.48668>.
- (69) Deng, Z.; Wang, H.; Ma, P. X.; Guo, B. Self-healing conductive hydrogels: preparation, properties and applications. *Nanoscale* **2020**, *12* (3), 1224-1246, 10.1039/C9NR09283H. DOI: 10.1039/C9NR09283H.
- (70) Guo, S.; Ren, Y.; Chang, R.; He, Y.; Zhang, D.; Guan, F.; Yao, M. Injectable Self-Healing Adhesive Chitosan Hydrogel with Antioxidative, Antibacterial, and Hemostatic Activities for Rapid Hemostasis and Skin Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (30), 34455-34469. DOI: 10.1021/acsami.2c08870.
- (71) Pan, W.; Qi, X.; Xiang, Y.; You, S.; Cai, E.; Gao, T.; Tong, X.; Hu, R.; Shen, J.; Deng, H. Facile formation of injectable quaternized chitosan/tannic acid hydrogels with antibacterial and ROS scavenging capabilities for diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules* **2022**, *195*, 190-197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.007>.
- (72) He, J.; Shi, M.; Liang, Y.; Guo, B. Conductive adhesive self-healing nanocomposite hydrogel wound dressing for photothermal therapy of infected full-thickness skin wounds. *Chemical Engineering Journal* **2020**, *394*, 124888. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.124888>.
- (73) Zhou, L.; Zheng, H.; Liu, Z.; Wang, S.; Liu, Z.; Chen, F.; Zhang, H.; Kong, J.; Zhou, F.; Zhang, Q. Conductive Antibacterial Hemostatic Multifunctional Scaffolds Based on Ti3C2Tx MXene Nanosheets for Promoting Multidrug-Resistant Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Nano* **2021**, *15* (2), 2468-2480. DOI: 10.1021/acsnano.0c06287.
- (74) Huang, W.; Wang, Y.; Huang, Z.; Wang, X.; Chen, L.; Zhang, Y.; Zhang, L. On-Demand Dissolvable Self-Healing Hydrogel Based on Carboxymethyl Chitosan and Cellulose Nanocrystal for Deep Partial Thickness Burn Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (48), 41076-41088. DOI: 10.1021/acsami.8b14526.
- (75) Kong, Y.; Hou, Z.; Zhou, L.; Zhang, P.; Ouyang, Y.; Wang, P.; Chen, Y.; Luo, X. Injectable Self-Healing Hydrogels Containing CuS Nanoparticles with Abilities of Hemostasis, Antibacterial activity, and Promoting Wound Healing. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2021**, *7* (1), 335-349. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c01473.
- (76) Li, S.; Wang, L.; Zheng, W.; Yang, G.; Jiang, X. Rapid Fabrication of Self-Healing, Conductive, and Injectable Gel as Dressings for Healing Wounds in Stretchable Parts of the Body. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (31), 2002370. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202002370>.
- (77) Rahmani Del Bakhshayesh, A.; Saghebasl, S.; Asadi, N.; Kashani, E.; Mehdipour, A.; Nezami Asl, A.; Akbarzadeh, A. Recent advances in nano-scaffolds for tissue engineering applications: Toward natural therapeutics. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology* *n/a* (n/a), e1882. DOI: <https://doi.org/10.1002/wnan.1882>.
- (78) Feng, Q.; Li, D.; Li, Q.; Cao, X.; Dong, H. Microgel assembly: Fabrication, characteristics and application in tissue engineering and regenerative medicine. *Bioactive Materials* **2022**, *9*, 105-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.020>.
- (79) Lee, S. S.; Kim, H. D.; Kim, S. H. L.; Kim, I.; Kim, I. G.; Choi, J. S.; Jeong, J.; Kim, J. H.; Kwon, S. K.; Hwang, N. S. Self-Healing and Adhesive Artificial Tissue Implant for Voice Recovery. *ACS Applied Bio Materials*

- 2018**, *1* (4), 1134-1146. DOI: 10.1021/acsabm.8b00349.
- (80) Xu, J.; Wong, C.-W.; Hsu, S.-h. An Injectable, Electroconductive Hydrogel/Scaffold for Neural Repair and Motion Sensing. *Chemistry of Materials* **2020**, *32* (24), 10407-10422. DOI: 10.1021/acs.chemmater.0c02906.
- (81) Xu, J.; Tai, C.-H.; Chen, T.-Y.; Hsu, S.-h. An anti-inflammatory electroconductive hydrogel with self-healing property for the treatment of Parkinson's disease. *Chemical Engineering Journal* **2022**, *446*, 137180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.137180>.
- (82) Liu, Y.; Hsu, Y.-H.; Huang, A. P.-H.; Hsu, S.-h. Semi-Interpenetrating Polymer Network of Hyaluronan and Chitosan Self-Healing Hydrogels for Central Nervous System Repair. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (36), 40108-40120. DOI: 10.1021/acsami.0c11433.
- (83) Li, B.; Huang, R.; Ye, J.; Liu, L.; Qin, L.; Zhou, J.; Zheng, Y.; Wu, S.; Han, Y. A self-healing coating containing curcumin for osteoimmunomodulation to ameliorate osseointegration. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *403*, 126323. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126323>.
- (84) Farshid, S.; Kharaziha, M.; Atapour, M. A self-healing and bioactive coating based on duplex plasma electrolytic oxidation/polydopamine on AZ91 alloy for bone implants. *Journal of Magnesium and Alloys* **2023**, *11* (2), 592-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jma.2022.05.020>.
- (85) Li, D.-q.; Wang, S.-y.; Meng, Y.-j.; Guo, Z.-w.; Cheng, M.-m.; Li, J. Fabrication of self-healing pectin/chitosan hybrid hydrogel via Diels-Alder reactions for drug delivery with high swelling property, pH-responsiveness, and cytocompatibility. *Carbohydrate Polymers* **2021**, *268*, 118244. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118244>.
- (86) Chen, M.; Tan, H.; Xu, W.; Wang, Z.; Zhang, J.; Li, S.; Zhou, T.; Li, J.; Niu, X. A self-healing, magnetic and injectable biopolymer hydrogel generated by dual cross-linking for drug delivery and bone repair. *Acta Biomaterialia* **2022**, *153*, 159-177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.09.036>.
- (87) Huebsch, N.; Kearney, C. J.; Zhao, X.; Kim, J.; Cezar, C. A.; Suo, Z.; Mooney, D. J. Ultrasound-triggered disruption and self-healing of reversibly cross-linked hydrogels for drug delivery and enhanced chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2014**, *111* (27), 9762-9767. DOI: doi:10.1073/pnas.1405469111.
- (88) Wang, J.; Chen, X.-C.; Xue, Y.-F.; Hu, M.; Wang, Y.-B.; Ren, K.-F.; Ji, J. Thermo-triggered ultrafast self-healing of microporous coating for on-demand encapsulation of biomacromolecules. *Biomaterials* **2019**, *192*, 15-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.10.038>.
- (89) Kanokpaka, P.; Chang, Y.-H.; Chang, C.-C.; Rinawati, M.; Wang, P.-C.; Chang, L.-Y.; Yeh, M.-H. Enabling glucose adaptive self-healing hydrogel based triboelectric biosensor for tracking a human perspiration. *Nano Energy* **2023**, *112*, 108513. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2023.108513>.
- (90) Han, Q.; Wang, A.; Song, W.; Zhang, M.; Wang, S.; Ren, P.; Hao, L.; Yin, J.; Bai, S. Fabrication of Conductive, Adhesive, and Stretchable Agarose-Based Hydrogels for a Wearable Biosensor. *ACS Applied Bio Materials* **2021**, *4* (8), 6148-6156. DOI: 10.1021/acsabm.1c00501.
- (91) Zhang, L.; Liang, J.; Jiang, C.; Liu, Z.; Sun, L.; Chen, S.; Xuan, H.; Lei, D.; Guan, Q.; Ye, X.; et al. Peptidoglycan-inspired autonomous ultrafast self-healing bio-friendly elastomers for bio-integrated electronics. *National Science Review* **2020**, *8* (5). DOI: 10.1093/nsr/nwaa154 (accessed 10/17/2023).
- (92) Sun, F.; Liu, L.; Liu, T.; Wang, X.; Qi, Q.; Hang, Z.; Chen, K.; Xu, J.; Fu, J. Vascular smooth muscle-inspired architecture enables soft yet tough self-healing materials for durable capacitive strain-sensor. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 130. DOI: 10.1038/s41467-023-35810-y.
- (93) Wen, B.; Dai, Y.; Han, X.; Huo, F.; Xie, L.; Yu, M.; Wang, Y.; An, N.; Li, Z.; Guo, W. Biomineralization-inspired mineralized hydrogel promotes the repair and regeneration of dentin/bone hard tissue. *npj Regenerative Medicine* **2023**, *8* (1), 11. DOI: 10.1038/s41536-023-00286-3.
- (94) Ge, G.; Lu, Y.; Qu, X.; Zhao, W.; Ren, Y.; Wang, W.; Wang, Q.; Huang, W.; Dong, X. Muscle-Inspired Self-Healing Hydrogels for Strain and Temperature Sensor. *ACS Nano* **2020**, *14* (1), 218-228. DOI: 10.1021/acsnano.9b07874.
- (95) Baumgartner, M.; Hartmann, F.; Drack, M.; Preninger, D.; Wirthl, D.; Gerstmayr, R.; Lehner, L.; Mao, G.; Pruckner, R.; Demchyshyn, S.; et al. Resilient yet entirely degradable gelatin-based biogels for soft robots and electronics. *Nature Materials* **2020**, *19* (10), 1102-1109. DOI: 10.1038/s41563-020-0699-3.



- (96) Yu, X.; Hu, Y.; Shi, H.; Sun, Z.; Li, J.; Liu, H.; Lyu, H.; Xia, J.; Meng, J.; Lu, X.; et al. Molecular Design and Preparation of Protein-Based Soft Ionic Conductors with Tunable Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (42), 48061-48071. DOI: 10.1021/acsami.2c09576.
- (97) Xu, J.; Chen, T.-Y.; Tai, C.-H.; Hsu, S.-h. Bioactive self-healing hydrogel based on tannic acid modified gold nano-crosslinker as an injectable brain implant for treating Parkinson's disease. *Biomaterials Research* **2023**, *27* (1), 8. DOI: 10.1186/s40824-023-00347-0.
- (98) Zhao, Y.; Ohm, Y.; Liao, J.; Luo, Y.; Cheng, H.-Y.; Won, P.; Roberts, P.; Carneiro, M. R.; Islam, M. F.; Ahn, J. H.; et al. A self-healing electrically conductive organogel composite. *Nature Electronics* **2023**, *6* (3), 206-215. DOI: 10.1038/s41928-023-00932-0.
- (99) Wang, N.; Yang, X.; Zhang, X. Ultrarobust subzero healable materials enabled by polyphenol nano-assemblies. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 814. DOI: 10.1038/s41467-023-36461-9.
- (100) Preparation of self-healing hydrogel with good antibacterial activity for preparing wound dressing. CN114479124B.
- (101) Injectable self-healing hydrogel loaded with mesenchymal stem cells (MSCs), its preparation method and application. CN114246982A.
- (102) Near-infrared response hyaluronic acid hydrogel for articular cartilage repair and preparation method thereof. CN113583262B.
- (103) Preparation method of injectable self-healing hydrogel for promoting regeneration of periodontal tissues. CN113384754B.
- (104) Biocompatible self-healing polymers and uses thereof. WO2023084521A1.
- (105) Three-dimensional bionic self-healing hydrogel fiber scaffold composition and preparation method and application thereof. CN111068107A.
- (106) Self-healing thermoplastic elastomer composition. WO2023009830A1.
- (107) Production of heparin-like polyurethanes with self-repairing property using polyether polyols. CN116284671B.
- (108) Strong antioxidant and rapid antibacterial wound repair self healing pharmaceutical hydrogels with strong adhesion and promoting blood vessels. CN116440066A.
- (109) Glycol chitosan-based hydrogel capable of exhibiting self-healing behavior in the presence of iron oxide nanoparticles without the use of toxic crosslinkers, and use in drug delivery. US20190298852A1.
- (110) Quesada Cabrera, R.; Meersman, F.; McMillan, P. F.; Dmitriev, V. Nanomechanical and Structural Properties of Native Cellulose Under Compressive Stress. *Biomacromolecules* **2011**, *12* (6), 2178-2183. DOI: 10.1021/bm200253h.
- (111) Juan, L.-T.; Lin, S.-H.; Wong, C.-W.; Jeng, U. S.; Huang, C.-F.; Hsu, S.-h. Functionalized Cellulose Nanofibers as Crosslinkers to Produce Chitosan Self-Healing Hydrogel and Shape Memory Cryogel. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (32), 36353-36365. DOI: 10.1021/acsami.2c07170.
- (112) He, Y.; Chen, R.; Zhao, C.; Lu, Q.; Chen, Z.; Zhu, H.; Bu, Q.; Wang, L.; He, H. Design of Near-Infrared-Triggered Cellulose Nanocrystal-Based In Situ Intelligent Wound Dressings for Drug-Resistant Bacteria-Infected Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (46), 51630-51644. DOI: 10.1021/acsami.2c13203.
- (113) Zhong, Y.; Seidi, F.; Li, C.; Wan, Z.; Jin, Y.; Song, J.; Xiao, H. Antimicrobial/Biocompatible Hydrogels Dual-Reinforced by Cellulose as Ultrastretchable and Rapid Self-Healing Wound Dressing. *Biomacromolecules* **2021**, *22* (4), 1654-1663. DOI: 10.1021/acs.biomac.1c00086.
- (114) Ge, W.; Cao, S.; Shen, F.; Wang, Y.; Ren, J.; Wang, X. Rapid self-healing, stretchable, moldable, antioxidant and antibacterial tannic acid-cellulose nanofibril composite hydrogels. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *224*, 115147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115147>.
- (115) Shao, C.; Meng, L.; Wang, M.; Cui, C.; Wang, B.; Han, C.-R.; Xu, F.; Yang, J. Mimicking Dynamic Adhesiveness and Strain-Stiffening Behavior of Biological Tissues in Tough and Self-Healable Cellulose Nanocomposite Hydrogels. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (6), 5885-5895. DOI: 10.1021/acsami.8b21588.
- (116) Li, L.; Wang, L.; Luan, X.; Pang, Y.; Zhang, K.; Cheng, Y.; Ji, Z.; Pang, J. Adhesive injectable cellulose-based hydrogels with rapid self-healing and sustained drug release capability for promoting wound healing. *Carbohydrate Polymers* **2023**, *320*, 121235. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121235>.

- (117) Wang, C.; Niu, H.; Ma, X.; Hong, H.; Yuan, Y.; Liu, C. Bioinspired, Injectable, Quaternized Hydroxyethyl Cellulose Composite Hydrogel Coordinated by Mesocellular Silica Foam for Rapid, Noncompressible Hemostasis and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, *11* (38), 34595-34608. DOI: 10.1021/acsami.9b08799.
- (118) Wang, Z.; Cong, Y.; Fu, J. Stretchable and tough conductive hydrogels for flexible pressure and strain sensors. *Journal of Materials Chemistry B* **2020**, *8* (16), 3437-3459, 10.1039/C9TB02570G. DOI: 10.1039/C9TB02570G.
- (119) Kang, B.; Yan, X.; Zhao, Z.; Song, S. Dual-Sensing, Stretchable, Fatigue-Resistant, Adhesive, and Conductive Hydrogels Used as Flexible Sensors for Human Motion Monitoring. *Langmuir* **2022**, *38* (22), 7013-7023. DOI: 10.1021/acs.langmuir.2c00647.
- (120) Wang, P.; Liao, Q.; Zhang, H. Polysaccharide-Based Double-Network Hydrogels: Polysaccharide Effect, Strengthening Mechanisms, and Applications. *Biomacromolecules* **2023**. DOI: 10.1021/acs.biomac.3c00765.
- (121) Tong, R.; Chen, G.; Pan, D.; Tian, J.; Qi, H.; Li, R. a.; Lu, F.; He, M. Ultrastretchable and Antifreezing Double-Cross-Linked Cellulose Ionic Hydrogels with High Strain Sensitivity under a Broad Range of Temperature. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2019**, *7* (16), 14256-14265. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b03555.
- (122) Ding, H.; Liang, X.; Wang, Q.; Wang, M.; Li, Z.; Sun, G. A semi-interpenetrating network ionic composite hydrogel with low modulus, fast self-recoverability and high conductivity as flexible sensor. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *248*, 116797. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116797>.
- (123) Yin, J.; Pan, S.; Wu, L.; Tan, L.; Chen, D.; Huang, S.; Zhang, Y.; He, P. A self-adhesive wearable strain sensor based on a highly stretchable, tough, self-healing and ultra-sensitive ionic hydrogel. *Journal of Materials Chemistry C* **2020**, *8* (48), 17349-17364, 10.1039/D0TC04144K. DOI: 10.1039/D0TC04144K.
- (124) Ou, Y.; Tian, M. Advances in multifunctional chitosan-based self-healing hydrogels for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2021**, *9* (38), 7955-7971, 10.1039/D1TB01363G. DOI: 10.1039/D1TB01363G.
- (125) Cai, P. C.; Su, B.; Zou, L.; Webber, M. J.; Heilshorn, S. C.; Spakowitz, A. J. Rheological Characterization and Theoretical Modeling Establish Molecular Design Rules for Tailored Dynamically Associating Polymers. *ACS Central Science* **2022**, *8* (9), 1318-1327. DOI: 10.1021/acscentsci.2c00432.
- (126) Zhang, V.; Kang, B.; Accardo, J. V.; Kalow, J. A. Structure–Reactivity–Property Relationships in Covalent Adaptable Networks. *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144* (49), 22358-22377. DOI: 10.1021/jacs.2c08104.
- (127) Jiang, N.; Zhang, H.; Tang, P.; Yang, Y. Linear Viscoelasticity of Associative Polymers: Sticky Rouse Model and the Role of Bridges. *Macromolecules* **2020**, *53* (9), 3438-3451. DOI: 10.1021/acs.macromol.0c00312.
- (128) Jiang, N.; Zhang, H.; Yang, Y.; Tang, P. Molecular dynamics simulation of associative polymers: Understanding linear viscoelasticity from the sticky Rouse model. *Journal of Rheology* **2021**, *65* (4), 527-547. DOI: 10.1122/8.0000218 (accessed 10/18/2023).
- (129) Anwar Ali, H. P.; Zhao, Z.; Tan, Y. J.; Yao, W.; Li, Q.; Tee, B. C. K. Dynamic Modeling of Intrinsic Self-Healing Polymers Using Deep Learning. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (46), 52486-52498. DOI: 10.1021/acsami.2c14543.



八、生物电子材料

(一) 引言

生物电子材料指能够被应用于生物电子学的材料。生物电子学是将电子设备以移植或附着在皮肤上的形式整合至生物系统中(包括人体)¹⁻⁵的跨学科领域。这个领域正处于活跃的研究阶段,它的兴起为弥合微电子和纳米电子与生物体之间的差距带来了新的可能性。

生物电子学通常涉及使用新型材料和方法进行新设备研发,使电子系统能够在分子、细胞和器官水平上与生物组件相互作用。这种方法利用了生物体感知、处理和响应外部刺激的内在能力,并结合了现代电子组件的精度和速度。通过这一组合实现的多种应用在各个领域中拥有广阔前景,例如实时监测大脑活动或心率、传递治疗性电信号、药物递送、化学传感以及新型假肢装置等等。

生物电子学在很大程度上依赖于一系列能够与生物组织有效整合的专用材料。以有机电子学为例,⁶⁻⁸其包括有机半导体和导电聚合物。这些材料具有柔韧性和生物相容性等优点,使其成为与生物组织建立无缝相互作用接口的理想选择。文献中另一类引人注目的材料是可被人体吸收并用于制造瞬态生物电子设备的可生物降解材料。^{4,9,10}

生物电子设备中使用的材料被精心设计,具有特定的、依赖于应用的属性,这些属性对其性能至关重要。其中包括:

1. 柔软性和延展性;
2. 与生物组织的黏附性;
3. 生物相容性、无毒性、耐污染和减少炎症反应;
4. 生物再吸收性;
5. 机械耐久性;
6. 对物理刺激的强响应(如压电响应);
7. 对化学环境的强电气响应;
8. 电导率和离子电导率;
9. 有效离子-电子转导。

生物电子设备对这些特性的要求通常高于其他(生物医用材料的)应用的常见需求。例如,由于生物系统中的电信号通常由离子携带,因此在电子设备和活体组织之间形成接口的材料必须有效地将基于电子的信号转换为基于离子的信号。¹¹⁻¹³此外,这些材料必须具有能与其接触的生物材料高度匹配的机械性能,以便它们能够随身体移动并保持身体舒适度。例如,用于器官接口的生物电子材料可能需要较低的杨氏模量。¹⁴任何植入体内的材料也必须具有生物相容性,并能长时间地抵御生物污染。¹⁵

在本章中,我们将分析2003—2023年期间的大约50,000份期刊和专利出版物中的物质、功能和应用数据,以研究这些领域的趋势和关联。此外,我们将重点关注新兴趋势和材料的识别。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

图1展示了2003—2023年间生物电子学相关期刊和专利出版物的数量。在这些数据中，可以观察到两个明显的趋势。首先，从2017—2022年，期刊出版物数量显著增加。其次，期刊与专利出版物的比例在此期间也有所增加。这一趋势表明，过去五年学术研究数量有所增加，但尚未实现商业化。

在期刊发文数量排名前100的研究机构中，按平均单篇被引次数计算的前15名研究机构如图2所示。该统计数据衡量了每篇出版物的平均影响力。根据此排名，大多数顶尖机构均位于美国或中国，其中平均引用次数和出版物总数排名最高的机构分别是麻省理工学院和中国科学院。

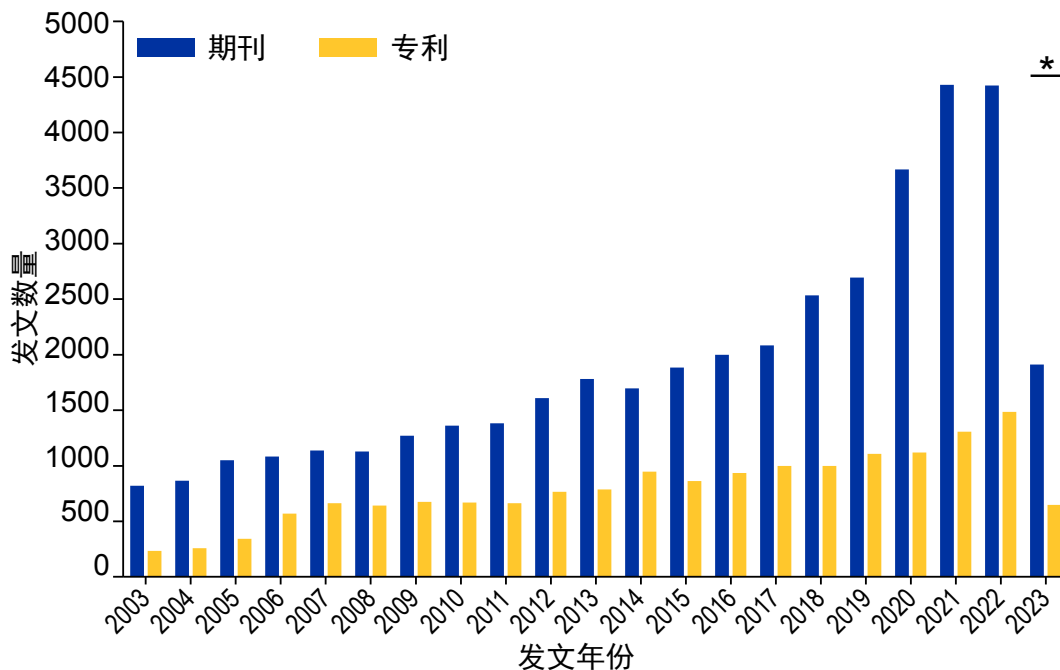


图1: 2003—2023年期间生物电子领域年度期刊和专利发文数量（期刊：蓝条，专利：黄条）。*2023年数据截至8月。

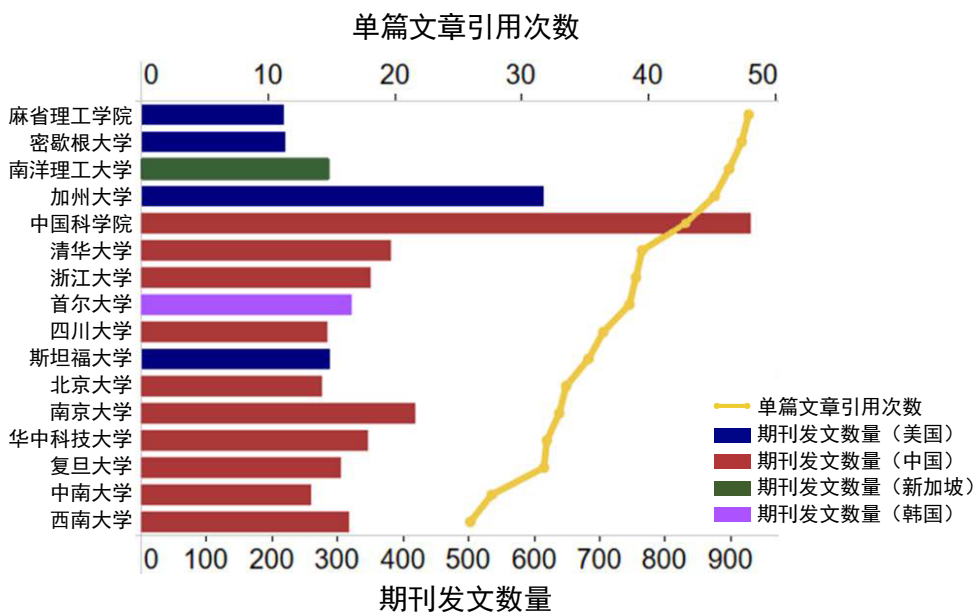


图2: 单篇文章引用次数排名前15位的研究机构（黄线）。2003—2023年期间的总出版物数量以条形显示；不同条形颜色表示不同国家/地区位置（蓝色：美国，红色：中国，深绿色：新加坡，紫色：韩国）。



图3和图4总结了生物电子材料领域的专利活动。在**图3**中，排名靠前的专利权人分为商业实体和非商业实体。分析表明，就产生的专利族数量而言，大部分商业专利活动是由美国公司产生的，而非商业专利活动更多是由中国机构推动的。值得关注的是，加州大学是一个例外，其作为专利权人的专利出版物数量超过了任何其他研究机构。造成这种情况的部分原因是加州大学是由10所独立的公立大学组成的。

图4(A)中随时间变化的专利出版物趋势表明，与美国相比，中国的专利活动自2017年以来增长更

为显著。在过去10年中，韩国的专利出版物相对数量也显著增长。

图4(B)显示了国家专利局和专利合作条约(PCT)体系的专利活动流程。其中，“活动”的定义为发布专利文档(申请或授予专利)的事件。左侧栏显示了专利活动数量排名前十的专利权人国家/地区。右侧栏显示了进行专利活动的专利局。连接两者的中间栏则表示该专利族中第一个专利的申请专利局。

例如，由美国专利权人向日本国家专利局提交的专利申请可能首先作为专利合作条约/世界知识

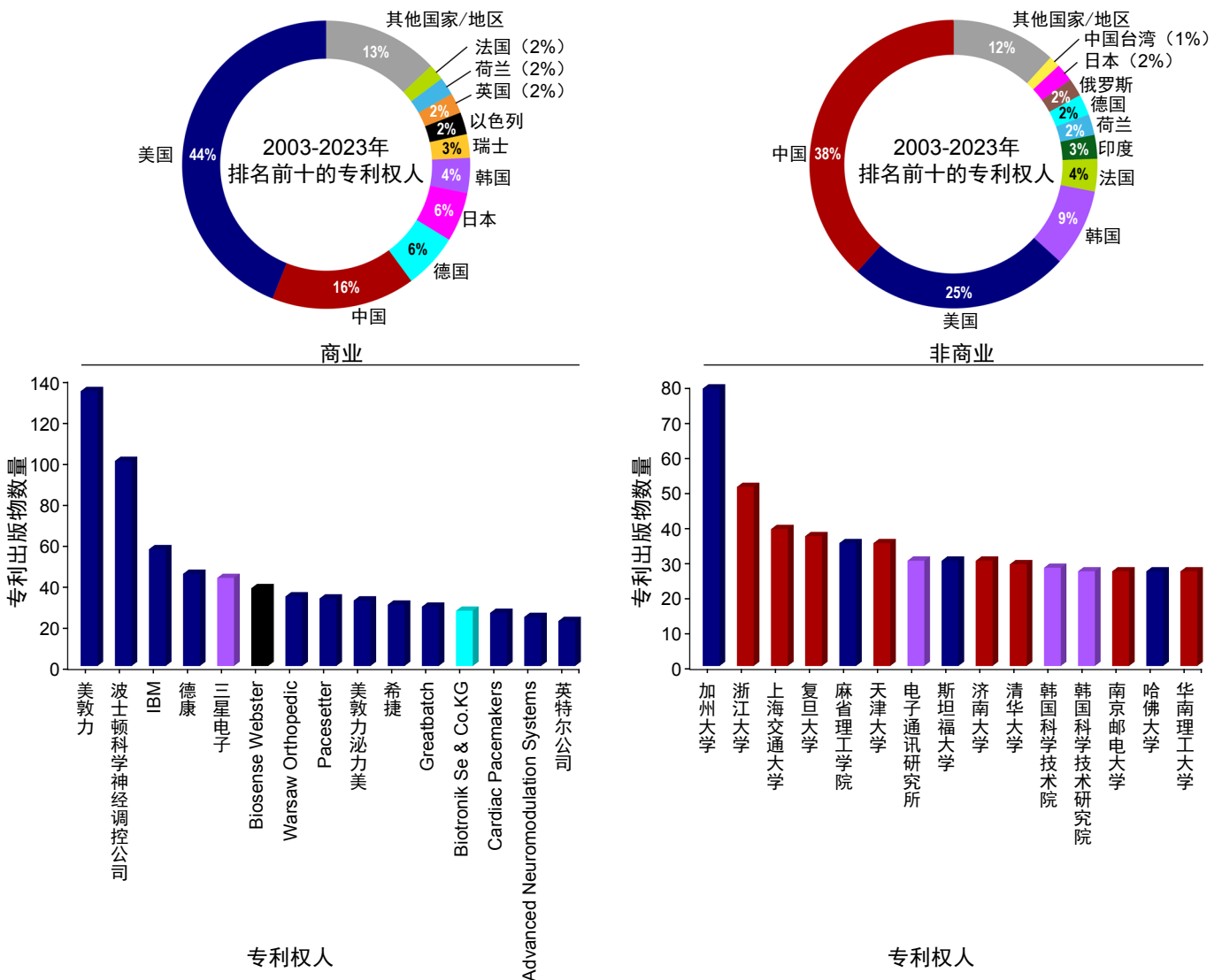
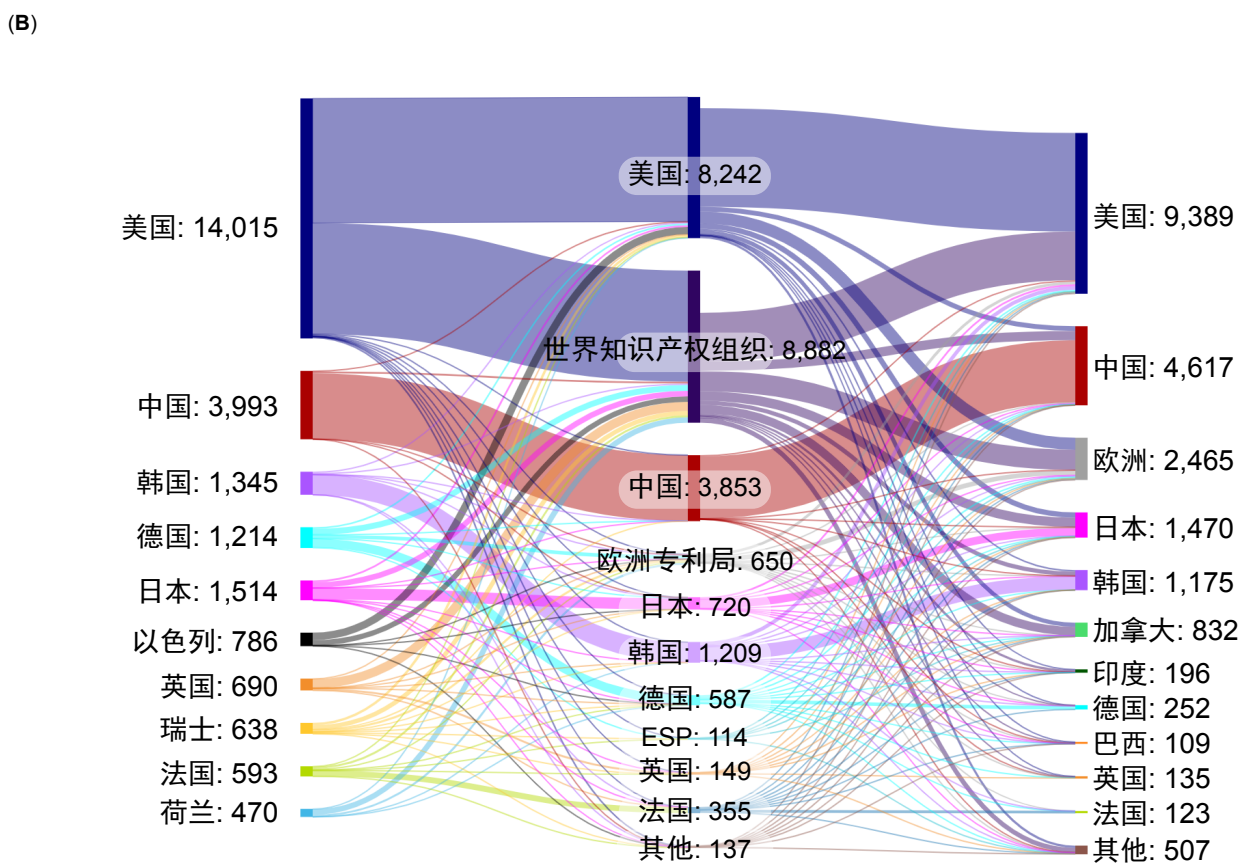
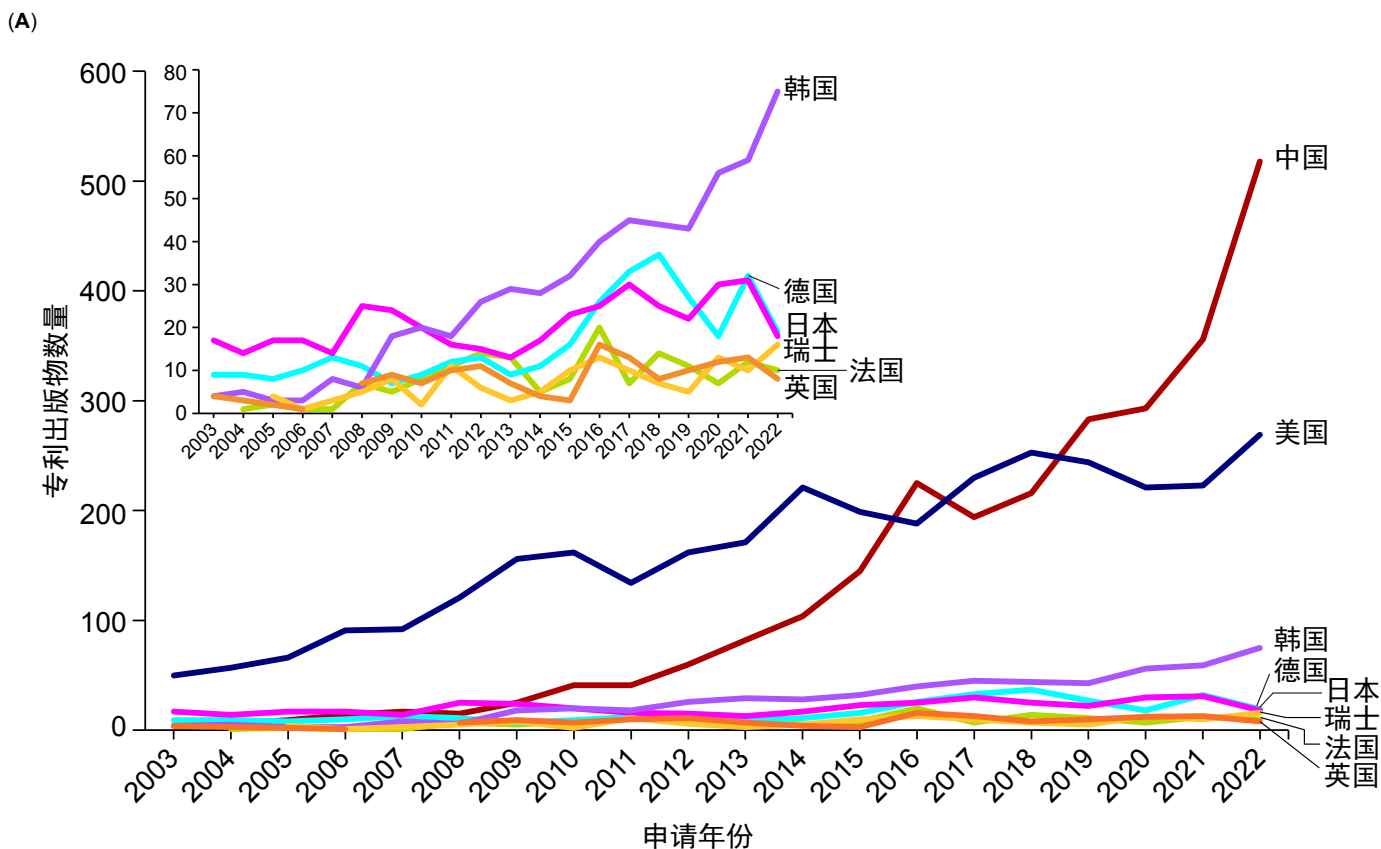


图3: 上图: 2003—2023年期间公布的专利数量排名前十的国家/地区。下图: 同期生物电子领域排名前15位的专利权人。这两张图均分为商业和非商业实体。条形图按国家/地区进行颜色编码,以匹配环形图表中的颜色方案。



其他：加拿大、墨西哥、以色列、中国台湾、澳大利亚和印度
 其他：以色列、澳大利亚、墨西哥、中国香港、西班牙、澳大利亚、中国台湾和俄罗斯

图4: (A) 2003—2022年期间, 产出年度专利族出版物数量最多的8个国家/地区 (B) 桑基图展示了专利族专利权人所在国 (左)、专利族首次提交申请的专利局 (中) 和专利族成员流向的专利局 (右)。



产权组织申请提交。在此图中，专利活动将从美国流向世界知识产权组织，然后流向日本。

从图中我们可以看出，在美国、法国和瑞士，特定专利族的初始申请大致均匀地分布在专利合作条约和本国/地区专利局之间。对于德国、韩国和日本专利权人而言，大部分初始申请均在美国专利及商标局提交。英国公司则更青睐专利合作条约申请，而中国公司的大部分首次申请则是在中国国家专利局提交。

图5(A)显示了2003—2023年期间发表的期刊和专利中讨论的生物电子设备在人体内使用的位置。通过计算提到身体特定器官或区域（包括同义词）的出版物总数，并根据出版物总数进行标准化来进行分析。

针对面部区域的设备约占生物电子材料总应用的37%。相关研究在一定程度上已经推进至商业化。例如Argus II视网膜假体系统于2013年成为FDA批准的首个视网膜植入物。^{16,17}该设备使用铂电极、钛和铌，其中许多组件封装在聚二甲基硅氧烷（PDMS）中。¹⁸对视网膜植入物的后续研究针对“用具有更高电荷注入极限的材料代替电极中的铂”进行了探讨，例如导电材料聚合物和纳米复合材料。¹⁹电荷注入极限是指在不超过会导致不可逆且可能具有破坏性的化学反应（主要是水电解）的电压情况下，可传递的电荷量。近期的一个研究示例是基于氧化铌的视网膜植入物，并使用碳化硅和二氧化硅进行绝缘。²⁰

大脑和神经系统紧随其后，占生物电子材料总应

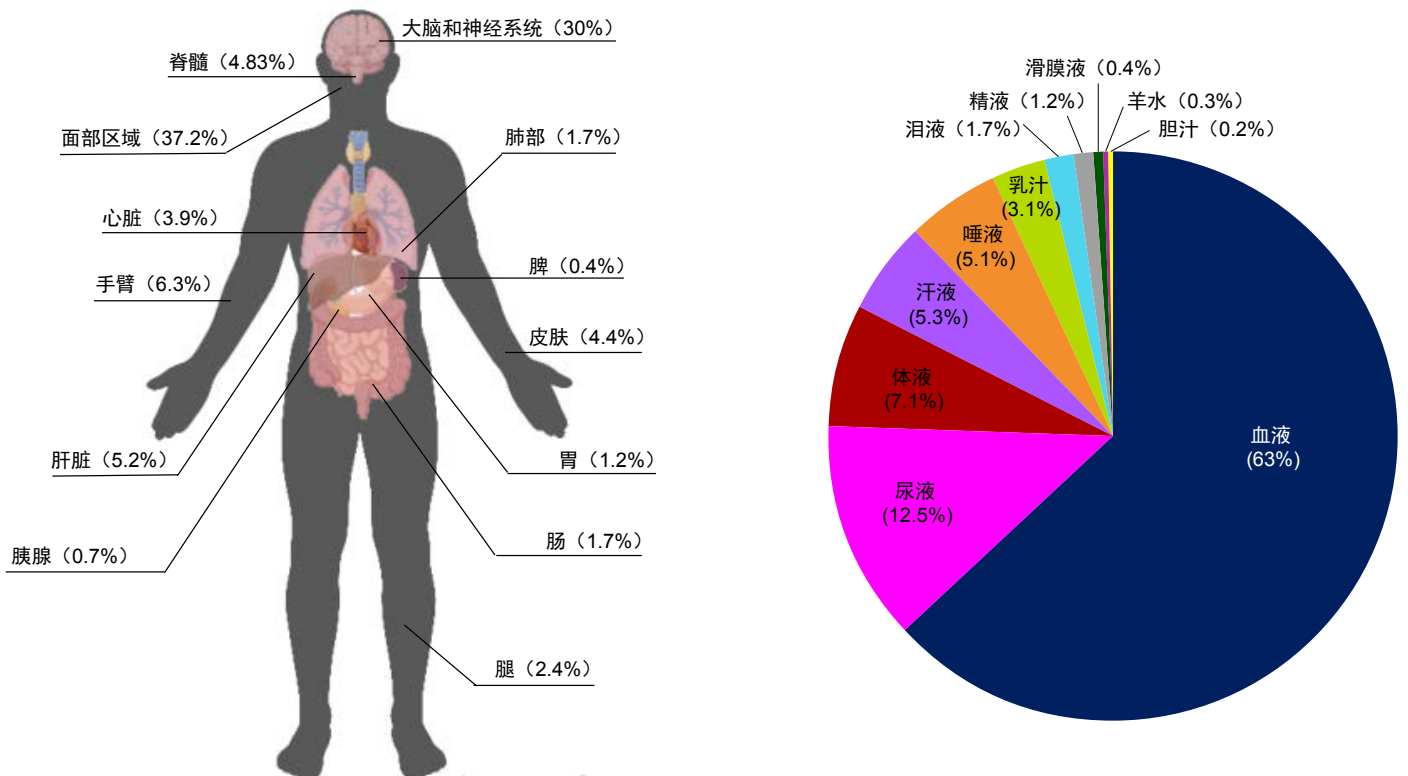


图5: (A)人体轮廓图，展示了身体不同部位使用生物电子设备的出版物分布情况（2003—2023）。(B)饼状图显示了与生物电子应用有关的出版物中各种生物流体的分布情况。

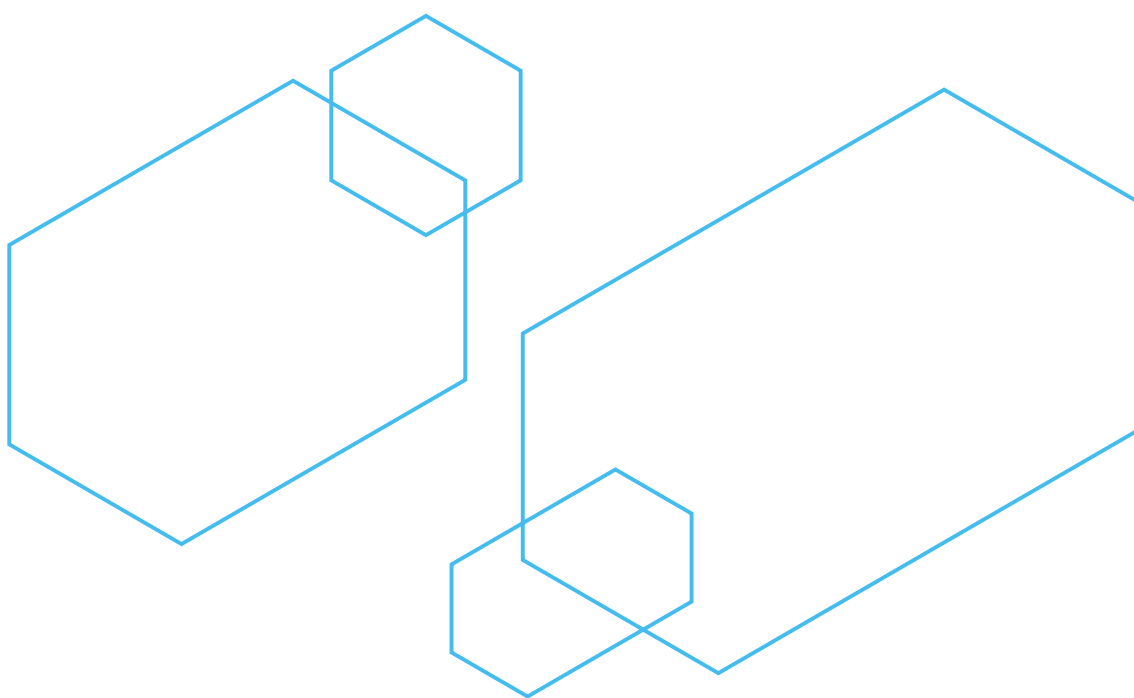
用的30%。该领域的应用包括深部脑刺激 (DBS)，其可通过向大脑传递精确的电脉冲来减轻运动症状，从而显著改善帕金森病患者的生活质量。²¹⁻²³商业DBS设备中使用的材料包括聚氨酯或聚二甲基硅氧烷封装的铂铱电极。^{24,25}此外，自2015年以来，向脊髓传递电刺激（用于治疗慢性疼痛等）的设备已进入美国市场。

对于复制神经系统组件的设备和材料（如神经形态设备和人工神经）的研究日益增加，使得该领域备受关注。其中包括基于修复周围神经的导电水凝胶材料，²⁶使用多种材料制成的大脑接口神经形态设备，²⁷以及使用聚(3-己基噻吩)/聚乙二醇纳米线打印在柔软硅胶上的可以复制触觉和其他感的传

感器。²⁸

在心脏应用方面，生物电子设备用于监测和传递电信号，甚至取代心脏组织。²⁹其他主要应用领域还包括肌电假肢，生物电子设备使截肢者能够利用残余肌肉信号控制假肢，³⁰以及用于身体内部连续监测的传感器，例如在肝脏³¹或新兴发展的领域，皮肤中。^{32,33}

图5(B)通过与**图5(A)**类似的分析概述了与生物电子设备相结合的各种生物流体。实时血糖水平追踪等应用^{34,35}以及监测和控制尿液的植入或假体设备所涉及的生物流体中，血液和尿液占据了大约75%。³⁶剩余25%包括生物流体、³⁷汗液、³⁸唾液³⁹和乳汁。⁴⁰



(三) 关键材料和应用

在分析研究趋势时，有几种可能的方法对生物材料进行分类。在本章中，我们将以三种方式对它们进行分类：

- 化学物质。对于此分类，我们可以按名称和CAS登记号对化学物质进行索引。“CAS内容合集”中的所有期刊和专利出版物都可进行这样的索引。这种分类的示例包括金、石墨烯和聚3,4-乙烯二氧噻吩 (PEDOT)。
- 形式。这种分类可看作是与化学物质分类相关的正交法。例如水凝胶、纳米颗粒和复合材料。
- 功能。大多数生物电子设备采用混合材料，由几种具有不同性质和功能的材料组成。按功能将生物电子材料进行细分后，我们可以查看每个设备组件中使用的材料。该分类示例包括电极、传感器材料和封装材料。

图6-9显示了根据化学物质对生物电子材料进行分类和识别的趋势。第一组化学物质，金属和无机化合物 (**图6**) 是2003—2023年生物电子材料文献中最常提及的物质类型。

此类中包括几个重要的子分类。第一类是贵金属，包括金、银、铂族金属及其合金。之所以采用这些材料，是因为其具备较高的导电性和化学稳定性，并可以通过成熟方法使其成为功能性纳米材料。^{41,42}

第二类是过渡金属，主要包括铁、钛、铜和镍，及其合金，包括不锈钢和镍钛诺。使用这几种材料的部分原因是由于其已知的生物相容性，特别是钛，⁴³而其他金属则使用惰性聚合物或其他材料封装，以防被身体降解。^{44,45}

而相对于本文讨论的其他材料，贵金属和过渡金属 (如**图6**中的灰色圆圈所示) 的使用并没有显著增加。

可生物降解和可生物吸收的金属 (包括锌、镁、钼) 对于涉及临时置入电子设备的生物电子应用具有独特的意义。⁹这些材料结合了金属的电学特性与随着时间推移在体内安全分解和吸收的能力。全瞬态生物电子设备已经通过结合这些金属与可生物降

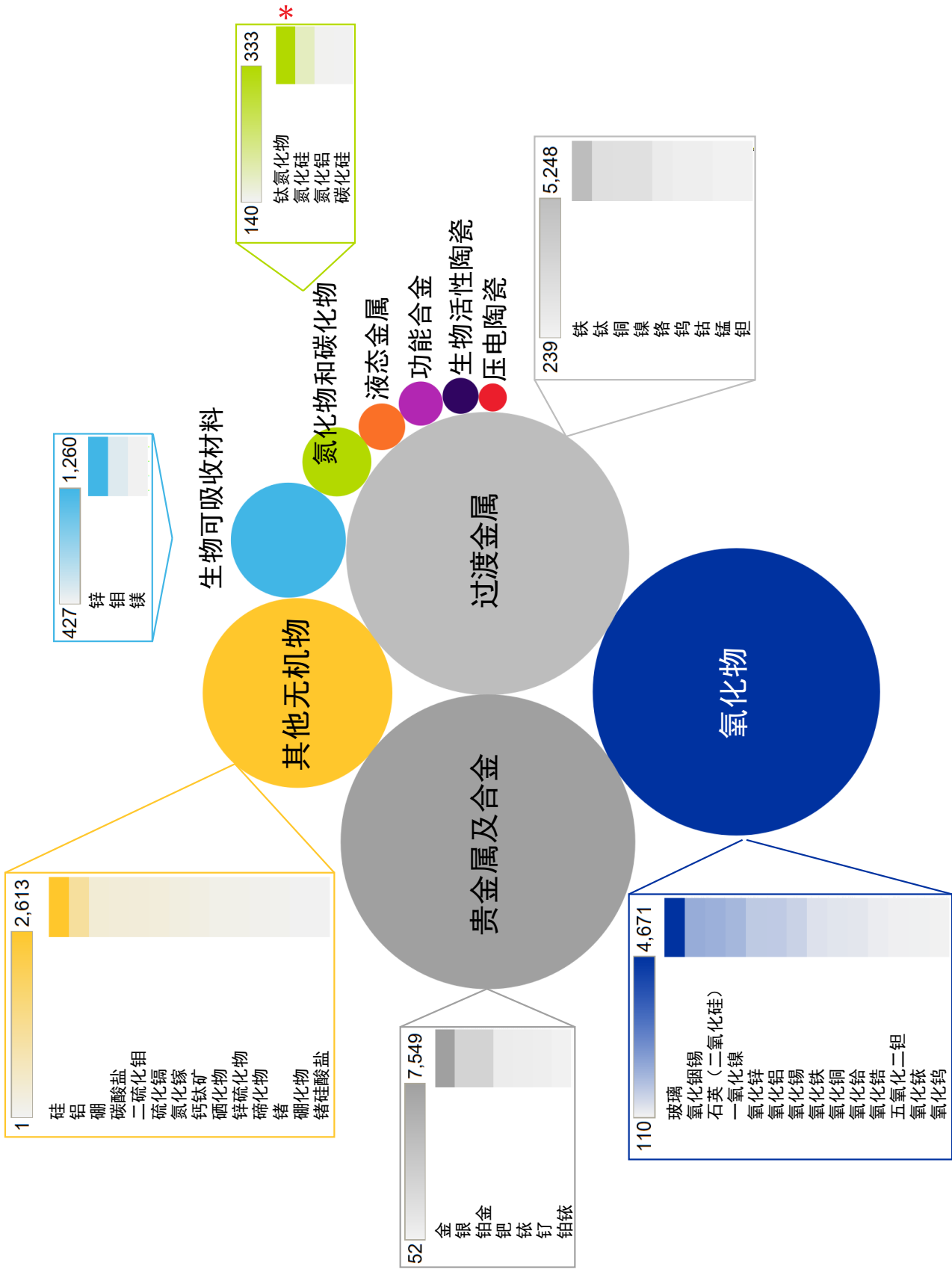


图6: 生物电子领域中金属和无机化合物的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年期间提及材料类型(专利和期刊)的生物电子学相关出版物的数量。星号表示新兴材料(见图9)。

解并封装的聚合物构建而成，例如电子神经刺激器电极和由封装在可生物降解的聚氨酯中的钼组成的功率接收器天线。⁴⁶

金属氧化物涉及具有多种功能的广泛类型的材料，包括用于电气隔离或半导体设备用途的绝缘层（例如二氧化硅、二氧化钛和二氧化钽），或作为电荷导体（二氧化锡、氧化铟锡、氧化铌）。其中，氧化铌或“SIROF”（溅射氧化铌膜，是铌和氧化铌的混合物）得益于其低阻抗、相对较高的电荷注入极限与耐用性，通常被用作生物电子电极接口材料。^{20,47} 在生物电子设备的氮化物材料中，氮化钛作为一种经深入研究用于脑接口多电极阵列（MEA）的材料脱颖而出。⁴⁸

该类别中另一种值得关注的材料是羟基磷灰石。其属于生物活性陶瓷类材料，可用作支架材料，

通过生物电子方式整合至人体骨骼中。⁴⁹

如图7所示，聚合物构成了第二大类生物电子材料，并具有多种功能。最常提及的功能性聚合物均为导电材料，特别是PEDOT、聚吡咯和聚苯胺。PEDOT:PSS是生物电子学研究中最常用的导电聚合物材料。¹通过分析，我们发现PEDOT在期刊和专利出版物中出现的频率大约是其他常见导电聚合物包括聚吡咯和聚苯胺的两倍。这可能是研究人员对聚吡咯和聚苯胺这两种材料在体内的长期稳定性和潜在毒性存在担忧。^{50,51}

第二和第三类最常提及的功能聚合物是用于形成水凝胶的聚合物，特别是聚乳酸、聚乙二醇和聚乙醇醇，以及可生物降解的聚合物，包括聚己内酯和聚乙醇酸。正如本报告其他章节中所讨论的，水凝胶因其与生物组织的物理相似性而在生物电子应用

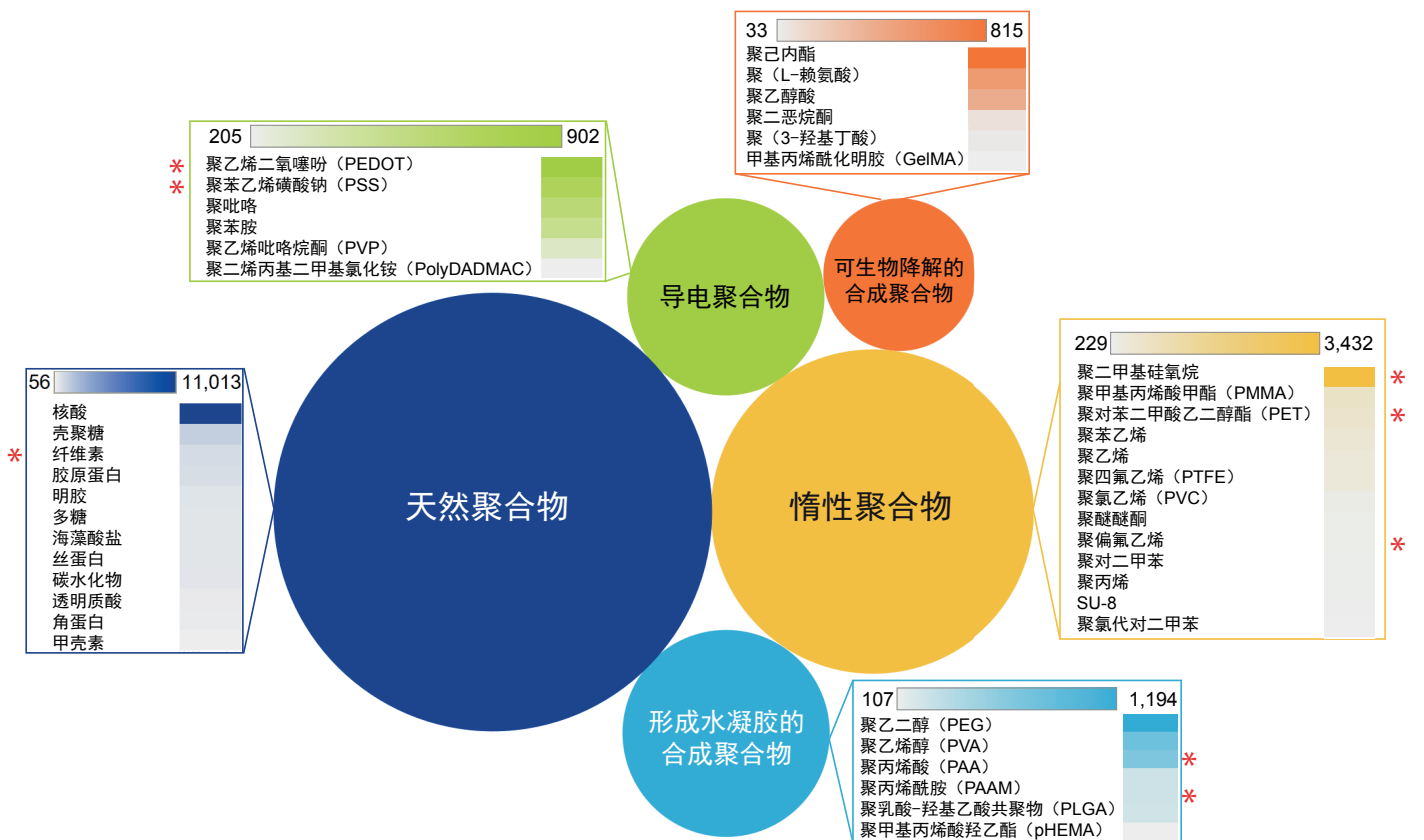


图7: 生物电子领域中各种聚合物的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年期间提及材料类型（专利和期刊）的生物电子学相关出版物的数量。带星号的是新兴材料（见图9）。

解并封装的聚合物构建而成，例如电子神经刺激器电极和由封装在可生物降解的聚氨酯中的铂组成的功率接收器天线。⁴⁶

金属氧化物涉及具有多种功能的广泛类型的材料，包括用于电气隔离或半导体设备用途的绝缘层（例如二氧化硅、二氧化钛和二氧化钽），或作为电荷导体（二氧化锡、氧化铟锡、氧化铌）。其中，氧化铌或“SIROF”（溅射氧化铌膜，是铌和氧化铌的混合物）得益于其低阻抗、相对较高的电荷注入极限与耐用性，通常被用作生物电子电极接口材料。^{20,47} 在生物电子设备的氮化物材料中，氮化钛作为一种经深入研究用于脑接口多电极阵列（MEA）的材料脱颖而出。⁴⁸

该类别中另一种值得关注的材料是羟基磷灰石。其属于生物活性陶瓷类材料，可用作支架材料，

通过生物电子方式整合至人体骨骼中。⁴⁹

如图7所示，聚合物构成了第二大类生物电子材料，并具有多种功能。最常提及的功能性聚合物均为导电材料，特别是PEDOT、聚吡咯和聚苯胺。PEDOT:PSS是生物电子学研究中最常用的导电聚合物材料。¹通过分析，我们发现PEDOT在期刊和专利出版物中出现的频率大约是其他常见导电聚合物包括聚吡咯和聚苯胺的两倍。这可能是研究人员对聚吡咯和聚苯胺这两种材料在体内的长期稳定性和潜在毒性存在担忧。^{50,51}

第二和第三类最常提及的功能聚合物是用于形成水凝胶的聚合物，特别是聚乳酸、聚乙二醇和聚乙醇醇，以及可生物降解的聚合物，包括聚己内酯和聚乙醇酸。正如本报告其他章节中所讨论的，水凝胶因其与生物组织的物理相似性而在生物电子应用

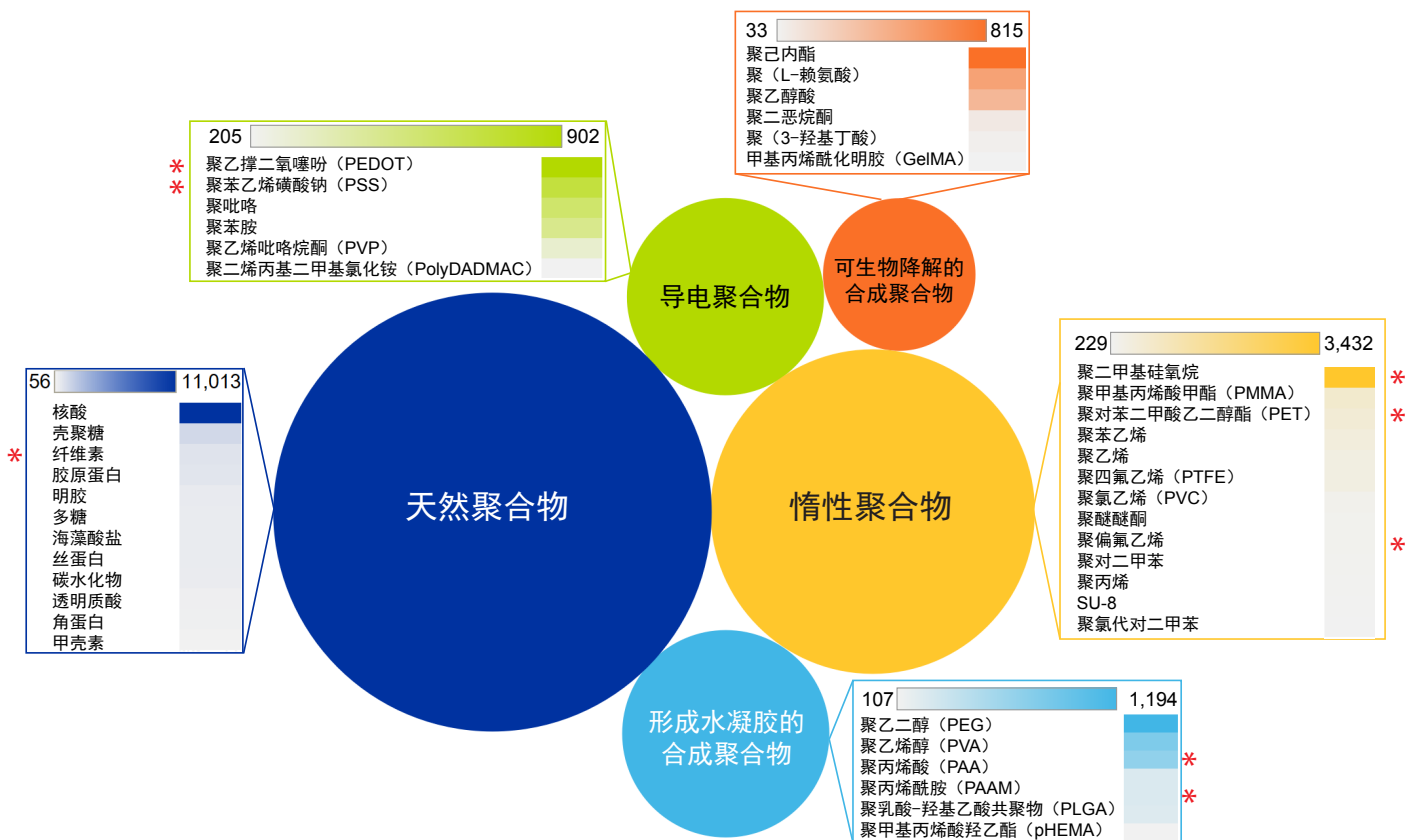


图7: 生物电子领域中各种聚合物的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年期间提及材料类型（专利和期刊）的生物电子学相关出版物的数量。带星号的是新兴材料（见图9）。

中备受青睐。⁵²聚己内酯和聚乙醇酸则可安全地再吸收到体内并用于其他生物医学应用,⁵³这些优势使其成为仅供临时使用的生物电子设备的理想封装材料。

另一类值得关注的聚合物为天然来源聚合物,包括纤维素、壳聚糖和海藻酸盐。⁵⁴由于其生物相容性和再吸收性,这些聚合物引起了广泛的研究关注。最近的一个例子是可生物降解的氧化钼(MoOx)结合海藻酸钠凝胶来制造可吸收的超级电容器,用于为瞬时植入的生物电子设备供电。⁵⁵

丝基材料因其通用性、生物相容性和机械强度而备受关注。^{4,56}例如,使用丝蛋白在植入设备中编码加密数据。⁵⁷在这种情况下,可利用丝蛋白的可调节电学特性和生物降解特性在单个设备上同时编码电子和光学数据。随着时间的推移,这些设备在大鼠模型中降解。同时,人们也在努力使用替代来源生产蛛丝,例如转基因蚕⁵⁸和受蛛丝结构启发的合成人工材料。⁵⁹

生物电子学文献中最常出现的一类聚合物是惰性或非活性聚合物,可用于封装、基材或功能性复合材料中的基质材料。在该领域中,聚二甲基硅氧

烷是(PDMS)最常用的材料。

得益于其多种有利特性,PDMS在生物电子学中中得到广泛应用。首先,利用其可调节的柔韧性和弹性可制造出能够机械整合至生物组织中的具有可拉伸性和柔韧性的电子设备。基于聚二甲基硅氧烷的基材通常用于制造柔性电极、^{60,61}传感器⁶²和可穿戴设备。⁶³此外,聚二甲基硅氧烷在可见光和近红外波长下具有光学透明性,使其适合于光学应用,从而实现实时生物过程的监测和成像。

聚二甲基硅氧烷的生物相容性对于生物电子植入物至关重要。例如,聚二甲基硅氧烷覆盖的神经接口可以植入大脑或周围神经系统,以记录神经活动或传递电刺激,而不会造成明显的组织损伤或免疫反应。^{64,65}此外,通过使用软光刻和复制成型等技术,PDMS相对容易加工和制造成复杂结构,由此实现快速原型制作和定制,并具备大批量生产的潜力。

如图8所示,碳纳米材料的独特性质使其成为非常有用的生物电子材料。碳纳米管(CNT),包括单壁(SWCNT)和多壁(MWCNT)碳纳米管,用于改善生物电子复合材料的电学和机械性能^{66,67},并用作传感器元件。⁶⁸同样,石墨烯可用作导电填料⁶⁹或

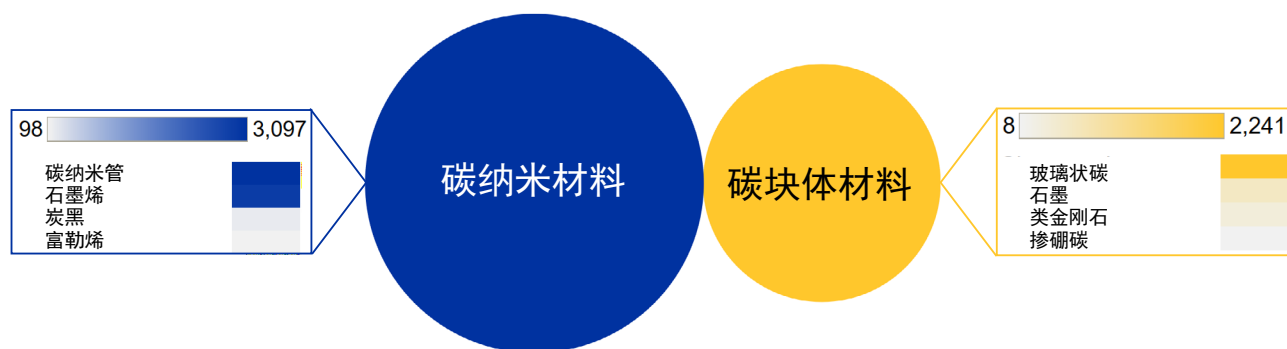


图8: 碳及其同素异形体在生物电子学领域的使用频率气泡图和热图。气泡大小对应于2003—2023年间的出版物数量(包括专利和期刊)。



作为再生骨⁷⁰和神经组织的生物相容性支架的基础材料用于组织工程。⁷¹氧化石墨烯 (GO) 是一种水分散的石墨烯衍生物, 也可作为靶向治疗剂递送的载体用于药物递送。⁷²

图6-8所示的数据是2003—2023年的汇总信息, 因此代表了这期间使用物质的时间平均视图。为了确定近年来使用频率更高的物质 (新兴物质), 我们统计了从2013—2022年每年各种物质被提及的次数, 然后根据2013—2018年期间该物质每年被提及的平均次数进行了标准化。这使我们能够识别在过去5年内使用量不断增长的物质。

图9显示了过去5年中被提及的标准化增长率最

高的物质 (仅限于在2022年内至少在20份出版物中被提及过的物质)。此图将金和硅作为比较基准, 这两种物质的使用在这段时间内并没有显著增加。分析显示, 增长率最高的是:

- 水凝胶形成的聚合物聚丙烯酰胺, 聚乙烯醇和纤维素
- 惰性聚合物聚偏氟乙烯、聚二甲基硅氧烷、聚对苯二甲酸乙酯
- 导电聚合物聚3,4-乙烯二氧噻吩和聚苯乙烯磺酸
- 钛氮化物

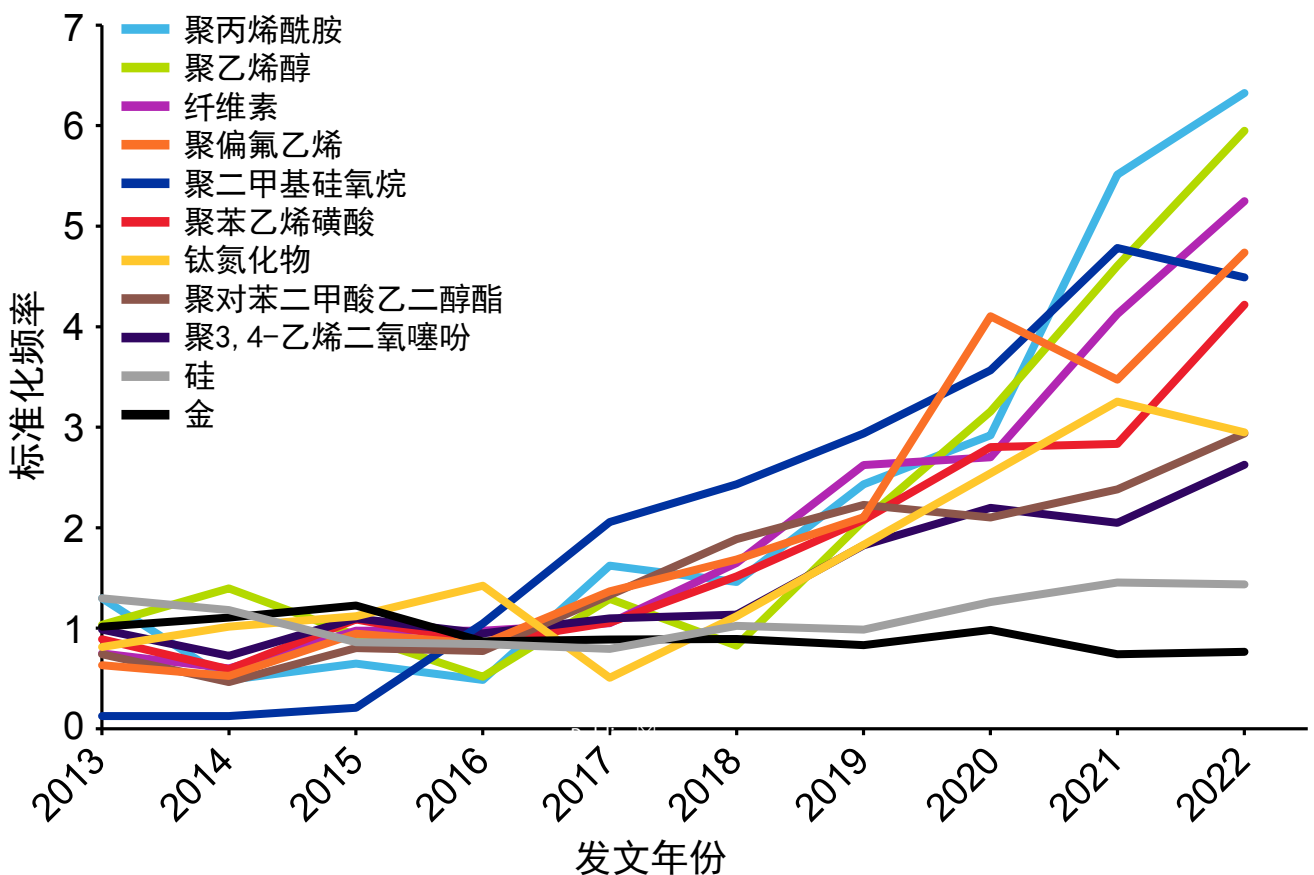


图9: 2013—2022年期间期刊和专利出版物中代表性材料的标准化频率。以金 (Gold) 和硅 (Silicon) 作为比较基准, 这两种物质的使用在统计年份内没有显著增加。

除了化学成分，我们还可以通过物理形态对生物电子材料进行分类，如图10所示。由此，我们可以看出生物电子应用中使用的材料大致分为凝胶（主要是水凝胶）、纳米级材料、大分子、薄膜/涂层和复合材料（在单个设备或材料中，上述某些形态存在显著重叠）。

图9所示的数据表明，水凝胶形成的聚合物表现出明显的新兴趋势，图10所示的形态分类中也显示了这一点。此外，水凝胶与纳米级材料的结合尤其有用。这种方法利用了水凝胶的生物组织相容性、独特的电学和机械性能、功能化潜力以及纳米级材

料的高比表面积。

在图10中，用颜色突出展示了，与期刊文章相比，在专利出版物中被提及的比例特别高的材料形态，这表明这些材料已经进一步向商业化发展。

最后一种生物电子材料的分类方法是根据其设备中的功能进行分类，如图11中的热图所示。在图中，最上方的一行显示了各种材料的功能，左侧列显示了与这些功能相关的最常用的材料。该图表明，单个生物电子材料的主要功能是有源传感器组件、电子组件和生物组织之间的接口材料（包括电传感/映射/刺激应用）、光电材料、信号处理

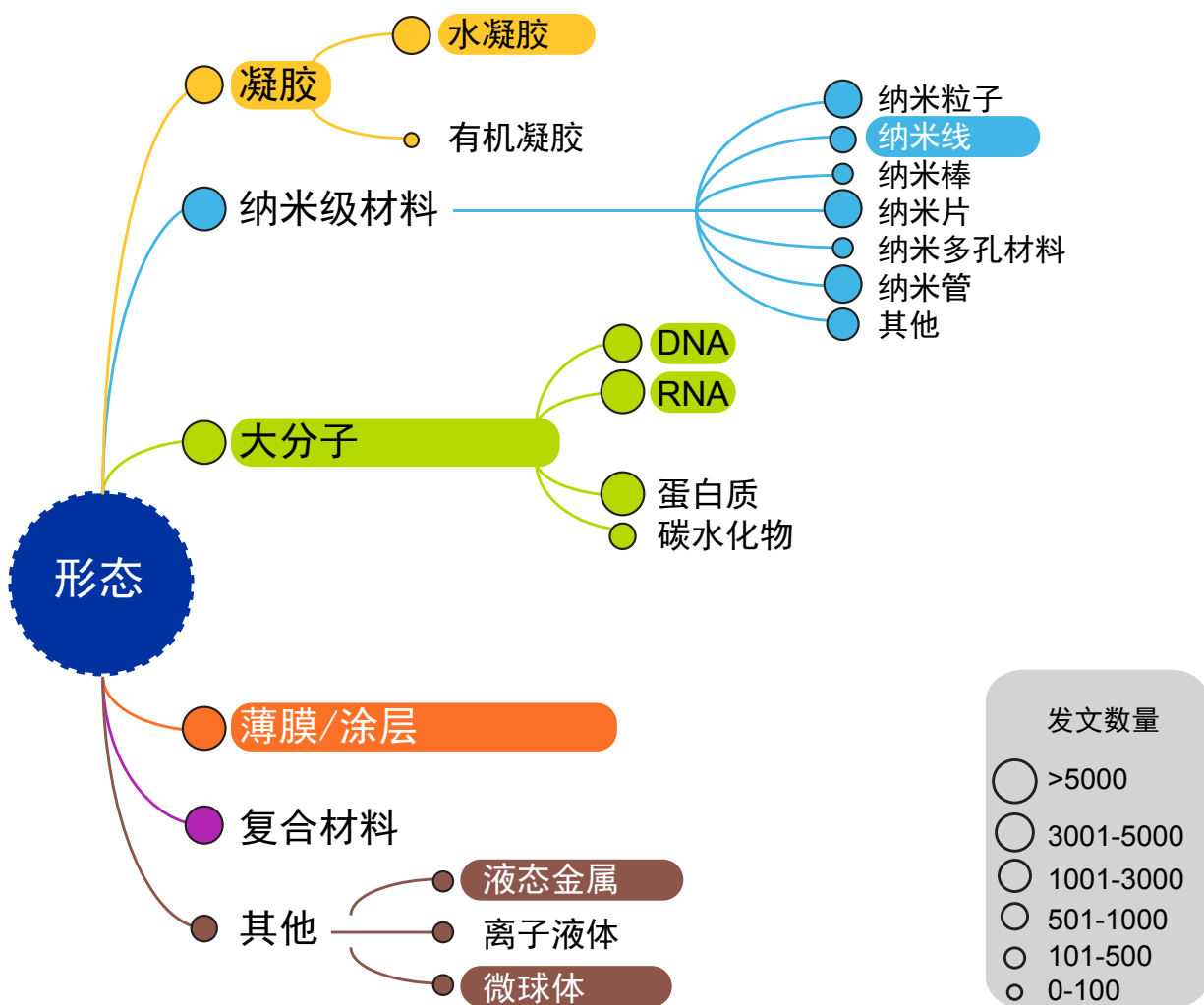


图10: 生物电子学领域中各种形式生物电子材料的分布趋势图。彩色圆圈的大小对应2003—2023年期间的出版物（期刊和专利）的数量。专利与期刊比例高的主题使用彩色圆角矩形突出显示。



元件和机械传感器。总的来说，热图反映了贵金属以及氧化铟锡、石墨烯、钛和聚二甲基硅氧烷聚合物、PEDOT、聚对苯二甲酸乙二醇酯和PMMA得到频繁使用。

生物材料的主要功能之一是在电气设备和生物组织之间形成物理和电气接口。这可以采取电极、电极涂层、生物粘合剂或三者组合的形式。这些元件的主要功能是保持电传感和/或刺激的低阻抗电接触，同时维持与组织的柔性和持久附着。

通常，这些特性的组合在使用复合材料制成的现代生物电子设备中实现，其中一个元件提供所需的机械特性，另一个元件则提供所需的电子和/或离子导电性。值得关注的例子包括：渗透银/聚丙烯酰胺-海藻酸盐水凝胶、⁷³氧化石墨烯/聚乙烯醇水凝胶、⁷⁴碳纳米管/聚二甲基硅氧烷瓶刷弹性体、⁶⁶混合超分子溶剂的PEDOT: PSS、⁷⁵双连续PEDOT: PSS/聚氨酯水凝胶、⁷⁶和PEDOT/功能化氧化石墨烯/聚丙烯酰胺水凝胶。⁷⁷

在生物电子材料与生物组织之间形成黏附良好的共形接口对于生物电子设备功能的稳定可靠性至关重要。然而，在湿软的动态生物接口中很难实现这一点。为此，Zhao等人利用石墨烯-聚乙烯醇纳米

复合材料开发了一种电气生物粘合剂接口，表现出优越的生物相容性、适用性、机械和电气稳定性，以及触发材料脱离的能力。⁷⁴在另一个例子中，一种基于多巴胺甲基丙烯酸酰胺 (DMA)、丙烯酸 (AA) 和丙烯酸甲氧基乙基丙烯酸酯 (MEA) 共聚物 [p (DMA-co-AA-co-MEA)] 的含多巴胺的离子导电聚合物膜与金/聚二甲基硅氧烷双层膜结合，制成防水电极，可用于监测水下心电图 (ECG) 信号，因其可保持导电性并牢固地黏附在皮肤上。⁷⁸在这种材料中，DMA组分提供了防水粘合性能。最近，开发了一种用于精确监测心脏的生物电子贴片，该贴片使用离子导电儿茶酚偶联海藻酸盐 (Alg-CA) 水凝胶，为动态心脏组织提供瞬时粘附。这种材料被用于显示活体大鼠模型中长达4周的心电图信号测量值。⁷⁹

生物电子材料也被整合至生物医学传感器设备中，^{2,11}用于对化学环境⁸⁰或压力⁸¹进行检测。例如，Lee等人⁶⁸开发了一种单壁碳纳米管传感器，这种单壁碳纳米管经人类嗅觉受体蛋白修饰，使得传感器能够以高灵敏度检测低至1飞摩尔浓度的气味。掺杂碳纳米材料，如氮掺杂石墨烯，被用作DNA、蛋白质、葡萄糖和过氧化氢等分子的电化学生物传感器。⁸²⁻⁸⁴

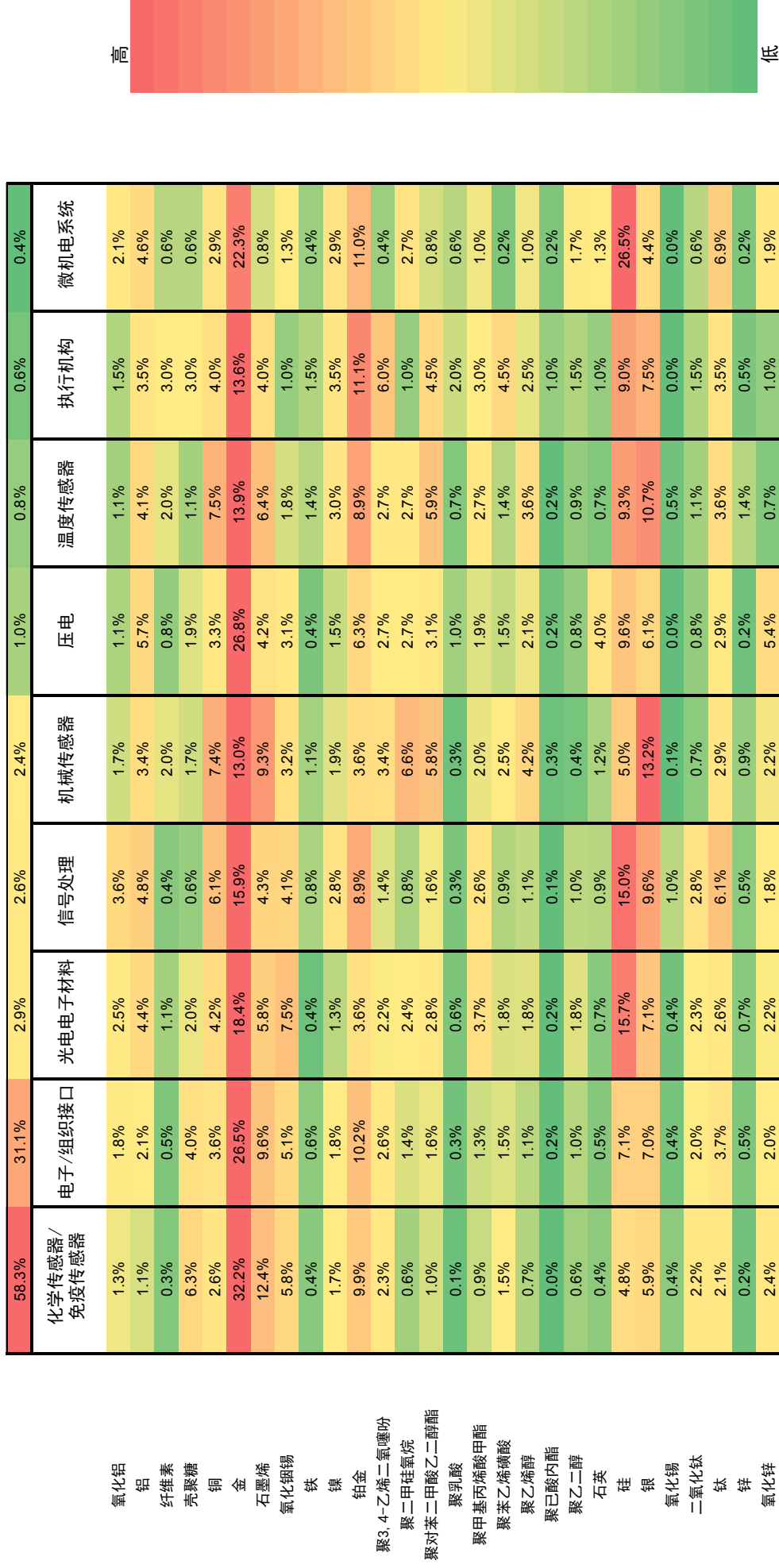


图11: 生物电子材料中最常用的物质(左)与最常用的材料应用(上)间的关系热图。每种物质的相对频率已在每个应用类别中计算。电子/组织接口类别还包括电传感和电刺激。

(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是2020—2023年间发表的一系列研究文章，代表了生物电子学领域的新兴趋势。选择这些参考文献是为了针对本章第III节中阐述的生物电子学文献分析中重点关注的材料和应用提供示例。这些示例的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。这些示例包括在视网膜植入物、微皮质电成像、可穿戴设备、组织/电极接口和神经接口等应用中使用的IrO_x、PEDOT: PSS、PEG、丝基材料、碳纳米管、水凝胶和PDMS。

表1中值得关注的示例包括一种基于光伏的视网膜下植入物，其视觉分辨率达到28微米，与大鼠的极限视觉分辨率相匹配。^{20,85}该系统使用近红外光将图像投射到植入眼睛的光伏阵列上，光伏阵列直接将电信号传输到视网膜神经网络。该阵列由硅基光伏像素组成，采用氧化铌/钛/铂堆叠电极，以二氧化硅和碳化硅为封装材料。在这种应用中，以溅射氧化铌膜(SIROF)的形式使用氧化铌非常重要，因为相对于其他电极材料，氧化铌具有较高的电荷注入能力。

在第二个例子中，Jiang等人⁸⁶开发并优化了PEDOT: PSS和聚轮烷的混合物，用作可拉伸、可定型的导电材料。该材料优化的关键结构是聚轮烷，由聚乙二醇骨架和环糊精组成。环糊精的主要功能是防止聚乙二醇结晶，以免降低混合材料的机械性能。此外，一部分环糊精经聚乙二醇和甲基丙烯酸酯基团功能化，以控制水溶性，并在材料上形成光致图案。他们还演示了将这种优化后的材料应用于人类和章鱼皮肤上的表面肌电图，并将其作为刺激和映射大鼠大脑的电极阵列。Pokorski等

人还开发了一种使用墨水直写技术(DIW) 3D打印PEDOT: PSS的方法，并使用其打印柔性皮层范围的微皮质电成像阵列，用于刺激小鼠大脑，并进行钙成像。⁸⁷

Chen等人⁸⁸报道了一种用于先进可穿戴设备和皮肤传感器的丝基电极，该电极利用涂覆PEDOT: PSS的电纺丝纤维垫，具有高延展性和抵御皮肤出汗的舒适性。该电极材料的延展性高达250%以上，具有低蒸发阻力(比市售凝胶电极低10倍)和高水蒸气透射率(比皮肤失水率高2倍)。此外，该电极在出汗条件下不会在数据收集过程中造成明显干扰。

生物电子设备复合材料的另一个最新例子是单壁碳纳米管(SWCNT)与基于聚二甲基硅氧烷的瓶刷状弹性体(PDMS BBE)的混合物。⁶⁶通过优化聚合物侧链长度、接枝密度和网络链长度，可使PDMS BBE变得超软，使其适合于心肌和大脑的应用。单壁碳纳米管(掺入重量百分比: 0.4~0.6%)提供导电性。

电薄膜中的软夹层可使高模量薄膜在低模量基材上具有更好的可拉伸性。通过这种方法可以使现有的可拉伸电子材料更多地应用于类组织模量设备，如心肌传感器。Wang等人报道了聚苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯(SEBS)制作中间层，用作电子材料和低模量基材的粘合剂。¹⁴在聚丙烯酰胺(PAAm)水凝胶上设计的SEBS中间层超柔软，比聚二甲基硅氧烷(PDMS)和SEBS低两个数量级左右。该设计进一步应用于基于PEDOT: PSS的电极，机械测试表明夹层插入电极的延展性和柔软性均有所增加。

表2显示了2018—2023年期间生物电子学领域发表的重要专利。专利的选择基于相关性、新颖性、

适用性和研究领域。其中大多数涉及用于器官刺激、疼痛管理、监测和/或生物电子数据分析的植入式设备。

例如，US10898718 (Boston Scientific Neuro-modulation Corp) 描述了一种测量和管理疼痛的系统。该系统首先收集患者的数据，例如皮肤电反应、皮电活动、肌电图、脑电图、血压、心音或唾液分泌率，然后使用这些数据生成定量的疼痛评分。然后将其报告给临床医生或用于控制自动疼痛控制系统。该项发明可以帮助无法沟通主观疼痛评分或暂时不能获得医疗服务的患者。

近年来，生物电子领域的专利引用了水凝胶、天然聚合物和导电聚合物 (如PEDOT: PSS)。

US11633589 (QV Bioelectronics Ltd.) 描述了一种可注射电极材料，由分散在含有PEDOT: PSS的凝胶或液相中的固体PEDOT: PSS颗粒混合物构成。这种材料可注射至肿瘤切除腔中，用于对手术后留在腔边缘的残余癌细胞进行电疗治疗。由于切除腔可能因肿胀而发生移动，双相材料可确保电极与腔体边缘保持共形，同时与外部安装的电极相比，在靠近肿瘤部位以更低的电压产生电场。

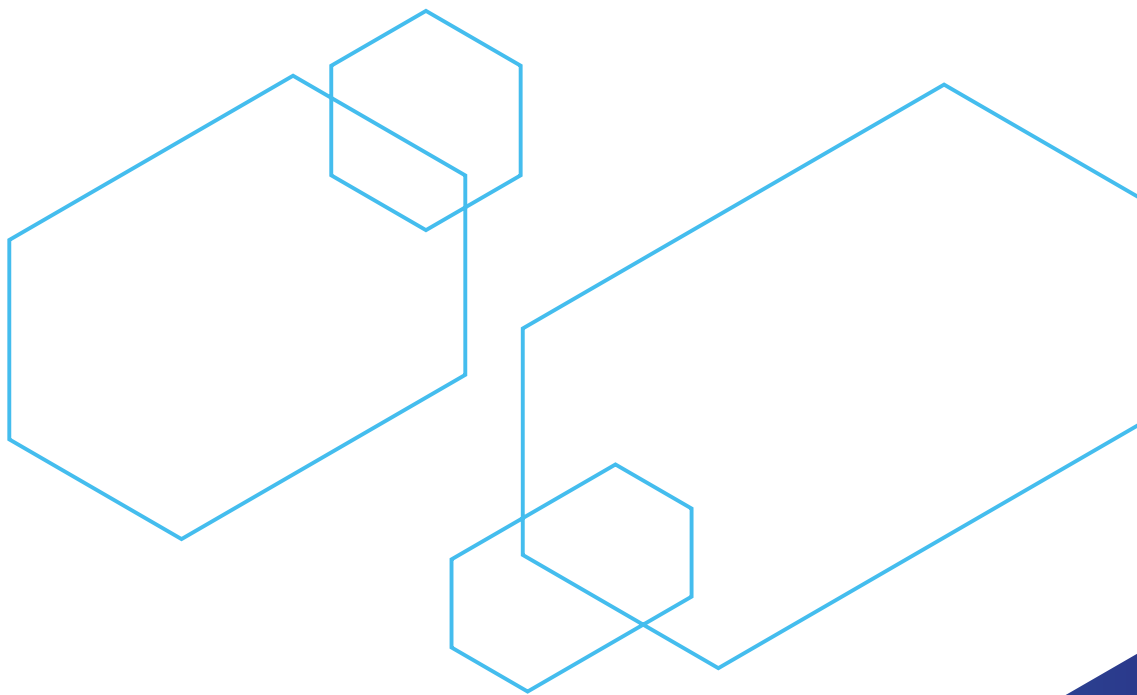


表1: 近年来生物电子材料领域的重要期刊

年份	标题	期刊	研究机构	摘要
2020	用于应变和温度传感器的受肌肉启发的自愈合水凝胶 ⁸⁹	ACS Nano	南京工业大学	基于聚苯胺纳米纤维聚丙烯酸水凝胶的自愈合传感器。
2020	聚苯胺纳米纤维功能化碳纳米管螺旋纤维束作为多种疾病生物标志物长期体内监测的电化学传感器 ⁹⁰	Nature biomedical engineering	复旦大学	使用不同材料(铂金纳米粒子、葡萄糖氧化酶、纳米氧化锌、PEDOT:PSS)修饰碳纳米管,用于感应过氧化氢、葡萄糖和离子;碳纳米管使用聚二甲基硅氧烷进行绝缘处理。
2020	基于增强模式离子晶体管的体内电生理综合接口和实时处理单元 ⁹¹	Nature Materials	哥伦比亚大学	PEDOT:PSS/聚乙烯亚胺混合物作为离子门控电化学晶体管的有源通道用于体内电生理传感器。
2021	用于生物电子学的电气生物粘合剂接口 ⁷⁴	Nature Materials	南方科技大学	采用聚乙烯醇水凝胶与还原氧化石墨烯填料和N-羟基琥珀酰亚胺酯改性的聚丙烯酸制成的黏贴用导电生物胶粘剂。
2021	一种用于软电子产品的导电银-聚丙烯酰胺-海藻酸盐水凝胶复合材料 ⁷³	Nature Electronics	卡耐基梅隆大学	聚丙烯酰胺-海藻酸盐水凝胶与渗透银制成的柔软导电电极。
2021	渗透性超弹性液态金属纤维垫赋予电子产品生物相容性和整体可拉伸性 ⁹²	Nature Materials	香港理工大学	苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物纤维与液态金属镓锡合金混合制作可拉伸导电材料。
2022	由无线、全身整合设备组成的自动电疗瞬态闭环网络 ¹⁰	Science	美国西北大学	由动态共价聚氨酯、钼和硅制成的生物可吸收临时无线心脏植入物。
2022	一种用于人体运动检测的具有高延展性和可压缩性的双层碳纳米管/聚乙烯醇水凝胶 ⁶⁷	Engineered Science	北京邮电大学	基于碳纳米管/聚乙烯醇水凝胶混合物的柔性应变传感器。
2022	通过拓扑超分子网络实现高导电性、可拉伸性有机生物电子学 ⁸⁶	Science	斯坦福大学 天津大学	PEDOT:PSS和聚乙二醇/甲基丙烯酸酯功能化聚乙二醇骨架聚轮烷的混合物作为可拉伸、可光致图案的导电材料。
2022	电子光感受器使假体视觉灵敏度与小鼠的自然分辨率相匹配 ²⁰	Nature Communications	斯坦福大学	采用氧化铟电极、二氧化硅和碳化硅封装视网膜膜下植入物。
2022	软水凝胶电子元件的三维打印 ⁹³	Nature Electronics	阿德莱德大学 西湖大学	海藻酸-聚丙烯酰胺水凝胶基质中导电银基网络的3D打印;将基质的流变特性设计成允许打印,随后固化形成可拉伸性共价键合结构。
2023	用于全水凝胶生物电子接口的可3D打印高性能导电聚合物水凝胶 ⁷⁶	Nature Materials	麻省理工学院 江西科技师范大学	采用双连续PEDOT:PSS/亲水性聚氨酯结构优化水凝胶的电学和机械性能组合;材料可通过3D打印、静电纺丝、旋涂或微成型形成。
2023	用于印刷瞬态传感器和无线电子设备的锌混合烧结 ⁹	Npj Flexible Electronics	洛桑联邦理工学院	在聚酰亚胺、纸张、聚乳酸上油墨印刷锌颗粒用于生物可吸收的压力传感器和无线电源接收器。
2023	超软电子学中使用的导电弹性体和弹性瓶刷弹性体 ⁶⁶	Nature Communications	多伦多大学	基于聚二甲基硅氧烷瓶刷/单壁碳纳米管混合物的软电极。
2023	通过可推广的软夹层设计实现可拉伸电子产品的组织级柔软性 ¹⁴	Nature Communications	芝加哥大学	聚苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯粘合夹层与聚丙烯酰胺水凝胶/PEDOT:PSS的使用。
2023	石墨烯和聚3,4-乙烯二氧噻吩-聚苯乙烯磺酸盐杂化纳米结构用于生物电子学输入/输出 ⁹⁴	ACS Applied Nano Materials	卡耐基梅隆大学	石墨烯/硅纳米线复合材料上形成的高比表面积PEDOT:PSS用作电极材料。

表2: 近年来生物电子材料领域的重大专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
US10065036B2 ⁹⁵	2018	重见光明医疗设备公司 (Second Sight Medical Products, Inc.)	稳定和可重复性电极组织阻抗的测量方法	一种用于植入视觉假体的电极-组织接口阻抗的预调节和测量系统。
US10668290B2 ⁹⁶	2020	美国美敦力公司	通过心脏起搏装置进行起搏治疗	传递起搏信号的植入式医疗设备 (例如起搏器、除颤器) 与用于闭环心脏再同步治疗的心电图传感器的结合使用。
CN111363097A ⁹⁷	2020	中国科学院大学温州研究院, 温州生物材料与工程研究所	生物电子水凝胶的制备方法、产品及其应用	一种由羧酸单体 (丙烯酸和甲基丙烯酸)、硝酸钙、聚乙烯醇、金纳米棒、蒸馏水和光引发剂的混合物光聚合而成的生物电子水凝胶。红外线照射加热纳米棒以杀死凝胶表面的细菌。
US11517238B2 ⁹⁸	2022	伊利诺伊大学, 美国西北大学	用于长期植入的封装柔性电子器件	用于优化可植入电子设备 (包括可弯曲、可拉伸或柔性设备) 的封装的工艺。被引用的封装和涂层材料包括二氧化硅、金刚石、碳化硅、氧化铝、二氧化钪、聚对二甲苯、聚二甲基硅氧烷、聚酰亚胺、SU-8和聚甲基丙烯酸甲酯。
US10898718B2 ⁹⁹	2021	Boston Scientific Neuro-modulation Corporation, USA	基于传感器的疼痛管理系统和方法	传感器使用患者的生理信号 (皮肤电反应、皮电活动、肌电图、脑电图、血压、心音或唾液分泌) 来生成疼痛评分并提供治疗。
CN214175051U ¹⁰⁰	2021	复旦大学附属华山医院	基于大脑可塑性的外骨骼手套设备运动意图识别系统	一种利用肌电信号识别假肢手套的预定动作的人机交互装置。
US11633589B2 ¹⁰¹	2023	QV Bioelectronics Ltd (英国)	双相可注射电极	一种双相可注射电极材料, 由在含有PEDOT:PSS的液体或凝胶相中的PEDOT:PSS固体颗粒组成, 用于在外科肿瘤切除腔的边缘提供电治疗。
WO2023154259A2 ¹⁰²	2023	加州大学校董会, Cz Biohub Sf, LLC,	机织织物生物电子装置	由两种或两种以上的织线编织而成的用于组织修复的可植入设备。所述织线可由聚合物纤维 (聚丙烯、聚氯乙烯、聚乙烯、聚醚醚酮、聚碳酸酯、聚醚酰亚胺、聚砜、聚氨酯、纤维素和壳聚糖)、金属丝或渗透性管材与其他成分制成。
WO2023038703A1 ¹⁰³	2023	Obsidio, Inc. (美国)	压电剪切减薄材料的组成及使用方法	含有压电纳米颗粒的剪切减薄水凝胶 (硅酸镁锂、膨润土、高岭石或蒙脱石纳米粘土、石英、氧化锌或氮化铝)。这些材料可注入体内, 用无线脉冲 (超声波、射频或微波) 刺激细胞/组织。水凝胶中的聚合物包括明胶、胶原蛋白、壳聚糖、丝蛋白、聚乳酸、纤维素、海藻酸盐、琼脂糖、淀粉、聚偏二氟乙烯、聚乙二醇、木质素、角蛋白、聚乙烯醇和聚四氟乙烯。
WO2023075689A2 ¹⁰⁴	2023	南洋理工大学	用于形状自适应生物电子学的仿生水收缩膜	一种遇水收缩超过其原始长度50%的薄膜。该薄膜包含由聚 (伪) 轮烷或 α -环糊精/聚乙二醇聚轮烷形成的结晶内涵体结构域, 与聚环氧乙烷交联, 具有导电层 (金、银、铜、氧化铋或锡) 和被动绝缘层 (以聚二甲基硅氧烷, 自愈合苯乙烯/丁烯-苯乙烯为例)。导电层可以在干燥、硬性薄膜上形成, 薄膜在植入后转变为柔软、可拉伸的状态。



（五）挑战和机遇

正如本章所讨论的，尤其是在过去五年内，生物电子学领域涌现了大量有关先进材料和设备的科学论文。这些研究工作的重点是将高度工程化的材料与混合和复合材料的设备相结合，旨在赋予这些设备生物电子学应用所需的独特性能。这些性能具有多样化特点，如柔韧性、导电性、生物可降解性和压电性等，且在其他（生物医用材料的）应用使用的传统材料中并没有同时具备这些特性。

虽然这种方法在生物电子学领域取得了显著进展，但也带来了一些新的挑战。^{1-3,5,52,105}根据对近期生物电子学文献的分析，生物电子材料领域当前面临的重大挑战包括：

- 生物相容性/毒性/免疫反应：生物电子材料中使用的材料，包括其属性随合成和其他加工条件变化的纳米级材料和复合材料，可能引起生物相容性、毒性或免疫反应问题。设备材料与皮肤相互作用可引起皮肤污染、刺激和感染。当生物电子设备被植入体内时，免疫系统会激活异物反应，可能导致植入设备上形成纤维包膜，从而将植入设备与周围组织隔离，造成设备失活。¹⁰⁶
- 材料在人体动态环境中的长期化学物理稳定性（包括对生物组织的黏附性和顺应性）也是一个挑战。¹
- 在电极和生物组织之间的接口将电子电流转换为离子电流，同时避免不可逆化学反应是一个较大的困难。^{12,107}
- 现有电子设备材料的物理特性，一般包括平面性、刚性和弹性模量约>1GPa，与曲线状、柔软、低弹性模量<100kPa的组织相配，¹⁰⁸存在皮肤和设备之间因机械不匹配而造成损伤。¹⁰⁹
- 植入设备的性能可能因物理退化而降低，例如电极组件或探头存在机械损伤。^{110,111}黏附性差和机械应力突变也会导致设备开裂和脱层。在这些情况下，最常见的结果是绝缘层损坏，导致金属互连件暴露。因此，可能会在组织和任何电子处理系统之间建立寄生电流通路，导致意外串扰。¹¹²

参考文献

- (1) Gablech, I.; Gowacki, E. D. State-of-the-Art Electronic Materials for Thin Films in Bioelectronics. *Advanced Electronic Materials* **2023**, *9* (8), 2300258. DOI: <https://doi.org/10.1002/aelm.202300258> (accessed 2023/09/25).
- (2) Luo, Y.; Abidian, M. R.; Ahn, J.-H.; Akinwande, D.; Andrews, A. M.; Antonietti, M.; Bao, Z.; Berggren, M.; Berkey, C. A.; Bettinger, C. J.; et al. Technology Roadmap for Flexible Sensors. *ACS Nano* **2023**, *17* (6), 5211-5295. DOI: 10.1021/acsnano.2c12606.
- (3) Yuk, H.; Wu, J.; Zhao, X. Hydrogel interfaces for merging humans and machines. *Nature Reviews Materials* **2022**, *7* (12), 935-952. DOI: 10.1038/s41578-022-00483-4.
- (4) Li, C.; Guo, C.; Fitzpatrick, V.; Ibrahim, A.; Zwierstra, M. J.; Hanna, P.; Lechtig, A.; Nazarian, A.; Lin, S. J.; Kaplan, D. L. Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation. *Nature Reviews Materials* **2020**, *5* (1), 61-81. DOI: 10.1038/s41578-019-0150-z.
- (5) Sunwoo, S.-H.; Ha, K.-H.; Lee, S.; Lu, N.; Kim, D.-H. Wearable and Implantable Soft Bioelectronics: Device Designs and Material Strategies. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* **2021**, *12* (1), 359-391. DOI: 10.1146/annurev-chembioeng-101420-024336 (accessed 2023/09/25).
- (6) Malliaras, G.; McCulloch, I. Introduction: Organic Bioelectronics. *Chemical Reviews* **2022**, *122* (4), 4323-4324. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00026.
- (7) Berggren, M.; Gowacki, E. D.; Simon, D. T.; Stavriniidou, E.; Tybrandt, K. In Vivo Organic Bioelectronics for Neuromodulation. *Chemical Reviews* **2022**, *122* (4), 4826-4846. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00390.
- (8) Yang, Y.; Börjesson, K. Electroactive covalent organic frameworks: a new choice for organic electronics. *Trends in Chemistry* **2022**, *4* (1), 60-75. DOI: 10.1016/j.trechm.2021.10.007 (accessed 2023/09/25).
- (9) Fumeaux, N.; Briand, D. Zinc hybrid sintering for printed transient sensors and wireless electronics. *npj Flexible Electronics* **2023**, *7* (1), 14. DOI: 10.1038/s41528-023-00249-0.
- (10) Choi, Y. S.; Jeong, H.; Yin, R. T.; Avila, R.; Pfenniger, A.; Yoo, J.; Lee, J. Y.; Tzavelis, A.; Lee, Y. J.; Chen, S. W.; et al. A transient, closed-loop network of wireless, body-integrated devices for autonomous electrotherapy. *Science* **2022**, *376* (6596), 1006-1012. DOI: doi:10.1126/science.abm1703.
- (11) Simon, D. T.; Gabrielsson, E. O.; Tybrandt, K.; Berggren, M. Organic Bioelectronics: Bridging the Signaling Gap between Biology and Technology. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (21), 13009-13041. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00146.
- (12) Yao, B.; Yan, Y.; Cui, Q.; Duan, S.; Wang, C.; Du, Y.; Zhao, Y.; Wu, D.; Wu, S.; Zhu, X.; et al. Ultrastrong, highly conductive and capacitive hydrogel electrode for electron-ion transduction. *Matter* **2022**, *5* (12), 4407-4424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matt.2022.09.004>.
- (13) Savva, A.; Wustoni, S.; Inal, S. Ionic-to-electronic coupling efficiency in PEDOT:PSS films operated in aqueous electrolytes. *Journal of Materials Chemistry C* **2018**, *6* (44), 12023-12030, 10.1039/C8TC02195C. DOI: 10.1039/C8TC02195C.
- (14) Li, Y.; Li, N.; Liu, W.; Prominski, A.; Kang, S.; Dai, Y.; Liu, Y.; Hu, H.; Wai, S.; Dai, S.; et al. Achieving tissue-level softness on stretchable electronics through a generalizable soft interlayer design. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 4488. DOI: 10.1038/s41467-023-40191-3.
- (15) Cao, B.; Lee, C.-J.; Zeng, Z.; Cheng, F.; Xu, F.; Cong, H.; Cheng, G. Electroactive poly(sulfobetaine-3,4-ethylenedioxythiophene) (PSBEDOT) with controllable antifouling and antimicrobial properties. *Chemical Science* **2016**, *7* (3), 1976-1981, 10.1039/C5SC03887A. DOI: 10.1039/C5SC03887A.
- (16) Humayun, M. S.; de Juan, E., Jr; Dagnelie, G.; Greenberg, R. J.; Propst, R. H.; Phillips, D. H. Visual Perception Elicited by Electrical Stimulation of Retina in Blind Humans. *Archives of Ophthalmology* **1996**, *114* (1), 40-46. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100130038006 (accessed 9/25/2023).
- (17) Greenemeier, L. FDA Approves First Retinal Implant. *Nature* **2013**. DOI: 10.1038/nature.2013.12439.



- (18) *Argus® II Retinal Prosthesis System Surgeon Manual*. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/h110002c.pdf (accessed 2023 25th September 2023).
- (19) Wu, K. Y.; Mina, M.; Sahyoun, J.-Y.; Kalevar, A.; Tran, S. D. Retinal Prostheses: Engineering and Clinical Perspectives for Vision Restoration. *Sensors* **2023**, *23* (13), 5782.
- (20) Wang, B.-Y.; Chen, Z. C.; Bhuckory, M.; Huang, T.; Shin, A.; Zuckerman, V.; Ho, E.; Rosenfeld, E.; Galambos, L.; Kamins, T.; et al. Electronic photoreceptors enable prosthetic visual acuity matching the natural resolution in rats. *Nature Communications* **2022**, *13* (1), 6627. DOI: 10.1038/s41467-022-34353-y.
- (21) Odekerken, V. J. J.; van Laar, T.; Staal, M. J.; Mosch, A.; Hoffmann, C. F. E.; Nijssen, P. C. G.; Beute, G. N.; van Vugt, J. P. P.; Lenders, M. W. P. M.; Contarino, M. F.; et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* **2013**, *12* (1), 37-44. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70264-8 (accessed 2023/09/25).
- (22) Fasano, A.; Aquino, C. C.; Krauss, J. K.; Honey, C. R.; Bloem, B. R. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* **2015**, *11* (2), 98-110. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.252.
- (23) Paff, M.; Loh, A.; Sarica, C.; Lozano, A. M.; Fasano, A. Update on Current Technologies for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord* **2020**, *13* (3), 185-198. DOI: 10.14802/jmd.20052 From NLM.
- (24) *PROFESSIONAL LABELING*. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/H050003d.pdf (accessed 2023 25th September 2023).
- (25) *SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA FOR A SUPPLEMENTAL PREMARKET APPROVAL APPLICATION*. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p960009s007b.pdf (accessed 2023 25th September 2023).
- (26) Dong, M.; Shi, B.; Liu, D.; Liu, J.-H.; Zhao, D.; Yu, Z.-H.; Shen, X.-Q.; Gan, J.-M.; Shi, B.-l.; Qiu, Y.; et al. Conductive Hydrogel for a Photothermal-Responsive Stretchable Artificial Nerve and Coalescing with a Damaged Peripheral Nerve. *ACS Nano* **2020**, *14* (12), 16565-16575. DOI: 10.1021/acsnano.0c05197.
- (27) Zeng, M.; He, Y.; Zhang, C.; Wan, Q. Neuromorphic Devices for Bionic Sensing and Perception. *Frontiers in Neuroscience* **2021**, *15*, Review. DOI: 10.3389/fnins.2021.690950.
- (28) Liu, L.; Xu, W.; Ni, Y.; Xu, Z.; Cui, B.; Liu, J.; Wei, H.; Xu, W. Stretchable Neuromorphic Transistor That Combines Multisensing and Information Processing for Epidermal Gesture Recognition. *ACS Nano* **2022**, *16* (2), 2282-2291. DOI: 10.1021/acsnano.1c08482.
- (29) Cox-Pridmore, D. M.; Castro, F. A.; Silva, S. R. P.; Camelliti, P.; Zhao, Y. Emerging Bioelectronic Strategies for Cardiovascular Tissue Engineering and Implantation. *Small* **2022**, *18* (17), 2105281. DOI: <https://doi.org/10.1002/sml.202105281>.
- (30) Resnik, L.; Klinger, S. L.; Etter, K. The DEKA Arm: Its features, functionality, and evolution during the Veterans Affairs Study to optimize the DEKA Arm. *Prosthetics and Orthotics International* **2014**, *38* (6), 492-504. DOI: 10.1177/0309364613506913.
- (31) Amrendra Kumar, M.; Pavani, G.; Benjamin, T.; Vijay, G. Liver Assist Devices for Liver Failure. In *Liver Pathology*, Vijay, G., Omer, E. Eds.; IntechOpen, **2020**; p Ch. 14.
- (32) Kim, J.; Yoo, S.; Liu, C.; Kwak, S. S.; Walter, J. R.; Xu, S.; Rogers, J. A. Skin-interfaced wireless biosensors for perinatal and paediatric health. *Nature Reviews Bioengineering* **2023**, *1* (9), 631-647. DOI: 10.1038/s44222-023-00090-0.
- (33) Lund, C. Medical Adhesives in the NICU. *Newborn and Infant Nursing Reviews* **2014**, *14* (4), 160-165. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.nainr.2014.10.001>.
- (34) Rachim, V. P.; Chung, W.-Y. Wearable-band type visible-near infrared optical biosensor for non-invasive

- blood glucose monitoring. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2019**, *286*, 173-180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.01.121>.
- (35) Li, N.; Zang, H.; Sun, H.; Jiao, X.; Wang, K.; Liu, T. C.-Y.; Meng, Y. A Noninvasive Accurate Measurement of Blood Glucose Levels with Raman Spectroscopy of Blood in Microvessels. *Molecules* **2019**, *24* (8), 1500.
- (36) Jang, T.-M.; Lee, J. H.; Zhou, H.; Joo, J.; Lim, B. H.; Cheng, H.; Kim, S. H.; Kang, I.-S.; Lee, K.-S.; Park, E.; et al. Expandable and implantable bioelectronic complex for analyzing and regulating real-time activity of the urinary bladder. *Science Advances* **2020**, *6* (46), eabc9675. DOI: [doi:10.1126/sciadv.abc9675](https://doi.org/10.1126/sciadv.abc9675).
- (37) Patterson, W. R.; Yoon-Kyu, S.; Bull, C. W.; Ozden, I.; Deangellis, A. P.; Lay, C.; McKay, J. L.; Nurmikko, A. V.; Donoghue, J. D.; Connors, B. W. A microelectrode/microelectronic hybrid device for brain implantable neuroprosthesis applications. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **2004**, *51* (10), 1845-1853. DOI: [10.1109/TBME.2004.831521](https://doi.org/10.1109/TBME.2004.831521).
- (38) Yu, Y.; Nassar, J.; Xu, C.; Min, J.; Yang, Y.; Dai, A.; Doshi, R.; Huang, A.; Song, Y.; Gehlhar, R.; et al. Biofuel-powered soft electronic skin with multiplexed and wireless sensing for human-machine interfaces. *Science Robotics* **2020**, *5* (41), eaaz7946. DOI: [doi:10.1126/scirobotics.aaz7946](https://doi.org/10.1126/scirobotics.aaz7946).
- (39) Zhang, Z.; Dou, Q.; Wang, S.; Hu, D.; Guo, X.; Liao, B.; Zhao, Z.; Liu, H.; Dai, Q. Hybrid hydrogel films with graphene oxide for continuous saliva-level monitoring. *Journal of Materials Chemistry C* **2020**, *8* (28), 9655-9662, [10.1039/D0TC00725K](https://doi.org/10.1039/D0TC00725K). DOI: [10.1039/D0TC00725K](https://doi.org/10.1039/D0TC00725K).
- (40) Magan, N.; Pavlou, A.; Chrysanthakis, I. Milk-sense: a volatile sensing system recognises spoilage bacteria and yeasts in milk. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2001**, *72* (1), 28-34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(00\)00621-3](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(00)00621-3).
- (41) Boehler, C.; Vieira, D. M.; Egert, U.; Asplund, M. NanoPt—A Nanostructured Electrode Coating for Neural Recording and Microstimulation. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (13), 14855-14865. DOI: [10.1021/acscami.9b22798](https://doi.org/10.1021/acscami.9b22798).
- (42) Song, E.; Li, J.; Won, S. M.; Bai, W.; Rogers, J. A. Materials for flexible bioelectronic systems as chronic neural interfaces. *Nature Materials* **2020**, *19* (6), 590-603. DOI: [10.1038/s41563-020-0679-7](https://doi.org/10.1038/s41563-020-0679-7).
- (43) Ferlauto, L.; Airaghi Leccardi, M. J. I.; Chenais, N. A. L.; Gilliéron, S. C. A.; Vagni, P.; Bevilacqua, M.; Wolfensberger, T. J.; Sivula, K.; Ghezzi, D. Design and validation of a foldable and photovoltaic wide-field epiretinal prosthesis. *Nature Communications* **2018**, *9* (1), 992. DOI: [10.1038/s41467-018-03386-7](https://doi.org/10.1038/s41467-018-03386-7).
- (44) Araki, T.; Yoshida, F.; Uemura, T.; Noda, Y.; Yoshimoto, S.; Kaiju, T.; Suzuki, T.; Hamanaka, H.; Baba, K.; Hayakawa, H.; et al. Long-Term Implantable, Flexible, and Transparent Neural Interface Based on Ag/Au Core-Shell Nanowires. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8* (10), 1900130. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201900130>.
- (45) Qin, Y.; Howlader, M. M. R.; Deen, M. J.; Haddara, Y. M.; Selvaganapathy, P. R. Polymer integration for packaging of implantable sensors. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2014**, *202*, 758-778. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.05.063>.
- (46) Choi, Y. S.; Hsueh, Y.-Y.; Koo, J.; Yang, Q.; Avila, R.; Hu, B.; Xie, Z.; Lee, G.; Ning, Z.; Liu, C.; et al. Stretchable, dynamic covalent polymers for soft, long-lived bioresorbable electronic stimulators designed to facilitate neuromuscular regeneration. *Nature Communications* **2020**, *11* (1), 5990. DOI: [10.1038/s41467-020-19660-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-19660-6).
- (47) Chen, C.; Ruan, S.; Bai, X.; Lin, C.; Xie, C.; Lee, I.-S. Patterned iridium oxide film as neural electrode interface: Biocompatibility and improved neurite outgrowth with electrical stimulation. *Materials Science and Engineering: C* **2019**, *103*, 109865. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109865>.
- (48) Steinmetz, N. A.; Aydin, C.; Lebedeva, A.; Okun, M.; Pachitariu, M.; Bauza, M.; Beau, M.; Bhagat, J.; Böhm, C.; Broux, M.; et al. Neuropixels 2.0: A miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings. *Science* **2021**, *372* (6539), eabf4588. DOI: [doi:10.1126/science.abf4588](https://doi.org/10.1126/science.abf4588).



- (49) Peres, I.; Rolo, P.; Ferreira, J. A. F.; Pinto, S. C.; Marques, P. A. A. P.; Ramos, A.; Soares dos Santos, M. P. Multiscale Sensing of Bone-Implant Loosening for Multifunctional Smart Bone Implants: Using Capacitive Technologies for Precision Controllability. *Sensors* **2022**, *22* (7), 2531.
- (50) Chen, X. B.; Issi, J. P.; Devaux, J.; Billaud, D. The stability of polypyrrole and its composites. *Journal of Materials Science* **1997**, *32* (6), 1515-1518. DOI: [10.1023/A:1018570404693](https://doi.org/10.1023/A:1018570404693).
- (51) Humpolí ek, P.; Ka párková, V.; Pacherník, J.; Stejskal, J.; Bober, P.; Capáková, Z.; Radaszkiewicz, K. A.; Junkar, I.; Lehocký, M. The biocompatibility of polyaniline and polypyrrole: A comparative study of their cytotoxicity, embryotoxicity and impurity profile. *Materials Science and Engineering: C* **2018**, *91*, 303-310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.05.037>.
- (52) Fu, F.; Wang, J.; Zeng, H.; Yu, J. Functional Conductive Hydrogels for Bioelectronics. *ACS Materials Letters* **2020**, *2* (10), 1287-1301. DOI: [10.1021/acsmaterialslett.0c00309](https://doi.org/10.1021/acsmaterialslett.0c00309).
- (53) Pappalardo, D.; Mathisen, T.; Finne-Wistrand, A. Biocompatibility of Resorbable Polymers: A Historical Perspective and Framework for the Future. *Biomacromolecules* **2019**, *20* (4), 1465-1477. DOI: [10.1021/acs.biomac.9b00159](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00159).
- (54) Lyu, H.; Li, J.; Yuan, Z.; Liu, H.; Sun, Z.; Jiang, R.; Yu, X.; Hu, Y.; Pei, Y.; Ding, J.; et al. Supertough and highly stretchable silk protein-based films with controlled biodegradability. *Acta Biomaterialia* **2022**, *153*, 149-158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.09.010>.
- (55) Sheng, H.; Zhou, J.; Li, B.; He, Y.; Zhang, X.; Liang, J.; Zhou, J.; Su, Q.; Xie, E.; Lan, W.; et al. A thin, deformable, high-performance supercapacitor implant that can be biodegraded and bioabsorbed within an animal body. *Science Advances* **2021**, *7* (2), eabe3097. DOI: [doi:10.1126/sciadv.abe3097](https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3097).
- (56) Holland, C.; Numata, K.; Rnjak-Kovacina, J.; Seib, F. P. The Biomedical Use of Silk: Past, Present, Future. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8* (1), 1800465. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201800465>.
- (57) Wei, S.; Jiang, J.; Sun, L.; Li, J.; Tao, T. H.; Zhou, Z. A Hierarchically Encoded Data Storage Device with Controlled Transiency. *Advanced Materials* **2022**, *34* (20), 2201035. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202201035>.
- (58) Mi, J.; Zhou, Y.; Ma, S.; Zhou, X.; Xu, S.; Yang, Y.; Sun, Y.; Xia, Q.; Zhu, H.; Wang, S.; et al. High-strength and ultra-tough whole spider silk fibers spun from transgenic silkworms. *Matter* **2023**, *6* (10), 3661-3683. DOI: [10.1016/j.matt.2023.08.013](https://doi.org/10.1016/j.matt.2023.08.013) (accessed 2023/10/16).
- (59) Li, J.; Li, S.; Huang, J.; Khan, A. Q.; An, B.; Zhou, X.; Liu, Z.; Zhu, M. Spider Silk-Inspired Artificial Fibers. *Advanced Science* **2022**, *9* (5), 2103965. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202103965>.
- (60) Cao, J.-T.; Zhu, Y.-D.; Rana, R. K.; Zhu, J.-J. Microfluidic chip integrated with flexible PDMS-based electrochemical cytosensor for dynamic analysis of drug-induced apoptosis on HeLa cells. *Biosensors and Bioelectronics* **2014**, *51*, 97-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.07.025>.
- (61) Rewatkar, P.; Kothuru, A.; Goel, S. PDMS-Based Microfluidic Glucose Biofuel Cell Integrated With Optimized Laser-Induced Flexible Graphene Bioelectrodes. *IEEE Transactions on Electron Devices* **2020**, *67* (4), 1832-1838. DOI: [10.1109/TED.2020.2971480](https://doi.org/10.1109/TED.2020.2971480).
- (62) Lee, S. H.; Lim, J. H.; Park, J.; Hong, S.; Park, T. H. Bioelectronic nose combined with a microfluidic system for the detection of gaseous trimethylamine. *Biosensors and Bioelectronics* **2015**, *71*, 179-185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.04.033>.
- (63) Nah, J. S.; Barman, S. C.; Zahed, M. A.; Sharifuzzaman, M.; Yoon, H.; Park, C.; Yoon, S.; Zhang, S.; Park, J. Y. A wearable microfluidics-integrated impedimetric immunosensor based on Ti3C2Tx MXene incorporated laser-burned graphene for noninvasive sweat cortisol detection. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2021**, *329*, 129206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.129206>.
- (64) Lee, K. Y.; Moon, H.; Kim, B.; Kang, Y. N.; Jang, J.-W.; Choe, H. K.; Kim, S. Development of a Polydimethylsiloxane-Based Electrode Array for Electrocardiography. *Advanced Materials Interfaces* **2020**, *7* (24), 2001152. DOI: <https://doi.org/10.1002/admi.202001152>.

- (65) Faisal, S. N.; Iacopi, F. Thin-Film Electrodes Based on Two-Dimensional Nanomaterials for Neural Interfaces. *ACS Applied Nano Materials* **2022**, *5* (8), 10137-10150. DOI: 10.1021/acsnm.2c03056.
- (66) Xu, P.; Wang, S.; Lin, A.; Min, H.-K.; Zhou, Z.; Dou, W.; Sun, Y.; Huang, X.; Tran, H.; Liu, X. Conductive and elastic bottlebrush elastomers for ultrasoft electronics. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 623. DOI: 10.1038/s41467-023-36214-8.
- (67) Huang, K.; Wu, Y.; Liu, J.; Chang, G.; Pan, X.; Weng, X.; Wang, Y.; Lei, M. A Double-layer Carbon Nanotubes/Polyvinyl Alcohol Hydrogel with High Stretchability and Compressibility for Human Motion Detection. *Engineered Science* **2022**, *17*, 319-327. DOI: 10.30919/es8d625.
- (68) Lee, S. H.; Jin, H. J.; Song, H. S.; Hong, S.; Park, T. H. Bioelectronic nose with high sensitivity and selectivity using chemically functionalized carbon nanotube combined with human olfactory receptor. *Journal of Biotechnology* **2012**, *157* (4), 467-472. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2011.09.011>.
- (69) Zhang, X. M.; Yang, X. L.; Wang, K. Y. Conductive graphene/polydimethylsiloxane nanocomposites for flexible strain sensors. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* **2019**, *30* (21), 19319-19324. DOI: 10.1007/s10854-019-02292-y.
- (70) Prasad, S.; Suresh, S.; Wong, R. Osteogenic Potential of Graphene in Bone Tissue Engineering Scaffolds. *Materials* **2018**, *11* (8), 1430.
- (71) Li, N.; Zhang, Q.; Gao, S.; Song, Q.; Huang, R.; Wang, L.; Liu, L.; Dai, J.; Tang, M.; Cheng, G. Three-dimensional graphene foam as a biocompatible and conductive scaffold for neural stem cells. *Scientific Reports* **2013**, *3* (1), 1604. DOI: 10.1038/srep01604.
- (72) Pan, Q.; Lv, Y.; Williams, G. R.; Tao, L.; Yang, H.; Li, H.; Zhu, L. Lactobionic acid and carboxymethyl chitosan functionalized graphene oxide nanocomposites as targeted anticancer drug delivery systems. *Carbohydrate Polymers* **2016**, *151*, 812-820. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.06.024>.
- (73) Ohm, Y.; Pan, C.; Ford, M. J.; Huang, X.; Liao, J.; Majidi, C. An electrically conductive silver-polyacrylamide-alginate hydrogel composite for soft electronics. *Nature Electronics* **2021**, *4* (3), 185-192. DOI: 10.1038/s41928-021-00545-5.
- (74) Deng, J.; Yuk, H.; Wu, J.; Varela, C. E.; Chen, X.; Roche, E. T.; Guo, C. F.; Zhao, X. Electrical bioadhesive interface for bioelectronics. *Nature Materials* **2021**, *20* (2), 229-236. DOI: 10.1038/s41563-020-00814-2.
- (75) Zhou, W.; Jiang, Y.; Xu, Q.; Chen, L.; Qiao, H.; Wang, Y.-X.; Lai, J.-C.; Zhong, D.; Zhang, Y.; Li, W.; et al. Soft and stretchable organic bioelectronics for continuous intraoperative neurophysiological monitoring during microsurgery. *Nature Biomedical Engineering* **2023**. DOI: 10.1038/s41551-023-01069-3.
- (76) Zhou, T.; Yuk, H.; Hu, F.; Wu, J.; Tian, F.; Roh, H.; Shen, Z.; Gu, G.; Xu, J.; Lu, B.; et al. 3D printable high-performance conducting polymer hydrogel for all-hydrogel bioelectronic interfaces. *Nature Materials* **2023**, *22* (7), 895-902. DOI: 10.1038/s41563-023-01569-2.
- (77) Gan, D.; Huang, Z.; Wang, X.; Jiang, L.; Wang, C.; Zhu, M.; Ren, F.; Fang, L.; Wang, K.; Xie, C.; et al. Graphene Oxide-Templated Conductive and Redox-Active Nanosheets Incorporated Hydrogels for Adhesive Bioelectronics. *Advanced Functional Materials* **2020**, *30* (5), 1907678. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201907678>.
- (78) Ji, S.; Wan, C.; Wang, T.; Li, Q.; Chen, G.; Wang, J.; Liu, Z.; Yang, H.; Liu, X.; Chen, X. Water-Resistant Conformal Hybrid Electrodes for Aquatic Endurable Electrocardiographic Monitoring. *Advanced Materials* **2020**, *32* (26), 2001496. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202001496>.
- (79) Choi, H.; Kim, Y.; Kim, S.; Jung, H.; Lee, S.; Kim, K.; Han, H.-S.; Kim, J. Y.; Shin, M.; Son, D. Adhesive bioelectronics for sutureless epicardial interfacing. *Nature Electronics* **2023**. DOI: 10.1038/s41928-023-01023-w.
- (80) Rivnay, J.; Inal, S.; Salleo, A.; Owens, R. M.; Berggren, M.; Malliaras, G. G. Organic electrochemical



transistors. *Nature Reviews Materials* **2018**, 3 (2), 17086. DOI: 10.1038/natrevmats.2017.86.

- (81) Li, J.; Long, Y.; Yang, F.; Wang, X. Degradable piezoelectric biomaterials for wearable and implantable bioelectronics. *Current Opinion in Solid State and Materials Science* **2020**, 24 (1), 100806. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2020.100806>.
- (82) Deepalakshmi, T.; Tran, D. T.; Kim, N. H.; Chong, K. T.; Lee, J. H. Nitrogen-Doped Graphene-Encapsulated Nickel Cobalt Nitride as a Highly Sensitive and Selective Electrode for Glucose and Hydrogen Peroxide Sensing Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, 10 (42), 35847-35858. DOI: 10.1021/acsami.8b15069.
- (83) Chen, M.; Hou, C.; Huo, D.; Fa, H.; Zhao, Y.; Shen, C. A sensitive electrochemical DNA biosensor based on three-dimensional nitrogen-doped graphene and Fe₃O₄ nanoparticles. *Sensors and Actuators B: Chemical* **2017**, 239, 421-429. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.08.036>.
- (84) Chen, M.; Hou, C.; Huo, D.; Bao, J.; Fa, H.; Shen, C. An electrochemical DNA biosensor based on nitrogen-doped graphene/Au nanoparticles for human multidrug resistance gene detection. *Biosensors and Bioelectronics* **2016**, 85, 684-691. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.05.051>.
- (85) Huang, T. W.; Kamins, T. I.; Chen, Z. C.; Wang, B.-Y.; Bhuckory, M.; Galambos, L.; Ho, E.; Ling, T.; Afshar, S.; Shin, A.; et al. Vertical-junction photodiodes for smaller pixels in retinal prostheses. *Journal of Neural Engineering* **2021**, 18 (3), 036015. DOI: 10.1088/1741-2552/abe6b8.
- (86) Jiang, Y.; Zhang, Z.; Wang, Y.-X.; Li, D.; Coen, C.-T.; Hwaun, E.; Chen, G.; Wu, H.-C.; Zhong, D.; Niu, S.; et al. Topological supramolecular network enabled high-conductivity, stretchable organic bioelectronics. *Science* **2022**, 375 (6587), 1411-1417. DOI: doi:10.1126/science.abj7564.
- (87) Zheng, Y.; Wang, Y.; Zhang, F.; Zhang, S.; Piatkevich, K. D.; Zhou, N.; Pokorski, J. K. Coagulation Bath-Assisted 3D Printing of PEDOT:PSS with High Resolution and Strong Substrate Adhesion for Bioelectronic Devices. *Advanced Materials Technologies* **2022**, 7 (7), 2101514. DOI: <https://doi.org/10.1002/admt.202101514>.
- (88) Li, Q.; Chen, G.; Cui, Y.; Ji, S.; Liu, Z.; Wan, C.; Liu, Y.; Lu, Y.; Wang, C.; Zhang, N.; et al. Highly Thermal-Wet Comfortable and Conformal Silk-Based Electrodes for On-Skin Sensors with Sweat Tolerance. *ACS Nano* **2021**, 15 (6), 9955-9966. DOI: 10.1021/acsnano.1c01431.
- (89) Ge, G.; Lu, Y.; Qu, X.; Zhao, W.; Ren, Y.; Wang, W.; Wang, Q.; Huang, W.; Dong, X. Muscle-Inspired Self-Healing Hydrogels for Strain and Temperature Sensor. *ACS Nano* **2020**, 14 (1), 218-228. DOI: 10.1021/acsnano.9b07874.
- (90) Wang, L.; Xie, S.; Wang, Z.; Liu, F.; Yang, Y.; Tang, C.; Wu, X.; Liu, P.; Li, Y.; Saiyin, H.; et al. Functionalized helical fibre bundles of carbon nanotubes as electrochemical sensors for long-term in vivo monitoring of multiple disease biomarkers. *Nature Biomedical Engineering* **2020**, 4 (2), 159-171. DOI: 10.1038/s41551-019-0462-8.
- (91) Cea, C.; Spyropoulos, G. D.; Jastrzebska-Perfect, P.; Ferrero, J. J.; Gelinias, J. N.; Khodagholy, D. Enhancement-mode ion-based transistor as a comprehensive interface and real-time processing unit for in vivo electrophysiology. *Nature Materials* **2020**, 19 (6), 679-686. DOI: 10.1038/s41563-020-0638-3.
- (92) Ma, Z.; Huang, Q.; Xu, Q.; Zhuang, Q.; Zhao, X.; Yang, Y.; Qiu, H.; Yang, Z.; Wang, C.; Chai, Y.; et al. Permeable superelastic liquid-metal fibre mat enables biocompatible and monolithic stretchable electronics. *Nature Materials* **2021**, 20 (6), 859-868. DOI: 10.1038/s41563-020-00902-3.
- (93) Hui, Y.; Yao, Y.; Qian, Q.; Luo, J.; Chen, H.; Qiao, Z.; Yu, Y.; Tao, L.; Zhou, N. Three-dimensional printing of soft hydrogel electronics. *Nature Electronics* **2022**, 5 (12), 893-903. DOI: 10.1038/s41928-022-00887-8.
- (94) Garg, R.; Balakrishnan, G.; Rashid, R. B.; Gershanok, S. A.; Roman, D. S.; Wang, Y.; Kouassi, P. C.; Rivnay, J.; Cohen-Karni, T. Graphene and Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-Polystyrene Sulfonate Hybrid Nanostructures for Input/Output Bioelectronics. *ACS Applied Nano Materials* **2023**, 6 (10), 8495-8505. DOI: 10.1021/acsanm.3c00849.

- (95) Amy Chu Peishuan Hines , D. M. Z., Arup Roy , Rongqing Dai , Robert J . Greenberg. Method for measuring stable and reproducible electrode-tissue impedence. US 10065036B2 2018.
- (96) Ghosh, S. DELIVERY OF PACING THERAPY BY A CARDIAC PACING DEVICE US 10668290B2 2020.
- (97) Preparation method of bioelectronic hydrogel, product, and application thereof. CN 111363097 A 2020.
- (98) John A. ROGERS , H. F., Jianing ZHAO , Enming SONG , Yoon Kyeong LEE. Encapsulated flexible electronics for long-term implantation. US 11517238B2 2022.
- (99) Kyle Harish Srivastava Pramodsingh Hirasingsh Thakur , D.; Thanh Huynh , B. A. C., Jianwen Gu , V. Sensor-based pain management systems and methods. US 10898718B2 2021.
- (100) Movement intention identification system of exoskeleton glove equipment based on brain plasticity. CN214175051U, 2021.
- (101) BULLOCK CHRISTOPHER JOHN, F. R. Z., MUNIR NIMRAH. Biphasic injectable electrode. US 11633589B2 2023.
- (102) Woven fabric bioelectronic device. WO2023154259A2, 2023.
- (103) Piezoelectric shear-thinning material compositions and methods for use. WO2023038703A1, 2023.
- (104) Bioinspired water shrink film for shape-adaptive bioelectronics. WO2023075689A2, 2023.
- (105) Chen, F.; Tang, Q.; Ma, T.; Zhu, B.; Wang, L.; He, C.; Luo, X.; Cao, S.; Ma, L.; Cheng, C. Structures, properties, and challenges of emerging 2D materials in bioelectronics and biosensors. *InfoMat* **2022**, 4(5), e12299. DOI: <https://doi.org/10.1002/inf2.12299>.
- (106) Anderson, J. M. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research* **2001**, 31(1), 81-110. DOI: 10.1146/annurev.matsci.31.1.81.
- (107) Cucchi, M.; Parker, D.; Stavrinidou, E.; Gkoupidenis, P.; Kleemann, H. In Liquido Computation with Electrochemical Transistors and Mixed Conductors for Intelligent Bioelectronics. *Advanced Materials* **2023**, 35(15), 2209516. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202209516>.
- (108) Prevost, T. P.; Balakrishnan, A.; Suresh, S.; Socrate, S. Biomechanics of brain tissue. *Acta Biomaterialia* **2011**, 7(1), 83-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.06.035>.
- (109) Rivnay, J.; Wang, H.; Fenno, L.; Deisseroth, K.; Malliaras, G. G. Next-generation probes, particles, and proteins for neural interfacing. *Science Advances* **2017**, 3(6), e1601649. DOI: doi:10.1126/sciadv.1601649.
- (110) Ward, M. P.; Rajdev, P.; Ellison, C.; Irazoqui, P. P. Toward a comparison of microelectrodes for acute and chronic recordings. *Brain Research* **2009**, 1282, 183-200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.052>.
- (111) Prasad, A.; Xue, Q.-S.; Sankar, V.; Nishida, T.; Shaw, G.; Streit, W. J.; Sanchez, J. C. Comprehensive characterization and failure modes of tungsten microwire arrays in chronic neural implants. *Journal of Neural Engineering* **2012**, 9(5), 056015. DOI: 10.1088/1741-2560/9/5/056015.
- (112) Jorfi, M.; Skousen, J. L.; Weder, C.; Capadona, J. R. Progress towards biocompatible intracortical microelectrodes for neural interfacing applications. *Journal of Neural Engineering* **2015**, 12(1), 011001. DOI: 10.1088/1741-2560/12/1/011001.



九、用于生物医学应用的可持续材料

(一) 引言

联合国布伦特兰委员会将可持续性定义为“既满足当代人的需求，又不对后代人满足其需求的能力构成危害”。¹可持续发展是一个多方面的课题，涉及环境、经济和社会等多个方面。在材料科学中，环境和经济方面是最为相关的，涉及污染预防、可再生资源的使用、成本节约和能源效率等。²

在生物医学应用中增加可持续材料的使用可显著提高全球整体经济的可持续性。^{3,4}在生物医学应用环境中，可持续性涉及使用具有以下一种或多种特征的材料：

- 可生物降解或可堆肥，即可在没有人为干预的自然条件下降解；
- 由生物基、自然界中丰富的或可再生的原料制成；
- 与被取代的材料相比，更环保。

生物基物质可以直接获取，也可以从植物或农业废料等生物系统中提取。尽管并非所有的生物基聚合物都是可生物降解的，因它们可以从可再生的生物资源中获得，生物基聚合物被认为是可持续的。

生物医学应用中使用的可持续材料包括各种类型的个人防护装备、^{5,6}医用包装、⁷⁻⁹纺织品，^{10,11}以及在健康和生命科学环境中使用的其他一次性实验室或医用用品。¹²

一般来讲，人们期望这些材料具有生物相容性、无毒性、机械和热稳定性、可加工性等特性，以及其他特定应用的功能。^{13,14}这一领域的一个主要课题是将本质上可持续的材料（如生物可降解聚合物和天然衍生材料）与其他物质进行调适、修饰或结

合，以赋予它们这些所期望的特性。

近年来，由于制造一些合成聚合物的化石燃料供应有限，同时人们越来越关注不可生物降解的废物对环境的影响，因此可持续性的问题变得更加重要。¹²最近的一个例子是新冠肺炎大流行期间使用不可生物降解塑料制成的个人防护装备对环境的影响，¹⁵⁻¹⁸这个问题凸显了生物降解塑料在医疗保健中的重要性，也推动了这一领域的研究。^{19,20}比如，口罩在疫情期普遍被使用，因此研究者对其可持续材料进行了广泛的研究，而且发现以可持续纳米级纤维可以取代口罩过滤层中的传统材料。⁵

一次性生物医药包装材料对耐久性、强度、对各种环境的耐受性、轻量化等要求非常严格。为了满足这些要求，传统的包装采用了不易生物降解的化石燃料聚合物制成。整体而言，生产的所有塑料中近40%用作包装。²¹由于这些原因，研究重点已经转向开发用于生物医学应用的可持续包装。⁷

在本章中，我们描述了期刊和专利发文趋势、最突出的新兴材料，以及可持续材料在生物医学环境中的应用。聚合物占这些材料的绝大部分，包括天然聚合物^{22,23}和合成聚合物，而合成聚合物可进一步分为生物基聚合物、生物可降解聚合物或两者兼具的聚合物（比如聚乳酸就是一个重要的例子）。^{24,25}除了开发新材料以满足所需的规格外，该领域的发展还面临着其他重大挑战。这些工作包括将现有材料与适当的应用相匹配（通常用于取代现有的、价格不太高的非可持续材料）、建立供应链，以及获得监管部门的批准。为了说明如何克服这些挑战，我们提供了一些已商业化的可持续生物医学材料在一系列领域的应用示例。

(二) 期刊发文和专利申请趋势

图1显示了可持续性材料领域的期刊发文和专利申请的时间趋势。自2003年以来，期刊发文频率呈稳步上升趋势，之后的增长尤为迅猛。专利申请活动自2003年以来总体上也呈上升趋势，但增长速度不及期刊发文那么稳定或迅速。但是，2019—2021年期间，专利活动一直在增加。与其他章节中的期刊发文和专利申请趋势相比，可持续性材料领域总体发文数量较低，但自2015年以来增长迅速。

图2显示了可持续材料领域发文数量排名前10位的机构，按平均单篇文章引用次数排序。从分

析结果可看出，中国对这一领域有着浓厚的研究兴趣。在发文数量较多的机构中，四川大学的平均被引次数最高，中国科学院的发文总数最高。

图3显示了专利权人的地理分布情况。在商业实体的专利申请中，中国占份额最高，其次是美国和日本，所占份额几乎相等。而在非商业专利权人方面，中国约占49%，其次是美国、韩国和日本。

图4显示了专利出版物总体申请数量排名前5位的国家趋势。除了中国以外，其他国家和地区的专利活动一直相对平稳，这表明该领域的专利活动在很大程度上是中国机构推动的。

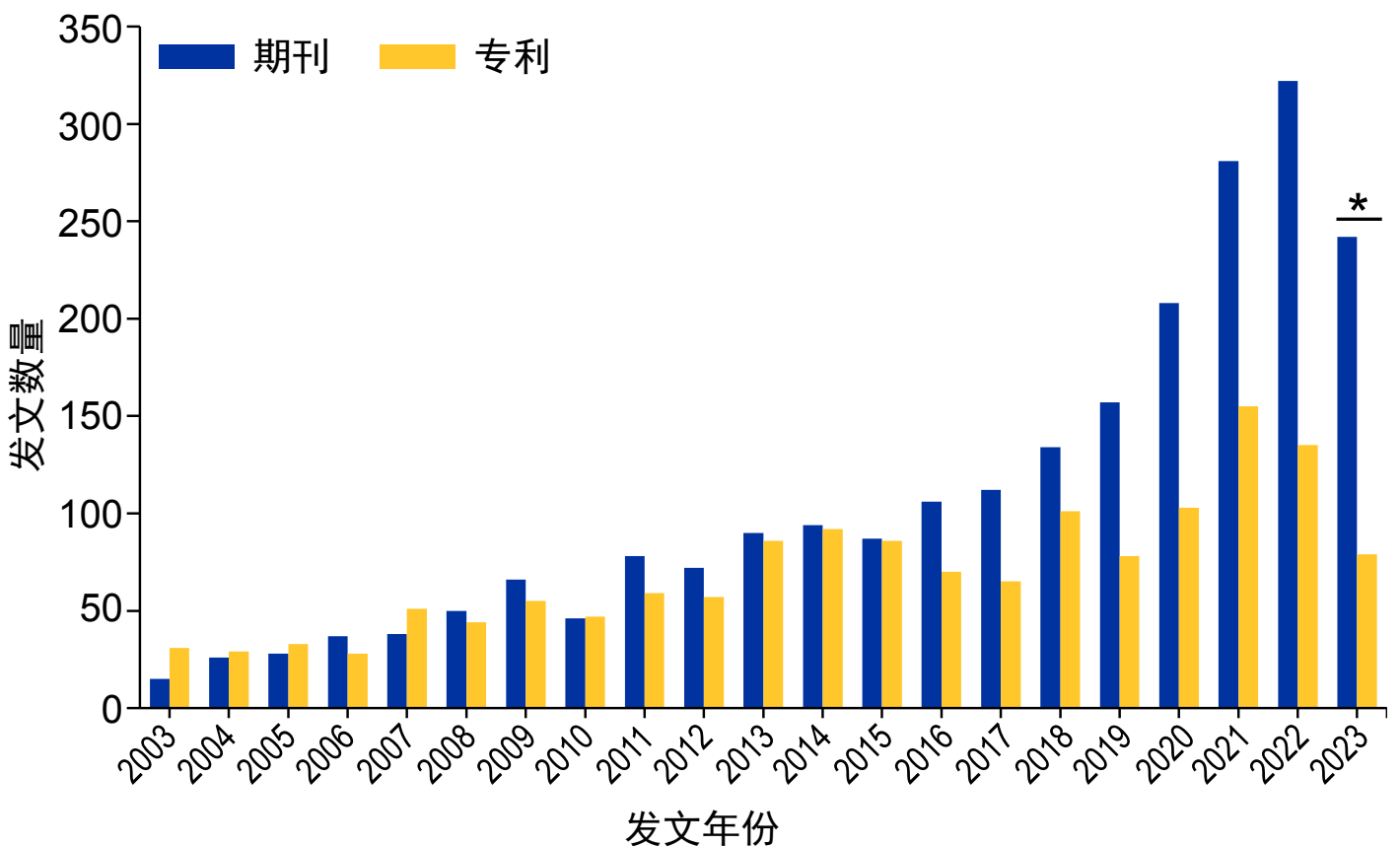


图1: 2003—2023年期间可持续生物医学材料领域每年的期刊和专利发文数量（期刊：蓝条，专利：黄条）*2023年的数据截至8月。



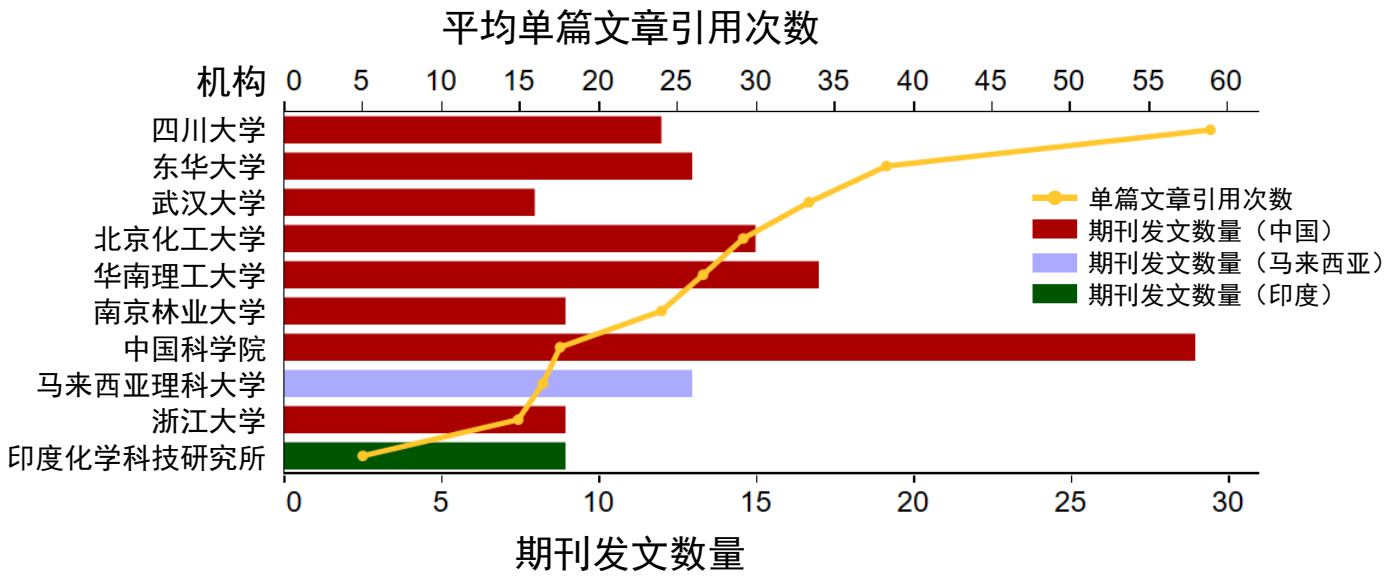


图2: 平均单篇文章引用次数排名前10位的研究机构(黄线)。2003—2023年期间的总发文数量以条形显示; 条形的颜色代表不同国家/地区。

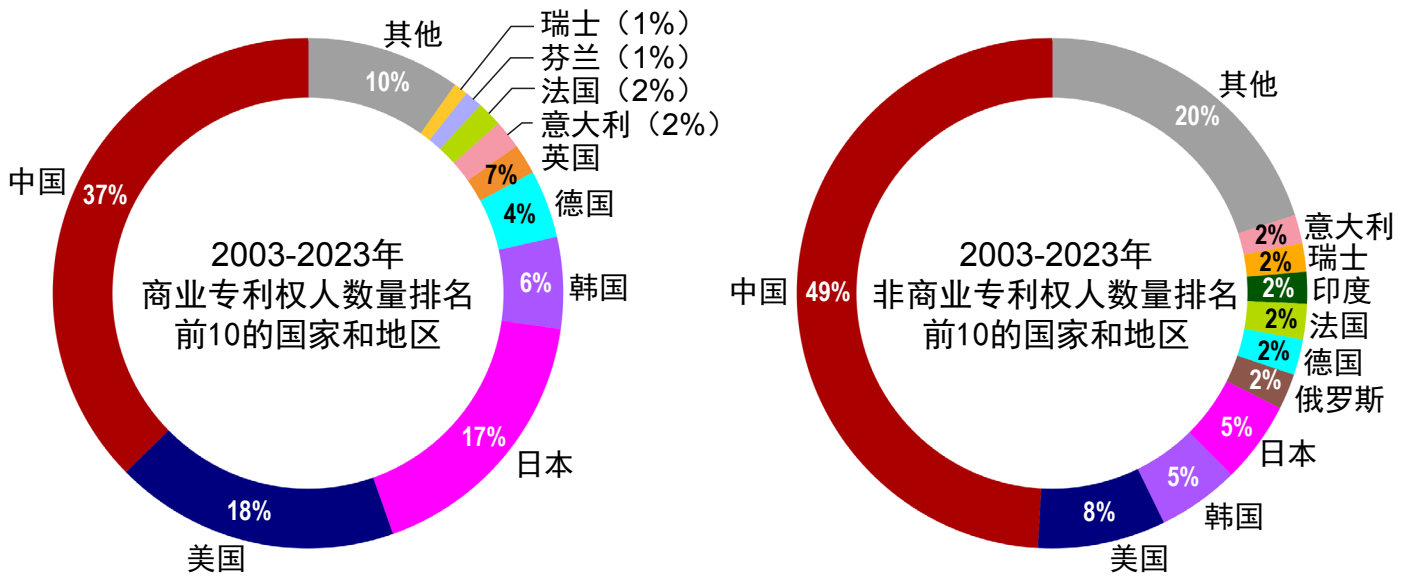


图3: 2003—2023年期间, 商业(左)和非商业(右)实体专利权人的地理分布情况。

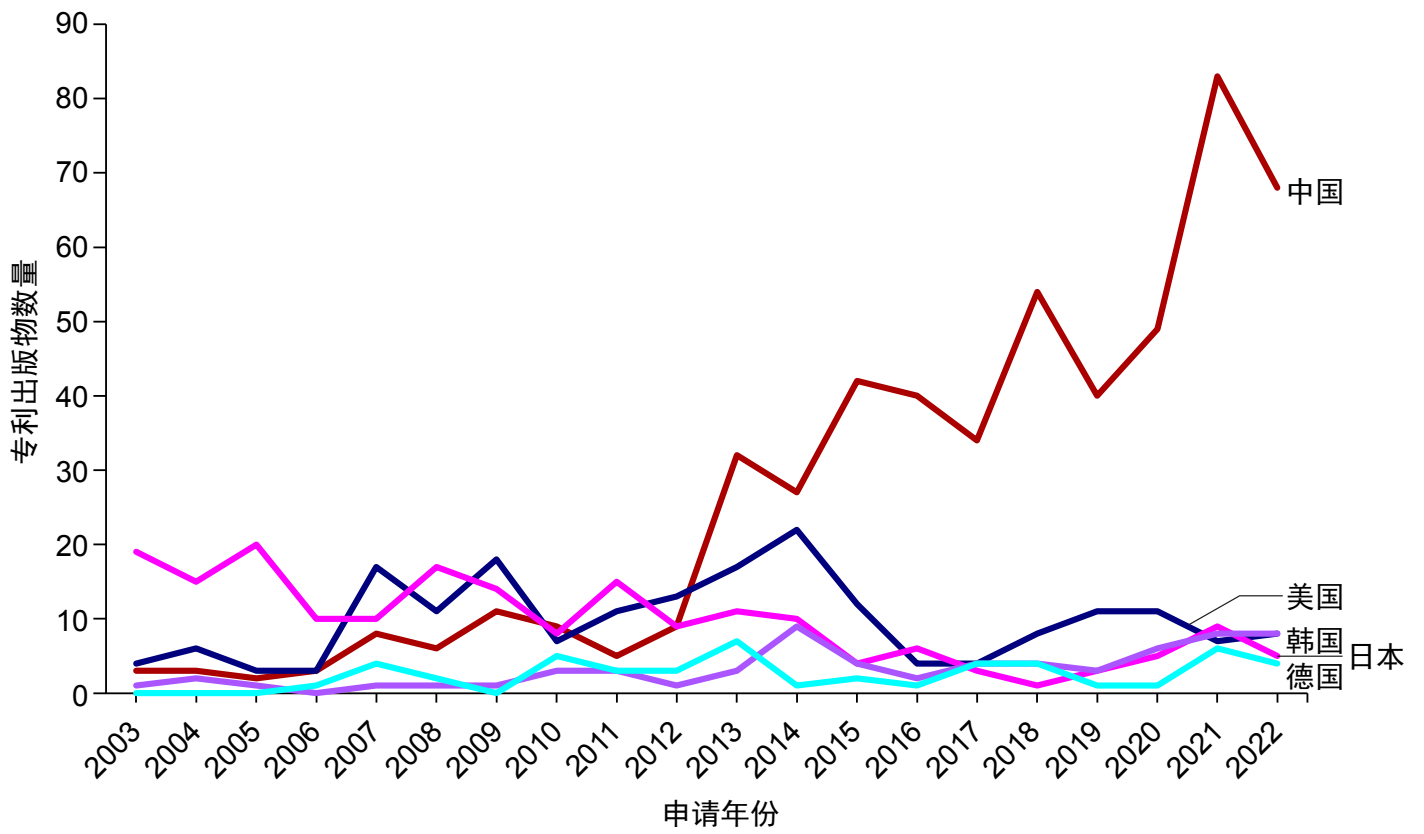
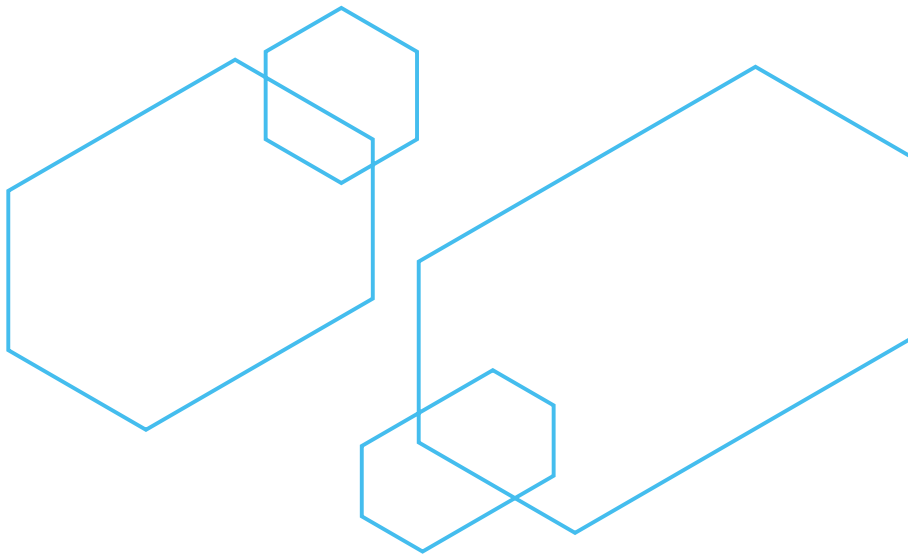


图4: 2003—2023年期间, 最多产国家/地区中排名前5的年度专利族出版物数量。



(三) 关键材料和应用

图5显示了可持续材料相关发文中出现频率最高的物质类型,分为聚合物(天然和合成)、无机和有机小分子、盐、元素(金属和非金属)、合金、矿物和配位化合物。

天然聚合物(主要是纤维素、淀粉和壳聚糖)在我们的数据集中表现突出。纤维素是一种非常丰富和可再生的生物聚合物,存在于植物和藻类细胞壁以及细菌生物膜中。在前面几章中,已经介绍了纤维素可用于各种类型的新兴生物材料应用中。

除了这些应用之外,纤维素还被研究作为一种替代不可再生的合成聚合物(如医用聚丙烯)。²⁶这些医疗应用还可通过加入抗菌成分进行改善,如嵌入铜²⁷或银²⁸纳米颗粒、天然的抗菌剂〔如九里香(*Murraya koenigii*)提取物²⁹]或共价接枝抗菌聚合物和药物。³⁰值得注意的是,在许多应用中,需要对纤维素进行化学改性,以进一步增强或改变其特性。为此,已经开发了各种可能的化学改性技术,其中新的环境友好、无毒或“绿色”技术是一个活跃的研究领域。³¹

数据集中发现的一个明显趋势是在生物医学应用和包装中使用纤维素纳米材料^{7,32,33}(纤维素纳米纤维、纤维素纳米晶体和细菌纳米纤维素)和原纤维化纤维素。³⁴这些新兴材料有多种丰富的来源,包括生物质和含纤维素的废物,^{35,36}而且与碳纳米管、石油基材料、陶瓷等替代品相比,明显是成本更低的选择。

因此,纤维素纳米材料已被广泛用作填料,以改善其他聚合物的阻隔性和机械性能,^{37,38}包括聚乳酸和聚己内酯,它们也是常用的可持续材料。值得注意的是,研究证明纤维素纳米晶体可降低聚乳酸复合材料的氧气和水渗透性,这对于将其用作包

装材料非常重要。³⁹这些复合材料的宏观特性强烈依赖于纤维素纳米材料和基质之间的耦合,这可以通过化学改性纤维素表面来控制。⁴⁰相反,将木质素、⁴¹聚乙二醇(PEG)、²⁹和石墨烯⁴²等材料加入纤维素基材料中,可进一步增强其机械和阻隔特性。

淀粉是一种源自植物的多糖,也是一种可完全生物降解、无毒且低成本的可持续生物医学材料资源。^{43,44}淀粉基薄膜在湿度敏感性和机械性能方面的局限性可通过添加氧化锌、⁴⁵氧化铜、⁴⁶蒙脱石⁴⁷和固定有银纳米颗粒的纤维素纳米纤维等填料来解决。⁴⁸与纤维素一样,银⁴⁹或化学接枝杀菌剂⁴⁹等抗菌添加剂也可加入淀粉中。壳聚糖是另一种丰富的天然多糖,由于其高度的生物可降解性和生物相容性,在可持续生物医学材料领域引起了极大的兴趣。^{50,51}例如,壳聚糖可以通过化学改性,并与其他天然衍生材料结合,制成具有抗菌效果强大的自愈合材料。⁵²

聚乳酸(PLA)是该领域中最常用的聚合物,因为它可以从各种丰富的天然来源合成,并且具有生物相容性和生物可降解性。^{24,53}然而,除了这些主要优点外,聚乳酸存在许多与其加工性能和材料特性相关的缺点。

然而,通过与其他聚合物或天然衍生物(如腰果酚)⁵⁴的物理混合、化学改性、纳米材料填料(包括二氧化硅⁵⁵和石墨烯⁵⁶),甚至二氧化碳(CO₂)处理,这些缺点可以在很大程度上得到解决。⁵⁷聚乳酸的替代合成方法,例如原位自成核聚合,⁵⁸也可以提供改善可制造性和物理特性的途径。研究人员对一部分添加剂赋予聚乳酸抗微生物特性的能力进行了研究。⁵⁹

同样,聚己内酯(PCL)也是一种常用的生物可降解聚合物,在有关可持续生物医学材料的发文中

经常被提到。除了生物相容性外，聚己内酯基材料还被设计成具有形状记忆（如聚己内酯-聚氨酯-壳聚糖复合材料⁶⁰）和光固化性能（如聚己内酯二丙烯酸酯⁶¹），使其能够通过数字光处理技术，并使用立体光刻和3D打印成型。

图5中出现的其他值得注意的材料包括石墨烯、^{62,63}二氧化硅、^{64,65}氧化锌^{66,67}和银⁶⁸，它们被用作填料，以改善功能特性，以及赋予抗菌特性（如果是氧化锌和银）。这些材料通常用于这里讨论的生物可降解聚合物中。

在**图6**中，我们确定了一些自2018年以来使用量显著增加的新兴材料。其中包括上面已经讨论过的材料，例如石墨烯、氧化锌、淀粉和纤维素等。另外一种值得关注的材料是可生物降解的聚己二酸-1,4-丁二醇-对苯二甲酸共聚物（也称为聚对苯二甲酸-己二酸丁二醇酯或PBAT）。其应用示例包括将聚对苯二甲酸-己二酸丁二醇酯与聚乳酸和增强填料混合，用于制造医疗设备；⁶⁹将聚对苯二甲酸-己二酸丁二醇酯纳米原纤与聚乳酸结合，可改善医疗包装的阻隔性能；⁷⁰以及将聚对苯二甲酸-己二酸丁二醇酯与含有木质纤维素材料的用过的咖啡渣熔融共混，作为可生物降解复合材料中的增强材料。⁷¹

根据本文件中的数据，可持续材料较为普遍的生物医学应用可分成三个主要领域：

- 医疗诊所和实验室一次性用品，如口罩、手套、手术服、绷带和实验室器具
- 医疗环境中使用的包装
- 以（与传统方法相比）环境友好的替代方法或新方法制造的用于各种医疗用途的材料

在第一类中，有一些制造个人防护装备的新材料和方法的例子，尤其是制造口罩，这是由于在新冠肺炎大流行期间口罩的使用量大增而促成这些新材料和方法的应用。^{15,72}这些应用的材料包括聚乳酸、^{73,74}聚丁二酸丁二醇酯、⁷⁵纤维素、²⁶和壳聚糖。⁷⁶在口罩过滤的应用中，电纺是一种以这些材料形成纳米级纤维的突出技术，^{5,77,78}可用于制造微细颗粒过滤层。在某些情况下，与传统N95口罩（通常以熔喷聚丙烯纤维制成）相比，这些可生物降解的电纺纤维过滤层具有相当或更好的颗粒去除特性。这些材料的性能可以通过嵌入抗菌剂⁷⁹或通过过滤层中加入极性功能（例如添加壳聚糖）来进一步增强。⁷⁴

除了个人防护装备，藻类衍生淀粉、聚乳酸和木质素等可持续材料已被用于制造医用包装材料^{44,70,80}和一次性医疗诊断设备。^{81,82}

第三类的例子包括使用环保或“绿色”方法合成用于生物医学应用的材料，包括金、⁸³银、铂、⁸⁴和氧化锌⁸⁵⁻⁸⁷纳米粒子、二维过渡金属碳化物/氮化物（MXenes）⁸⁸和聚酯（以脂肪酶催化剂）。⁸⁹



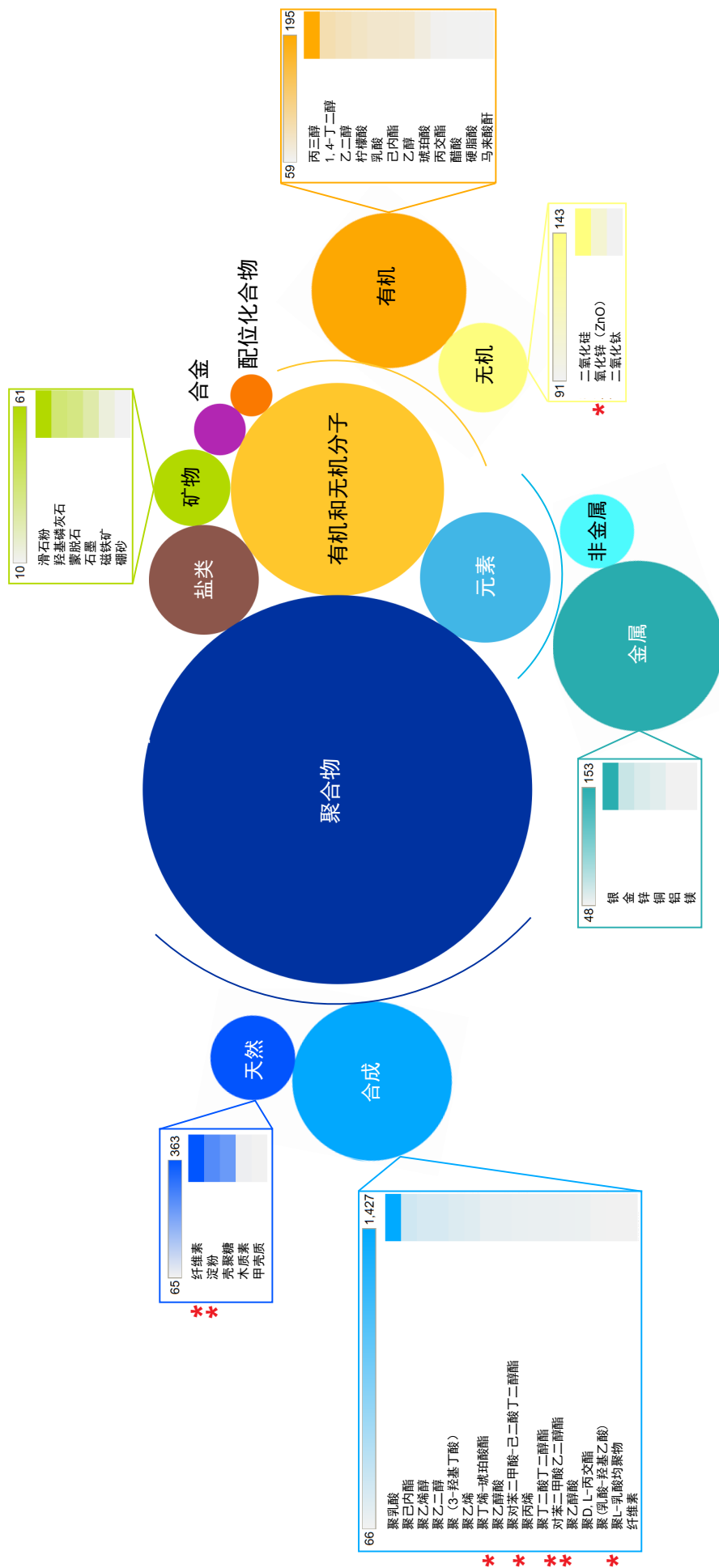


图5: 2003—2023年期间可持续生物医学材料中使用的物质在(期刊和专利)发文数量方面的分布气泡图。

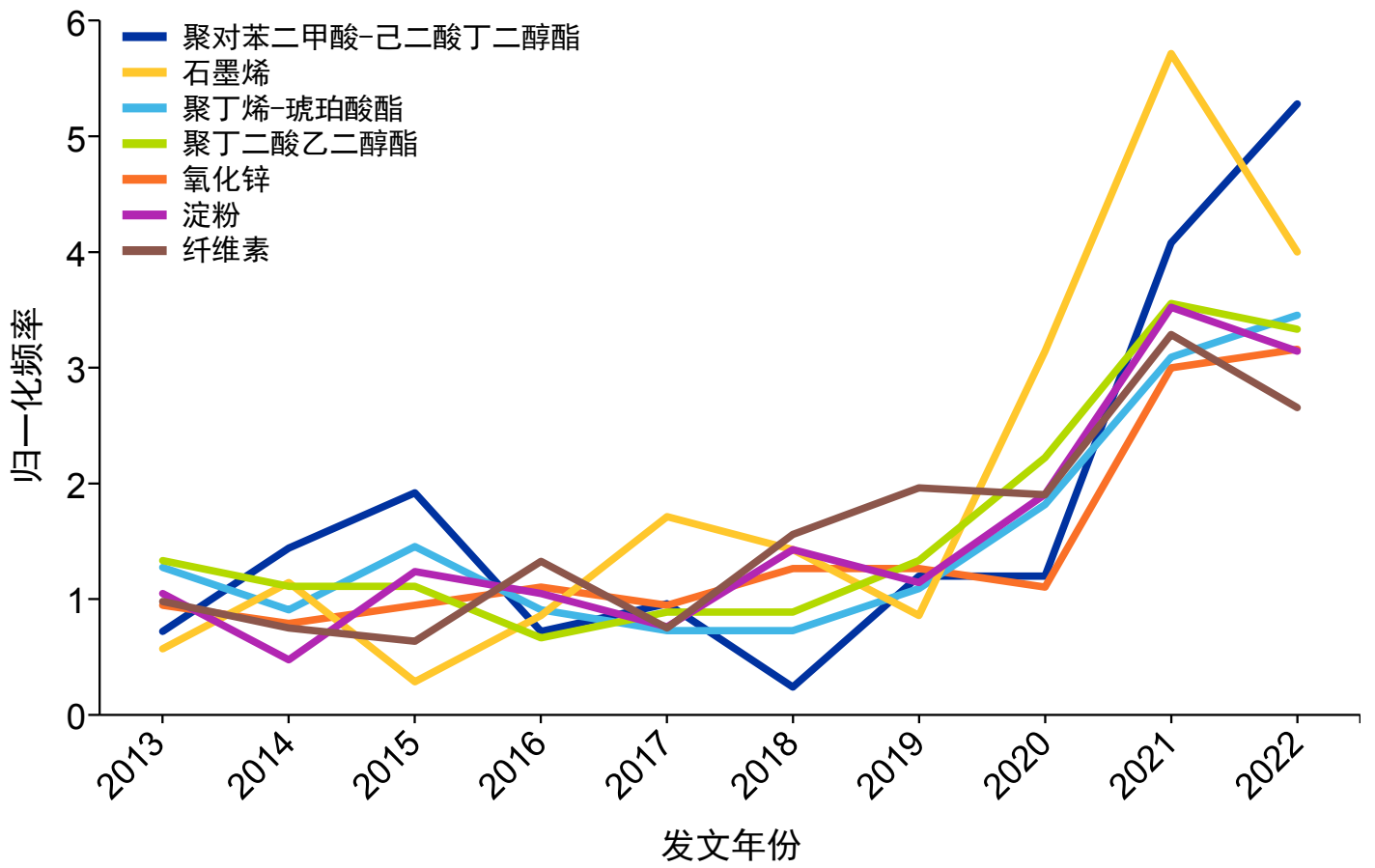
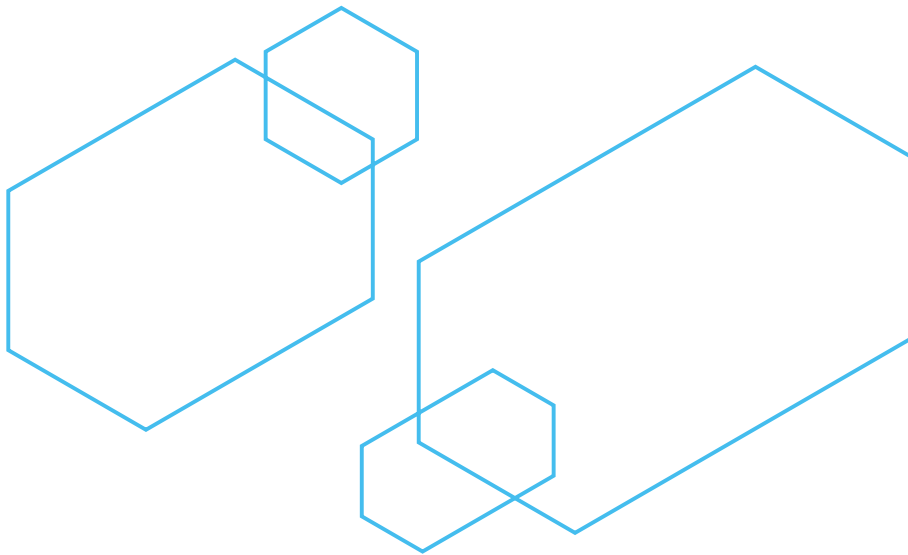


图6: 2003—2023年期间期刊和专利出版物中代表性的新兴可持续生物医学材料的归一化频率。



(四) 值得关注的期刊文章和专利出版物

表1是一组发表于2020—2023年期间的研究文章，代表了可持续生物医学材料领域的新兴趋势。这些参考文献提供了相关材料和应用的例子，这些例子在第三节对这一领域的文献分析中非常突出。这些示例的选择是基于期刊影响因子、引用次数和研究类型等综合因素考虑。表1中一个值得关注的例子是Choi等人⁷⁵研究的一次性口罩，它含有聚丁二酸丁二醇酯基过滤材料，该材料涂有壳聚糖纳米材料，可利用壳聚糖表面存在的极性基团。这种纳米纤维/微纤维集成过滤层具有较高的颗粒物去除效率（对2.5 μm PM的去除率为98%，类似于N95的过滤层），且过滤器两侧的压差较低，这对保持呼吸舒适性非常重要。这种过滤材料在暴露于湿气后仍然能保持其性能。同时研究还证明了该材料具有生物可降解性，当口罩置于堆肥土壤中，四周内即可完全分解。

一些研究对新型生物医学材料还进行了专门的设计，使其能够回收。其中一种值得关注的材料示例是由Li等人⁹²开发的电子皮肤（人机界面的一种重要材料）。^{90,91}这种材料由纤维素纳米纤维（CNF）、聚乙烯醇和镓基液态金属（EGaIn）液滴组成，可以简单地将其切成小块，溶解在水中，然后重新铸造来进行回收。另外值得注意的是，这种电子皮肤将材料成型为剪纸（Kirigami）结构解决了电子皮肤中使用液态金属时常见的延展性有限的问题。⁹³通过不同的切割方法，这些结构可以在保持一致的电气性能的同时进行各种拉伸类型。

金纳米粒子（AuNP）被用于药物递送、⁹⁴生物传感、⁹⁵催化⁹⁶及其他应用。金纳米粒子的可持续合成已经成为一个热门的研究领域，⁹⁷其中生物合成方

法是一个重要的类别。例如，Subbulakshmi等人⁹⁸利用一种海洋红藻凝花菜（*Gelidiella acerosa*）来生产金纳米粒子，这种红藻显示出抗革兰氏阳性菌的抗菌特性，并可光催化降解商业染料。

表2列出了2018—2023年间发表的可持续生物医学材料方面值得关注的专利和专利申请。其中一些涉及将现有的可持续材料（如聚乳酸、聚己内酯和纤维素）用于目前使用的非可持续材料的生物医学应用。示例包括US20200189230（以纤维素、聚乳酸或其他可生物降解材料制成的多层医用纱布擦拭纸）、AU2021106722（由聚己内酯、淀粉和甘油制成的可生物降解医用手套）和WO2022026784（含有纤维素的回收吸收包装）。

该表中还包括了对可持续材料进行改性的应用示例，以赋予它们其他的特性（如抗菌、抗湿或特定机械特性），从而满足现有商业应用的要求。其中包括CN114349940，该专利公开了一种将聚乳酸和聚己内酯共聚以制造可生物降解的防护手套的方法。聚乳酸的使用降低了材料的软化和熔点，这对于应用来说非常重要，并且消除了对邻苯二甲酸酯增塑剂的需求。

第二个例子是WO2023089562，该专利公开了一种将生物基糖脂脂肪酸酯沉积到纤维素基材料上以使其具有疏水和疏脂性的方法。这种方法可以取代使用碳氟化合物、硅树脂和石油衍生材料进行表面处理。

使用经过抗菌材料处理的可持续材料制作口罩也是值得关注的。例如，CN115704183A描述了使用熔喷聚乳酸纤维形成口罩过滤层，然后用氮化碳和纳米级二氧化钛颗粒的悬浮液处理该过滤层，这可以通过光催化效应抑制细菌和病毒活性。

表3列出了包含可持续材料的产品，以及生产每种产品的公司，并附有产品文献参考。表中的产品可分为个人防护装备（包括手套和口罩）、药物包装、普通医用包装和其他应用。表中列出的材料包括聚乳酸、^{48,99}纤维素、^{50,100-102}以及其他来自天然来源的塑料，如甘蔗¹⁰³和蓖麻油，¹⁰⁴以及具有抗菌涂层的可持续材料。¹⁰¹

表3中的这些可持续材料很多时候用于取代目前使用的不可持续材料。这些应用包括植物材料制成的口罩、¹⁰⁵可生物降解的检查手套、¹⁰⁶可回收或

可堆肥的药物包装。^{100,107}例如，可重复使用的药物容器和可堆肥的加药袋。¹⁰⁸除了这些例子外，医疗包装和设备还被设计为减少它们产生的废物量，并通过产品设计或回收计划实现。^{109,110}

从**表3**的示例中，还应注意到最后一个重要方面，即这些材料涉及了各种规模的公司，从大型成熟的化工和医疗用品公司到规模较小的初创公司。对于初创公司，在**表3**的“公司”一栏中列出他们迄今为止筹集的投资金额（如果有相关数据）。

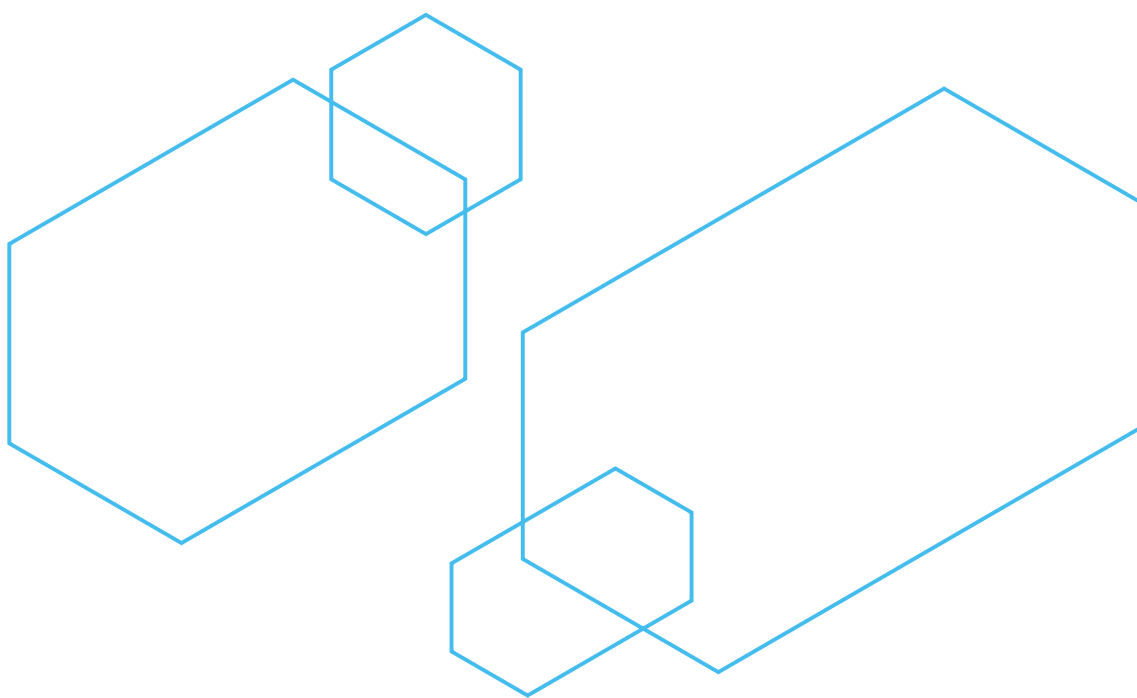


表1: 近年来可持续生物医学材料领域的重要期刊论文

年份	标题	期刊	研究机构	应用
2020	以硅烷化纳米微晶纤维素增强的聚乳酸基生物复合薄膜 ¹¹¹	International Journal of Biological Macromolecules	浙江理工大学	将纳米微晶纤维素 (NCC) 添加到聚乳酸中, 以改善其阻隔、热力和机械特性。以3-氨基三乙氧基硅烷改性的纳米微晶纤维素显著提高了复合材料的热稳定性。
2020	超声振幅和处理时间可影响纤维素纳米晶体的形态和分散 ¹¹²	Nanocomposites	西新英格兰大学	使用超声将纤维素纳米晶体分散在聚乙烯醇-水基质中。对超声时间和振幅对纤维素的形状、尺寸和结晶度的影响进行了表征。
2020	聚乳酸薄膜上的抗菌掺铝氧化锌涂层 ¹¹³	Journal of Materials Science	意大利国家新技术局	用于食品包装和生物医学应用的掺铝氧化锌/聚乳酸薄膜复合材料。使用掺铝氧化锌的目的是提供抗菌和紫外线阻挡性能, 同时保持在可见光范围内的高透明度。
2020	结合生物催化和化学催化的生物基6-羟基己酸、己二酸和ε-己内酯的可持续合成路线 ¹¹⁴	Green Chemistry	隆德大学	合成聚己内酯前体ε-己内酯的可持续的生物方法: 首先用氧化葡萄糖杆菌 (Gluconobacter oxydans) 将1,6-己二醇氧化成6-羟基己酸, 然后用沸石和酸性离子交换树脂作为催化剂将6-羟基己酸转化成ε-己内酯, 最后合成聚己内酯前体ε-己内酯。
2021	可生物降解、高效且透气的多用途口罩过滤层 ⁷⁵	Advanced Science	韩国化学技术研究所	使用涂覆阳离子壳聚糖的生物可降解纤维的生物可降解、防潮、高透气、高性能纤维口罩过滤层。
2021	用于抗击新冠肺炎疫情的无针电纺植物化学物质封装的基于纳米纤维的三层可生物降解口罩 ⁷⁹	Chemical Engineering Journal	印度国防部	使用可生物降解的聚乳酸和棉花以及在内过滤层中封装的植物化学物质设计三层口罩。
2021	用于生物力学能量收集的无铅纳米复合压电纳米发电机薄膜 ¹¹⁵	Nano Energy	摩洛哥卡迪阿亚德大学	自极化、无铅、生物相容和生物柔性压电纳米发电机 (BF-PNG) 中, Ba _{0.85} Ca _{0.15} Zr _{0.10} Ti _{0.90} O ₃ 纳米颗粒以聚多巴胺功能化并嵌入可生物降解的聚乳酸中。
2022	木质素水凝胶生产的系统级综合分析 ¹¹⁶	Green Chemistry	庆熙大学	合成生物医用木质素水凝胶的两种策略。两种策略中, 原材料的选择 (天然原材料还是甲基丙烯酸酯化原材料) 根据工艺的总技术经济分析和生命周期评估确定。
2022	一种用于多功能电子皮肤的自支撑、暴露导体、可拉伸、超薄且可回收的剪纸结构液态金属纸 ^{92,116}	ACS Nano	郑州大学	传统的液态金属电极由于其有限的直接皮肤接触, 因此电生理监测性能较差。本研究报告了一种用于多功能电子皮肤的自支撑、导体外露、可拉伸、超薄、可回收的液体金属电极。
2023	以生物友好材料组成的坚韧、抗干燥和热塑性水凝胶用于线性范围大、响应快速的应变传感器 ¹¹⁷	Journal of Materials Chemistry A	五邑大学	为了解决可穿戴设备中的非线性和长响应时间的问题, 本研究提出了一种基于离子导电水凝胶的线性范围大、响应快速的应变传感器, 该离子导电水凝胶由可生物降解的聚乙烯醇、壳聚糖和生物植酸组成。
2023	源自凝花菜的生物金纳米粒子: 两种商业染料的杀菌和光催化降解 ⁹⁸	Applied Nanoscience	阿拉嘎帕大学	对海洋红藻产生的金纳米粒子 (AuNP) 进行了研究, 结果表明这种粒子具有抗金黄色葡萄球菌的活性, 并且在阳光下可以降解。

表2: 近年来可持续生物医学材料领域的重要专利出版物

专利号或出版物编号	年份	专利权人	标题	专利技术描述
CN107629424A ¹¹⁸	2018	东丽先端材料研究开发(中国)有限公司	一种微多孔聚乳酸薄膜	用于包装和生物医学应用的可生物降解聚乳酸薄膜,具有1-3000nm范围的内部孔,一侧表面具备1-3000nm范围内的表面孔,另一侧表面不具备表面孔。
US20200189230 ¹¹⁹	2020	北卡罗来纳州立大学	包含可生物降解或可堆肥材料的复合片材及其用途	用作医用擦拭纸的可生物降解的多层片,其中外部磨料层由熔喷聚合物纤维制成。
CN112521663 ¹²⁰	2021	湖北光合生物科技有限公司	一种全降解的医用包装袋及其制备方法	一种包含硅烷改性的聚羟基丁酸酯/海藻酸盐、淀粉、聚己内酯、聚乳酸、二氧化钛和其他添加剂的熔融共混的可生物降解材料,用于医疗包装。
AU2021106722 ¹²¹	2021	Pritam Mohanty, Gargee Mohanty, Deba-preeti Mohanty, Sush-ila Sah, Ranvijay Sing-h, Pinkai Mohanty, Arun Kharavela Mohanty, Pri-yam Mohanty, Kalim-ireddy L. Priyanka	可生物降解的一次性手套	采用符合人体工学的图案设计的可生物降解聚己内酯手套。
CN113512185 ¹²²	2021	江南大学	一种具有优异的拉伸恢复性能和机械性能的热塑性生物可降解手套材料及其制备方法	以两种可生物降解的聚酯熔融共混、然后进行酯交换反应而制成的手套。
CN114349940 ¹²³	2022	山东恒昌医疗科技股份有限公司	聚乳酸基自增塑全生物降解手套及其制备方法	用于手套生产的以聚乳酸与ε-己内酯共聚降低聚乳酸硬度的方法,不再需要使用邻苯二甲酸酯增塑剂。
WO2022026784 ¹²⁴	2022	宝洁公司	一种含天然纤维的吸收性制品包装材料	一种包装用含天然纤维(纤维素纤维、竹纤维、棉)的吸收性材料。
KR2436259 ¹²⁵	2022	埃克林平台公司	含生物可降解聚合物的有害物质吸附构件,该生物可降解聚合物应用了天然产物的组合物	以熔喷聚乳酸纤维、多孔二氧化硅和天然衍生的抗菌和抗病毒物质制成的吸收材料,可用于纱布、床上用品和其他生物医学应用。
WO2023089562 ¹²⁶	2023	Greentech Global Pte. Ltd	不溶于水的高熔点糖类脂肪酸酯(SFAE)	以可再生来源的涂料组合物处理纤维素基材料使其具有疏水和疏油性的方法。
ZA2022011225 ¹²⁷	2023	安徽工程大学	壳聚糖-淀粉复合膜及其制备方法和应用	合成用于医疗包装的壳聚糖-淀粉复合膜的方法,其中壳聚糖的氨基在与淀粉结合之前首先用乙酸质子化。
CN115594962 ¹²⁸	2023	山东英科医疗科技有限公司	可生物降解的手术衣及其制备方法	通过熔融共混聚羟基链烷酸酯、聚乳酸和其它添加剂制备的可生物降解的低成本手术衣材料。
CN115704183 ¹²⁹	2023	大禾科技发展(南京)有限公司	一种口罩用可生物降解聚乳酸抗菌熔喷布	含光催化抗菌二氧化钛颗粒的聚乳酸基口罩。



表3: 用于生物医学应用的商用可持续材料实例

应用	公司	产品简介	参考文献	国家/地区
个人防护装备 (PPE)	奥斯龙 (Ahlstrom)	以聚乳酸纤维 (外层) 和纤维素纤维 (过滤层) 制成的100%生物基可生物降解口罩 ^{a,b}	130, 131	芬兰
	G95	100%植物来源KN95口罩 ^{a,b}	105	美国
	Inovenso	由聚己内酯、聚乙烯醇和胶原蛋白制成的用于口罩过滤层的电纺纤维材料 ^b	132	美国
	金发科技	可生物降解的聚乳酸和丁腈手套、外科口罩和其他个人防护装备 ^{a,b}	133	中国
	Platinum Health	生物可降解丁腈检验手套 ^b	106	美国
药品包装	安姆科公司	可回收药用泡罩包装 ^b	107	瑞士
	安斯泰来	用于药品泡罩包装的生物质来源塑料 (声称世界首创) ^a	103	日本
	Cabinet Health	由纤维素和其他生物来源材料制成的可堆肥药物包装 ^{a,b}	134	美国
	Grounded	可堆肥、可回收的药物包装 ^{a,b}	108	澳大利亚
	柯尔柏集团	基于纸和纸板的药品包装和快速测试 ^{a,b}	100	德国
普通医疗包装	Billerud	可回收、源自可持续林业的医用包装纸 ^a	102,135	瑞士
	Biorigin	以回收/可堆肥材料制成的具有抗菌和疏水涂层的医用纸制品 ^{a,b}	101	美国
	Coveris	可持续可回收的医疗包装 ^b	136	奥地利
	Medline	可堆肥聚乳酸患者物品袋 ^b 由回收糖浆制成的内窥镜运输托盘 ^a	99,137,138	美国
	青岛福顺祥生物科技有限公司	以可生物降解的玉米淀粉/聚乳酸共混物生产的生物危害医疗废物袋 ^{a,b}	139	中国
其他/普通应用	阿科玛	Rilsan® MED, 一种由蓖麻油制成的聚酰胺, 用于医疗保健应用 ^a	104,140	法国
	伊士曼	Eastar Renew 6763, 一种用于硬质医疗包装的可回收聚酯材料 ^a	141,142	美国
	河南省蓝天医疗器械有限公司	聚乳酸和纤维素基可生物降解医用纺织品 ^{a,b}	143-145	中国
	Mediclo	用植物纤维或回收聚酯纤维制成的医用服装 ^a	146	美国
	NewGen Surgical	基于甘蔗渣的外科用品 ^{a,b}	147	美国

a. 使用可持续来源或生物基材料制成; b. 设计为可回收、在环境或垃圾填埋场中可生物降解。融资金额来自 Pitchbook (my.pitchbook.com, 访问日期: 2023 年 11 月 20 日)。

(五) 挑战和机遇

在生物医学应用中更广泛地采用可持续材料将面临以下挑战：可持续材料对普通灭菌方法的敏感性、¹⁴⁸相对于传统材料更高的合成和制造成本、^{5,149}材料性能的快速降解、材料的亲水性、加工难度、^{5,150}以及环境敏感性（例如，聚乳酸在某些酶促条件下易于降解）。⁵由于从天然来源提取材料的过程复杂，可持续材料的制造可能会很复杂，⁵从而增加了成本。如何解决这些问题已然成为一个热门的研究领域。例如，通过使用添加剂（如氧化锌）可以克服聚乳酸对灭菌方法的敏感性。¹⁴⁸

聚乳酸已广泛用于多个行业的可持续包装应用。虽然聚乳酸可生物降解，并且有非常丰富的天然资源可用于其生产，但是对聚乳酸生产工艺的环境分析还必须考虑相关能源要求，例如，最近的一项分析评估了采用麦秆作为原料生产聚乳酸的工艺。¹⁵¹如果这些工艺比生产不可持续的替代材料所用工艺更耗能，则其整体环境影响就可能不是正面的。

如前所述，聚乳酸存在脆性、在特定条件下降解、高透气性和低热阻等缺点。^{152,153}目前研究人员正在研究聚乳酸与其他生物可降解聚合物、非生物可降解聚合物和氧化物的复合材料，以克服这些缺点。^{152,154}据报道，聚乳酸与其他可持续聚合物的共聚也可克服其自身的缺点。¹⁵⁵

聚羟基链烷酸酯（PHA）是另一组生物可降解聚合物，但是由于成本高、难以自定义特性以及以细菌合成的过程较为复杂，其合成存在挑战性。^{149,156}为了避免这种情况，正在开发聚羟基链烷酸酯合成的替代方法。^{157,158}聚羟基链烷酸酯本身缺乏抗菌活性、抗冲击性和热稳定性，但可以通过与石墨烯形成复合材料来解决。¹⁵⁹还有一种改善聚羟基链烷酸酯特性的策略是使用多PHA混合物。¹⁶⁰

纤维素基纳米晶体的材料存在的问题是它们的亲水表面特性，以及在聚合物基质复合材料中使用时不易于分散。³⁷为了降低纤维素纳米晶体的亲水性，正在开发以疏水官能团和涂层进行表面改性的方法。¹⁶¹

琥珀酸聚酯是一组生物基合成生物可降解聚合物，由于在合成过程中使用金属催化剂，¹⁶²其难以用于生物医学应用。¹⁶³此外，该方法中使用的高温也会导致链长的巨大变化。为了克服这些问题，研究人员正在开发生物技术合成路线如酶催化方法。^{164,165}

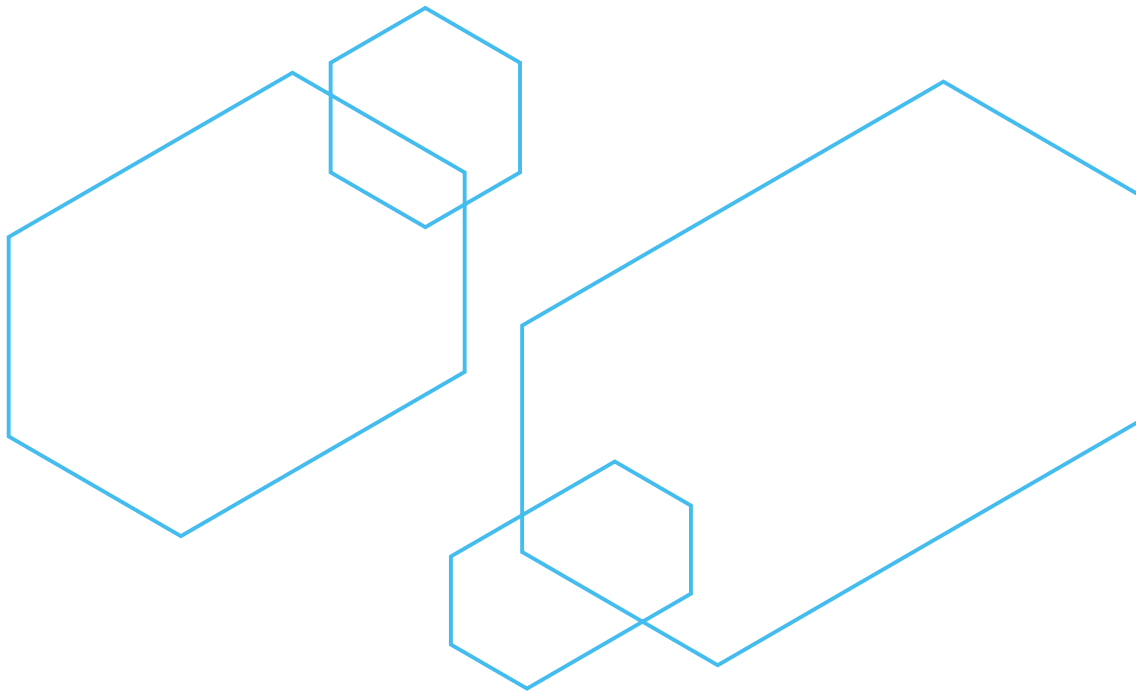
就制造方法而言，正如本章前面所讨论的，静电纺丝可用于从可持续材料中制造可生物降解的纳米纤维和其他材料。但是，许多静电纺丝工艺使用大量非环保的溶剂。⁵静电纺丝的更环保的替代品正在被开发中，这将有助于减少此类方法的影响。^{166,167}

个人防护装备和包装是可持续材料开发的重要应用。但是，与材料特性相关的实际挑战依然存在。例如，纤维素基口罩在过滤效率和透气性方面难以与传统的非生物可降解性口罩相媲美。⁶此外，纤维素基口罩要想大规模生产仍然是一大难题。⁶人们希望在所需的机械特性和生物降解性之间取得平衡。¹⁶⁸各种机构正致力于开发可持续应用的纤维素基材料，一旦制造成本得以下降，生产规模有望得到扩大。¹³



对于可持续包装材料，成本高、阻隔性和机械特性差这些问题阻碍了其更广泛的使用。¹⁶⁹为了解决这些问题，目前正在开发使用多种可持续材料的复合材料，用于包装应用。^{170,171}此外，采用更高水平的设计策略也是解决这些材料固有缺陷的有效途径。^{172,173}

在一些特定应用中，经常需要用可持续材料来取代现有的不可持续材料。然而，可持续材料在替代传统材料时面临挑战。首先，可持续材料往往成本更高，这要求建立一个弹性的供应链来降低成本。其次，对于某些应用，替代材料还必须获得监管部门的批准，这意味着需要进行额外的测试和投入更多资源。



参考文献

- (1) *Sustainability*. <https://www.un.org/en/academic-impact/sustainability#:~:text=In%201987%2C%20the%20United%20Nations,to%20meet%20their%20own%20needs.%E2%80%9D> (accessed 2023 6th November).
- (2) *Sustainability Definitions*. <https://www.e-education.psu.edu/eme807/node/575> (accessed 2023 6th November).
- (3) Rizan, C.; Mortimer, F.; Stancliffe, R.; Bhutta, M. F. Plastics in healthcare: time for a re-evaluation. *Journal of the Royal Society of Medicine* **2020**, *113* (2), 49-53. DOI: 10.1177/0141076819890554.
- (4) Ramos, T.; Christensen, T. B.; Oturai, N.; Syberg, K. Reducing plastic in the operating theatre: Towards a more circular economy for medical products and packaging. *Journal of Cleaner Production* **2023**, *383*, 135379. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.135379>.
- (5) Shen, R.; Guo, Y.; Wang, S.; Tuerxun, A.; He, J.; Bian, Y. Biodegradable Electrospun Nanofiber Membranes as Promising Candidates for the Development of Face Masks. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2023**, *20* (2), 1306.
- (6) Sharma, P.; Mittal, M.; Yadav, A.; Aggarwal, N. K. Bacterial cellulose: Nano-biomaterial for biodegradable face masks – A greener approach towards environment. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management* **2023**, *19*, 100759. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2022.100759>.
- (7) Amara, C.; El Mahdi, A.; Medimagh, R.; Khwaldia, K. Nanocellulose-based composites for packaging applications. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2021**, *31*, 100512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100512>.
- (8) Pillai, R. R.; Thomas, V. Plasma Surface Engineering of Natural and Sustainable Polymeric Derivatives and Their Potential Applications. *Polymers* **2023**, *15* (2), 400.
- (9) Ramezani Dana, H.; Ebrahimi, F. Synthesis, properties, and applications of polylactic acid-based polymers. *Polymer Engineering & Science* **2023**, *63* (1), 22-43. DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.26193>.
- (10) Joseph, J.; Nair, S. V.; Menon, D. Integrating Substrateless Electrospinning with Textile Technology for Creating Biodegradable Three-Dimensional Structures. *Nano Letters* **2015**, *15* (8), 5420-5426. DOI: 10.1021/acs.nanolett.5b01815.
- (11) Mundsinger, K.; Müller, A.; Beyer, R.; Hermanutz, F.; Buchmeiser, M. R. Multifilament cellulose/chitin blend yarn spun from ionic liquids. *Carbohydrate Polymers* **2015**, *131*, 34-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.05.065>.
- (12) Aziz, T.; Ullah, A.; Ali, A.; Shabeer, M.; Shah, M. N.; Haq, F.; Iqbal, M.; Ullah, R.; Khan, F. U. Manufactures of bio-degradable and bio-based polymers for bio-materials in the pharmaceutical field. *Journal of Applied Polymer Science* **2022**, *139* (29), e52624. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.52624>.
- (13) Norizan, M. N.; Shazleen, S. S.; Alias, A. H.; Sabaruddin, F. A.; Asyraf, M. R. M.; Zainudin, E. S.; Abdullah, N.; Samsudin, M. S.; Kamarudin, S. H.; Norrrahim, M. N. F. Nanocellulose-Based Nanocomposites for Sustainable Applications: A Review. *Nanomaterials* **2022**, *12* (19), 3483.
- (14) Biswal, T.; BadJena, S. K.; Pradhan, D. Sustainable biomaterials and their applications: A short review. *Materials Today: Proceedings* **2020**, *30*, 274-282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.01.437>.
- (15) Patrício Silva, A. L.; Prata, J. C.; Walker, T. R.; Duarte, A. C.; Ouyang, W.; Barcelò, D.; Rocha-Santos, T. Increased plastic pollution due to COVID-19 pandemic: Challenges and recommendations. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *405*, 126683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126683>.
- (16) Patrício Silva, A. L.; Prata, J. C.; Duarte, A. C.; Barcelò, D.; Rocha-Santos, T. An urgent call to think globally and act locally on landfill disposable plastics under and after covid-19 pandemic: Pollution prevention and technological (Bio) remediation solutions. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *426*, 131201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131201>.
- (17) Rai, P. K.; Sonne, C.; Song, H.; Kim, K.-H. Plastic wastes in the time of COVID-19: Their environmental



- hazards and implications for sustainable energy resilience and circular bio-economies. *Science of The Total Environment* **2023**, *858*, 159880. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159880>.
- (18) Pereira de Albuquerque, F.; Dhadwal, M.; Dastyar, W.; Mirsoleimani Azizi, S. M.; Karidio, I.; Zaman, H.; Dhar, B. R. Fate of disposable face masks in high-solids anaerobic digestion: Experimental observations and review of potential environmental implications. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering* **2021**, *3*, 100082. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2021.100082>.
- (19) Venkataraman, D.; Shabani, E.; Park, J. H. Advancement of Nonwoven Fabrics in Personal Protective Equipment. *Materials* **2023**, *16* (11), 3964.
- (20) Selvaraj, S.; Prasad, S.; Fuloria, S.; Subramaniyan, V.; Sekar, M.; Ahmed, A. M.; Bouallegue, B.; Hari Kumar, D.; Sharma, V. K.; Maziz, M. N. H.; et al. COVID-19 Biomedical Plastics Wastes—Challenges and Strategies for Curbing the Environmental Disaster. *Sustainability* **2022**, *14* (11), 6466.
- (21) Ibrahim, N. I.; Shahar, F. S.; Sultan, M. T. H.; Shah, A. U. M.; Safri, S. N. A.; Mat Yazik, M. H. Overview of Bioplastic Introduction and Its Applications in Product Packaging. *Coatings* **2021**, *11* (11), 1423.
- (22) Liu, C.; Luan, P.; Li, Q.; Cheng, Z.; Xiang, P.; Liu, D.; Hou, Y.; Yang, Y.; Zhu, H. Biopolymers Derived from Trees as Sustainable Multifunctional Materials: A Review. *Advanced Materials* **2021**, *33* (28), 2001654. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202001654>.
- (23) Elamri, A.; Zdiri, K.; Hamdaoui, M.; Harzallah, O. Chitosan: A biopolymer for textile processes and products. *Textile Research Journal* **2022**, *93*, 004051752211273. DOI: 10.1177/00405175221127315.
- (24) Nofar, M.; Sacligil, D.; Carreau, P. J.; Kamal, M. R.; Heuzey, M.-C. Poly (lactic acid) blends: Processing, properties and applications. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, *125*, 307-360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.12.002>.
- (25) Tripathi, N.; Misra, M.; Mohanty, A. K. Durable Polylactic Acid (PLA)-Based Sustainable Engineered Blends and Biocomposites: Recent Developments, Challenges, and Opportunities. *ACS Engineering Au* **2021**, *1* (1), 7-38. DOI: 10.1021/acsengineeringau.1c00011.
- (26) Wang, J.; Liu, S.; Yan, X.; Jiang, Z.; Zhou, Z.; Liu, J.; Han, G.; Ben, H.; Jiang, W. Biodegradable and Reusable Cellulose-Based Nanofiber Membrane Preparation for Mask Filter by Electrospinning. *Membranes* **2022**, *12* (1), 23.
- (27) Muthulakshmi, L.; Varada Rajalu, A.; Kaliaraj, G. S.; Siengchin, S.; Parameswaranpillai, J.; Saraswathi, R. Preparation of cellulose/copper nanoparticles bionanocomposite films using a bioflocculant polymer as reducing agent for antibacterial and anticorrosion applications. *Composites Part B: Engineering* **2019**, *175*, 107177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2019.107177>.
- (28) Singh, S. S.; Zaitoon, A.; Arvaj, L.; Balamurugan, S.; Manickavasagan, A.; Lim, L.-T. Biobased Antiviral Nonwoven Mask Filter with High Filtration Performance. *ACS Applied Engineering Materials* **2023**, *1* (1), 646-659. DOI: 10.1021/acsaenm.2c00161.
- (29) Madhavan, A.; Reshmy, R.; Arun, K. B.; Philip, E.; Sindhu, R.; Nair, B. G.; Awasthi, M. K.; Pandey, A.; Binod, P. Murraya koenigii extract blended nanocellulose-polyethylene glycol thin films for the sustainable synthesis of antibacterial food packaging. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **2023**, *32*, 101021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101021>.
- (30) Deng, C.; Seidi, F.; Yong, Q.; Jin, X.; Li, C.; Zhang, X.; Han, J.; Liu, Y.; Huang, Y.; Wang, Y.; et al. Antiviral/antibacterial biodegradable cellulose nonwovens as environmentally friendly and bioprotective materials with potential to minimize microplastic pollution. *Journal of Hazardous Materials* **2022**, *424*, 127391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127391>.
- (31) Aziz, T.; Farid, A.; Haq, F.; Kiran, M.; Ullah, A.; Zhang, K.; Li, C.; Ghazanfar, S.; Sun, H.; Ullah, R.; et al. A Review on the Modification of Cellulose and Its Applications. *Polymers* **2022**, *14* (15), 3206.
- (32) Aziz, T.; Ullah, A.; Fan, H.; Ullah, R.; Haq, F.; Khan, F. U.; Iqbal, M.; Wei, J. Cellulose Nanocrystals Applications in Health, Medicine and Catalysis. *Journal of Polymers and the Environment* **2021**, *29* (7),

2062-2071. DOI: 10.1007/s10924-021-02045-1.

- (33) Greca, L. G.; Lehtonen, J.; Tardy, B. L.; Guo, J.; Rojas, O. J. Biofabrication of multifunctional nanocellulosic 3D structures: a facile and customizable route. *Materials Horizons* **2018**, *5* (3), 408-415, 10.1039/C7MH01139C. DOI: 10.1039/C7MH01139C.
- (34) Li, T.; Chen, C.; Brozena, A. H.; Zhu, J. Y.; Xu, L.; Driemeier, C.; Dai, J.; Rojas, O. J.; Isogai, A.; Wågberg, L.; et al. Developing fibrillated cellulose as a sustainable technological material. *Nature* **2021**, *590* (7844), 47-56. DOI: 10.1038/s41586-020-03167-7.
- (35) Thambiraj, S.; Ravi Shankaran, D. Preparation and physicochemical characterization of cellulose nanocrystals from industrial waste cotton. *Applied Surface Science* **2017**, *412*, 405-416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.03.272>.
- (36) Lei, W.; Zhou, X.; Fang, C.; Song, Y.; Li, Y. Eco-friendly waterborne polyurethane reinforced with cellulose nanocrystal from office waste paper by two different methods. *Carbohydrate Polymers* **2019**, *209*, 299-309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.013>.
- (37) Shojaeiarani, J.; Bajwa, D. S.; Chanda, S. Cellulose nanocrystal based composites: A review. *Composites Part C: Open Access* **2021**, *5*, 100164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcomc.2021.100164>.
- (38) Wang, J.; Gardner, D. J.; Stark, N. M.; Bousfield, D. W.; Tajvidi, M.; Cai, Z. Moisture and Oxygen Barrier Properties of Cellulose Nanomaterial-Based Films. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2018**, *6* (1), 49-70. DOI: 10.1021/acssuschemeng.7b03523.
- (39) Fortunati, E.; Peltzer, M.; Armentano, I.; Jiménez, A.; Kenny, J. M. Combined effects of cellulose nanocrystals and silver nanoparticles on the barrier and migration properties of PLA nanobiocomposites. *Journal of Food Engineering* **2013**, *118* (1), 117-124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.03.025>.
- (40) Ghasemlou, M.; Daver, F.; Ivanova, E. P.; Habibi, Y.; Adhikari, B. Surface modifications of nanocellulose: From synthesis to high-performance nanocomposites. *Progress in Polymer Science* **2021**, *119*, 101418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101418>.
- (41) Farooq, M.; Zou, T.; Riviere, G.; Sipponen, M. H.; Österberg, M. Strong, Ductile, and Waterproof Cellulose Nanofibril Composite Films with Colloidal Lignin Particles. *Biomacromolecules* **2019**, *20* (2), 693-704. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b01364.
- (42) Li, K.; Jin, S.; Han, Y.; Li, J.; Chen, H. Improvement in Functional Properties of Soy Protein Isolate-Based Film by Cellulose Nanocrystal–Graphene Artificial Nacre Nanocomposite. *Polymers* **2017**, *9* (8), 321.
- (43) Mlalila, N.; Hilonga, A.; Swai, H.; Devlieghere, F.; Ragaert, P. Antimicrobial packaging based on starch, poly(3-hydroxybutyrate) and poly(lactic-co-glycolide) materials and application challenges. *Trends in Food Science & Technology* **2018**, *74*, 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.01.015>.
- (44) Dang, B.-T.; Bui, X.-T.; Tran, D. P. H.; Hao Ngo, H.; Nghiem, L. D.; Hoang, T.-K.-D.; Nguyen, P.-T.; Nguyen, H. H.; Vo, T.-K.-Q.; Lin, C.; et al. Current application of algae derivatives for bioplastic production: A review. *Bioresource Technology* **2022**, *347*, 126698. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2022.126698>.
- (45) Marvizadeh, M. M.; Oladzadabbasabadi, N.; Mohammadi Nafchi, A.; Jokar, M. Preparation and characterization of bionanocomposite film based on tapioca starch/bovine gelatin/nanorod zinc oxide. *International Journal of Biological Macromolecules* **2017**, *99*, 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.02.067>.
- (46) Hashim, A.; Habeeb, M.; Hadi, A. Synthesis of Novel Polyvinyl Alcohol–Starch–Copper Oxide Nanocomposites for Humidity Sensors Applications with Different Temperatures. *Sensor Letters* **2017**, *15*, 1-4. DOI: 10.1166/sl.2017.3876.
- (47) Chen, Y.; Liu, H.; Yu, L.; Duan, Q.; Ji, Z.; Chen, L. Superhydrophobic Modification on Starch Film Using PDMS and Ball-Milled MMT Coating. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2020**, *8* (28), 10423-10430. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c02077.



- (48) Yuan, T.; Zeng, J.; Wang, B.; Cheng, Z.; Gao, W.; Xu, J.; Chen, K. Silver nanoparticles immobilized on cellulose nanofibrils for starch-based nanocomposites with high antibacterial, biocompatible, and mechanical properties. *Cellulose* **2021**, *28* (2), 855-869. DOI: [10.1007/s10570-020-03567-y](https://doi.org/10.1007/s10570-020-03567-y).
- (49) Ojogbo, E.; Ward, V.; Mekonnen, T. H. Functionalized starch microparticles for contact-active antimicrobial polymer surfaces. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *229*, 115422. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115422>.
- (50) Bakshi, P. S.; Selvakumar, D.; Kadirvelu, K.; Kumar, N. S. Chitosan as an environment friendly biomaterial – a review on recent modifications and applications. *International Journal of Biological Macromolecules* **2020**, *150*, 1072-1083. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.113>.
- (51) Santos, V. P.; Marques, N. S. S.; Maia, P. C. S. V.; Lima, M. A. B. d.; Franco, L. d. O.; Campos-Takaki, G. M. d. Seafood Waste as Attractive Source of Chitin and Chitosan Production and Their Applications. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (12), 4290.
- (52) Wu, Y.; Yan, C.; Wang, Y.; Gao, C.; Liu, Y. Biomimetic structure of chitosan reinforced epoxy natural rubber with self-healed, recyclable and antimicrobial ability. *International Journal of Biological Macromolecules* **2021**, *184*, 9-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.037>.
- (53) Ahmed, J.; Varshney, S. K. Polylactides—Chemistry, Properties and Green Packaging Technology: A Review. *International Journal of Food Properties* **2011**, *14* (1), 37-58. DOI: [10.1080/10942910903125284](https://doi.org/10.1080/10942910903125284).
- (54) Kang, H.; Li, Y.; Gong, M.; Guo, Y.; Guo, Z.; Fang, Q.; Li, X. An environmentally sustainable plasticizer toughened polylactide. *RSC Advances* **2018**, *8* (21), 11643-11651, 10.1039/C7RA13448G. DOI: [10.1039/C7RA13448G](https://doi.org/10.1039/C7RA13448G).
- (55) Yu, F.; Huang, H.-X. Simultaneously toughening and reinforcing poly(lactic acid)/thermoplastic polyurethane blend via enhancing interfacial adhesion by hydrophobic silica nanoparticles. *Polymer Testing* **2015**, *45*, 107-113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2015.06.001>.
- (56) Yang, Z.; Sun, C.; Wang, L.; Chen, H.; He, J.; Chen, Y. Novel Poly(l-lactide)/graphene oxide films with improved mechanical flexibility and antibacterial activity. *Journal of Colloid and Interface Science* **2017**, *507*, 344-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.08.013>.
- (57) Chai, J.; Wang, G.; Li, B.; Wan, G.; Zhang, L.; Zhao, G. Strong and ductile poly (lactic acid) achieved by carbon dioxide treatment at room temperature. *Journal of CO₂ Utilization* **2019**, *33*, 292-302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2019.06.006>.
- (58) Im, S. H.; Jung, Y.; Kim, S. H. In Situ Homologous Polymerization of l-Lactide Having a Stereocomplex Crystal. *Macromolecules* **2018**, *51* (16), 6303-6311. DOI: [10.1021/acs.macromol.8b01471](https://doi.org/10.1021/acs.macromol.8b01471).
- (59) Scaffaro, R.; Lopresti, F.; Marino, A.; Nostro, A. Antimicrobial additives for poly(lactic acid) materials and their applications: current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2018**, *102* (18), 7739-7756. DOI: [10.1007/s00253-018-9220-1](https://doi.org/10.1007/s00253-018-9220-1).
- (60) Gupta, A.; Kim, B. S. Shape Memory Polyurethane Biocomposites Based on Toughened Polycaprolactone Promoted by Nano-Chitosan. *Nanomaterials* **2019**, *9* (2), 225.
- (61) Chen, J.-Y.; Hwang, J. V.; Ao-leong, W.-S.; Lin, Y.-C.; Hsieh, Y.-K.; Cheng, Y.-L.; Wang, J. Study of Physical and Degradation Properties of 3D-Printed Biodegradable, Photocurable Copolymers, PGSA-co-PEGDA and PGSA-co-PCLDA. *Polymers* **2018**, *10* (11), 1263.
- (62) Trache, D.; Thakur, V. K.; Boukherroub, R. Cellulose Nanocrystals/Graphene Hybrids—A Promising New Class of Materials for Advanced Applications. *Nanomaterials* **2020**, *10* (8), 1523.
- (63) Hasheminejad, K.; Montazeri, A. Enhanced interfacial characteristics in PLA/graphene composites through numerically-designed interface treatment. *Applied Surface Science* **2020**, *502*, 144150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.144150>.
- (64) Mishra, T.; Mandal, P.; Rout, A. K.; Sahoo, D. A state-of-the-art review on potential applications of natural fiber-reinforced polymer composite filled with inorganic nanoparticle. *Composites Part C: Open Access* **2022**, *9*, 100298. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcomc.2022.100298>.

- (65) Vrsaljko, D.; Macut, D.; Kovačević, V. Potential role of nanofillers as compatibilizers in immiscible PLA/LDPE Blends. *Journal of Applied Polymer Science* **2015**, *132* (6). DOI: <https://doi.org/10.1002/app.41414>.
- (66) Manna, J.; Begum, G.; Kumar, K. P.; Misra, S.; Rana, R. K. Enabling Antibacterial Coating via Bioinspired Mineralization of Nanostructured ZnO on Fabrics under Mild Conditions. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2013**, *5* (10), 4457-4463. DOI: 10.1021/am400933n.
- (67) Nonato, R. C.; Mei, L. H. I.; Bonse, B. C.; Chinaglia, E. F.; Morales, A. R. Nanocomposites of PLA containing ZnO nanofibers made by solvent cast 3D printing: Production and characterization. *European Polymer Journal* **2019**, *114*, 271-278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.02.026>.
- (68) Arshad, H.; Sami, M. A.; Sadaf, S.; Hassan, U. Salvadora persica mediated synthesis of silver nanoparticles and their antimicrobial efficacy. *Scientific Reports* **2021**, *11* (1), 5996. DOI: 10.1038/s41598-021-85584-w.
- (69) Wu, H.; Wu, H.; Liu, Y.; Hu, J.; Zhang, N.; Wu, X.; Sun, Z.; Wei, G.; Chen, Y.; Duan, Y.; et al. Enhancing the mechanical properties of biodegradable PLLA/PBAT blends for 3D filament via one-pot synthesized CNCs-PVAc powder. *Composites Science and Technology* **2023**, *239*, 110064. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2023.110064>.
- (70) Zhou, S.-Y.; Huang, H.-D.; Ji, X.; Yan, D.-X.; Zhong, G.-J.; Hsiao, B. S.; Li, Z.-M. Super-Robust Polylactide Barrier Films by Building Densely Oriented Lamellae Incorporated with Ductile in Situ Nanofibrils of Poly(butylene adipate-co-terephthalate). *ACS Applied Materials & Interfaces* **2016**, *8* (12), 8096-8109. DOI: 10.1021/acsami.6b00451.
- (71) Moustafa, H.; Guizani, C.; Dufresne, A. Sustainable biodegradable coffee grounds filler and its effect on the hydrophobicity, mechanical and thermal properties of biodegradable PBAT composites. *Journal of Applied Polymer Science* **2017**, *134* (8). DOI: <https://doi.org/10.1002/app.44498>.
- (72) Chowdhury, H.; Chowdhury, T.; Sait, S. M. Estimating marine plastic pollution from COVID-19 face masks in coastal regions. *Marine Pollution Bulletin* **2021**, *168*, 112419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2021.112419>.
- (73) Soo, X. Y. D.; Wang, S.; Yeo, C. C. J.; Li, J.; Ni, X. P.; Jiang, L.; Xue, K.; Li, Z.; Fei, X.; Zhu, Q.; et al. Polylactic acid face masks: Are these the sustainable solutions in times of COVID-19 pandemic? *Science of The Total Environment* **2022**, *807*, 151084. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151084>.
- (74) He, H.; Gao, M.; Illés, B.; Molnar, K. 3D Printed and Electrospun, Transparent, Hierarchical Polylactic Acid Mask Nanoporous Filter. *IJB* *6* (4). DOI: 10.18063/ijb.v6i4.278.
- (75) Choi, S.; Jeon, H.; Jang, M.; Kim, H.; Shin, G.; Koo, J. M.; Lee, M.; Sung, H. K.; Eom, Y.; Yang, H.-S.; et al. Biodegradable, Efficient, and Breathable Multi-Use Face Mask Filter. *Advanced Science* **2021**, *8* (6), 2003155. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202003155>.
- (76) Jiang, R.; Yan, T.; Wang, Y.-Q.; Pan, Z.-J. The preparation of PA6/CS-NPs nanofiber filaments with excellent antibacterial activity via a one-step multineedle electrospinning method with liquid bath circling system. *Journal of Applied Polymer Science* **2020**, *137* (36), 49053. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.49053>.
- (77) Liu, H.; Gough, C. R.; Deng, Q.; Gu, Z.; Wang, F.; Hu, X. Recent Advances in Electrospun Sustainable Composites for Biomedical, Environmental, Energy, and Packaging Applications. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (11), 4019.
- (78) Angel, N.; Li, S.; Yan, F.; Kong, L. Recent advances in electrospinning of nanofibers from bio-based carbohydrate polymers and their applications. *Trends in Food Science & Technology* **2022**, *120*, 308-324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.01.003>.
- (79) Patil, N. A.; Gore, P. M.; Jaya Prakash, N.; Govindaraj, P.; Yadav, R.; Verma, V.; Shanmugarajan, D.; Patil, S.; Kore, A.; Kandasubramanian, B. Needleless electrospun phytochemicals encapsulated nanofibre based 3-ply biodegradable mask for combating COVID-19 pandemic. *Chemical Engineering Journal* **2021**, *416*, 129152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129152>.



- (80) Luo, T.; Wang, C.; Ji, X.; Yang, G.; Chen, J.; Yoo, C. G.; Janaswamy, S.; Lyu, G. Innovative production of lignin nanoparticles using deep eutectic solvents for multifunctional nanocomposites. *International Journal of Biological Macromolecules* **2021**, *183*, 781-789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.005>.
- (81) Ongaro, A. E.; Keraite, I.; Liga, A.; Conoscenti, G.; Coles, S.; Schulze, H.; Bachmann, T. T.; Parvez, K.; Casiraghi, C.; Howarth, N.; et al. Laser Ablation of Poly(lactic acid) Sheets for the Rapid Prototyping of Sustainable, Single-Use, Disposable Medical Microcomponents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2018**, *6*(4), 4899-4908. DOI: 10.1021/acssuschemeng.7b04348.
- (82) Ongaro, A. E.; Ndlovu, Z.; Sollier, E.; Otieno, C.; Ondoa, P.; Street, A.; Kersaudy-Kerhoas, M. Engineering a sustainable future for point-of-care diagnostics and single-use microfluidic devices. *Lab on a Chip* **2022**, *22*(17), 3122-3137, 10.1039/D2LC00380E. DOI: 10.1039/D2LC00380E.
- (83) Lee, K. X.; Shameli, K.; Yew, Y. P.; Teow, S.-Y.; Jahangirian, H.; Rafiee-Moghaddam, R.; Webster, T. J. Recent Developments in the Facile Bio-Synthesis of Gold Nanoparticles (AuNPs) and Their Biomedical Applications. *International Journal of Nanomedicine* **2020**, *15*(null), 275-300. DOI: 10.2147/IJN.S233789.
- (84) Puja, P.; Kumar, P. A perspective on biogenic synthesis of platinum nanoparticles and their biomedical applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2019**, *211*, 94-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.11.047>.
- (85) Vennila, S.; Jesurani, S. Eco-friendly green synthesis and characterization of stable ZnO Nanoparticle using small Gooseberry fruits extracts. *International Journal of ChemTech Research* **2017**, *Vol.10*, 271-275.
- (86) Buazar, F.; Bavi, M.; Kroushawi, F.; Halvani, M.; Khaledi-Nasab, A.; Hossieni, S. A. Potato extract as reducing agent and stabiliser in a facile green one-step synthesis of ZnO nanoparticles. *Journal of Experimental Nanoscience* **2016**, *11*(3), 175-184. DOI: 10.1080/17458080.2015.1039610.
- (87) Verma, R.; Mantri, B.; Kumar Srivastava, A. Shape Control Synthesis, Characterizations, Mechanisms And Optical Properties Of Large Scaled Metal oxide Nanostructures Of ZnO And TiO₂. *Advanced Materials Letters* **2015**, *6*(4), 324-333. DOI: 10.5185/amlett.2015.5661.
- (88) Iravani, S. MXenes and MXene-based (nano)structures: A perspective on greener synthesis and biomedical prospects. *Ceramics International* **2022**, *48*(17), 24144-24156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.05.137>.
- (89) Todea, A.; Aparaschivei, D.; Badea, V.; Boeriu, C. G.; Peter, F. Biocatalytic Route for the Synthesis of Oligoesters of Hydroxy-Fatty acids and ϵ -Caprolactone. *Biotechnology Journal* **2018**, *13*(6), 1700629. DOI: <https://doi.org/10.1002/biot.201700629>.
- (90) Baumgartner, M.; Hartmann, F.; Drack, M.; Preninger, D.; Wirthl, D.; Gerstmayr, R.; Lehner, L.; Mao, G.; Pruckner, R.; Demchyshyn, S.; et al. Resilient yet entirely degradable gelatin-based biogels for soft robots and electronics. *Nature Materials* **2020**, *19*(10), 1102-1109. DOI: 10.1038/s41563-020-0699-3.
- (91) Zhang, T.; Wen, Z.; Lei, H.; Gao, Z.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Liu, J.; Xie, Y.; Sun, X. Surface-microengineering for high-performance triboelectric tactile sensor via dynamically assembled ferrofluid template. *Nano Energy* **2021**, *87*, 106215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2021.106215>.
- (92) Li, X.; Zhu, P.; Zhang, S.; Wang, X.; Luo, X.; Leng, Z.; Zhou, H.; Pan, Z.; Mao, Y. A Self-Supporting, Conductor-Exposing, Stretchable, Ultrathin, and Recyclable Kirigami-Structured Liquid Metal Paper for Multifunctional E-Skin. *ACS Nano* **2022**, *16*(4), 5909-5919. DOI: 10.1021/acsnano.1c11096.
- (93) Xiang, S.; Liu, D.; Jiang, C.; Zhou, W.; Ling, D.; Zheng, W.; Sun, X.; Li, X.; Mao, Y.; Shan, C. Liquid-Metal-Based Dynamic Thermoregulating and Self-Powered Electronic Skin. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31*(26), 2100940. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202100940>.
- (94) Han, G.; Ghosh, P.; Rotello, V. M. Functionalized gold nanoparticles for drug delivery. *Nanomedicine* **2007**, *2*(1), 113-123. DOI: 10.2217/17435889.2.1.113.
- (95) Li, Y.; Schluesener, H. J.; Xu, S. Gold nanoparticle-based biosensors. *Gold Bulletin* **2010**, *43*(1), 29-41. DOI: 10.1007/BF03214964.

- (96) Thompson, D. T. Using gold nanoparticles for catalysis. *Nano Today* **2007**, 2 (4), 40-43. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1748-0132\(07\)70116-0](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70116-0).
- (97) Hammami, I.; Alabdallah, N. M.; jomaa, A. A.; kamoun, M. Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications. *Journal of King Saud University - Science* **2021**, 33 (7), 101560. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101560>.
- (98) Subbulakshmi, A.; Durgadevi, S.; Anitha, S.; Govarthanan, M.; Biruntha, M.; Rameshthangam, P.; Kumar, P. Biogenic gold nanoparticles from *Gelidiella acerosa*: bactericidal and photocatalytic degradation of two commercial dyes. *Applied Nanoscience* **2023**, 13 (6), 4033-4042. DOI: 10.1007/s13204-022-02693-2.
- (99) *Medline Compostable Patient Belongings Bags*. <https://www.medline.com/product/Medline-Compostable-Patient-Belongings-Bags/Patient-Belonging-Bags/Z05-PF135883> (accessed 2023 1st December).
- (100) *Sustainability: Packaging without plastic*. <https://www.koerber-pharma.com/en/solutions/packaging-materials/sustainable-packaging> (accessed 2023 1st December).
- (101) *Medical Paper And Tissue Products With Hundreds Of Applications*. <https://www.bioriginssp.com/medical.html> (accessed 2023 1st December).
- (102) *Safe and sustainable packaging for medical devices*. <https://www.billerud.com/served-industries/medical-hygiene/medical-devices> (accessed 2023 1st December).
- (103) *World's First Use of Environmentally Friendly Biomass-based Plastic for Blister Packages, the Primary Packaging for Drugs*. <https://www.astellas.com/en/news/17266> (accessed 2023 1st December).
- (104) *Rilsan® Polyamide 11 (PA11)*. <https://hpp.arkema.com/en/product-families/rilsan-polyamide-11-resins/> (accessed 2023 1st December).
- (105) *THE WORLD'S 1ST, 100% PLANT-BASED, BIODEGRADABLE, KN95/FFP2 CERTIFIED FACE MASK*. <https://www.g95.com/pages/oceanshield> (accessed 2023 1st December).
- (106) *Techtile Nitrile Gloves Biodegradable Green*. <https://www.platinumhealthsupply.com.au/products/techtile-nitrile-gloves-biodegradable-green> (accessed 2023 1st December).
- (107) *AmSky™ Blister System*. <https://www.amcor.com/product-listing/amsky-blister> (accessed 2023 1st December).
- (108) *Sustainable packaging for pharmaceuticals and nutraceuticals*. https://groundedpackaging.co/industry_applications/pharmaceutical (accessed 2023 1st December).
- (109) *FLEXBUMIN container*. <https://www.flexbumin.com/benefits-of-the-FLEXBUMIN-container.html> (accessed 2023 1st December).
- (110) *Reducing waste to protect the environment*. <https://www.medtronic.com/us-en/our-impact/reducing-waste.html> (accessed 2023 1st December).
- (111) Jin, K.; Tang, Y.; Zhu, X.; Zhou, Y. Polylactic acid based biocomposite films reinforced with silanized nanocrystalline cellulose. *International Journal of Biological Macromolecules* **2020**, 162, 1109-1117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.201>.
- (112) Shojaeiarani, J.; Bajwa, D.; Holt, G. Sonication amplitude and processing time influence the cellulose nanocrystals morphology and dispersion. *Nanocomposites* **2020**, 6 (1), 41-46. DOI: 10.1080/20550324.2019.1710974.
- (113) Valerini, D.; Tamaro, L.; Villani, F.; Rizzo, A.; Caputo, I.; Paolella, G.; Vigliotta, G. Antibacterial Al-doped ZnO coatings on PLA films. *Journal of Materials Science* **2020**, 55 (11), 4830-4847. DOI: 10.1007/s10853-019-04311-z.
- (114) Pyo, S.-H.; Park, J. H.; Srebny, V.; Hatti-Kaul, R. A sustainable synthetic route for biobased 6-hydroxyhexanoic acid, adipic acid and ϵ -caprolactone by integrating bio- and chemical catalysis. *Green Chemistry* **2020**, 22 (14), 4450-4455, 10.1039/D0GC01454K. DOI: 10.1039/D0GC01454K.
- (115) Hanani, Z.; Izzanar, I.; Amjoud, M. b.; Mezzane, D.; Lahcini, M.; Ur i, H.; Prah, U.; Saadoun, I.; Marssi, M. E.; Luk'yanchuk, I. A.; et al. Lead-free nanocomposite piezoelectric nanogenerator film for



biomechanical energy harvesting. *Nano Energy* **2021**, *81*, 105661. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2020.105661>.

- (116) Gujjala, L. K. S.; Won, W. System-level integrative analyses for production of lignin hydrogels. *Green Chemistry* **2022**, *24* (24), 9579-9594, 10.1039/D2GC03281C. DOI: 10.1039/D2GC03281C.
- (117) Liu, C.; Zhang, R.; Wang, Y.; Qu, J.; Huang, J.; Mo, M.; Qing, N.; Tang, L. Tough, anti-drying and thermoplastic hydrogels consisting of biofriendly resources for a wide linear range and fast response strain sensor. *Journal of Materials Chemistry A* **2023**, *11* (4), 2002-2013, 10.1039/D2TA06822B. DOI: 10.1039/D2TA06822B.
- (118) Microporous polylactic acid membrane. CN107629424A, 2018.
- (119) Composite sheet comprising biodegradable or compostable materials and uses thereof. US20200189230A1, 2020.
- (120) Fully degradable medical packaging bag and preparation method thereof. CN112521663A, 2021.
- (121) Biodegradable disposable gloves. AU2021106722A4, 2021.
- (122) Preparation of thermoplastic biodegradable glove material with excellent tensile recovery performance and mechanical properties. CN113512185A, 2021.
- (123) Preparation method of polylactic acid-based self-plasticized fully biodegradable gloves. CN114349940A, 2022.
- (124) Absorbent article package material with natural fibers. WO2022026784A1, 2022.
- (125) Hazardous substance adsorption member comprising biodegradable polymer to which natural product-derived composition is applied. KR2436259B1, 2022.
- (126) Water-insoluble, high melting point saccharide fatty acid esters (SFAE). WO2023089562A1, 2023.
- (127) Chitosan-starch composite film, preparation method and application thereof. ZA2022011225A, 2023.
- (128) Biodegradable surgical gown and preparation thereof. CN115594962A, 2023.
- (129) Biodegradable polylactic acid antibacterial melt-blown cloth for mask. CN115704183A, 2023.
- (130) *Ahlstrom-Munksjö's new face mask fabrics are advancing product functionality and sustainability.* <https://www.ahlstrom.com/Media/articles/ahlstrom-munkjos-new-face-mask-fabrics-are-advancing-product-functionality-and-sustainability/> (accessed 2023 1st December).
- (131) *TenderGuard™.* <https://www.ahlstrom.com/products/medical-life-sciences-and-laboratory/medical-barrier-fabrics/TenderGuard/> (accessed 2023 1st December).
- (132) *Pollution preventing biodegradable nanofiber filtrating media: An alternative for Personal Protective Equipment (PPE) amidst the COVID 19 Pandemic.* <https://www.inovenso.com/pollution-preventing-biodegradable-nanofiber-filtrating-media-an-alternative-for-personal-protective-equipment-ppe-amidst-the-covid-19-pandemic/> (accessed 2023 1st December).
- (133) *Biodegradable Products.* <https://www.medicalkingfa.com/products/c-14.html> (accessed 2023 1st December).
- (134) *Cabinet's Starter Sets And Packaging: Explained.* <https://cabinethealth.com/blogs/journal/cabinets-starter-sets-and-packaging-explained> (accessed 2023 1st December).
- (135) *Helping protect lives for over 50 years.* <https://www.billerud.com/products/packaging-materials/kraft-paper-medical> (accessed 2023 1st December).
- (136) *COMPAMED 2023: COVERIS TO LAUNCH RECYCLE-FRIENDLY, FLEXIBLE AND SUSTAINABLE MONOMATERIAL SOLUTIONS FOR MEDICAL PACKAGING.* <https://www.coveris.com/media/newsroom/compamed-2023-coveris-to-launch-recycle-friendly-flexible-and-sustainable-monomaterial-solutions-for-medical-packaging> (accessed 2023 1st December).
- (137) *Green product standards.* https://www.medline.com/wp-content/uploads/2020/11/SSH_Medline-Green-Product-Standards.pdf (accessed 2023 1st December).
- (138) *Endoscope Transport Tray.* <https://www.medline.com/product/Endoscope-Transport-Tray/Trays/Z05-PF127625> (accessed 2023 1st December).
- (139) *Biodegradable hospital biohazard medical waste garbage bag Compostable.* <http://www.>

fullsunbiotech.com/product/biodegradable-hospital-biohazard-medical-waste-garbage-bag-compostable (accessed 2023 1st December).

- (140) *Healthcare Material Solutions*. <https://hpp.arkema.com/en/markets-and-applications/healthcare/healthcare-material-solutions/> (accessed 2023 1st December).
- (141) *Eastar copolyester 6763 Renew-50*. <https://www.eastman.com/en/products/product-detail?product=71119476&pn=eastar+copolyester+6763+renew-50> (accessed 2023 1st December).
- (142) *J&J's Ethicon to Use Eastman's Sustainable Co-Polyester for Medical Device Packaging 49574*. <https://www.plasticstoday.com/medical/j-j-s-ethicon-to-use-eastman-s-sustainable-co-polyester-for-medical-device-packaging-49574> (accessed 2023 1st December).
- (143) *PLA Biodegradable Medical Bed Sheet*. <https://www.surgerydrapes.com/products/medical-bed-sheet/biodegradable-hospital-bed-sheet.html> (accessed 2023 1st December).
- (144) *Biodegradable PLA Medical Bed Covers*. <https://www.surgerydrapes.com/products/medical-bed-sheet/disposable-pla-sheet.html> (accessed 2023 1st December).
- (145) *Biodegradable Hospital Mattress Cover*. <https://www.surgerydrapes.com/products/medical-bed-sheet/biodegradable-hospital-mattress-cover.html> (accessed 2023 1st December).
- (146) *Sustainable Practices Plant Based Materials*. <https://mediclo.com/en-in/pages/sustainability> (accessed 2023 1st December).
- (147) *Bio-based products that lower your plastic use, CO₂e, and chemicals of concern. Healthier for people and the planet*. <https://newgensurgical.com/> (accessed 2023 1st December).
- (148) Chong, W. J.; Shen, S.; Li, Y.; Trinchi, A.; Pejak, D.; Kyratzis, I.; Sola, A.; Wen, C. Additive manufacturing of antibacterial PLA-ZnO nanocomposites: Benefits, limitations and open challenges. *Journal of Materials Science & Technology* **2022**, *111*, 120-151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2021.09.039>.
- (149) Dong, H.; Yang, X.; Shi, J.; Xiao, C.; Zhang, Y. Exploring the Feasibility of Cell-Free Synthesis as a Platform for Polyhydroxyalkanoate (PHA) Production: Opportunities and Challenges. *Polymers* **2023**, *15*(10), 2333.
- (150) Reddy, M. M.; Vivekanandhan, S.; Misra, M.; Bhatia, S. K.; Mohanty, A. K. Biobased plastics and bionanocomposites: Current status and future opportunities. *Progress in Polymer Science* **2013**, *38* (10), 1653-1689. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.05.006>.
- (151) Arias, A.; Feijoo, G.; Moreira, M. T. Technological feasibility and environmental assessment of polylactic acid-nisin-based active packaging. *Sustainable Materials and Technologies* **2022**, *33*, e00460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2022.e00460>.
- (152) Ramanadha reddy, S.; Venkatachalapathi, D. N. A review on characteristic variation in PLA material with a combination of various nano composites. *Materials Today: Proceedings* **2023**. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.04.616>.
- (153) Rasal, R. M.; Janorkar, A. V.; Hirt, D. E. Poly(lactic acid) modifications. *Progress in Polymer Science* **2010**, *35* (3), 338-356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2009.12.003>.
- (154) Guedes, R. M.; Singh, A.; Pinto, V. Viscoelastic modelling of creep and stress relaxation behaviour in PLA-PCL fibres. *Fibers and Polymers* **2017**, *18* (12), 2443-2453. DOI: 10.1007/s12221-017-7479-y.
- (155) Stefaniak, K.; Masek, A. Green Copolymers Based on Poly(Lactic Acid)—Short Review. *Materials* **2021**, *14* (18), 5254.
- (156) Kourmentza, C.; Plácido, J.; Venetsaneas, N.; Burniol-Figols, A.; Varrone, C.; Gavala, H. N.; Reis, M. A. M. Recent Advances and Challenges towards Sustainable Polyhydroxyalkanoate (PHA) Production. *Bioengineering* **2017**, *4* (2), 55.
- (157) Zhang, J.; Liu, D.; Liu, Y.; Chu, H.; Bai, J.; Cheng, J.; Zhao, H.; Fu, S.; Liu, H.; Fu, Y.; et al. Hybrid synthesis of polyhydroxybutyrate bioplastics from carbon dioxide. *Green Chemistry* **2023**, *25* (8), 3247-3255, 10.1039/D3GC00387F. DOI: 10.1039/D3GC00387F.
- (158) Li, F.; Wei, X.; Zhang, L.; Liu, C.; You, C.; Zhu, Z. Installing a Green Engine To Drive an Enzyme Cascade: A Light-Powered In Vitro Biosystem for Poly(3-hydroxybutyrate) Synthesis. *Angewandte Chemie*



International Edition **2022**, 61 (1), e202111054. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202111054>.

- (159) Díez-Pascual, A. M. Effect of Graphene Oxide on the Properties of Poly(3-Hydroxybutyrate-co-3-Hydroxyhexanoate). *Polymers* **2021**, 13(14), 2233.
- (160) Li, Z.; Yang, J.; Loh, X. J. Polyhydroxyalkanoates: opening doors for a sustainable future. *NPG Asia Materials* **2016**, 8 (4), e265-e265. DOI: 10.1038/am.2016.48.
- (161) Zhang, J.; Zhang, X.; Li, M.-C.; Dong, J.; Lee, S.; Cheng, H. N.; Lei, T.; Wu, Q. Cellulose nanocrystal driven microphase separated nanocomposites: Enhanced mechanical performance and nanostructured morphology. *International Journal of Biological Macromolecules* **2019**, 130, 685-694. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.159>.
- (162) Ferreira, L. P.; Moreira, A. N.; Pinto, J. C.; de Souza Jr., F. G. Synthesis of poly(butylene succinate) using metal catalysts. *Polymer Engineering & Science* **2015**, 55 (8), 1889-1896. DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.24029>.
- (163) Gucker, F. E.; Sayer, C.; de Oliveira, D.; Hermes de Araújo, P. H.; Oechsler, B. F. Current Status and Perspectives on the Green Synthesis of Succinic Polyesters for Value-Added Applications. *Macromolecular Reaction Engineering* **2023**, 17 (4), 2200061. DOI: <https://doi.org/10.1002/mren.202200061>.
- (164) Azim, H.; Dekhterman, A.; Jiang, Z.; Gross, R. A. Candida antarctica Lipase B-Catalyzed Synthesis of Poly(butylene succinate): Shorter Chain Building Blocks Also Work. *Biomacromolecules* **2006**, 7(11), 3093-3097. DOI: 10.1021/bm060574h.
- (165) Gkountela, C.; Rigopoulou, M.; Barampouti, E. M.; Vouyiouka, S. Enzymatic prepolymerization combined with bulk post-polymerization towards the production of bio-based polyesters: The case of poly(butylene succinate). *European Polymer Journal* **2021**, 143, 110197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110197>.
- (166) Mosher, C. Z.; Brudnicki, P. A. P.; Gong, Z.; Childs, H. R.; Lee, S. W.; Antrobus, R. M.; Fang, E. C.; Schiros, T. N.; Lu, H. H. Green electrospinning for biomaterials and biofabrication. *Biofabrication* **2021**, 13(3), 035049. DOI: 10.1088/1758-5090/ac0964.
- (167) Castilla-Casadiago, D. A.; Maldonado, M.; Sundaram, P.; Almodovar, J. “Green” electrospinning of a collagen/hydroxyapatite composite nanofibrous scaffold. *MRS Communications* **2016**, 6 (4), 402-407. DOI: 10.1557/mrc.2016.43.
- (168) Maiti, S.; Islam, M. R.; Uddin, M. A.; Afroj, S.; Eichhorn, S. J.; Karim, N. Sustainable Fiber-Reinforced Composites: A Review. *Advanced Sustainable Systems* **2022**, 6(11), 2200258. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsu.202200258>.
- (169) Eslami, H.; Mekonnen, T. H. Flexible and green multilayer paper coating for barrier enhancement of paper packaging. *Sustainable Materials and Technologies* **2023**, 37, e00694. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2023.e00694>.
- (170) Pracella, M.; Mura, C.; Galli, G. Polyhydroxyalkanoate Nanocomposites with Cellulose Nanocrystals as Biodegradable Coating and Packaging Materials. *ACS Applied Nano Materials* **2021**, 4 (1), 260-270. DOI: 10.1021/acsanm.0c02585.
- (171) Zaharescu, T.; Tardei, C.; Râpă, M.; Iordoc, M. Size particle effects on the thermal stability of poly(lactic acid) / hydroxyapatite hybrids for biodegradable package. *Ceramics International* **2020**, 46 (6), 7288-7297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.11.223>.
- (172) Abdul Khalil, H. P. S.; Davoudpour, Y.; Saurabh, C. K.; Hossain, M. S.; Adnan, A. S.; Dungani, R.; Paridah, M. T.; Islam Sarker, M. Z.; Fazita, M. R. N.; Syakir, M. I.; et al. A review on nanocellulosic fibres as new material for sustainable packaging: Process and applications. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2016**, 64, 823-836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.06.072>.
- (173) Ferreira, E. S.; Rezende, C. A.; Cranston, E. D. Fundamentals of cellulose lightweight materials: bio-based assemblies with tailored properties. *Green Chemistry* **2021**, 23 (10), 3542-3568, 10.1039/D1GC00326G. DOI: 10.1039/D1GC00326G.

十、结论

本报告首先概述了八个新兴生物材料领域的最新期刊和专利发表趋势，随后探讨了这些领域中的材料在应用和挑战方面的关键发现，并最终聚焦于当前研究中用于解决这些复杂应用和挑战的主要材料类型。

通过期刊发表趋势的研究，可将八个主题领域大致分为两类：一类是在2013—2023年期间呈现快速指数增长的领域，另一类是在2013—2023年之前就已经开展研究活动且至今一直在稳步增长的领域。前一类包括生物墨水和自愈合材料。在过去的十年里，这两个主题领域的发表频率增加了大约10倍。而后一类（另外六个主题领域）的期刊发表数量自2013年以来增长了2-4倍，表明研究人员对这些主题领域的兴趣仍然很浓厚。

大多数主题领域的专利发表数量均有所增加，但可编程材料、蛋白质材料和脂质材料等例外，这些领域的专利活动相对平缓。这表明在过去5-10年里，学术研究的增长速度超过了商业化进程，暗示着这些领域可能存在阻碍商业化的基本挑战，需要通过科学研究来克服。

在这八个主题领域中，我们分别确定了在发文数量和单篇文章平均引用次数方面最具影响力的15所研究机构。在大多数情况下，各个主题对应不同的领先机构。然而，有几个机构频繁出现在多个主题领域章节中，包括中国科学院、加州大学系统、浙江大学、清华大学、四川大学和南洋理工大学。在各章节中拥有最多专利的商业实体往往截然不同，这反应出这些领域的商业研究和开发的高度专业化。

本报告讨论的所有主题领域中最突出的应用是药物递送、伤口愈合、组织工程和传感器。特别是药物递送，大多数章节都有讨论，它是脂质材料、可编程材料、自愈合材料和蛋白质材料的主要应用领域，同时也是生物墨水的次要应用领域。药物递送作为本报告中突出的应用领域之一，凸显了进行更广泛跨学科合作的必要性，特别是为了提高药物（尤其是抗癌药物）的靶向性，同时最大限度地减少非特异性药物释放引起的副作用。

传感器作为突出的应用领域之一也与跨学科趋势有关。在这种情况下，传感器用于监测和收集人体数据，并利用这些数据进行诊断和治疗。在本报告中，用于传感器应用的各类材料具备高化学特异性、机械弹性或将身体关键部位与电子设备连接的能力（如可编程材料、自愈合材料和生物电子材料章节所述）。

本报告中描述的材料虽有潜力显著改善疾病诊断和治疗，但在许多情况下，这些材料仍需要进行大量的研究和开发工作才能实现广泛的临床应用。许多新兴生物材料领域面临的主要难题是如何开展更广泛的体内试验和临床试验，以确定和解决植入或注射到体内的材料在毒性、免疫反应和长



期生物相容性方面的问题。由于使用了非传统的生物医学应用材料，且材料结构和特性受合成条件影响，这一难题变得更加复杂。就监管制度而言，像 FDA、CFDA 或 EMA 等监管机构传统上不会对单个生物材料进行审批。相反，使用这些材料制造的完整医疗器械或药物的测试将与这些机构协调进行。¹

本报告中多个主题领域识别到的第二个难题是材料需要同时具有高度可控的特定功能、耐久性、弹性、可预测身体各项指标的能力。例如，柔性生物电子界面材料、传感器、植入物，这些材料必须与动态器官（如心脏）一起移动，并递送刺激响应性药物（在具有多重叠潜在刺激的环境中响应特定化学刺激的药物）。

除了应用本身存在的难题，这些材料在更广泛的使用方面也面临难题。例如，对于本报告中讨论的一些材料，经济上可行、高质量、高产量的制造工艺尚未被开发出来。专为需要多种正交特性（例如导电性和自愈合性）而制作复合材料尤其是如此。

如本报告中呈现的数据所示，通过开发一系列新型材料、创造性开发材料在生物医学应用中的新用途，这些潜在的应用和难题正在被解决。多个主题领域章节中提及的材料类型包括：

- 天然衍生的聚合物，如壳聚糖、纤维素、透明质酸、海藻酸盐、胶原蛋白、明胶和丝蛋白。这些材料具有生物相容性好和天然丰度高等优点。同时，已经开发出化学改性途径，可改变这些材料的特性并为其添加新功能（如自愈或刺激响应）。
- 生物相容和可生物降解的合成聚合物，包括聚乙二醇、聚乳酸、聚乙烯醇和聚己内酯。
- 水凝胶，通常使用上述聚合物制成。除了水凝胶与人体组织的相似性之外，本报告还提供了许多将水凝胶用于执行复杂功能的设计示例，包括基于水凝胶的执行器、传感器和药物递送系统。
- 纳米级材料，包括石墨烯、碳纳米管和金属纳米粒子。

刺激响应性研究和应用是多个主题领域中的一个共同趋势。可编程材料章节对此进行了重点讨论，脂质材料、自愈合材料和生物墨水章节也有所

提及。加入这些材料中的刺激既有内源性刺激（如 pH、酶、氧化还原和其他特定的化学刺激因素），也有外源性刺激（如光、温度、磁场、超声波）。在某些应用中，多种材料结合以产生刺激响应，例如将光热响应材料与温度响应聚合物结合使用。在大多数情况下，刺激响应涉及药物或基因治疗材料的释放，或一些其他治疗功能。

另一个显著趋势是将多种功能聚合物，或聚合物与其他材料（如碳纳米材料、羟基磷灰石、细胞和金属纳米粒子）结合使用。这通常是为了精确控制力学特性或在单一材料中合并多个重叠功能。

利用人工智能、计算建模和其他计算工具帮助开发生物材料，是药物发现方面的延伸领域，该领域尚未充分被探索但具有巨大潜力。¹鉴于人工智能目前惊人的发展速度，这些工具已经被用于通过愈合实验的图像分析理解和预测自愈聚合物的动力学，^{2,3}虚拟筛选用于 mRNA 递送脂质纳米颗粒的

脂质库，模拟在多种刺激下可编程水凝胶的药物释放，⁴以及通过结合机器学习与选定的实验来识别具有形成水凝胶能力的肽。⁵（值得注意的是，在最后一个实例中，使用机器学习模型开发的四肽水凝胶被证明可以改善新冠肺炎疫苗的免疫反应。）这些实例证明了人工智能工具通过处理和提取大型数据集中的信息，减少实验重复，加快新兴生物材料开发的潜力。各章节对生物医学材料的探索展示了这一不断演变领域的进步和障碍。学术兴趣的增加与商业专利活动的滞后形成鲜明对比，这表明将研究转化为实际应用存在障碍。这些材料在药物递送、传感器和其他应用方面颇具前景，具有改善和革新医疗卫生领域的潜力。然而，在严格的体内试验和建立可行的制造方法方面仍然存在难题。使用不同类型的材料，并结合工程设计的刺激条件和人工智能工具，代表着解决这些难题的多维度方法，为通过新型材料改善医疗卫生的现状铺平了道路。

参考文献

- (1) *Safety of Metals and Other Materials Used in Medical Devices*. <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/safety-metals-and-other-materials-used-medical-devices> (accessed 8 January 2024).
- (2) Dara, S.; Dhamecherla, S.; Jadav, S. S.; Babu, C. H. M.; Ahsan, M. J. Machine Learning in Drug Discovery: A Review. *Artificial Intelligence Review* **2022**, *55* (3), 1947-1999. DOI: 10.1007/s10462-021-10058-4.
- (3) Anwar Ali, H. P.; Zhao, Z.; Tan, Y. J.; Yao, W.; Li, Q.; Tee, B. C. K. Dynamic Modeling of Intrinsic Self-Healing Polymers Using Deep Learning. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (46), 52486-52498. DOI: 10.1021/acsami.2c14543.
- (4) Xu, Y.; Ma, S.; Cui, H.; Chen, J.; Xu, S.; Wang, K.; Varley, A.; Lu, R. X. Z.; Wang, B.; Li, B. AGILE Platform: A Deep Learning-Powered Approach to Accelerate LNP Development for mRNA Delivery. *bioRxiv* **2023**, 2023.2006.2001.543345. DOI: 10.1101/2023.06.01.543345.
- (5) Boztepe, C.; Künkül, A.; Yüceer, M. Application of artificial intelligence in modeling of the doxorubicin release behavior of pH and temperature responsive poly(NIPAAm-co-AAc)-PEG IPN hydrogel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2020**, *57*, 101603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101603>.
- (6) Xu, T.; Wang, J.; Zhao, S.; Chen, D.; Zhang, H.; Fang, Y.; Kong, N.; Zhou, Z.; Li, W.; Wang, H. Accelerating the prediction and discovery of peptide hydrogels with human-in-the-loop. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 3880. DOI: 10.1038/s41467-023-39648-2.



十一、研究方法

本报告精选了八个主题领域，均是生物材料领域中最活跃、最有前景的研究领域。这些主题领域的选择是一个多阶段的过程。首先，通过利用自然语言处理对生物材料领域进行广泛调查，确定在2020—2022年期间期刊和专利出版物中增长率显著的概念。接着，采用引文图内聚性指标（衡量包含特定概念的出版物被其他出版物引用的次数）生成候选主题列表。然后，通过美国化学文摘社（CAS）和西湖大学的主题专家（Subject matter Expert）合作，从这些候选主题中选定最终主题编写了第一阶段¹和第二阶段报告（即本报告）。

本报告使用的数据来自“CAS内容合集”，这是一个包含超过5900万条记录的多样化科学知识数据库，涵盖化学、生物医学、材料学等主题，并由主题专家进行标引、管理。每篇发表中引用的物质均根据CAS登记号以及其在文件和物质分类中的功能作用编入索引。共有超过35种作用，包括治疗用途、药理活性，以及技术和工程材料用途。物质类别包括有机/无机小分子、蛋白质/肽序列、聚合物、元素和合金等。每份文件中的关键概念也由人工编入索引，进行类似分类，并纳入数据集中。

我们为八个主题领域分别开发了检索查询来识别《CAS内容合集》中的相关文件集，然后由主题专家反复调整，最大限度减少人工质量检查的干预。2003—2023年每个主题的文件集大约有4,000

到120,000份期刊发表或专利出版。从这些文件中提取的数据相当全面，包括四种类型：物质、概念（如上所述）、文件和专利活动数据。文件数据包括标题、摘要、发表年份、被引用次数（期刊文章），以及作者、研究机构和专利权人的信息。

专利活动数据包括全球97个专利局受理的专利族和个人专利的详细信息。根据这些数据，本报告确定了专利族的主要专利权人和时间趋势。此外，这些数据还帮助确定了各国家专利局、世界知识产权组织（WIPO）和欧洲专利局（EPO）受理的专利族的首次专利申请，且最终在国家专利局内部进行个人专利发表活动的时间顺序。在本报告中，活动是指导致专利文件出版的事件，例如公布申请、专利出版和某些其他事件。

本报告通过标题、摘要、权利要求、CAS索引术语和物质数据中的CAS登记号进行检索和筛选来分析文件集的数据，除非另有说明。为了确保准确和全面的分析，检索的关键词包括多个同义词和缩略词，同时尽量减少错误识别文件的数量。该报告使用了Tableau进行数据分析，同时结合使用

Tableau、Microsoft Excel和Adobe illustrator制作了图表。

在界定某文件所属的国家/地区和组织时，以第一作者或者专利权人的单位作为该文献的单位。当多个组织与特定期刊发表或专利出版有关联时，仅考虑第一作者或第一专利受让人的工作单位。国家或地区被指定为第一作者或第一专利权人所在工作单位所处的国家或地区。

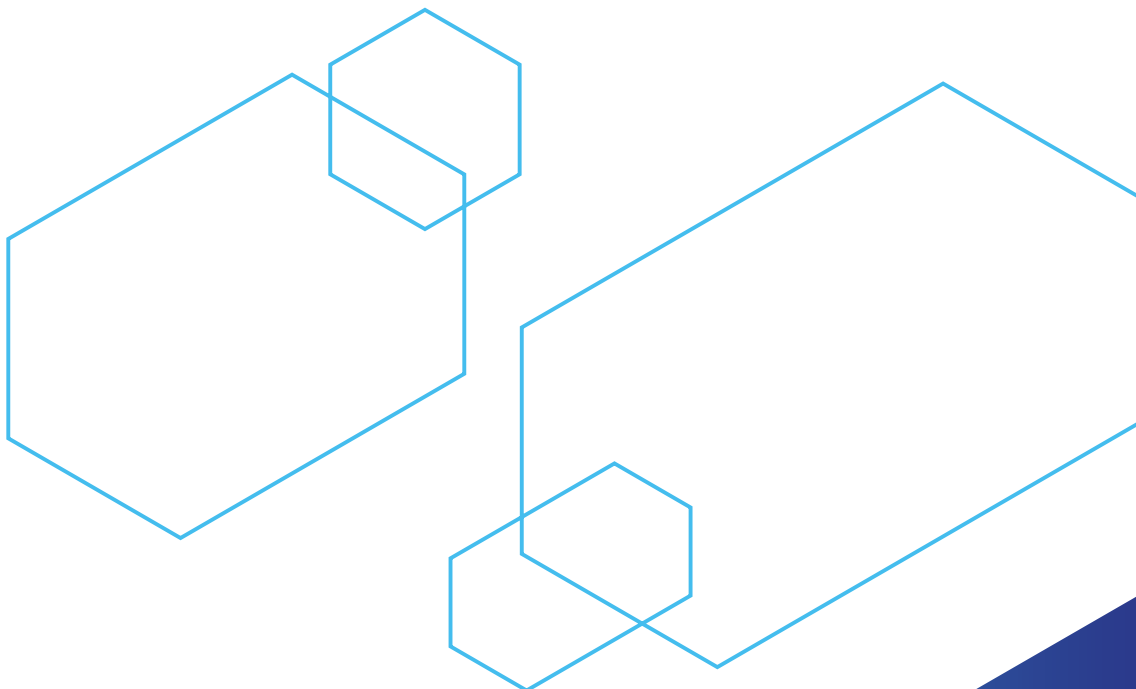
为确保技术准确性和完整性，每一章都由至少一位相关主题领域的独立主题专家进行审阅。根据

主题专家的指导和反馈，有几个章节中增加了额外的讨论资料和参考文献。

总体而言，本报告所采用的方法涉及了大量编入索引的科学内容、先进的数据分析技能，以及多元化的生物材料主题专家。由于具有用于本项目的特殊资源，因此我们可以利用现代工具分析数百万份文件，再由主题专家提供指导和说明。重要的是，西湖大学和美国化学文摘社有效利用了全面的《CAS内容合集》，在技术层面上进行了深度协作。

参考文献

(1) <https://www.cas.org/resources/cas-insights/emerging-science/top-10-emerging-trends-biomaterials>。





西湖大学



CAS 美国化学文摘社

关于西湖大学和西湖大学未来产业研究中心

西湖大学是一所社会力量举办、国家重点支持的新型研究型大学，2018年2月14日正式获教育部批准设立。学校主要开展基础前沿科学技术研究，坚持发展有限学科，注重学科交叉融合，以博士研究生培养为起点，着重培养拔尖创新人才。按照“高起点、小而精、研究型”的办学定位，致力于集聚一流师资、打造一流学科、培育一流人才、产出一流成果，努力实现重大原创理论突破和关键核心技术创新，为国家进步、民族复兴和人类福祉作出卓越贡献。

西湖大学未来产业研究中心是首家由国家批准设立、前瞻谋划未来产业的科研机构，重点聚焦生命原理及未来医药、分子智造与功能、未来材料设计及创造等领域，集科学研究、成果转化、产业培育、人才培养、战略规划于一体，致力于以基础科学研究和前沿技术突破催生未来产业，打造代表国家水平、具有国际影响的未来技术创新策源地、复合功能建设样板地、新型创新机制试验地。联系我们请访问www.westlake.edu.cn。

关于CAS

美国化学文摘社(CAS)是科学信息解决方案的领导者，致力于携手全球的创新者共同加速科学突破。CAS的1,400多名专家收录、关联和分析科学知识，揭示数据中隐藏的关联。百年来，科学家、专利专家和商业人士依靠CAS的解决方案和专业知识，连接前人的科学发现和现有知识，揭示未被发现的数据关联，激发创新火花，预见加速增长的趋势和新机遇，探索更美好的未来。CAS是美国化学会分支机构，联系我们请访问cas.org。