

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.02.001

压电生物材料在组织再生领域的研究与应用进展

徐海鹏^{1,2}, 王丽云², 赵斌¹, 赵灿灿², 林开利²

(1. 上海理工大学材料与化学学院, 上海 200093; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200011)

【摘要】 人体的内源性电场调节着相关生理过程。电刺激已被证明能够促进组织修复和再生。压电生物材料作为一种能将机械能转化为电刺激的智能材料, 在组织再生领域有着良好的应用前景。该文综述了目前压电生物材料的分类和其促进组织再生的作用机理, 以及压电生物材料在骨组织、神经组织、皮肤组织、肌肉组织和心血管等组织再生领域的最新研究与应用进展, 最后总结分析了目前压电生物材料在实际应用中存在的不足和相应的改进措施。

【关键词】 组织再生; 压电生物材料; 电刺激; 内源性电场; 压电效应

【中图分类号】 R318; R314

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2023) 02-0109-10

Research and Application Progress of Piezoelectric Biomaterials in Tissue Regeneration

XU Haipeng^{1,2}, WANG Liyun², ZHAO Bin¹, ZHAO Cancan², LIN Kaili²

(1. School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 The endogenous electric field of the human body regulated the relevant physiological processes. Electrical stimulation has been shown to promote tissue repair and regeneration. Piezoelectric biomaterials, as smart materials that converted mechanical energy into electrical stimulation, have great potential for application in the field tissue regeneration. This paper reviewed the current classification of piezoelectric biomaterials and their mechanisms of action to promote tissue regeneration, then research progress of piezoelectric biomaterials in the field of tissue regeneration such as bone tissue, nerve tissue, skin tissue, muscle tissue and cardiovascular, finally summarized and analyzed the current shortcomings of piezoelectric biomaterials in practical applications and the corresponding improvement measures.

【Key words】 Tissue Regeneration; Piezoelectric Biomaterial; Electrical Stimulation; Endogenous Electric Field; Piezoelectric Effect

0 引言

组织再生是指当组织或器官受到较大的损伤而丧失功能时, 采用医学技术手段来重建损伤部位和恢复

组织或器官已丧失的功能^[1]。随着再生医学和新材料的快速发展, 生物材料逐渐成为组织工程的重要部分, 已逐渐应用到组织修复和再生医学的临床领域^[2]。

收稿日期: 2023-03-21。

作者简介: 徐海鹏 (1998—), 男, 安徽省铜陵市人, 硕士研究生, 主要从事压电材料在组织修复和再生领域的研究工作。

通信作者: 赵灿灿, 女, 助理研究员, E-mail: cczhaozita@126.com; 林开利, 男, 教授, 博士生导师, E-mail: lklecnu@aliyun.com。

生物电是生命系统的重要组成部分，其在神经突触、肌肉收缩、骨和软骨的再生、皮肤等组织的发育和生理功能中起到至关重要的作用。随着生物医学的发展，研究人员越来越认识到电刺激疗法在医学领域的重要性^[3]。电刺激疗法已被开发用于肿瘤治疗、脑部疾病治疗和多种组织修复与再生治疗^[4,5]。但目前的电刺激疗法需要外接电源或电极，后期电源更换和电极取出往往会给患者带来伤口感染和二次手术的风险。因此，电刺激疗法的复杂性和不便性促进了具有自供电能力的新型压电生物材料的发展。

压电生物材料是一类具有良好生物相容性，并且能够实现力-电转化的智能生物材料，可以将细胞迁移、身体运动或外部刺激（如超声、振动等）产生的机械能转化为电信号，传导并作用于生命系统^[6]。因此，其在生物医学领域具有广泛的应用前景。本文主要介绍并总结了压电生物材料的分类和作用机理，并

综述了其在组织再生领域的最新研究与应用进展，最后从临床角度分析了压电生物材料在实际应用中存在的不足和相应的改进措施。

1 压电生物材料的分类

目前，压电生物材料主要分为三大类：无机压电生物材料、有机压电生物材料和复合压电生物材料（见表 1）。无机压电生物材料可分为压电陶瓷和压电单晶体；有机压电生物材料主要有人工压电聚合物和天然压电聚合物；复合压电生物材料通常是以压电陶瓷粒子为填充物和以压电聚合物为基体的复合材料^[7]。相比有机压电生物材料，无机压电生物材料具有良好的压电性能和优异的机械性能，有机压电生物材料往往具有良好的柔性和可塑性，而复合压电生物材料结合了前两者的优点，在具有较好的压电性能的同时，兼具良好的柔性。因此，在不同的应用环境中，选取合适的压电生物材料至关重要。

表 1 压电生物材料的分类

Tab. 1 Classification of piezoelectric biomaterials

分类	名称	参考文献	
无机压电生物材料	压电陶瓷	钛酸钡 (BaTiO ₃) [8] 铌酸钾钠 (K _{0.5} Na _{0.5} NbO ₃) [9] 氧化锌 (ZnO) [10] 氮化硼 (BN) [11]	
	压电单晶体	黑磷 (P) [12]	
	有机压电生物材料	人工压电聚合物	聚偏二氟乙烯 (PVDF) [13] 聚-β-羟丁酸 (PHB) [14]
		天然压电聚合物	左旋聚乳酸 (PLLA) [15] 壳聚糖 (Chitosan) [16]
			胶原蛋白 (Collagen) [17] 多肽 (Peptide) [18]
复合压电生物材料	/	BTO/P(VDF-TrFE) [19] KNN/PLA [20] ZnO/PLA [21] KNN/PLLA/PHBV [22]	

2 压电生物材料的生物相容性和作用机理

2.1 生物相容性

生物相容性指的是生物材料在植入人体后与人体之间所产生的复杂的生物、物理、化学反应，即生物材料与人体接触或植入人体是否对人体有害。因此，优异的生物相容性是所有生物材料应具备的必要条件。压电生物材料已被证明具有良好的生物相容性。

2.1.1 无机压电生物材料

无铅压电陶瓷作为主要的无机压电生物材料，其在组织修复与再生领域有着广泛的应用前景。钛酸钡 (BaTiO₃, BTO) 作为常用的压电生物材料，已被证实不具有细胞毒性。魏子钦等^[23]通过固相烧结的方法制备了硅酸钙/钛酸钡复合压电陶瓷支架，实验结果表明，BTO 的加入对细胞无任何毒副作用。铌酸钾钠

($K_{0.5}Na_{0.5}NbO_3$, KNN) 作为另一种无铅压电陶瓷, 同样具有良好的生物相容性。Yu 等^[24]使用 KNN 陶瓷的浸提液培养小鼠成纤维细胞, 在培养 24h 后, 细胞的活力不受任何影响, 从而证实了 KNN 陶瓷的生物安全性。氧化锌 (Zinc oxide, ZnO) 虽然具有抗菌性, 剂量超过临界值, 容易引起显著的细胞毒性, 但是如果剂量适当, 就可以很好地促进组织再生。Yun 等^[25]将 10wt% 的 ZnO 纳米颗粒加入聚己内酯 (Polycaprolactone, PCL) 中, 制成神经导管, 该导管为施万细胞提供了黏附、增殖和血管生成界面, 说明该材料具有较好的生物相容性。

2.1.2 有机压电生物材料

聚偏二氟乙烯 (Polyvinylidene fluoride, PVDF) 作为被广泛使用的压电聚合物, 同样具有可靠的生物安全性能。Wang 等^[26]将由 PVDF 制备的多孔压电薄膜植入大鼠的体内, 发现材料植入处并未出现炎症反应。左旋聚乳酸 [Poly (L-lactic acid), PLLA] 作为可降解的、生物相容性优异的压电聚合物材料, 也被用于组织再生工程^[15]。聚-β-羟丁酸 [Poly (3-hydroxybutyrate-co-3hydroxyvalerate), PHB] 同样具有很好的生物相容性。Jacob 等^[14]在由 PHB 制成的电纺薄膜上培养软骨细胞, 实验结果表明, PHB 纤维膜上的细胞具有很好的活性, 并且能够促进软骨细胞的增殖。天然压电聚合物材料往往提取自动物或植物体, 如纤维素、壳聚糖等, 这决定了其具有良好的生物安全性。

2.1.3 复合压电生物材料

复合压电生物材料主要由无机压电生物材料和有机压电生物材料组合而成, 旨在通过复合手段得到压电性能、力学性能和生物相容性等综合性能优异的压电生物材料。例如, 将 BTO 纳米粒子与聚乳酸 (Poly lactic acid, PLA) 复合, 制备的 BTO/PLA 复合压电生物材料具有良好的生物相容性, 同时该复合压电生物材料也促进了小鼠胚胎成骨细胞前体细胞 (MC3T3-E1) 的增殖和成骨分化^[27]。此外, 通过在压电聚合物中加入生物陶瓷或细胞生长因子, 可以提升复合材料的生物相容性和组织修复能力^[28]。

2.2 作用机理

目前, 压电生物材料在生物医学领域的作用机理包含以下 3 个方面: ①表面电势效应; ②压电效应;

③压电催化效应。正是由于压电生物材料这些独特的作用机理, 才使其在组织再生领域得到了广泛的关注。

2.2.1 表面电势效应

研究证明, 生物材料表面电位的改变会打破表面细胞周围的离子平衡, 同时细胞膜电位也会发生改变, 这会激活细胞膜上电压门控离子通道的打开, 从而改变细胞膜蛋白质的构象。细胞通过增殖、迁移、分化和凋亡, 对膜电位的改变做出反应, 这些反应促进了组织修复和再生^[29]。压电生物材料在高压电场的极化作用下, 会发生内部电畴的有序排列, 从而使材料的表面电位随着极化电场方向的不同而产生正负不同的电势^[13]。因此, 当压电生物材料用于各种组织再生过程时, 通过对压电支架进行极化处理, 改变支架表面电位的正负和大小, 从而达到最佳的修复和再生效果。Mao 等^[30]通过对 BTO/β-磷酸三钙 (β-tricalcium phosphate, β-TCP) 压电陶瓷进行不同方式的极化, 使陶瓷表面分别带有不同的电荷, 并研究不同带电荷的支架对细胞的影响。研究表明, 相比不极化 (不带电荷) 的支架, 极化后 (带电荷) 的支架具有更好的成骨性能, 并且极化后带负电荷的支架能够更好地促进成骨细胞的分化, 带正电荷的支架则能促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型转化, 促进抗炎。Zhang 等^[19]制备了复合压电薄膜 BTO/P (VDF-TrFE), 并通过电晕极化使薄膜表面带正电势, 薄膜通过与骨缺损处的内源性负电位重塑内源性电场, 促进骨再生 (见图 1)。此外, Ning 等^[9]也探究了极化后压电生物材料 KNN 表面电势的大小对羟基磷灰石 (Hydroxyapatite, HA) 沉积能力的影响。研究发现, 电势越高, 越有利于 HA 的沉积, 这表明压电生物材料的表面电势效应有利于提高材料的成骨矿化能力。

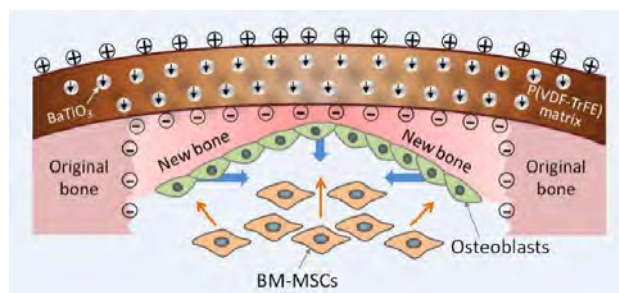


图 1 压电生物材料的表面电势促进骨再生^[23]

Fig. 1 Surface electrical potential of piezoelectric biomaterials promoted bone regeneration^[23]

2.2.2 压电效应

压电效应指的是当压电生物材料受到力的作用时，会自主产生电信号^[31]。这是因为在机械力的作用下，由于存在非中心对称的晶体结构，使正负电荷出现不相等的运动，导致晶体发生宏观极化，产生电势。利用材料的压电效应将人体日常活动或外部机械刺激（如超声、振动等）产生的机械能转化为电信号，刺激并加速组织再生和治疗策略是目前的研究热点。为了促进脊髓损伤的修复，Chen 等^[20]将 KNN 压电陶瓷和 PLA 通过静电纺丝技术制备成柔性复合压电纤维膜，并将其作为脊髓修复支架。在超声作用下，压电纤维膜产生电刺激，进而使大鼠受损脊髓神经得到很好的修复（见图 2）。为了给压电陶瓷支架施加机械力，Tang 等^[32]设计了一种动态机械力加载装置，可以模拟人体运动的力，并在 BTO-HA 压电陶瓷骨修复支架与细胞共同培养时，对支架进行周期性机械力加载，在压电效应产生的电刺激作用下，支架具有优异的生物相容性和成骨诱导活性。除了从外部施加机械力，Luo 等^[22]创新地将人体呼吸产生的机械能通过复合压电薄膜 PHB/PLLA/KNN 转化为电刺激来促进坐骨神经修复。实验结果表明，复合压电薄膜能够显著促进神经再生并同步监测神经修复情况。并且，这种复合压电薄膜在体内具有可降解性，后期无须二次手术取出。细胞在黏附和迁移的过程中，也会产生力的作用。Li 等^[33]通过静电纺丝技术制备了与细胞外基质（ExtraCellular Matrix, ECM）相似的 PVDF 压电纤维膜，该膜具有与胶原蛋白相似的刚度。当细胞在压电纤维膜上黏附迁移时，所产生的微小机械力被压电纤维膜收集，并在压电效应的作用下

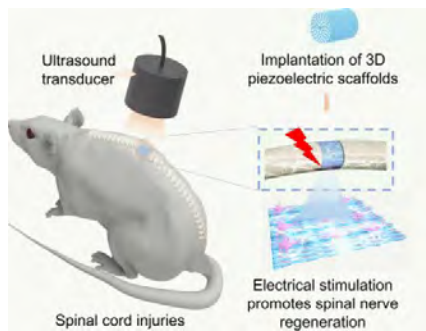


图 2 超声作用下压电生物材料产生压电效应促进脊髓神经修复^[9]

Fig. 2 Piezoelectric effect of piezoelectric biomaterial under ultrasound promoted spinal cord nerve repair^[9]

反馈给细胞电信号，从而刺激干细胞分化。得益于压电效应，压电生物材料能够实现原位电刺激来促进组织修复和再生。与传统的电刺激疗法相比，压电生物材料摆脱了外接电源和电极的束缚，使其在组织再生领域有着巨大的应用前景。

2.2.3 压电催化效应

压电催化效应指的是压电生物材料在机械能（如超声刺激）的激发下产生电子-空穴对，从而催化各种氧化还原反应的发生^[34]。反应通常会产生很多有效分子，如活性氧（Reactive oxygen species, ROS），因此其在去污、杀菌和肿瘤治疗等方面有着广泛的应用。最新的研究发现，压电生物材料的压电催化效应有效地促进了骨关节炎的治疗，并有望在组织修复领域得到广泛应用。由异常线粒体产生的过量 ROS 导致的氧化应激是诱导关节炎产生的重要原因。Zheng 等^[35]设计了一种二维压电纳米片 Fe/BiOCl 材料，该纳米片可以在超声的激发下有效地产生电子，从而消耗线粒体外膜和线粒体基质中的 H⁺，最终导致线粒体膜电位去极化，触发炎症区域线粒体的自噬，以消除 ROS 的来源（见图 3）。此外，Yang 等^[36]制备了一种超声响应的硫掺杂钛酸钡（Sulfur Doped BTO, SDBTO）压电催化剂，它被用于细菌感染的骨缺损部位，硫元素的加入使 BTO 引入了适量的氧空位，改善了电子-空穴的分离，从而提高了 BTO 的压电催化性能。研究表明，该压电催化剂在超声的辅助作用下，对金色葡萄球菌的抗菌效率为 97.12%，并且通过上调 GF-β 信号通路促进了人骨髓间充质干细胞（Human bone marrow mesenchymal stem cells, hBMSCs）的成骨分化。

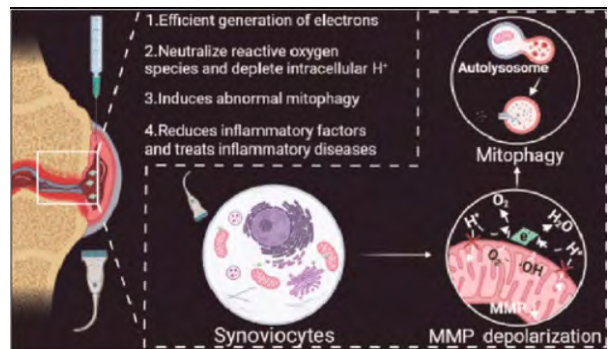


图 3 超声作用下压电生物材料产生压电催化效应促进骨关节炎的治疗^[30]

Fig. 3 Ultrasonic action of piezoelectric biomaterials produced piezoelectric catalytic effect for the treatment of osteoarthritis^[30]

3 压电生物材料在组织再生领域的应用

由于骨和胶原等生物组织中存在压电性、内源性电场、神经信号传递及细胞的跨膜电位，并结合压电生物材料力-电转化的材料特性，激励了研究人员开发用于各种组织再生的智能压电生物材料。压电生物材料已被用于骨组织、神经组织、皮肤组织、肌肉组织和心血管组织的再生（见图 4）。

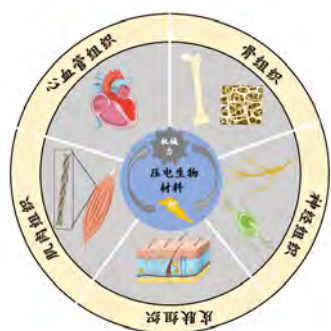


图 4 压电生物材料在组织再生领域的应用

Fig. 4 Application of piezoelectric biomaterials in various tissue regeneration projects

3.1 骨组织再生

骨是一种兼有运动学和生物电学特性的复杂器官。天然骨骼和胶原蛋白已被证明具有压电性。压电效应产生的电刺激在骨组织再生过程中起到了重要作用，如促进带电大分子（如蛋白质、氨基酸等）的聚集和细胞膜上相关离子通道（如钙离子通道）的打开，

进而促进骨细胞的迁移、增殖和分化^[37]。BTO 作为最常用的压电生物骨修复材料，存在生物活性不足、机械性能较差的问题。Yang 等^[38]报道了一种通过溶胶凝胶/静电纺丝/煅烧技术制备的 BTO 压电陶瓷纤维支架，通过掺杂生物活性离子 Ca^{2+} 和 Mn^{2+} 来改善 BTO 的生物活性。实验结果表明，在压电效应产生的电刺激和生物活性离子的双重作用下，支架具有优异的成骨性能。为了克服 BTO 较差的机械性能，Guo 等^[39]和 Hou 等^[40]使用水热法在钛合金支架表面沉积一层 BTO 涂层，使支架在具有压电性能的同时兼具钛合金优异的机械性能（见图 5）。KNN 作为另一种无铅压电陶瓷，也被应用到骨组织再生中。Ning 等^[9]通过对 KNN 陶瓷表面进行处理，在陶瓷表面得到压电大小不同的区域来模拟自然骨中的压电分布。实验结果表明，处理后的 KNN 压电陶瓷能够诱导干细胞成骨分化和体内新骨生成。

压电陶瓷虽然具有优异的压电性能，但自身的脆性限制了其在对力学要求较高环境下的应用。压电聚合物具有良好的柔性和韧性，完美地弥补了压电陶瓷的不足。PVDF 作为具有代表性的压电聚合物，在骨组织修复中已有广泛的应用，但其不可自然降解。为此，Das 等^[41]通过静电纺丝技术制备了高度有序排列的 PLLA 压电纤维膜，该膜在超声的作用下，能够促进 BMSCs 细胞的增殖和成骨分化，并且在体内具有可降解性。

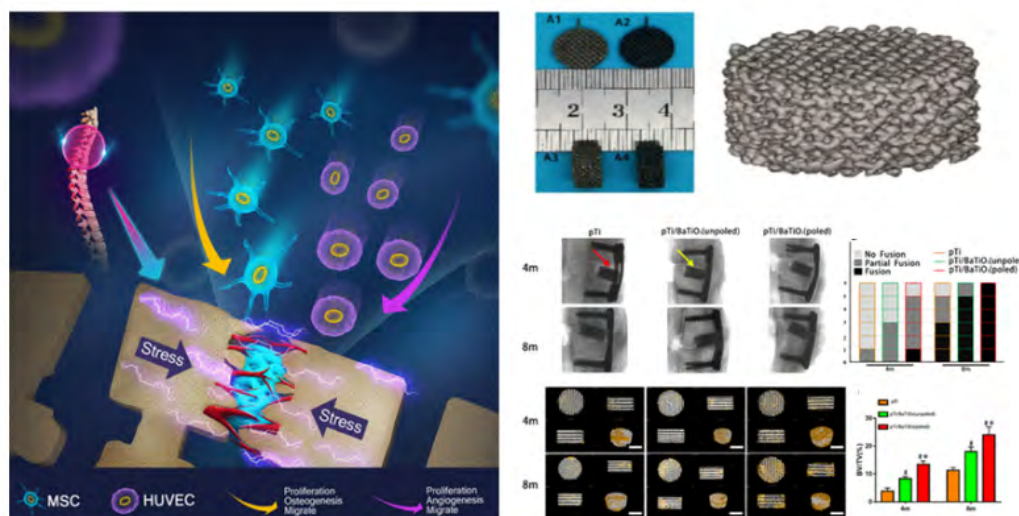


图 5 在钛合金支架上沉积一层 BTO 压电生物材料用于脊柱修复^[39]

Fig. 5 Coating a layer of BTO piezoelectric biomaterials on a titanium alloy scaffold for spinal repair^[39]

3.2 神经组织再生

压电生物材料不需要额外的电源供能，可自主产生电刺激，这一优异的特性使其成为神经修复材料的理想候选者。Peng 等^[42]报道了一种内置 Fe₃O₄/BTO 纳米颗粒的螺旋藻框架构成的微马达系统，该系统在磁场的作用下可以实现单神经干细胞靶向，同时在超声刺激下，产生的电刺激促进神经干细胞定向分化为星形胶质细胞、功能神经元和少突胶质细胞。此外，Mao 等^[21]将压电生物材料 ZnO 和 PCL 进行复合，通过静电纺丝技术制备了复合压电纤维膜（见图 6），该膜可以持续产生电信号，并提供内源性电刺激。该膜的植入大幅缩短了坐骨神经修复的时间。后续的基因测序表明，压电效应产生的电刺激之所以能促进神经修复，其原

因可能与压电刺激 GRB2 表达相关通路有关。材料的表面形貌对细胞具有调节作用。因此，Kim 等^[43]通过在 PVDF 表面构建拓扑梯度结构，探究了在表面形貌和压电刺激的双重作用下支架的神经修复效果。实验结果表明，具有拓扑梯度结构的 PVDF 压电支架能够促使神经细胞中应力纤维的形成，从而激活 YAP 核定位，进而促进神经再生。Zhang 等^[44]通过模板法在 PVDF 薄膜上构建了不同的纳米条纹阵列结构。研究发现，压电刺激与纳米形貌相结合更有利于干细胞向神经元分化，这是因为纳米形貌可以促进细胞的黏附和迁移，从而使纳米阵列产生微小变形来诱导压电电位的产生，促使局部电场形成。局部电场可通过调节细胞活性和相关的信号通路，最终诱导干细胞向神经元细胞分化。

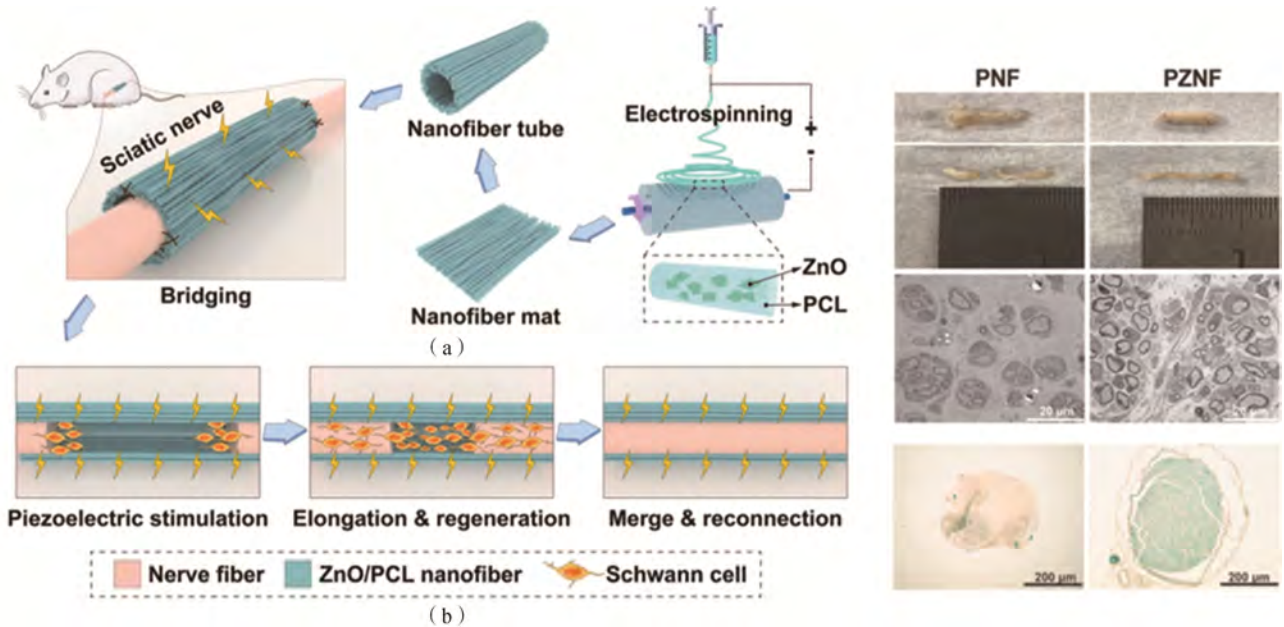


图 6 ZnO/PCL 压电静电纺丝纤维促进坐骨神经修复^[21]

Fig. 6 ZnO/PCL piezoelectric electrospinning fibers promoted sciatic nerve repair^[21]

(a) ZnO/PCL 压电静电纺丝纤维的制备；(b) ZnO/PCL 压电静电纺丝纤维为施万细胞募集和受损轴突再生提供电刺激

(a) Preparation of ZnO/PCL piezoelectric electrospinning fibers;

(b) ZnO/PCL piezoelectric electrospinning fibers was delivering piezoelectric stimulation for Schwann cell recruitment and injured axon regeneration

3.3 皮肤组织再生

既往研究表明，创面修复与创面内源电场（Endogenous electric field, EF）密切相关，EF 促进创面修复的机制包括增强细胞增殖、迁移和血管生成能力。因此，压电生物材料可以在人体自然运动过程中被激活并产生电信号，以恢复伤口处的内源性电场，

促进伤口愈合。为了达到更好的伤口愈合效果，Li 等^[45]将压电和光热治疗相结合，制备了一种涂敷了多巴胺的壳聚糖薄膜（CM@DA）。该薄膜在机械力的作用下产生电压，并在近红外光的照射下显示光热效应。在大鼠创面模型中，CM@DA 能有效促进创面再生。皮肤伤口在再生过程中往往容易受到细菌的感染，从

而延长伤口愈合的时间。为此, Wu 等^[46]通过使用金纳米颗粒修饰钛酸钡, 制得一种新型声敏剂。该声敏剂在超声作用下, 可以触发 Au@BTO 的压电催化效应, 促进压电/金属界面上载流子的分离和迁移, 通过催化氧化还原反应有效促进 ROS 的生成, 具有很好的抗菌效果。该声敏剂也促进了成纤维细胞的迁移, 加速了小鼠真皮伤口的愈合。此外, 在皮肤伤口处, 通常会有体液渗出物, 这些渗出物需要及时清理。Fan 等^[47]采用 3D 打印技术制备了一种新型 ZnO 纳米颗粒改性 PVDF/海藻酸钠 (Sodium alginate, SA) 压电水凝胶支架, 该支架具有良好的生物相容性、优异的抗菌性能和稳定的压电响应。该支架可以显著加速创面愈合, 有效防止瘢痕组织的形成。该团队巧妙地使用了水凝胶支架吸收伤口处的体液渗出物, 从而膨胀并发生形变, 进而获得触发压电效应的机械能。Cui 等^[48]使用相似的思路, 使用短纤维制备成三维网络结构的伤口敷料, 构建了具有早期体液渗出物收集、响应耦合内源性电场功能的三维仿生短纤维支架。

3.4 肌肉组织再生

在原生肌肉微环境中, 电和机械刺激以动作电位和肌肉收缩的形式存在, 传统的治疗手段会造成肌肉中瘢痕组织形成、蛋白多糖积累和异位钙化。相关研究已证明使用电和机械刺激可以诱导肌源性分化。压电生物材料完美地匹配了肌肉组织力-电的特性, 因此在肌肉再生领域具有巨大的应用前景。Ribeiro 等^[49]为了研究压电生物材料表面极化电荷对肌母细胞的影响, 将小鼠成肌细胞 (C2C12) 分别接种到表面电势为零、表面电势为正 (正电荷) 和表面电势为负 (负电荷) 的 PVDF 压电聚合物薄膜上, 并且让 C2C12 细胞在压电聚合物薄膜上分化 5 天, 然后进行蛋白组学分析。分析结果表明, 带负电势的 PVDF 压电聚合物薄膜能够促进骨骼肌组织发育和相关蛋白的表达, 而带正电势的 PVDF 压电聚合物薄膜能够促进成肌细胞成熟。Tokak 等^[50]采用静电纺丝技术制备了具有压电性能的聚羟基丁酸/聚丙烯酸复合纤维支架, 该支架展现了出色的骨骼肌再生能力, 具有很好的应用前景。除了压电生物材料直接干预肌肉的再生, 将体外培养分化的肌细胞植入再生部位也是一种很好的组织修复和再生策略。Kim 等^[51]报道了一种由 ZnO 纳米棒和聚二甲基硅氧烷 (Polydimethylsiloxane, PDMS) 复合而成的压电

基板, 将人脐带血间充质干细胞 (Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells, hUCBMSCs) 铺种在该基板上, 通过对压电基板进行循环拉伸和弯曲, 给基板上的细胞提供电刺激, 从而显著促进 hUCBMSCs 的肌源性分化。当细胞体外分化后, 将细胞以细胞片的形式从基板上分离并注射到受伤的小鼠骨骼肌中, 发现小鼠的肌肉再生能力得到改善。

3.5 心血管组织再生

由于心肌细胞的收缩行为受心脏组织中复杂的动态机电微环境的调节, 因此由压电生物材料制备的组织工程植入物是心血管再生的最佳候选者。Mattoli 等^[52]制备了聚乳酸-羟基乙酸 [Poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] / BTO 压电复合支架, 并将小鼠的心肌细胞种植到该支架上, 发现该支架促进了心肌细胞的增殖和分化。Lee 等^[53]在 P (VDF-TrFE) 纤维膜上培养来源于胚胎干细胞的心肌细胞和内皮细胞, 观察到细胞沿着纤维取向呈排列形态, 培养的心肌细胞表现出脉冲收缩能力并表达相关的特异性标志物。此外, 培养的内皮细胞也表现出成熟的表型并表达血管生成相关的内皮标志物。Wang 等^[54]通过将压电陶瓷 KNN 和生物玻璃进行复合, 制备了生物相容性优异的压电陶瓷支架, 通过对该支架进行极化处理, 使其具有电活性, 在电刺激和活性离子的协同作用下调节血管生成。研究表明, 该支架通过激活 eNOS/NO 信号通路, 促进内皮细胞的黏附、迁移和分化, 因此在体内表现出良好的促进血管生成能力。

4 发展和挑战

生物电在生命系统中扮演着重要角色, 内源性电场在组织再生中起着重要作用。压电生物材料由于其独特的材料特性, 能够在不需要外接电源的情况下, 自主产生电刺激, 从而促进组织的修复和再生, 因而其在组织再生领域受到了极大的关注。但目前的压电生物材料存在一些不足之处, 限制了其最终的临床转化。

4.1 大多数压电生物材料都缺乏生物活性

例如, BTO 和 PVDF 等虽然没有细胞毒性, 但较差的生物活性使它们在组织再生方面受到严重限制。作为压电生物陶瓷, 其最常见的提高生物活性的方法是掺杂生物活性离子, 如 Ca^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Li^{+} 、 Sr^{2+} 等。这些离子的加入, 可以改变陶瓷的化学组分, 从而提升压电生物陶瓷活性。同时, 这些离子也可以提高压

电生物陶瓷自身的压电性能,从而增强其电活性,提升压电生物陶瓷促进组织再生的能力。对压电聚合物来说,往往可以通过对聚合物表面进行物理或化学改性,使其达到更好的组织修复效果。例如,在压电聚合物薄膜上化学交联一层功能蛋白,使薄膜具有更好的亲水性和生物活性^[55];在压电聚合物薄膜上构建微观纳米形貌结构,从而增强薄膜的细胞黏附性能,提高组织再生能力。除此之外,还可以将压电聚合物与生物活性优异的天然压电聚合物进行复合,以实现更好的生物活性。例如,将丝素蛋白与 PVDF 进行复合,可以提高 PVDF 的组织修复功能^[56]。

4.2 大多数压电生物材料都无法进行体内降解

将压电生物材料作为体内植入物时,如果材料不能降解,后期就需要通过二次手术取出,从而给患者带来二次创伤,并增加治疗费用。因此,可降解压电聚合物成为首选材料。PLLA 是一种可以体内降解的压电聚合物材料,有望替代无法体内降解的 PVDF。在最近的报道中,研究人员通过静电纺丝工艺制备了高度有序排列的 PLLA 压电纤维膜,该膜具有较高的压电性能,同时可以体内降解,其产生的电刺激可以促进软骨的再生^[57]。除了 PLLA,一些具有生物降解性能的天然压电聚合物也逐渐被开发用于组织修复和再生,如纤维素、壳聚糖和甘氨酸等。对于压电生物陶瓷材料,由于其无机材料的特性,大块的压电生物陶瓷材料很难体内降解。为解决压电生物陶瓷材料难降解问题,可以将压电生物陶瓷粉体与可降解聚合物(如 PLLA、PLA、PCL 等)进行复合,这样可以降低压电生物陶瓷材料的使用量,使复合材料在具有较好的压电性能的同时,也具有比生物压电陶瓷材料更好的生物降解性能。此外,也可将压电生物陶瓷材料与可降解的无机生物材料(如 HA、磷酸三钙、硅酸钙、生物玻璃等)进行复合,制成组织修复支架,提升压电生物材料的体内降解性能。除了和可以生物降解的材料复合,开发和设计能够被人体自主降解吸收的新型压电生物陶瓷材料也十分重要。Kaliannagounder 等^[58]报道了一种不同退火温度下的 $\text{Ca}_{18}\text{Mg}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_{12}$ 压电生物陶瓷材料,其既具有较好的压电性能,又能够被降解吸收。

4.3 电学输出不稳定

在体内植入中,往往存在复杂的生理环境,压电生物材料能否稳定地提供电刺激是关键因素。其中,

先进的电子封装技术是压电生物材料能够在体内长期提供电刺激的必要条件。例如,使用生物安全性能良好的聚合物材料,将压电生物材料包覆起来,以减少体内生理环境对材料压电性能的不利影响。此外,还可以通过对压电生物材料进行更合理的结构设计,使其更加契合组织再生部位的生理环境特点,从而提高压电生物材料在体内的电刺激稳定性。

尽管压电生物材料目前存在上述问题,但其在组织再生方面显示了巨大的潜力和优势。相信在广大研究者的不断努力下,压电生物材料有望实现临床转化,服务于广大患者。

参考文献

- [1] 朴东旭,陈晓东,叶玲. 组织工程——现实的再生医学[J]. *中国康复理论与实践*, 2002, 8(5): 261-262.
PIAO Dongxu, CHEN Xiaodong, YE Ling. Tissue engineering-regenerative medicine in reality[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2002,8(5):261-262.
- [2] 陈国强,钟超. 生物材料创造可持续未来[J]. *合成生物学*, 2022, 5(4): 003.
CHEN Guoqiang, ZHONG Chao, Biomaterials create a sustainable future[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2022, 5(4):003.
- [3] LIU ZR, WAN XY, LI LL. Electroactive biomaterials and systems for cell fate determination and tissue regeneration: design and applications[J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(32):2007429.
- [4] DAS R, LAN S, LE TT, *et al.* Electrical stimulation for immune modulation in cancer treatments[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021(9):795300.
- [5] BESTMANN S, WALSH V. Transcranial electrical stimulation[J]. *Current Biology*, 2017, 27(23):1258-1262.
- [6] KAPAT K, SHUBHRA Q, ZHOU M, *et al.* Piezoelectric nano-biomaterials for biomedicine and tissue regeneration[J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(44):1909045.
- [7] WANG W, LI J, LIU H, *et al.* Advancing versatile ferroelectric materials toward biomedical applications[J]. *Advance Science*, 2020, 8(1):2003074.
- [8] LIU W, YANG W, WEI D, *et al.* Fabrication of piezoelectric porous BaTiO₃ scaffold to repair large segmental bone defect in sheep[J]. *Journal of Biomaterials Applications*, 2020, 35(4-5):544-552.
- [9] YU P, NING C, ZHANG Y, *et al.* Bone-inspired spatially specific piezoelectricity induces bone regeneration[J]. *Theranostics*, 2017, 7(13):3387.
- [10] MURILLO G, BLANQUER A, VARGAS C, *et al.* Electromechanical

- nanogenerator–cell interaction modulates cell activity[J]. **Advanced Materials**, 2017, 29(24):1605048.
- [11] YUN Q, YANG X, YAN B, *et al.* Boron nitride nanosheets functionalized channel scaffold favors microenvironment rebalance cocktail therapy for piezocatalytic neuronal repair[J]. **Nano Energy**, 2021, 83:105779.
- [12] QIAN Y, YUAN WE, CHENG Y, *et al.* Concentrically integrative bioassembly of a three-dimensional black phosphorus nanoscaffold for restoring neurogenesis, angiogenesis, and immune homeostasis[J]. **Nano Letter**, 2019, 19:8990-9001.
- [13] ZHU P, LAI C, CHENG M, *et al.* Differently charged P (VDF-TrFE) membranes influence osteogenesis through differential immunomodulatory function of macrophages[J]. **Frontiers in Materials**, 2022, 8:790753.
- [14] JACOB J, MORE N, MOUNIKA C, *et al.* The smart piezoelectric nanohybrid of poly-(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and barium titanate for stimulated cartilage regeneration[J]. **ACS Applied Bio Materials**, 2019, 2(11):4922-4931.
- [15] TAI Y, YANG S, YU S, *et al.* Modulation of piezoelectric properties in electrospun PLLA nanofibers for application-specific self-powered stem cell culture platforms[J]. **Nano Energy**, 2021, 89:106444.
- [16] MOHSENI M, RAMAZANI SA. Highly conductive self-electrical stimuli core-shell conduit based on PVDF-chitosan-gelatin filled with in-situ gellan gum as a possible candidate for nerve regeneration: a rheological, electrical, and structural study[J]. **Applied Nanoscience**, 2021, 11: 2199-2213.
- [17] LEI H, FAN D. Conductive, adaptive, multifunctional hydrogel combined with electrical stimulation for deep wound repair[J]. **Chemical Engineering Journal**, 2021, 421(1):129578.
- [18] LEE JH, HEO K, LEE SW, *et al.* Diphenylalanine peptide nanotube energy harvesters[J]. **ACS Nano**, 2018, 12(8):8138-8144.
- [19] ZHANG XH, ZHANG CG, CHEN LL, *et al.* Nanocomposite membranes enhance bone regeneration through restoring physiological electric microenvironment[J]. **ACS Nano**, 2016, 10(8):7279-7286.
- [20] CHEN P, XU C, WU P, *et al.* Wirelessly powered electrical-stimulation based on biodegradable 3D piezoelectric scaffolds promotes the spinal cord injury repair[J]. **ACS Nano**, 2022, 16(10):16513-16528.
- [21] MAO R, YU B, CUI J, *et al.* Piezoelectric stimulation from electrospun composite nanofibers for rapid peripheral nerve regeneration[J]. **Nano Energy**, 2022, 98:107322.
- [22] WU P, CHEN P, LUO Z, *et al.* Ultrasound-driven in vivo electrical stimulation based on biodegradable piezoelectric nanogenerators for enhancing and monitoring the nerve tissue repair[J]. **Nano Energy**, 2022, 102:107707.
- [23] 魏子钦, 夏翔, 李勤, 等. 钛酸钡/硅酸钙复合生物活性压电陶瓷的制备及性能研究[J]. **无机材料学报**, 2022, 37 (6): 617-622.
- WEI Ziqin, XIA Xiang, LI Qin, *et al.* Preparation and properties of barium titanate/calcium silicate composite bioactive piezoelectric ceramics[J]. **Journal of Inorganic Materials**, 2022, 37(6):617-622.
- [24] YU SW, KUO ST, TUAN WH, *et al.* Cytotoxicity and degradation behavior of potassium sodium niobate piezoelectric ceramics[J]. **Ceramics International**, 2009, 35(4):2845-2850.
- [25] YUN QY, CHENG J, SONG Y, *et al.* Mechano-informed biomimetic polymer scaffolds by incorporating self-powered Zinc oxide nanogenerators enhance motor recovery and neural function[J]. **Small**, 2020, 16(32):2000796.
- [26] WU J, CHEN T, WANG J, *et al.* Piezoelectric effect of antibacterial biomimetic hydrogel promotes osteochondral defect repair[J]. **Biomedicine**, 2022, 10(5):1165.
- [27] DAI XL, YAO XJ, ZHANG WF, *et al.* The osteogenic role of barium titanate/poly(lactic acid) piezoelectric composite membranes as guiding membranes for bone tissue regeneration[J]. **International Journal of Nanomedicine**, 2022, 17:4339-4353.
- [28] CUI LA, JIN ZB, JUN C, *et al.* Electroactive composite scaffold with locally expressed osteoinductive factor for synergistic bone repair upon electrical stimulation[J]. **Biomaterials**, 2020, 230:119617.
- [29] P L, SUBHAS KD, RUI LR, *et al.* Electric phenomenon: a disregarded tool in tissue engineering and regenerative medicine[J]. **Trends in Biotechnology**, 2020, 38(1):24-49.
- [30] MAO L, BAI L, LIU C, *et al.* Enhanced cell osteogenesis and osteoimmunology regulated by piezoelectric biomaterials with controllable surface potential and charges[J]. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2022, 12:44111-44124.
- [31] 吴超峰, 龚文, 耿进锋, 等. 高温无铅压电材料研究进展[J]. **压电与声光**, 2022, 11 (5): 84-95.
- WU Chaofeng, GONG Wen, GENG Jinfeng, *et al.* Recent progress of high-temperature lead-free piezoelectric materials[J]. **Piezoelectrics & Acousto-optics**, 2022, 11(5):84-95.
- [32] TANG Y, WU C, WU Z, *et al.* Fabrication and in vitro biological properties of piezoelectric bioceramics for bone regeneration[J]. **Scientific Reports**, 2017, 7:43360.
- [33] LIU Z, CAI M, LI LL, *et al.* Cell-traction-triggered on-demand electrical stimulation for neuron-like differentiation[J]. **Advanced Materials**, 2021, 33:2106317.
- [34] ZHAO Y, WANG S, DIN Y, *et al.* Piezotronic effect-augmented Cu₂-x-O-BaTiO₃ sonosensitizers for multifunctional cancer dynamic therapy[J]. **ACS nano**, 2022, 6(16):9304-9316.

- [35] LI B, YANG C, ZHENG B, *et al.* Ultrasound-remote selected activation mitophagy for precise treatment of rheumatoid arthritis by two-dimensional piezoelectric nanosheets[J]. **ACS Nano**, 2023, 23: 621-635.
- [36] LEI J, WANG C, YANG C, *et al.* Sulfur-regulated defect engineering for enhanced ultrasonic piezocatalytic therapy of bacteria-infected bone defects[J]. **Chemical Engineering Journal**, 2022, 435: 134624.
- [37] DEEPAK K, BASU B, ASHUTOSH KD, *et al.* Electrical stimulation and piezoelectric biomaterials for bone tissue engineering applications[J]. **Biomaterials**, 2020, 258: 120280.
- [38] ZHANG TY, ZHAO H, YANG XP, *et al.* Piezoelectric calcium/manganese-doped barium titanate nanofibers with improved osteogenic activity- ScienceDirect[J]. **Ceramics International**, 2021, 47(8):28778-28789.
- [39] LIU W, LI X, GUO Z, *et al.* Biological effects of a three-dimensionally printed Ti6Al4V scaffold coated with piezoelectric BaTiO₃ nanoparticles on bone formation[J]. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2020, 12(46):51885-51903.
- [40] FAN B, GUO, HOU W T, *et al.* Electroactive barium titanate coated titanium scaffold improves osteogenesis and osseointegration with low-intensity pulsed ultrasound for large segmental bone defects[J]. **Bioactive Materials**, 2020, 5:1087-1101.
- [41] DAS RC, CURRY EJ, THANH DT. Biodegradable nanofiber bone-tissue scaffold as remotely-controlled and self-powering electrical stimulator[J]. **Nano Energy**, 2020, 76:105028.
- [42] LIU L, CHEN B, PENG F, *et al.* Wireless manipulation of magnetic/piezoelectric micromotors for precise neural stem like cell stimulation[J]. **Advanced Functional Materials**, 2020, 30(31): 1910108.
- [43] KIM JI, HWANG TI, KIM CS, *et al.* Regulating electrical cue and mechanotransduction in topological gradient structure modulated piezoelectric scaffolds to predict neural cell response[J]. **Advanced Functional Materials**, 2020, 30(3):1907330.
- [44] ZHANG X, CUI X, LI LL, *et al.* Piezoelectric nanotopography induced neuron like differentiation of stem cells[J]. **Advanced Functional Materials**, 2019, 29(2):1900372.
- [45] CHEN Y, YE M, LI XK, *et al.* Piezoelectric and photothermal dual functional film for enhanced dermal wound regeneration via upregulation of Hsp90 and HIF-1 α [J]. **Applied Materials Today**, 2020, 20:100756.
- [46] WU M, ZHANG Z, LIU Z, *et al.* Piezoelectric nanocomposites for sonodynamic bacterial elimination and wound healing[J]. **Nano Today**, 2021, 37:101104.
- [47] LIANG J, ZENG H, FAN ZJ, *et al.* 3D printed piezoelectric wound dressing with dual piezoelectric response models for scar-prevention wound healing[J]. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2022, 14(27):30507-30522.
- [48] WANG J, LIN JW, CUI WG, *et al.* Endogenous electric fields-coupled electrospun short fiber via collecting wound exudation[J]. **Advanced Materials**, 2022, 34(9):2108325.
- [49] RIBEIRO S, RIBEIRO C, MARTINS VM, *et al.* Understanding myoblast differentiation pathways when cultured on electroactive scaffolds through proteomic analysis[J]. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2022, 22:14.
- [50] TOKAK EK, ALTNDAL DE, AKDERE ZE, *et al.* In-vitro effectiveness of poly- β -alanine reinforced poly(3-hydroxybutyrate) fibrous scaffolds for skeletal muscle regeneration[J]. **Materials Science and Engineering: C**, 2021,131:112528.
- [51] YOON J, MISRA M, KIM BS, *et al.* Thermosensitive, stretchable, and piezoelectric substrate for generation of myogenic cell sheet fragments from human mesenchymal stem cells for skeletal muscle regeneration[J]. **Advanced Functional Materials**, 2017, 27:1703853.
- [52] CIOFANIN G, RICOTTI L, MATTOLI V. Preparation, characterization and in vitro testing of poly(lactic-co-glycolic) acid/barium titanate nanoparticle composites for enhanced cellular proliferation[J]. **Biomedical Microdevices**, 2011, 13(2):255-266.
- [53] PAMELA H, WU SL, LEE EJ, *et al.* The effect of PVDF-TrFE scaffolds on stem cell derived cardiovascular cells[J]. **Biotechnology and Bioengineering**, 2016, 113(7):1577-1585.
- [54] LI CH, ZHANG SY, WANG Y, *et al.* Piezoelectric bioactive glasses composite promotes angiogenesis by the synergistic effect of wireless electrical stimulation and active ions[J]. **Advanced Healthcare Materials**, 2023, 10:2300064.
- [55] MARIA GF, ANA DB, CARLOS E, *et al.* Effective elastin-like recombinamers coating on poly(vinylidene) fluoride membranes for mesenchymal stem cell culture[J]. **European Polymer Journal**, 2021, 146:110269.
- [56] LEE JC, SUH IW, CHAN HP, *et al.* Polyvinylidene fluoride/Silk fibroin-based bio-piezoelectric nanofibrous scaffolds for biomedical application[J]. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, 2020, 38(1):24-49.
- [57] LIU Y, DZIDOTOR G, LE TT, *et al.* Exercise-induced piezoelectric stimulation for cartilage regeneration in rabbits[J]. **Science Translational Medicine**, 2022, 14(627):eabi7282.
- [58] KALIANNAGOUNDER VK, NIRMAL PM, UNNITHAN AR, *et al.* Remotely controlled self-powering electrical stimulators for osteogenic differentiation using bone inspired bioactive piezoelectric whitlockite nanoparticles[J]. **Nano Energy**, 2021, 34:105901.