



再生医学材料的发展和机遇

汤云开, 崔文国*

上海市伤骨科研究所, 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025

* 联系人, E-mail: wgcui@sjtu.edu.cn

2024-09-22 收稿, 2024-11-21 接受, 2024-11-22 网络版发表

国家自然科学基金(W2411085)、上海市卫生健康委员会(2022XD055)、上海市科学技术委员会(22XD1422600)和上海交通大学医学院博士生科创培育基金(24KCPYYB005)资助

摘要 再生医学已经解决了许多因衰老、疾病和受伤而引起的受损器官和组织的修复再生问题. 这归功于再生医学材料在医学领域的应用和发展取得了显著进步, 特别是在功能性生物材料、干细胞再生医学、生物再生材料和器官生物打印等方面. 再生医学材料因其独特的性质, 在药物输送、诊断成像、组织工程等领域得到广泛应用. 材料技术的发展进一步促进了组织再生科学, 并为帮助诊断疾病和治疗受损组织提供了绝佳的机会, 在治疗衰老相关退行性病变以及创伤修复等领域有着巨大的应用潜力. 本文详细讨论了开放手术再生、微创手术再生、无创手术再生和智能穿戴再生四个方面的再生医学材料的医学应用及其相关的机制, 并深入讨论了再生医学材料现阶段所面临的挑战、发展前景以及临床转化的机遇, 旨在为广大研究者探索更多样化的再生医学材料医学应用奠定基础, 并为最终实现其临床转化提供启发.

关键词 再生医学材料, 再生医学, 组织工程, 生物材料

再生医学材料在医学领域的应用方面正取得飞速的进展, 特别是功能性再生医学材料与干细胞再生医学、生物再生材料以及器官生物打印等前沿技术, 已成为研究的热点并受到广泛关注^[1,2]. 功能性生物材料与干细胞再生医学的结合是一项革命性的进步, 这种基于干细胞的治疗方法, 利用其自我更新和多向分化的潜能, 在治疗退行性疾病、衰老相关疾病以及一些难治性疾病方面展现出巨大潜力^[3]. 其中, 工程化的功能性再生医学材料扮演着关键的角色, 它们精准调控干细胞的微环境, 显著影响干细胞的行为, 包括细胞的植入、存活、迁移以及最终的分化, 从而有效增强干细胞的植入效果, 并引导组织向预期方向再生^[4]. 再生医学材料作为再生医学的一个重要分支, 在骨科、创伤修复等领域的应用日益广泛. 这些材料凭借其优异的理化性能和卓越的生物安全性, 在诱导人体组织的自身修复和再生中展现出巨大的潜能. 随着材料科学、

生物技术以及工程技术的不断进步, 生物再生材料的研发、商品化和批量生产发展日益迅速, 为临床治疗提供了更多可能性. 器官生物打印技术作为再生医学的另一项创新, 通过精确的三维打印技术, 能够根据患者具体情况定制化制造器官模型, 这不仅为疾病治疗提供了新的选择, 也为个性化医疗的发展开辟了新的道路^[5]. 随着科技的不断进步和对生命科学理解的深入, 未来再生医学材料将更加智能化、个性化, 能够更好地满足临床需求和患者个体差异, 为人类健康事业做出更大的贡献.

再生医学材料以其独特的理化性质和生物学特性, 在现代医学的多个领域中展现出巨大的潜力^[6]. 得益于它们所具备的高比表面积、独特的物理性质、优异的生物相容性以及精准的生物响应性, 再生医学材料在药物输送、诊断成像、生物检测、组织工程、癌症治疗以及抗菌等多个方面发挥着重要作用^[7]. 在再生医学

引用格式: 汤云开, 崔文国. 再生医学材料的发展和机遇. 科学通报, 2025, 70: 3919–3945

Tang Y, Cui W. Developments and opportunities in regenerative medicine materials (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3919–3945, doi: [10.1360/TB-2024-0991](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0991)

与纳米科技的交叉研究领域，再生医学材料的创新应用尤为引人注目：(1) 在材料设计上，研究者致力于实现对材料特性的精确控制，同时利用自组装技术构建出高度有序的微观结构，不仅为细胞提供了适宜的生长环境，也为组织修复和再生提供了强有力的支持^[8]。(2) 在药物运输系统方面，新型再生医学材料能够实现对细胞和组织的特异性靶向和治疗，它们能够对pH、温度、酶等外部条件的变化做出灵敏响应，从而实现药物的定时定点释放，大大提高了治疗效果并减少了副作用^[9]。(3) 在诊断成像领域，构建生物传感器，再生医学材料的运用促进了生物传感器的构建，显著提高了对目标分子的检测灵敏度和准确性，为疾病的早期发现和精准诊断提供了可能。(4) 在组织工程领域，再生医学材料被用来构建仿生支架，模拟细胞外基质的环境，为细胞提供了良好的附着和生长条件^[10]。(5) 在基因治疗领域，利用脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)等载体实现高效的基因传递，为遗传性疾病的治疗提供了新的策略^[11]。由此可见，再生医学材料的研究和应用正推动着再生医学的快速发展，为人类健康事业带来了前所未有的机遇。随着科技的不断进步和对生物材料理解的深入，未来再生医学材料将更加智能

化、个性化，为临床治疗提供更为精准和高效的解决方案。

在再生医学的广阔领域中，材料科学的突破为组织修复与再生提供了前所未有的机遇^[12]。本综述旨在深入探讨再生医学材料的最新研究进展，涵盖其制备工艺、功能性、临床应用潜力以及面临的挑战。文章系统地分析了在开放手术中用于骨骼、血管、肌肉组织修复的生物材料；在微创手术中用于心血管、尿道、神经组织重建的先进材料；以及在无创手术中用于癌症治疗、皮肤伤口愈合、免疫系统疾病治疗的创新材料(表1)。此外，本综述还特别关注了智能穿戴设备在监测、诊断和治疗中的应用，这些设备代表了再生医学材料与现代技术融合的新趋势。文章不仅对现有材料的性能和应用进行了详尽的讨论，还对当前面临的技术难题进行了批判性分析。通过对未来研究方向的展望，本综述旨在为科研工作者提供深刻的见解，激发新的研究思路，推动再生医学材料的临床应用，从而加速生物医学领域的创新和发展。我们的目标是读者呈现一个全面、多维度的视角，以促进再生医学材料在更广泛的生物医学应用中的开发和转化。

表 1 常见的应用于再生医学的生物材料^{a)}
Table 1 Common biomaterials used in regenerative medicine

材料类别	材料名称	效用部位	主要功效	参考文献
羟基磷灰石	HA喷涂涂层	金属骨植入物表面	提高相容性; 减少血栓形成	[13]
	纳米HA复合纸	皮肤表面	控制环境湿度; 提高发电效率	[14]
硅基生物活性材料	BG-SF复合材料	植入物表面	持久药物缓释; 辅助骨诱导	[15]
含碳纳米材料	rGO/PCL支架	周围神经损伤	模仿神经电活性; 促进脂肪干细胞分化	[16]
金属材料	Mn ₃ O ₄ 纳米酶	脊髓损伤	模拟抗氧化酶; 减少氧化应激	[17]
脂质体	脂环PA衍生物	肺部病灶	靶向mRNA递送	[18]
	PMI壳聚糖脂质体	肿瘤内皮细胞	靶向RNA、药物共递送	[19]
水凝胶	丹参酮IIA-PCL/半月板DCM	半月板损伤	促进巨噬细胞转换; 抑制IL-1β介导的炎症	[20]
	海藻酸-PEG水凝胶	肿瘤病灶	吸附活化T细胞; 促进T细胞原位增殖	[21]
静电纺丝	麦糊精-氨基酸支架	皮肤损伤	强抗氧化性; 抑制炎症巨噬细胞	[22]
	PMDO-PLA纳米丝支架	周围神经损伤	诱导血管再生; 调节巨噬细胞极化	[23]

a) HA: 羟基磷灰石, BG-SF: 生物活性玻璃纤维纤维素, rGO: 还原型氧化石墨烯, PCL: 聚己内酯, PA: 聚天冬酰胺, PMI: 聚马来酰亚胺乙基二胺, DCM: 脱细胞基质, PEG: 聚乙二醇, PMDO: 聚(3-甲基吗啉-2,5-二酮共聚酯), PLA: 聚乳酸

1 开放手术再生医学材料的研究进展

植入性再生医学材料是指通过手术植入生物体中,用以实现诊断或治疗目的的再生医学材料,其不仅能够替代或修复损伤组织,还能促进原有组织的再生和功能恢复。20世纪50年代,第一代植入性再生医学材料被广泛用于临床^[24]。这一代材料以“生物惰性”为主,其设计理念主要是减少受体的免疫排斥反应,也就是以骨钉、人工心脏瓣膜和人工肾等为代表的移植体。然而,这些材料由于存在致炎和生物相容性差等问题,如何提升植入物的性能以改善患者的预后成为主要的挑战。在此背景下,第二代植入性再生医学材料于20世纪80年代应运而生,其主要特点在于由“生物惰性”变为“生物活性”,即能够通过和机体发生可控的化学反应从而实现缓慢而可控的自我降解。目前,这些材料已被广泛应用于骨缺损修复、心血管移植体、肌腱韧带修复,以及眼科、口腔科、整复外科、耳鼻喉科等多种移植体的制作,并在促进组织修复和再生方面展现出了更大的潜力^[25]。

自20世纪90年代以来,伴随组织工程与再生医学概念的提出与迅速发展,支架材料作为组织工程的三大要素之一,其研究和开发成为该领域的热点^[26]。支架材料提供了一个良好的三维生长环境,有利于细胞的黏附、增殖和分化,进而促进组织的修复和再生。纳米生物材料因其独特的尺寸效应和表面效应,展现出了优异的机械性能和生物相容性,被认为是制备支架材料的理想选择。科学家们通过调控纳米生物材料的尺寸、形状和表面化学性质等,优化其与细胞和组织的相互作用,提高其在体内的生物相容性和促进组织修复的能力。例如,通过纳米技术制备的多孔支架,不仅能够提供良好的细胞渗透性,还能够模拟天然细胞外基质的结构和功能,为细胞的生长和分化提供更加适宜的环境。此外,纳米生物材料还具有优异的载药性能,可以通过控释系统实现药物的缓慢释放,进一步提高植入材料的治疗效果^[27]。因此,本节将对用于骨、血管和肌肉组织的最新植入性再生医学材料进行综述。

1.1 用于骨开放手术的再生医学材料

外伤、肿瘤与衰老相关疾病都可能对人体骨骼造成难以快速自愈的损伤,如骨折、骨裂、骨缺损、骨质疏松、骨关节炎等。传统的自体骨移植曾长期被作为治疗这些疾病的金标准,然而,由于其固有的供体部

位损伤、感染风险以及有限的来源,迫切需要一种更优的解决方案来治疗这些疾病。骨组织工程(Bone Tissue Engineering, BTE)正是在这样的背景下应运而生,为骨损伤的治疗提供了一种全新的途径^[28]。BTE的核心在于通过生物材料制造出能够模拟骨组织细胞外基质的支架,其不仅具有良好的生物相容性,还能负载必要的干细胞或生长因子,有效促进骨组织的再生和修复^[29]。与自体骨移植相比,BTE的最大优势在于能够确保骨移植材料的供应充足,并避免了侵入性取材手术带来的痛苦和风险;更重要的是,BTE允许根据患者的具体情况定制个性化的治疗方案,实现精准医疗,从而提高治疗效果和患者预后。

当前,BTE领域的研究热点集中在开发具有高度仿骨细胞外基质能力的生物材料,这些材料具备优异的降解性、生物相容性和生物活性,包括无机材料如纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite, nHA)、生物活性玻璃、 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)、生物可降解金属及其合金、碳纳米管和氧化石墨烯等。同时,有机材料如聚合物、胶原蛋白、海藻酸盐、壳聚糖等也作为新型生物材料被广泛用于BTE^[30]。随着材料科学、纳米技术和生物技术的不断进步,BTE材料的研究和开发正朝着更高效、更安全、更个性化的方向发展,有望为医学领域带来革命性的变化(表2)。

最近,利用柔电薄膜构建摩擦纳米发电机并通过其产生的微电流来调节细胞内DNA的损伤修复成为再生医学领域中的一大突破,通过其中的摩擦电效应,人体日常活动中产生的微小运动动能被转化为电能,实现了环保而高效的动力来源。三素修复核酸外切酶1(three-prime repair exonuclease 1, TREX1)作为细胞内一种关键的酶,负责清除细胞浆内的损伤性DNA分子,维持细胞的正常功能,而在退变髓核细胞中,TREX1的功能往往受损,导致疾病的进展。针对这一挑战,杨操团队^[55]开发了一种自驱动响应性微针装置。该装置巧妙地利用可穿戴式摩擦纳米发电机的摩擦电效应,将自身运动所产生的动能转变为电能,驱动TRAM1 (recombinant translocation associated membrane protein 1)囊泡的释放。该囊泡携带着与损伤性DNA清除核酸酶TREX1相关的伴侣蛋白,可以有效地重建并增强TREX1的清除功能,从而促进椎间盘细胞的再生和修复。该技术不仅提高了治疗的精准性和有效性,还为患者带来了更为安全、非侵入性的治疗选择。巨噬细胞在炎症过程中扮演着关键角色,可以根据微环境的信

表 2 应用于骨再生的再生医学材料^{a)}

Table 2 Regenerative medicine materials for bone regeneration

应用部位	材料类别	材料名称	效用部位	主要功效	参考文献
脊柱	脂质体	载miR-27a囊泡	骨质	增加骨密度; 改善骨结构; 降低骨吸收	[31]
	纳米粒	ZIF-8-硒纳米粒子	脊索	清除线粒体ROS; 维持线粒体稳态; 改善巨噬细胞极化; 促进轴突生长和血管生成	[32]
	微球	褪黑素-PVP-酚硼酸微球	髓核细胞	促进BMAL1和CLOCK结合; 激活PI3K-AKT信号通路; 促进椎间盘再生	[33]
	水凝胶	pH响应性水凝胶	髓核	调节细胞外基质代谢; 抑制MAPK/ERK信号通路; 清除ROS; 促进椎间盘再生	[34]
关节	水凝胶	胶原-明胶-透明质酸-硫酸软骨素四元支架	软骨	促进软骨分化; 高孔隙率和机械强度; 模拟透明软骨成分	[35]
	水凝胶微球	ROS响应性微球	软骨	增强纳米粒子摄取; 消除胞内过量ROS; 促进药物原位释放; 增强软骨分化	[36]
	静电纺丝	木质素纳米纤维	软骨	促进软骨分化; 修复软骨缺陷	[37]
	水凝胶微球	PDGF-BB/MSCs-PMAA微球	关节	促进干细胞黏附和增殖; 持续释放PDGF-BB; 延长旁分泌活性	[38]
骨骼肌	水凝胶	Ti ₃ C ₂ T _x 复合水凝胶	骨骼肌	可打印性和强相容性; 促进骨骼肌分化; 降低免疫反应	[39]
	静电纺丝	Ti ₃ C ₂ T _x 纳米纤维	骨骼肌	强细胞相容性; 促进成肌细胞增殖	[40]
	仿生水凝胶	PC12仿生水凝胶	骨骼肌	促进成肌细胞增殖; 调节成肌细胞行为	[41]
	脂质体	miR-224抑制剂脂质体	骨骼肌	促进M2型巨噬细胞极化; 抑制miR-224; 减少肌肉纤维化	[42]
肌腱韧带	仿生组织支架	ZnO-DCD基质	肌腱	强抗菌性能; 抗肌腱粘连	[43]
	脂质体	肌腱干细胞外泌体	肌腱	改善肌腱-骨界面结构	[44]
	水凝胶	Ca ²⁺ -Alg-PAM水凝胶	肌腱	促进M2型巨噬细胞极化	[45]
	外泌体	纤维蛋白外泌体	肌腱	促进胶原蛋白有序排列; 增加腱细胞和成骨细胞增殖	[46]
腱骨界面	水凝胶	GelMA-MOF/DOPA-BMP-2水凝胶	腱骨界面	促进血管生成; 调节炎症环境	[47]
	3D生物打印支架	MnSiO ₃ 免疫调节支架	腱骨界面	调节巨噬细胞分化; 促进细胞特异性分化	[48]
	3D生物打印支架	MoSiO _x 仿生支架	腱骨界面	促进肌腱-骨界面整合; 诱导肌腱/骨细胞分化	[49]
	无机非金属材料	CaSiO _x 薄膜	腱骨界面	激活机械敏感离子通道TRPV4; 增加骨和纤维软骨形成	[50]

(续表2)

应用部位	材料类别	材料名称	效用部位	主要功效	参考文献
骨质	聚合物支架	HA-P(VDF-TrFE)压电支架	骨质	模拟天然骨组织微环境; 加速骨再生; 调节生长因子	[51]
	生物活性玻璃	辛伐他汀金纳米粒	骨质	招募内源性干细胞; 调节成骨微环境	[52]
	3D生物打印支架	PLGA黑磷支架	骨质	高生物相容性; 生物可降解性和机械性; 抑制炎症反应; 促进干细胞增殖分化	[53]
	纳米载体	hPTH牛磺酸纳米载体	骨质	口服给药; 保护药物稳定性; 延长药物半衰期; 药物靶向输送	[54]

a) ZIF: 沸石咪唑盐支架, PVP: 聚乙烯吡咯烷酮, PDGF-BB: 血小板衍生生长因子-BB, MSCs: 间充质干细胞, PMAA: 聚甲基丙烯酰海藻酸盐, DCD: 脱细胞真皮, Alg: 海藻酸盐, PAM: 聚丙烯酰胺, DOPA: 3,4-二羟基苯丙氨酸, BMP-2: 骨形态发生蛋白-2, P(VDF-TrFE): 聚亚氟乙烯-三氟乙烯, PLGA: 聚乳酸-羟基乙酸共聚物, hPTH: 人甲状旁腺激素

号, 向促炎的M1型或抑炎的M2型表型转变. 因此, 巨噬细胞在骨关节炎治疗中的作用正逐渐受到关注, 即通过特定的生物材料诱导巨噬细胞表型转变, 从而抑制炎症反应, 改善疾病状况. 有研究发现, 利用特定的纳米材料, 如黑磷和透明质酸功能化的磷酸钙纳米粒, 可以有效地促进巨噬细胞向M2型的转变, 为骨关节炎的治疗提供了新的思路. 在此基础上, 赖毓霄研究团队^[56]使用低温沉积3D打印技术开发了一种可降解高分子乳酸-乙醇酸(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)结合黑磷(black phosphorus, BP)的多功能仿生多孔支架, 其不仅具有良好的生物相容性和生物可降解性, 还具备独特的生物学功能. 实验表明, 支架中的黑磷能够诱导M2型巨噬细胞的分化, 并促使机体产生有利于骨整合的免疫微环境, 从而加速骨组织的修复和再生. 随着对材料-细胞相互作用的深入理解, 以及对免疫调控机制的进一步探索, 这类新型支架有望在未来的骨关节炎治疗中发挥重要作用. 在骨植入物的应用中, 免疫反应和新组织形成是组织修复过程中两个重要但通常被独立考虑的方面. 然而, 为了有效地促进骨再生, 需要兼顾这两个方面. 邓廉夫团队^[57]通过模仿贻贝黏附蛋白的离子配位和分子点击化学反应, 设计了一种新型的双功能骨植入物表面改性的策略(图1). 这种策略能够在植入物表面同时引入具有免疫调节活性的金属离子和具有成骨诱导作用的生长因子, 将免疫调节和成骨诱导的双重功能整合到植入物表面, 为提高植入物的骨整合能力和临床效果提供了新的思路.

在再生医学领域中, 干细胞疗法和siRNA技术作为

前沿技术, 为骨再生提供了新的希望. 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能够在特定条件下分化为多种类型的细胞, 例如软骨细胞, 在骨关节炎等退行性关节疾病的治疗中成为理想的候选者. siRNA技术则是一种基因沉默工具, 它通过与目标mRNA特异性结合, 引导RNA干扰途径, 阻断特定基因的表达^[58]. 在骨关节炎治疗中, 王坚成团队^[59]开发了一种共载碳酸酐酶IX siRNA (siCA9)和Kartogenin (KGN)的透明质酸功能化磷酸钙纳米颗粒, 并将其与外源性间充质干细胞联合用于骨关节炎(osteoarthritis, OA)的治疗. 该纳米颗粒被巨噬细胞和MSCs摄取, 从巨噬细胞中释放的siCA9介导CA9基因沉默, 有效缓解了软骨细胞所处的酸性微环境, 并通过重塑巨噬细胞表型, 成功逆转了炎症微环境. 同时, 纳米粒中释放的KGN促进了MSCs定向分化为软骨细胞, 显著增强了软骨组织的再生修复能力.

骨开放手术中使用的再生医学材料在临床研究中取得了显著进展, 特别是在开发新型高强度自支撑MXene骨再生引导膜材料方面. 这些材料通过高效清除活性氧/活性氮(reactive oxygen species, ROS / reactive nitrogen species, RNS)等促炎相关分子, 显著提高了成骨效果. 此外, 生物玻璃因其在骨修复中的潜力而成为研究热点, 尤其是硼酸盐玻璃因其良好的降解性能而受到关注. 再生医学材料在骨开放手术中的应用展现出巨大潜力, 但在其临床应用中仍面临许多挑战. 其中, 免疫排斥反应是一个显著的问题, 可能导致术后炎症并妨碍骨愈合进程. 同时, 材料的机械性能也需要

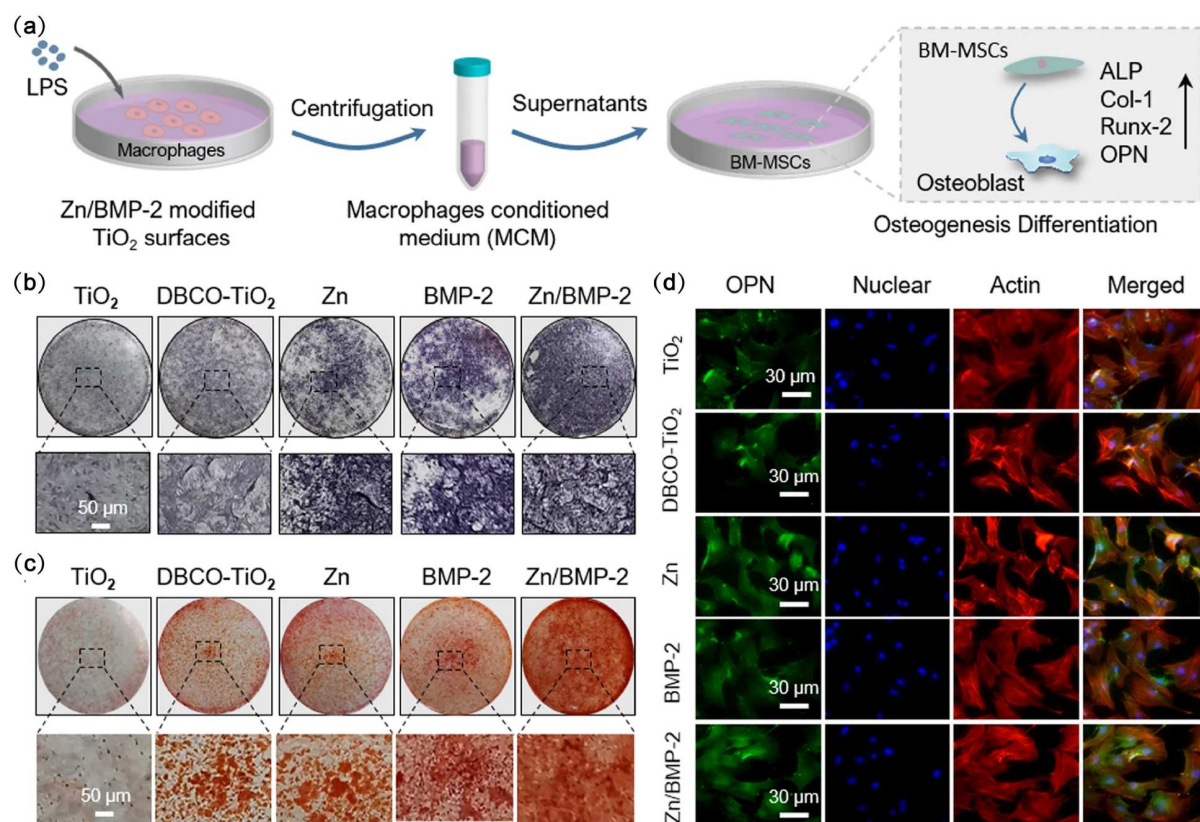


图1 (网络版彩色) Zn^{2+} 和BMP-2多肽共修饰的 TiO_2 表面可增强体外成骨分化^[57]. (a) 实验设计示意图; 骨髓间充质干细胞(BMSCs)的碱性磷酸盐染色(b)和茜素红染色(c); (d) 免疫荧光染色后的骨髓间充质干细胞图像

Figure 1 (Color online) Zn^{2+} and BMP-2 peptide co-modified TiO_2 surfaces enhance osteogenic differentiation *in vitro*^[57]. (a) Schematic diagram of the experimental design; (b) alkaline phosphatase staining and (c) alizarin red staining for BMSCs; (d) images of BMSCs after immunofluorescence staining

进一步优化,尤其是在承重部位的骨缺损修复中,材料的骨传导性、骨诱导性和血管诱导活性之间的平衡显得尤为重要。此外,材料的降解速率与骨再生速率的匹配也是关键因素,过快或过慢的降解都会影响骨组织的重建。总之,理想的再生医学材料应具备多功能性,不仅能够调控炎症反应,还应促进血管生成和神经再生,这对于骨缺损的愈合至关重要。未来的研究需要集中于开发更加智能化的材料,这些材料能够响应体内环境变化,调节自身的生物活性,以满足临床需求。

1.2 用于血管开放手术的再生医学材料

组织损伤后的愈合涵盖复杂的生物学过程,涉及多种细胞类型和分子信号的相互作用。血管生成是损伤修复过程中极为重要的环节。在组织损伤后,血小板被激活并分泌一系列促血管生成相关因子,通过与成纤维细胞和细胞外基质相互作用,诱导新生毛细血管

长入创面,形成微血管网络,为组织提供必要的氧气和营养,同时移除代谢废物,确保组织生理功能的正常进行。然而,在血液循环障碍、持续性炎症等情况下,受损创面新生血管化的进程会受到严重阻碍,最终导致创面愈合不良,甚至形成静脉溃疡、压疮、糖尿病性溃疡等慢性创面。虽然自体皮肤移植一直是促进创面新生血管化最有效的手段,但受限于供皮区缺乏、创面感染等情况,其持续应用仍受到较大限制。因此,人工创面修复材料的开发成为促进血管再生的新希望。近年来,通过3D打印水凝胶、纳米静电纺丝等方式构建促进新生毛细血管生长的支架结构、搭载促新生毛细血管生长的生长因子,成为人工创面修复材料的研发新方向^[60]。这种新型生物材料不仅能够模拟自然细胞外基质环境,还能提供持续的生物活性因子释放,从而促进新生血管的形成和创面愈合。

治疗性血管新生作为牙髓组织工程的一个关键策

略,旨在通过促进新血管的形成来增强牙髓切除术后植入物的血管化。在牙髓切除术后,牙髓腔失去了原有的血液供应,导致植入区域的组织修复和再生能力受限。传统的治疗策略通常依赖于使用生物材料来填充牙髓腔,以防止细菌侵入并促进一定的组织修复。然而,这些材料往往缺乏促进血管新生的能力,并不能恢复牙髓腔的生理功能和结构完整性。为了克服这一限制,Kumar等人^[61]开发了一种新型的自组装肽水凝胶(SLan),能够在牙髓腔内形成稳定的三维结构,为血管新生提供了一个有利的微环境。此外,通过在肽序列中整合模拟血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的活性片段,该水凝胶可局部释放大生物活性信号,促进牙髓切除术后植入区域的血管新生。在牙髓切除术后的大鼠模型中,SLan水凝胶成功地促进了牙髓腔内的血管新生和软组织再生,显示出良好的组织整合性和再生效果。

在急性缺血性疾病的治疗中,通过再生医学材料促进动脉血管长入成为一种新兴的治疗策略。刘昌胜团队^[62]发现,类肝素磺化壳寡糖(sulfated chondroitin oligosaccharides, SCOS)能够调控宿主巨噬细胞诱导动脉血管新生。在下肢缺血及心梗等急性缺血性疾病中,SCOS通过激活Notch信号通路,调控巨噬细胞并使其以血管周围细胞的方式与动脉内皮细胞紧密连接,从而促进动脉生成,为未来新型促血管化材料的设计及制备提供了新思路。作为一种常见的血管疾病,动脉粥样硬化以血管内皮细胞的损伤和功能丧失为特点,而有研究提出利用纳米药物调控血管上皮细胞的内皮-间质转化是治疗甚至逆转动脉粥样硬化的潜在靶点。更进一步地,王从周团队^[63]构建了一种基于墨鱼汁的纳米粒子(MNPs@NcadAb),通过靶向并调控钙黏素(N-cadherin)下游的RhoA信号通路来逆转已经发生内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT)的内皮细胞表型。该新型纳米粒子能够实现调控间质型内皮细胞重回内皮细胞表型,恢复其原有的内皮细胞稳态和功能,修复受损血管并阻止早期动脉斑块的形成,甚至有效减少免疫细胞和癌细胞的黏附和跨血管迁移,为多种血管类型的修复和癌症的控制提供了新的治疗途径。在血管栓塞治疗中,传统的金属线圈方法面临效果有限、成本高和在抗凝患者中应用受限等挑战。为改善这些状况,Oklu等人^[64]开发了一种新型血源性栓塞材料(blood-derived embolic material, BEM),它利用患者自体血液制备,具备即时止血和促

进血管愈合的再生特性。BEM易于通过临床导管输送,适用于抗凝或凝血功能障碍患者,并且在大型动物模型中显示出良好的生物相容性和生物降解性。此外,BEM在X射线成像下具有良好的可视化特性,且可回收,为非靶向栓塞提供了救援可能。这些特性表明BEM有望成为血管栓塞治疗中的一个有前景的新工具。

尽管在生物相容性和功能性方面取得了显著进展,临床应用仍面临多重挑战。许多新型材料在体外实验中表现良好,但在体内环境中可能面临不同的生物反应。此外,血管移植物的内皮化不足是再生医学中的一个主要问题,这直接影响植入物的功能和耐久性。内皮化过程受到内皮基底膜结构和功能的调控,因此,理解内皮基底膜的组成及其与周围细胞的相互作用对于设计有效的生物材料至关重要。目前,许多研究正在探索生物材料的生物功能化,旨在增强其与宿主组织的整合能力,并促进内皮细胞的黏附和增殖。尽管再生医学在心血管手术中的应用前景广泛,但要实现其临床转化仍需深入研究材料的生物相容性、降解特性及其与宿主生物反应的复杂性,这将为未来的手术提供更为安全和有效的解决方案。

1.3 用于肌肉组织开放手术的再生医学材料

骨骼肌和心肌是人体肌肉系统中的两大组成部分,它们在结构和功能上具有显著的差异。骨骼肌拥有显著的再生潜力,在轻度损伤时能够自我修复,恢复其结构和功能。然而,在诸如先天性肌营养不良症、大量肌肉损失、衰老等情况下,骨骼肌的再生能力会下降,导致肌肉萎缩和功能障碍。相比之下,心肌的再生能力较弱,一旦遭受损伤,往往难以逆转,这与心肌细胞的有限增殖能力有关,这种差异在心血管疾病的发生中表现得尤为明显,如心肌损伤往往严重威胁患者的健康。肌肉组织的损伤不仅影响患者的运动能力,还可能导致呼吸、心跳和进食等基本生理功能的障碍,严重时甚至威胁生命。一直以来,治疗神经肌肉疾病的手段十分有限,而纳米材料作为一种新兴的可控生长因子载体和生物活性支架材料,在促进肌肉再生方面展现出巨大的潜力^[65]。

在运动医学领域,肌肉损伤是常见的运动损伤,将会严重影响患者的运动能力以及生活质量。在面对大面积肌肉缺损时,传统的治疗手段往往存在局限性。近来,可注射组织假体因其微创性和对损伤微环境的即

时物理填充作用而备受关注。它能够在肌肉或神经组织受损时,注射到损伤部位,暂时填补因组织缺失而形成的间隙。这种即时的物理填充作用,为受损组织的再生提供了稳定的微环境,有助于减少损伤区域的炎症反应和纤维化。在完成其功能后,水凝胶能够在体内逐渐降解,最终被机体自然吸收,避免了长期植入可能带来的并发症^[66]。在此基础上, Son团队^[67]开发了一种新型的可注射组织假体。其中加入的金纳米颗粒,赋予了材料优异的电学性能并能够模拟天然肌肉组织中的电生理特性,有助于组织恢复时电信号的传递,促进肌肉细胞的增殖和分化。此外,实验显示出该水凝胶对肌肉组织再生的长期改善效果。需要补充的是,肌肉的收缩只是肢体活动的基础,但要实现完整的运动功能,还需要依赖于肌肉与其周围组织结构的协调一致,尤其是肌肉-肌腱-骨连接(muscle-tendon-bone junction, MTBJ)的完整性。MTBJ是运动系统中的关键结构,它涉及肌肉、肌腱和骨的紧密结合,对维持机体运动功能和稳定性起着至关重要的作用。在运动和日常活动中, MTBJ的损伤可能导致疼痛、肿胀、力量减退甚至运动功能障碍。肌腱和肌肉的损伤还可能引起炎症反应,影响肌腱细胞的增殖和分化,进而影响肌腱的愈合过程。肌肉肌腱接口(muscle-tendon junction, MTJ)作为肌肉和肌腱的连接区域,具有独特的生物力学特性,对于运动功能的实现至关重要。然而, MTJ的损伤常常导致运动障碍,且传统的治疗手段往往效果有限。针对这一复杂的医学挑战,张薇团队^[68]利用3D打印技术制备了聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架,提供了必要的力学支撑并模拟了自然MTJ的力学特性。此外,他们将该支架与可光交联的丝素蛋白水凝胶相结合,达到精确控制水凝胶的机械性能和释放特性,并实现了对细胞生长微环境的精细调控。更重要的是,该支架中负载了间充质干细胞和重组蛋白Klotho,有效促进并提高了损伤组织的修复和再生能力。除了MTJ的损伤,肌腱-骨界面的损伤也很常见,且其治疗和修复具有很高的临床需求。在这一领域,吴成铁团队^[48]通过多细胞打印技术,结合了硅酸锰(manganese silicate, MS)纳米颗粒与肌腱/骨相关细胞,设计并构建了一种具有免疫调控功能的多细胞支架。其中,肌腱干/祖细胞(tendon stem/progenitor cells, TSPCs)和骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)以分层方式分布,不仅模拟了肌腱-骨界面的自然结构,还实现了成骨和成肌腱的双向分化活性,为肌腱-骨界面的再生提供了有力

的支持。此外,该支架还能通过稳定释放锰离子来刺激巨噬细胞分泌前列腺素E2 (prostaglandin e2, PGE2),从而促进多种细胞的特异性分化,加速肌腱-骨界面的修复过程。

尽管现有的生物材料在促进肌肉细胞增殖和血管生成方面取得了一定的进展,但在模拟肌肉组织复杂的生理环境方面仍存在不足。生物仿生支架在再生肌肉组织中需要有效地模拟原生肌肉的结构和功能,以促进肌肉的再生和功能恢复。在力学性能方面,材料需要具备与肌肉组织相似的弹性和强度,以承受重复的动态负载。然而,现有材料在这一方面的表现仍需进一步优化,以更好地支持肌肉的功能恢复。未来的研究应集中于开发更为先进的生物材料,以满足肌肉再生的特定需求。

2 微创手术再生医学材料的研究进展

微创植入性再生医学材料,指通过微创手术将其植入活体中,实现诊断或治疗目的的再生医学材料^[69]。相较于传统的开放性手术,微创手术的创伤更小、感染风险更低、术后恢复时间更短,且对美观的影响也大幅减少,极大地改善了患者的术后体验和生活质量。随着20世纪80年代微创手术的迅猛发展,微创植入性再生医学材料应运而生并广泛用于临床,例如,通过胸腔镜手术植入用于心脏组织与血管的再生医学材料,通过腹腔镜手术或腹腔镜手术植入用于尿道的再生医学材料,通过脊椎镜手术或颅腔镜手术植入用于神经的再生医学材料等。其中,最小侵入性与再生治疗(minimally invasive and regenerative therapeutics, MIRET)作为一种新兴的治疗策略,通过将生物材料、细胞疗法、生物活性分子结合,以最小侵入性的方式递送到病变部位,促进受损组织的修复和再生^[70]。MIRET的应用范围广泛,例如,在心脏治疗方面, MIRET通过递送心脏前体细胞或使用生物材料和生长因子,促进心肌再生,改善心脏功能;在脊髓损伤治疗中, MIRET利用神经干细胞和生物材料,如纳米纤维和静电纺丝,支持神经轴突的生长和再生;而在大脑治疗中, MIRET通过直接递送神经干细胞或使用生物活性分子,如神经营养因子,促进神经组织的修复。此外, MIRET在骨骼和软骨的再生中也显示出巨大潜力。例如,通过使用可注射的钙磷酸盐水泥或生物活性玻璃,促进骨缺损的修复;通过使用透明质酸和细胞外基质,促进软骨的再生。在皮肤再生中, MIRET利用微针技术和光动力疗

法,促进受损皮肤的修复和再生。MIRET的成功实施依赖于多种技术,包括针头注射、导管递送、微机器人、纳米粒子、电喷雾、电纺技术以及可植入和可降解的微流体装置等。这些技术的发展,使得MIRET能够更精确地定位病变部位,实现更有效的治疗。这些微创植入性再生医学材料的优势在于其对患者的创伤最小化,这不仅减轻了患者的疼痛,也降低了术后并发症的风险。随着材料科学、生物技术和微创手术技术的不断进步,微创植入性再生医学材料的发展前景广阔。本节将重点介绍用于心脏组织与血管、尿道组织、神经组织再生的再生医学材料。

2.1 用于心脏组织、血管微创手术的再生医学材料

心脏疾病一直是全球范围内主要的致死原因之一。由于心肌细胞有限的再生能力,成人心脏组织和血管在损伤后,损伤部位往往会形成瘢痕组织,不仅导致心脏功能障碍,还可能造成心肌功能的不可逆衰退,最终引发慢性心力衰竭。目前,临床上采用的治疗方法虽然能够在一定程度上缓解症状,但并不能从根本上恢复受损的心肌细胞,而心脏移植作为终末期心力衰竭的有效治疗方式,可供移植的心脏数量却不足。因此,开发能够促进心脏组织和血管再生的再生医学材料显得尤为迫切和重要^[71,72]。

目前,通过基因转染及细胞因子相关药物促进心脏组织再生是一大研究热点。例如,通过转染携带心肌细胞增殖相关基因的病毒或非病毒载体,可以刺激心脏组织中的局部细胞增殖,修复受损的心肌组织。细胞因子类药物能够调节细胞信号传导,促进心脏干细胞的活化和分化,或者通过抗炎和免疫调节作用,为心脏组织的修复创造有利条件。心脏靶向纳米颗粒作为一种新型的药物输送系统推动治疗手段的进步,这些纳米颗粒可以被设计成具有特定表面修饰,以实现心脏组织的主动靶向。通过纳米技术,药物可以在心脏组织中实现精准释放,提高药物的疗效和减少全身性副作用。心肌梗死是一种严重的心血管疾病,而减轻氧化应激和调节炎症反应是其治疗的关键。魏全团队^[73]利用纳米颗粒的靶向性,将抗氧化和抗炎活性物质槲皮素(quercetin, Que)封装进金属有机框架(metal-organic frameworks, MOF)中,并在其表面修饰甘露聚糖(mannose),构建了Que@MOF/Man纳米药物递送系统。MOF作为一种多孔的纳米载体,不仅显著提高了Que的溶解性和稳定性,还通过其独特的结构实现了药物的分装

和缓释,而表面的甘露聚糖有助于药物对炎症巨噬细胞的精准递送,促进抗炎型的M2型巨噬细胞的形成,并有效减轻了心肌梗死区的氧化应激。此外,心脏缺血再灌注损伤中活性氧的过量产生会对心肌细胞造成严重损伤。针对这一挑战,郑乐民团队^[74]开发了一种心肌靶向肽和L-精氨酸共修饰的硒-金纳米笼,其具有双重保护机制。纳米笼中的硒成分具有强大的抗氧化能力,能够有效清除心肌缺血再灌注过程中产生的ROS,减轻氧化应激对心肌细胞的损伤,而装载的L-精氨酸在释放后,通过催化反应转化为一氧化氮(nitric oxide, NO)。NO作为一种重要的信号分子,能够调节线粒体的通透性,减少ROS的生成,从而在细胞层面上进一步阻断氧化损伤的途径。此外,一氧化氮还参与调节心肌细胞的能量代谢和细胞存活信号,有助于改善心脏功能和促进损伤修复。这种靶向策略不仅增强了纳米药物的治疗效果,也降低了潜在的系统性副作用。

随着研究的进展,线粒体逐渐成为组织再生中的热点。其中,线粒体转染作为一种新兴的生物技术方法,将外源性线粒体DNA(mtDNA)或线粒体蛋白引入到受体细胞中,以改善或增强细胞的线粒体功能。研究表明,线粒体转染在心肌损伤修复中扮演了关键角色,外源性线粒体通过增强受体细胞的能量代谢、促进细胞存活、支持心肌细胞再生以及抗氧化等作用,有助于损伤心肌修复和再生,提高其抗损伤能力。此外,作为药物载体和基因治疗手段,线粒体转染为心脏疾病的精准治疗提供了新的策略。在此基础上,毛春团队^[75]通过在线粒体表面修饰可释放NO的纳米马达,制备了具有靶向受损心脏趋化能力的线粒体。这种纳米马达化线粒体可以被装载在肠溶胶囊中并通过口服途径进入体内,能够在肠道内定点释放并被吸收进入血液循环,并借助其趋化性,精准地靶向到心脏受损区域。此外,该线粒体被受损心肌细胞快速摄取后,能有效对胞内微环境进行调控,并长期保持外源线粒体活性,促进心肌细胞的能量代谢和功能恢复。

2.2 用于尿道组织微创手术的再生医学材料

尿道炎、尿道下裂、尿道瘘、尿道狭窄、尿道损伤等尿道疾病给广大患者带来了长期痛苦以及生活质量的显著下降。这些疾病往往需要通过手术进行修复或重建,以恢复尿道的正常功能。然而,传统的自体组织移植等方式可能会引起毛发生长、移植物挛缩、瘢痕形成等并发症,严重影响患者的康复过程和生活质

量,组织工程的发展为尿道疾病的治疗提供了新的思路^[76].通过模拟尿路上皮细胞外基质,组织工程尿道支架材料能有效负载表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等必要的生长因子,进而促进尿路上皮细胞和平滑肌细胞的增殖与迁移,而且具有良好的生物相容性和机械性能,为尿道组织缺损提供临时性的力学支持,做到有效改善尿道组织缺损,同时减少了传统修复方法的副作用.例如,聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和聚己内酯(polycaprolactone, PCL)等生物可降解聚合物支架能够在尿道缺损处形成稳定的支架结构,同时随着时间的推移逐渐降解,为新生尿道组织的生长提供空间^[77].此外,通过调整聚合物的组成和分子量,可以调控支架的降解速率,以匹配尿道组织再生的速率.胶原蛋白和透明质酸等天然生物材料也可用于制备尿道支架,其具有更优异的生物相容性,还能通过交联技术提高支架的稳定性,减少降解过程中的变形和破裂风险.值得提出的是,在尿道支架的设计中,细胞的种子化起着不可或缺的作用.通过将尿路上皮干细胞或平滑肌干细胞种植到支架材料,可以为尿道组织提供必要的细胞源,还能分泌多种生长因子和细胞外基质组分,进一步促进组织再生.在此基础上,配合智能药物递送系统,能够根据尿道组织再生的需要,定时定量地释放生长因子,从而提高治疗效果并减少副作用.随着材料科学、细胞生物学和生物工程技术的不断进步,组织工程尿道支架有望成为尿道疾病治疗的重要选择.在该领域,傅强团队^[78]研发了一种响应尿道微环境(urethral microenvironment, UME)的复合可降解水凝胶贴片.该贴片以海藻酸钠(sodium alginate, SA)为骨架,与硅量子点(silicon quantum dots, SiQDs)交联,并负载了纳米羟基磷灰石和脂肪组织来源的干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs).这种创新的尿道支架贴片,不仅展现出优异的抗肿胀性和机械强度,满足尿道修复的力学需求,而且其交联的SiQDs在特定激光照射下能够产生活性氧,这在一定程度上有助于实现尿道的无瘢痕修复.此外,该贴片还能促进M2型巨噬细胞的极化,并通过招募血管周围细胞和干细胞,有效促进初始血管芽向成熟稳定血管的转变,进一步推动无瘢痕修复过程.

细胞片技术作为一种尿道再生领域中新颖的修复方法,其通过在体外培养细胞,形成一层具有连续性的细胞片,进而用于修复和组织再生.与传统的细胞培养

技术相比,细胞片技术能够保留细胞外基质中对于促进局部细胞增殖和组织再生至关重要的活性因子,且由于不需要使用酶消化,细胞片技术能够保持更高的细胞存活率.此外,细胞片技术还能够保持细胞间的紧密连接,有助于恢复尿道黏膜的平滑特性和防水性能,确保尿液的无阻碍排出,并防止尿漏,从而完美模拟天然尿路上皮的功能.有研究表明,在尿道脱细胞基质的再细胞化过程中,与细胞灌注技术相比,细胞片技术展现出了更高的有效性.在尿道再生的组织工程中,Liang等人^[79]成功地使用自体脂肪来源的干细胞片修复了兔尿道黏膜缺陷.组织学分析显示,细胞片移植部位的尿道有连续上皮细胞覆盖,并且观察到了大量的血管内皮细胞.此外,与对照组相比,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等促炎因子的表达明显减少.另外,细胞片技术还具有高度的可操作性,可以根据组织的解剖结构和细胞组成进行排列和复合,形成具有三维结构的仿生材料支架.Mikami等人^[80]利用口腔组织的黏膜细胞和肌肉细胞,分别培养成上皮细胞片和肌肉细胞片,随后将其连接并管状化,成功构建了双层组织工程尿道支架.在移植到狗的尿道缺损处12周后,观察到尿道形成了分层上皮,并且在上皮层下观察到良好的血管化皮下组织.尿道造影显示,细胞片组保持了宽阔的尿道口径,没有出现狭窄、漏尿或扩张.可以看出,细胞片技术在尿道再生中的应用展现出了显著的潜力和优势,为尿道缺陷的修复提供了一种有效的策略.创伤后尿道微环境(UME)的严重破坏是阻碍当前基于水凝胶的尿道修复的一个重要障碍,尤其是在恶劣的UME中,如酸性尿液环境下,对动态伤口表面的牢固黏附已被证明是一个极具挑战性的问题.张楷乐团队^[81]开发了一种能够适应尿道微环境的四维(4D)水凝胶敷料,用于无疤痕的尿道重建(图2).研究团队通过结合动态硼酸酯交联和共价光聚合,制备了具有贻贝模仿黏弹性、满意黏附性和酸增强稳定性的明胶甲基丙烯酸酐苯硼酸/顺式二醇交联(gelatin methacryloyl phenylboronic acid/cis-diol-crosslinked, GMPD)水凝胶,为尿道损伤治疗提供了一种有前景的替代方法.

用于尿道组织微创手术的再生医学材料发展迅速,但在临床应用中依然面临一些挑战.尿道组织的再生能力较弱,常常导致术后并发症,例如尿道狭窄或再生不良.因此,开发具有良好生物相容性和机械性能的材料至关重要.此外,由于每位患者的生理结构和病理状态不同,材料的选择和手术方案应根据具体情况进行

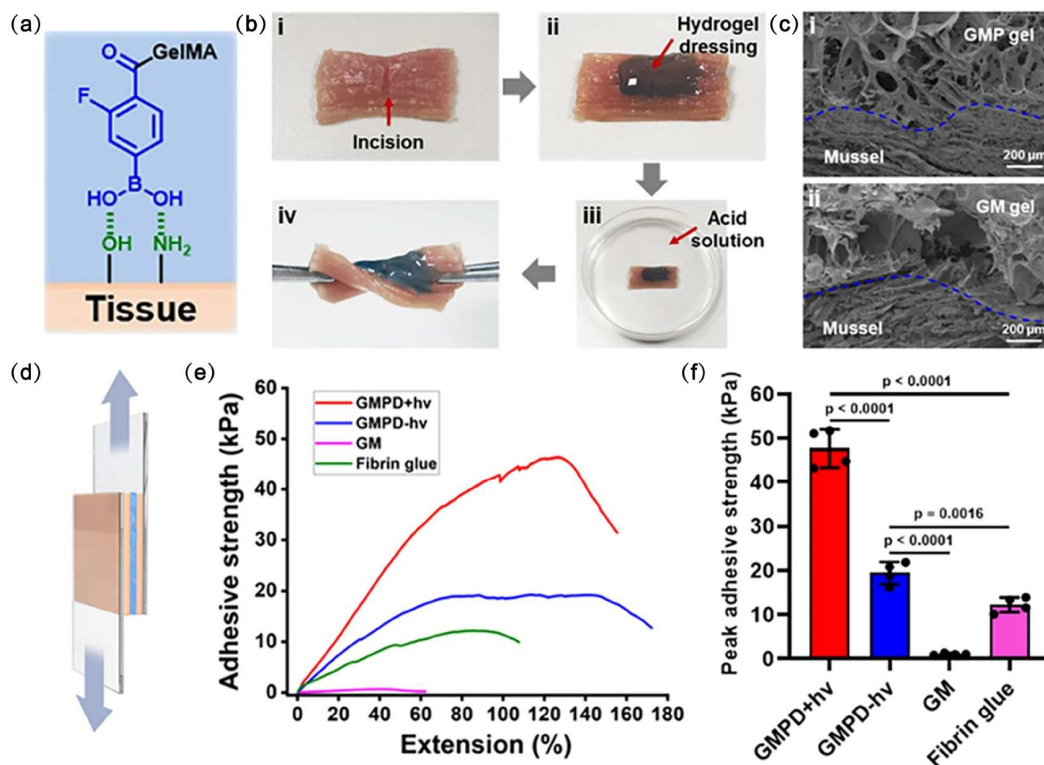


图 2 (网络版彩色)GMPD水凝胶的黏附性能^[81]. (a) 通过改性明胶甲基丙烯酰(fluorophenylboronic acid-modified gelatin methacryloyl, GMP)组分的顺式二醇基粘接机理示意图. (b) 在肌肉组织上原位形成并浸泡在酸性溶液(pH 4.5)中的GMPD水凝胶的照片. (c) 与非黏性明胶甲基丙烯酰氯(gelatin methacryloyl, GM)水凝胶相比, 黏性GMP水凝胶的贻贝结构的代表图像. (d-f) 通过标准搭接剪切试验确定水凝胶-组织结合强度 **Figure 2** (Color online) Adhesion performance of GMPD hydrogels^[81]. (a) Schematic of the cis-diol-based bonding mechanism by modifying the methyl acryloyl (GMP) component of gelatin. (b) Photographs of GMPD hydrogels formed *in situ* on muscle tissue and immersed in acidic solution (pH 4.5). (c) Representative image of the mussel structure of the viscous GMP hydrogel compared to the non-viscous gelatin methacryloyl chloride (GM) hydrogel. (d-f) Standard lap shear tests to determine the hydrogel-tissue binding strength

调整, 以实现最佳的再生效果. 未来的研究应关注材料与患者生物特征的匹配, 以提高手术的成功率和患者的生活质量.

2.3 用于神经组织微创手术的再生医学材料

脊髓与周围神经损伤往往带来难以逆转的肢体功能障碍, 是造成外伤性致残的主要原因之一. 在临床上, 对于脊髓与周围神经损伤的治疗, 通常采用手术结合理疗的综合方案. 然而, 许多患者在治疗后仍难以实现功能的完全恢复. 值得注意的是, 随着社会老龄化的加剧, 阿尔茨海默病等中枢神经系统退行性疾病也日益成为公共卫生领域面临的重要挑战. 这些疾病不仅影响患者的生活质量, 也给家庭和社会带来了沉重的负担^[82]. 这些疾病的治疗同样面临挑战, 且现阶段的治疗往往只能暂缓病程进展, 难以达到根治. 因此, 开发能够促进神经组织修复的再生医学材料势在必行, 而通

过结合干细胞技术、生物活性因子以及先进的生物材料设计, 制造出能够模拟神经细胞外基质, 为受损神经提供支持和引导并促进神经细胞的再生和功能重建的生物材料也日益成为可能.

脊髓损伤可以导致感觉和运动功能的严重障碍. 近年来, 基因治疗和干细胞疗法在脊髓损伤方面的研究逐渐成为热点. 特别是, 利用慢病毒载体进行神经营养因子的持续递送, 以及诱导神经干细胞分化和再生, 已成为研究的热点. 例如, Sofroniew等人^[83]使用慢病毒递送神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), 可以在类似于神经发育的过程中引导脊髓神经元轴突在远端两个节段上实现广泛再生; 更重要的是, 这些再生轴突能够与其天然投射目标区域的神经元重新建立连接, 成功恢复了脊髓全横断小鼠的行走功能. 此外, 神经干细胞结合3D打印技术在脊髓损伤治疗中展现出巨大潜力. 3D打印技术能够根据患

者脊髓损伤的具体形态定制个性化的生物墨水支架。生物墨水中的神经干细胞能在3D打印过程中被精确地定位于损伤区域,以促进神经组织的再生和功能重建。此外,生物墨水还可加载生长因子,进一步优化神经干细胞的存活、增殖和分化。通过这种创新方法,可以实现对脊髓损伤的精准修复,为患者带来更有效的治疗方案。基于此,吴成铁团队^[84]开发了一种基于Li-Ca-Si(LCS)生物陶瓷的生物墨水,其释放的多种活性离子能够通过PI3K-AKT信号通路促进神经干细胞向神经元方向分化,并诱导神经元成熟,使其在形态、分子表达以及电生理特性等方面逐渐接近成熟的神经元。研究表明,该神经构建体能够促进骨髓间充质干细胞的成骨分化、内皮细胞的成血管化,以及与肌肉细胞形成神经肌肉接头等,为脊髓损伤后的组织修复和功能重建提供了多维度的支持。

随着研究的深入,脊髓损伤的治疗策略已经从单一的神修复逐渐转变为同时关注损伤微环境的多维度治疗^[85]。神经损伤微环境的复杂性在于它不仅包含了物理性的破坏,还包括了一系列生物和化学分子层面的变化,如炎症反应、氧化应激、细胞死亡和瘢痕形成等,这些因素共同作用,阻碍了神经的自然修复过程。针对这一治疗需求,程亮团队^[86]研发了一种新型的可注射水凝胶,其中MgMn-LDHs纳米片层与蚕丝蛋白的结合,不仅增强了水凝胶的机械性能,还通过氢键相互作用促进了蚕丝蛋白 β -sheet结构的自组装,为神经细胞提供了更加适宜的生长基质。更进一步地,该水凝胶以 Mn^{3+} 为活性位点持续清除ROS并产生氧气,缓解了脊髓损伤氧化应激和乏氧的微环境。同时, Mg^{2+} 的缓慢释放能通过调节细胞内 Mg^{2+} 浓度,激活神经元的分化途径,促进其生长成熟。此外,该水凝胶能诱导抗炎巨噬细胞的激活,这种通过抑制炎症、改善乏氧和调节细胞内金属离子浓度等方式协同进行的综合性治疗,实现了对脊髓损伤微环境的全面改善。同样地,戴红莲课题组^[87]研制出可高效修复周围神经损伤的自适应气体递质神经移植体,通过利用损伤区域产生的ROS触发 H_2S 的释放,并借助 H_2S 的多种生理作用,实现对炎症的抑制以及对氧化应激效应的调控,最终发挥改善损伤微环境的效果(图3)。

在再生医学和生物工程领域,微流控技术因其精确操控能力而备受关注。利用该技术,彭飞团队^[88]成功制备了海藻酸水凝胶微纳米马达,用于封装神经干细胞和磁性纳米颗粒,开辟了神经组织工程和损伤修复

的新途径。这种新型马达不仅为神经干细胞提供了一个适宜的生长微环境,还能利用磁性纳米颗粒的磁性,使其在外部磁场的作用下能够精确地运输并释放神经干细胞至特定的损伤区域,促进损伤神经的再生和功能恢复,同时减少了细胞的非特异性分布。然而,高小玲团队^[89]发现,由有机材料构成的重组高密度脂蛋白和聚乙二醇-聚乳酸纳米颗粒,可经过胶质淋巴系统途径快速向脑外清除;相比之下,金纳米颗粒、量子点、氧化铁纳米颗粒等无机纳米粒子在脑内的清除过程较为缓慢,且在脑内的长期蓄积可能会引发神经毒性,对患者的健康构成潜在威胁。因此,在设计纳米药物时,需要特别考虑其在中枢神经系统中的分布、清除机制以及潜在的毒性问题。此外,该研究还强调了对纳米药物清除机制深入理解的重要性,并为纳米药物的安全性评价提供了重要的科学依据。

3. 无创手术再生医学材料的研究进展

无创再生医学材料是指不需要手术植入,而是通过非侵入性方式应用在人体上的再生医学材料。常见的无创再生医学材料包括生长因子和细胞因子、生物活性肽和蛋白质、纳米颗粒和纳米支架以及外用敷料和凝胶等。这些材料通常通过皮肤敷用、口服、注射或其他非手术途径发挥作用,用于促进组织修复、增强生物活性以及治疗疾病,有望在减少患者痛苦的同时提高治疗效果,改善患者的生活质量^[90,91]。其中,口服再生医学材料在组织工程和再生医学中展现出显著的优势。首先,它们提供了一种非侵入性的治疗方案,患者易于接受且减少了医疗干预的风险。其次,口服生物材料的易用性使得患者可以在家中自行管理治疗,提高了治疗的便利性和依从性。此外,这些材料可以设计成控释系统,实现在胃肠道中的定时释放,确保了治疗成分的持续供给和疗效的稳定性。通过化学修饰或载体技术,口服再生医学材料还能实现对特定部位的靶向释放,从而增强治疗效果。尽管现阶段面临着口服材料在胃肠道中的稳定性以及生物利用度问题,但随着研究的深入,口服再生医学材料的应用潜力将不断扩大,为多种疾病的治疗提供新的可能性。近年来,非侵入性热疗法成为研究的热点,它是指无需切开或穿刺皮肤,只需通过光、磁场、超声波等外部能量源来提高组织温度并达到治疗效果的无创治疗手段。这种疗法的科学基础在于温度对生物组织的影响,即适度的温度增加能够促进血液流动,加速氧气和营养物质

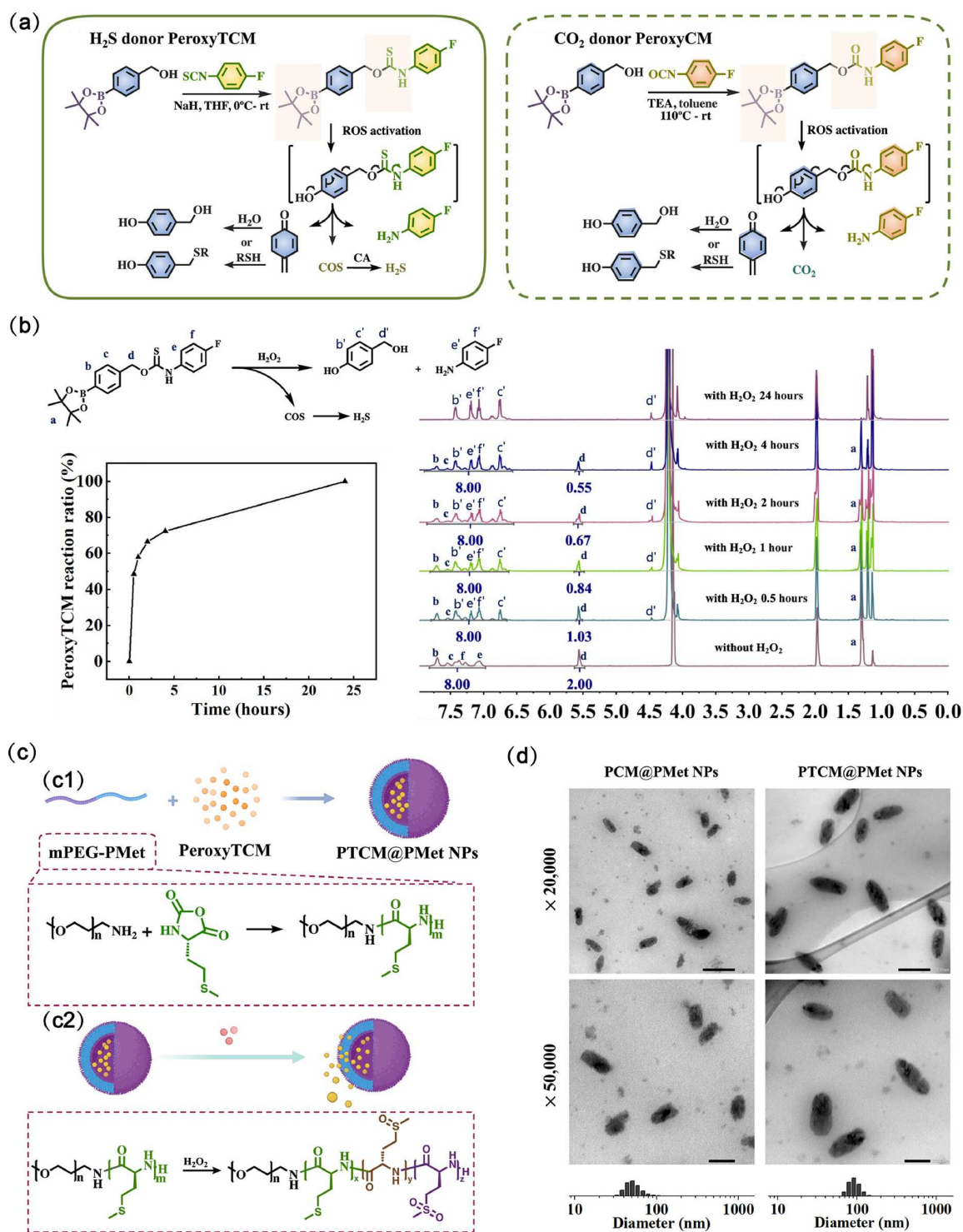


图 3 (网络版彩色) H₂S自适应输送系统的合成及理化性质研究^[87]. (a) H₂S和CO₂供体的设计与合成及其ROS触发释放机制. (b) H₂O₂诱导的过氧硫代氨基甲酸酯活化的¹H NMR研究. (c) 纳米粒子的合成与表征: (c1) 纳米粒子合成的示意图; (c2) 在ROS存在下纳米粒子的药物释放示意图和机制. (d) 纳米粒子的TEM图像

Figure 3 (Color online) Synthesis and physicochemical characterization of an H₂S adaptive delivery system^[87]. (a) Design and synthesis of H₂S and CO₂ donors and their ROS-triggered release mechanisms. (b) ¹H NMR study of H₂O₂-induced activation of peroxyTCM. (c) Synthesis and characterization of nanoparticles: (c1) Schematic diagram of nanoparticle synthesis; (c2) drug release diagram and mechanism of nanoparticles in the presence of ROS. (d) TEM images of nanoparticles

的供应,并激活细胞内的热休克蛋白,从而保护细胞并促进组织修复与再生.随着纳米技术和生物材料科学的进展,非侵入性热疗法已能够结合先进的生物材料和纳米粒子,实现对热效应的精确控制,如光热疗法(photothermal therapy, PTT)和磁热疗法(magnetothermal therapy, MTT)^[92].在临床应用中,它已被用于治疗包括癌症、炎症性疾病和组织损伤在内的多种疾病,在促进药物疗效、直接杀死癌细胞和提高移植成功率等方面展现出巨大潜力.当前研究正致力于优化治疗参数和开发多功能纳米粒子及生物材料,以提高治疗效果的精确性和个性化.未来,结合先进的成像技术,非侵入性热疗法将实现更加精准的治疗效果监测和个性化治疗方案调整,提供一种安全、有效和患者友好的治疗选择.本节将重点介绍用于癌症治疗、皮肤伤口创面愈合以及免疫系统疾病的再生医学材料.

3.1 用于癌症治疗无创手术的再生医学材料

再生医学材料在癌症治疗中具有重要的应用价值,其独特的物理化学性质为肿瘤的诊断和治疗提供了新的策略和方法,包括靶向药物递送、光热/磁热治疗和化疗、生物成像、基因治疗以及免疫治疗等众多方面^[93].在药物递送系统方面,再生医学材料如脂质体、聚合物纳米粒子、金属纳米粒子等因其高效的包载能力和靶向性而被广泛研究和应用.这些载体能够保护药物分子,提高药物在体内的稳定性和生物利用度,同时减少对正常组织的伤害.在光热治疗领域,金纳米粒子和黑磷纳米粒子因其卓越的光转化效率而一跃成为主流.在近红外光的照射下,它们能产生热量杀死肿瘤细胞,同时对周围正常组织的伤害很小.此外,磁性纳米颗粒和量子点在肿瘤的诊断和生物成像中有着巨大的潜力.量子点的高荧光量子产率和磁性纳米颗粒的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)特性,为肿瘤的早期发现和精确定位提供了有力工具.有趣的是,随着新冠mRNA疫苗的成功应用,纳米mRNA疫苗在癌症免疫治疗中也展现出巨大潜力.通过利用纳米技术递送特定的mRNA,能够激发机体的免疫反应,特异性地攻击肿瘤细胞.肿瘤治疗方法的综合应用正逐渐从单一模式转向多学科交叉融合的创新途径.在这一背景下,肖海华团队^[94]开发了一种新型的可降解高分子纳米诊疗系统,在肿瘤的光动力治疗和免疫治疗方面展现出巨大潜力.通过在荧光成像分子和光敏剂分子中引入羟基官能团,可借助缩合聚合反应获得

主链含有荧光分子和光敏剂的可降解聚合物.该聚合物具有良好的两亲性,在水溶液中能够自组装成纳米颗粒.研究人员将两种纳米材料等摩尔混合,制备出复合纳米颗粒(Comp-NPs).当这些纳米颗粒通过静脉注射入体内后,能够利用增强渗透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应被动靶向至肿瘤部位,从而发挥光动力疗法并诱导全身免疫反应,有效抑制肿瘤生长(图4).更进一步地,陈春英团队^[95]构建了基于黑磷/钯纳米片的多功能二维纳米平台,提出了一种融合光热/光动力/化学动力的肿瘤治疗“三合一”多模式创新策略.该团队采用液相法成功剥离出黑磷片,并通过室温原位还原过程在黑磷片上形成二维Pd纳米结构.其中P原子可同时作为Pd原子的支撑位点和Pd生长的配体.通过改变Pd/P的投料比,并结合黑磷片的空间和电子效应,有效调控了Pd纳米结构的尺寸,从而优化了其催化性能.这种异质结构纳米片在肿瘤微环境中表现出增强的级联酶活性,能通过类过氧化氢酶和类氧化酶特性,催化产生足够的ROS,包括超氧阴离子和单线态氧,实现对肿瘤细胞的有效杀伤.同时, Pd的加入显著提高了黑磷片原有的光热特性,使得该纳米平台具有出色的光热疗效.此外,通过氟代聚乙酰亚胺的功能化和负载胞嘧啶-磷酸鸟嘌呤作为免疫佐剂,进一步扩展了该纳米平台的功能,显著提高了对肿瘤的治疗效果.

随着肿瘤治疗进入个性化诊断和精准干预的新时代,免疫疗法作为调动机体免疫系统对抗癌症的靶向治疗手段,为肿瘤治疗带来了突破性进展.然而,作为一种新兴的治疗手段,免疫疗法在临床应用中仍然面临着一些挑战,包括治疗周期长、成本高、免疫相关不良事件以及低反应率等.因此,在术前和术中利用成像技术预测免疫疗法的反应率至关重要.纳米免疫成像技术作为一种新兴的研究领域,通过直观可视化免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的作用,为免疫疗法的效果预测提供了新的视角^[96].此外,分子成像技术凭借其高灵敏度、高分辨率、深层组织穿透力和易代谢等特点,已广泛应用于癌症的早期检测以及免疫治疗反应率的预测.通过结合特异性探针,分子成像技术能有效监测免疫细胞以及治疗前后免疫微环境的动态变化.肿瘤微环境中的免疫抑制因素常导致基于过继性T细胞转移的肿瘤免疫治疗效果不佳.因此,通过分子影像技术无创追踪过继性T细胞的浸润过程,对指导免疫治疗和预测疗效至关重要.

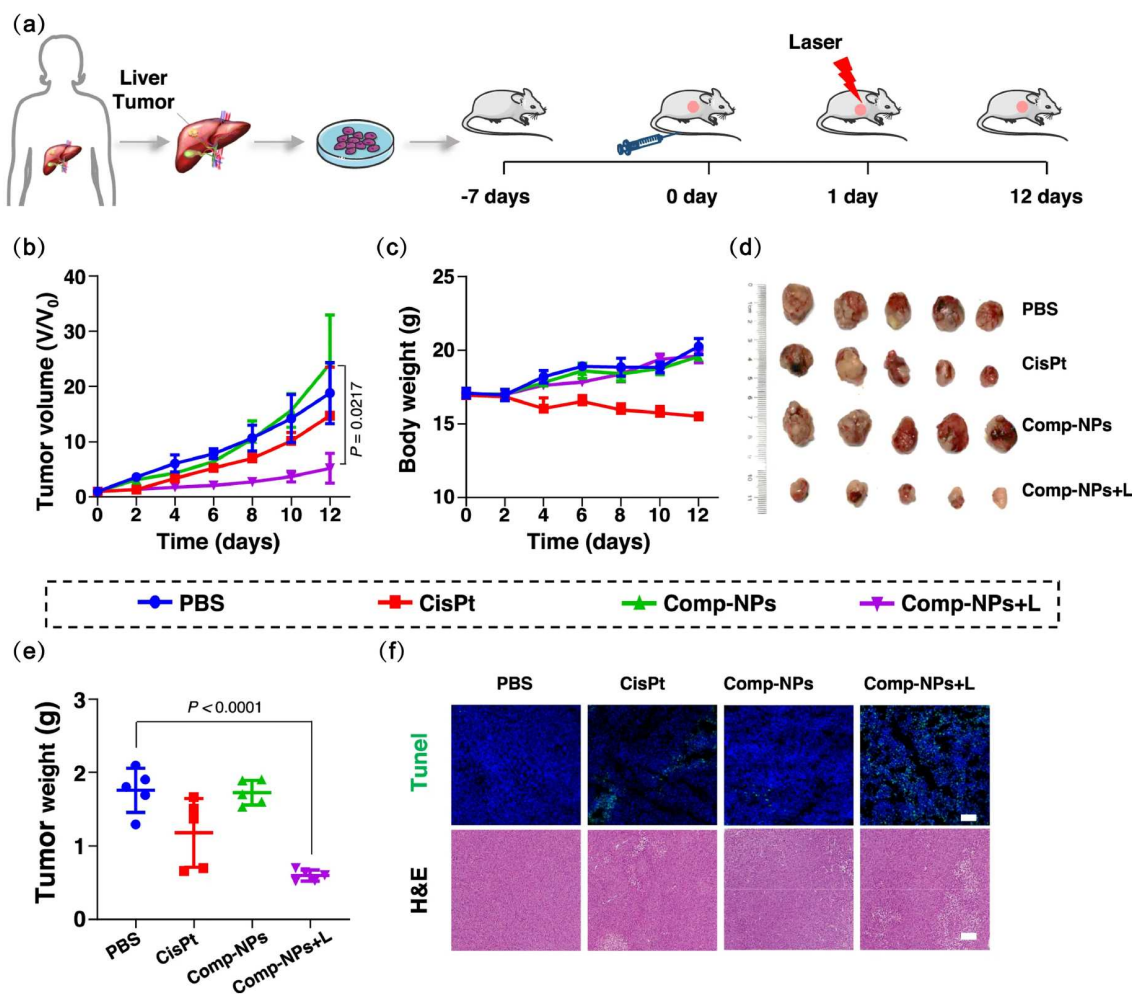


图 4 (网络版彩色)在小鼠模型中评估Comp-NPs对多药耐药患者来源的肝细胞癌的光动力疗法特性^[94]。(a) 小鼠模型的建立以及随后的给药和复合纳米颗粒(Comp-NPs)治疗计划示意图。(b) 在黑暗中或照射后使用Comp-NPs或顺铂处理后的肿瘤生长抑制曲线。(c) 在黑暗中或照射后使用Comp-NPs或顺铂进行各种处理后小鼠的体重。(d) 各种治疗后的肿瘤照片。(e) 肿瘤的重量。(f) 肿瘤组织切片和末端脱氧核苷酸转移酶dUTP缺口标记染色。Tunel: 比例尺=50 μ m; H&E: 比例尺=100 μ m

Figure 4 (Color online) Photodynamic therapy properties of Comp-NPs evaluated towards a multi-drug resistant patient-derived hepatocellular carcinoma inside a mouse model^[94]. (a) Schematic of the mouse model establishment and subsequent administration and treatment plan of the composite nanoparticles (Comp-NPs). (b) Tumor growth inhibition curves after treatment with Comp-NPs or cisplatin in the dark or after irradiation. (c) Body weight of mice after various treatments with Comp-NPs or cisplatin in the dark or after irradiation. (d) Photographs of tumors after various treatments. (e) The weight of the tumor. (f) Tumor tissue sections and terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling staining. Tunel: scale bar=50 μ m; H&E: scale bar=100 μ m

在相关领域, Lu等人^[97]利用生物正交化学实现了细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的特异性标记。他们首先用叠氮化物修饰CTL表面, 随后将放射性同位素⁶⁴Cu标记的1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸-二苯并环辛炔(⁶⁴Cu-NOTA-DBCO)共价结合到CTL表面, 为CTL的体内动态监测提供了可能。大量研究表明, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)在癌症发展中扮演着复杂角色^[98]。它们通过表达丰富的甘露糖受体(mannose receptor, MMR, 也称CD206),

为癌细胞提供进化所需的基质环境, 并促进免疫逃逸, 影响癌症的疗效和预后。TAM数量的增多往往是癌症治疗效果不佳的重要指征。因此, 实时监测TAM数量对预测免疫疗效、实现癌症治疗的精准化尤为重要。目前, TAM检测的金标准是肿瘤活检的免疫组化分析, 但这种侵入性方法无法对TAM进行长期有效的监测。为了克服该难题, Gao等人^[99]设计了一种基于聚集诱导发射(aggregation-induced emission, AIE)的甘露糖靶向TAM探针(TPE-Man), 用以预测癌症的进展。有趣的是,

TPE-Man与TAM的结合具有高度特异性,不仅促进了TAM相关疾病的诊断,而且其在白光照射下的光动力学效应能通过产生ROS来消除TAM,为癌症治疗提供了新思路.核磁共振成像作为一种高分辨率的无创医学影像技术,在肿瘤的早期诊断和治疗监测方面具有良好的发展前景.MRI能够提供详细的解剖信息和一定程度的分子信息,有助于医生评估肿瘤的位置、大小和生物学特性.然而,MRI在肿瘤成像中也存在一定的局限性,特别是在分子层面,例如一些分子探针因其分子量小、半衰期短以及潜在毒性等问题,限制了其在临床中的进一步应用.为了克服这些挑战,研究人员正致力于开发新型的MRI探针,如基于 Fe_3O_4 纳米粒子的免疫细胞标记技术,为长期监测免疫细胞在体内的动态分布提供了一种有力的工具^[100].另一方面,氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)作为临床广泛使用的PET显像试剂,在癌症检测中也存在一些局限性.例如,心脏对FDG的高摄取可能引起背景干扰,从而掩盖肿瘤部位的信号,影响FDG-PET在癌症检测中的准确性.随着纳米技术的发展,生物材料探针在预测肿瘤免疫治疗结果方面表现出巨大的潜力^[101].此外,还可与纳米颗粒或抗体结合,实现对病灶的靶向定位,判别免疫应答率,为医生提供早期的、有价值的信息,有助于提高对癌症免疫治疗反应率的监测能力,预测癌症的进展趋势,并有助于识别那些最有可能从免疫治疗中获益的患者群体.尽管多种示踪剂或成像方式的组合能够更有效地监测或预测免疫治疗反应,但其成本较高.因此,开发高效、经济和患者友好的免疫治疗反应预测方法仍然具有挑战性.在未来的研究中,结合数字图像、单细胞和转录组分析,分析不同的细胞亚群并识别特定的细胞标志物,将有助于深入理解免疫系统和免疫细胞的分布,推动免疫治疗的发展.

在癌症治疗的无创手术领域,再生医学材料的临床研究正在不断开拓创新.然而,其发展仍面临很多的挑战,主要体现在靶向性和穿透能力方面.材料需要具备精准的靶向性,确保治疗因子能集中作用于肿瘤细胞,减少对周围健康组织的影响.由于肿瘤微环境的复杂性,如致密的间质和异质性血管,材料在穿透肿瘤组织时的能力受到限制,这影响了它们在深层或较大肿瘤治疗中的应用.因此,未来的研究应聚焦于开发具有更高靶向性和穿透能力的再生医学材料,以提升无创手术在癌症治疗中的效果.

3.2 用于皮肤伤口创面愈合无创手术的再生医学材料

皮肤伤口愈合是组织修复过程中的一个关键环节,对于促进伤口愈合、减少瘢痕形成具有重要意义.用于皮肤伤口创面愈合的生物材料主要为外用敷料,能够搭载生长因子、细胞因子、抑菌药物与脂质体等多种生物活性物质,以改善炎症微环境、促进组织再生.烧伤作为一种全球性的公共健康问题,全球每年有超过3000万人遭受其害^[102].然而,现有的敷料在处理烧伤创面时仍存在一些局限性.特别是在换药过程中,由于不能有效清除组织-敷料界面处的渗出物,导致敷料与新生组织之间容易发生粘连,给患者带来额外的痛苦.针对这一问题,再生医学材料的应用展现出巨大潜力.例如,水凝胶伤口敷料能通过吸收渗出液来减轻炎症、预防感染,并为伤口提供一个湿润的环境,有助于促进细胞迁移和创面愈合^[103].此外,通过表面修饰等方式,能增强水凝胶的吸水能力,以满足引流伤口渗出液的需求.在此基础上,温永强团队^[104]研制出一款Janus纳米纤维气凝胶,促进伤口愈合的同时具有优异的抗菌和抗氧化特性.该气凝胶由具有细胞结构的亲水性抗菌季铵化壳聚糖/聚乙烯醇纳米纤维构成,其独特的细胞结构赋予了材料有序的微观构造,从而使其无需外部驱动力即可自主单向转移液滴,展现出卓越的液体转移能力.此外,它克服了传统纳米纤维在制备过程中紧密堆积的问题,从而具备了更强的机械性能和液体吸收能力.同时,它还保留了纳米纤维固有的柔软质地和类似细胞外基质的结构,为细胞生长和组织修复提供了理想的微环境.值得一提的是,Janus纳米纤维气凝胶与生物活性分子姜黄素的结合,进一步增强了材料的抗炎、抗氧化和抗菌特性.姜黄素的加入,使得气凝胶具备了清除自由基的能力,有助于缩短慢性伤口的炎症期,促进伤口愈合.

伤口愈合中新生血管的形成和细胞迁移是两个重要步骤.细胞迁移有助于填补伤口造成的缺损,而新生血管不仅为伤口提供必要的氧气和营养,还促进了免疫细胞的运输和组织修复.因此,促进细胞迁移和血管生成是伤口愈合是否良好的关键.利用这一特点,王小英团队^[105]利用甲基丙烯酰化羟丙基壳聚糖和锂皂石之间的自组装作用,成功制备了一种新型纳米粒子,随后通过粒子间光交联制备了一种低硬度、高抗压强度、抗溶胀、可载药以及可生物降解的胶原纤维状可

注射水凝胶。实验表明,该水凝胶能通过加快细胞迁移和促进新生血管形成及成熟,进而加快伤口愈合。在糖尿病等慢性疾病中,游离DNA (cfDNA)的过量积累会通过激活细胞内核酸传感器引发慢性炎症,尤其是在糖尿病伤口中。这种炎症反应不仅延缓了伤口愈合,还可能导致更严重的并发症。尽管干预cfDNA介导的“促炎信号转导”被认为是缓解慢性炎症的一种潜在策略,但如何有效且特异性地降低病理微环境中的cfDNA浓度仍是一个挑战。崔文国团队^[106]开发了一种新型的再生医学材料——生物信息水凝胶微球,它能有效捕获和储存cfDNA,从而干预细胞信号转导。研究团队通过DNA引导的组装制备了自由站立的多巴胺纳米片,并将这些纳米片装载到微流体水凝胶微球中(图5)。多巴胺纳米片与cfDNA通过 π - π 堆叠/氢键相互作用,以及水凝胶聚合物网络创造的笼状空间限制,分别实现了cfDNA的捕获和储存。此外,多巴胺纳米片中的儿茶酚还能帮助降低活性氧水平。

3.3 用于调控免疫系统无创手术的再生医学材料

免疫系统在维护人体健康中扮演着至关重要的角色。它不仅负责抵抗病原体的入侵,还涉及监控和消除肿瘤细胞,以及促进损伤后的伤口愈合和组织再生。例如,在癌症治疗中,免疫疗法能通过基因工程等手段改造和利用患者自身的T细胞来识别并攻击癌细胞^[107]。此外,免疫系统在局部损伤或慢性疾病中的调节机制研究也为治疗疾病带来了新的启发。免疫调节再生医学材料可以模拟或改善生物体的自然愈合过程,通过促进特定类型的免疫细胞活化或抑制,加速伤口愈合、抑制炎症、防止移植排斥或治疗自身免疫性疾病。再生医学材料的免疫调节作用可以通过多种机制实现,例如,通过表面改性的再生医学材料可以吸引特定的免疫细胞来清除受损组织中的异物或死细胞^[108]。另外,再生医学材料可以被设计成缓释系统,从而在特定部位释放免疫调节剂,实现对免疫反应的精细调控。还可以使再生医学材料发挥类似酶的活性,参与生化反应并调节细胞因子的水平,从而中和炎症过程。此外,再生医学材料还能调控免疫微环境,增强免疫细胞对肿瘤的监视能力,或者作为免疫佐剂增强疫苗的效果,以及整合多模态治疗策略,实现对疾病的全面攻击。这些再生医学材料的开发,不仅需要对免疫细胞的生物学特性有深刻理解,还需要对材料的物理化学性质进行精确控制,以确保最佳的治疗效果和生物相容性。纳米

材料因其独特的物理化学特性,能够通过增强或抑制免疫反应。纳米药物递送系统的精准靶向能力,使得药物能够高效输送到特定的免疫细胞,通过代谢重编程等生物途径,精细调控免疫细胞的代谢过程,进而对免疫反应产生影响。在肿瘤免疫治疗领域,陈春英团队^[109]发现,在巨噬细胞内的石墨炔氧化物(graphdiyne oxide, GDYO)表面可形成独特的蛋白冠,且其中高度富集了信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)蛋白分子。STAT3与肿瘤的发生发展密切相关,通过深入研究,他们揭示了GDYO-STAT3之间的强相互作用对TAM表型的影响,即能够促使原本促进肿瘤生长的M2型逆转为抑制肿瘤的M1型,从而改善肿瘤微环境的免疫抑制状态。这一转变不仅增加了杀伤性T细胞的浸润及激活,还提高了PD-L1抗体的疗效,进而提升了免疫检查点疗法的整体疗效。

免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD)能够激活机体的免疫系统,加强抗肿瘤免疫反应,是一种特殊的细胞死亡方式。在肿瘤治疗中,诱导免疫原性死亡被认为是一种有效的治疗手段,能够使肿瘤细胞的死亡释放出特异性抗原,激活树突细胞,进而引发针对肿瘤的特异性T细胞免疫反应。借助这一现象,冯晓黎团队^[110]开发了一种月桂酸改性的硒化亚铜纳米复合物,其可在近红外二区(NIR-II)的激发下产热熔融,促使过氧化钙颗粒暴露并迅速与水反应,生成过氧化氢和钙离子。过氧化氢浓度的提升可进一步激发硒化亚铜类芬顿效应,在肿瘤局部产生大量的ROS并诱导线粒体损伤。同时,钙离子的释放引起细胞内钙超载,进而损伤线粒体。进一步研究发现,其增强的化学动力疗法和钙超载还可破坏线粒体相关的内质网膜结构,激活蛋白激酶样内质网激酶介导的真核细胞启动因子2 α (eIF2 α)磷酸化途径,引起内质网应激相关免疫原性死亡。这一过程重塑了肿瘤免疫微环境,为激活机体的抗肿瘤免疫反应提供了新的途径。

4 智能穿戴再生医学材料的研究进展

可穿戴电子产品作为智能科技与现代生活融合的产物,已经深入我们生活的多个方面。这些设备设计巧妙,能够佩戴在头部、手部以及其他部位,提供感应、驱动、数据传输、能量收集和存储等多样化的电子功能。随着科技的发展,可穿戴电子产品的种类日益丰富,涉及通信和娱乐、运动和健康监测、临床康复、教

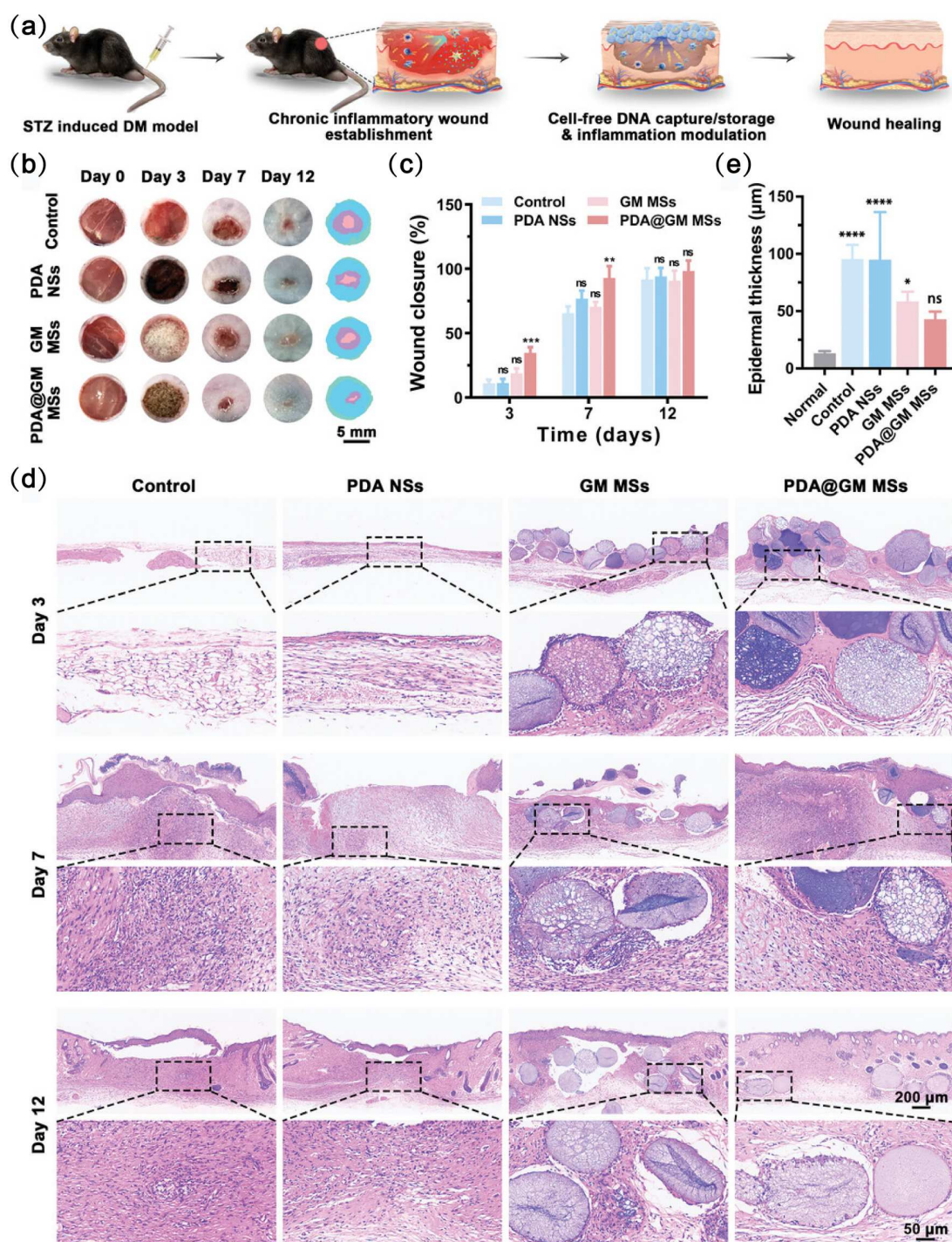


图 5 (网络版彩色)基于水凝胶微球加速糖尿病伤口愈合的示意图^[106]. (a) 不同处理方法下伤口的代表性照片; (b) 伤口痕迹; (c) 伤口闭合; (d) 第12天从伤口处采集的皮肤组织切片进行H&E染色; (e) 量化表皮厚度

Figure 5 (Color online) Schematic diagram of accelerated diabetic wound healing based on hydrogel microspheres^[106]. (a) Representative photos of wounds under different treatment methods; (b) wound marks; (c) wound closure; (d) on day 12, H&E staining was performed on skin tissue sections collected from the wound site; (e) quantification of epidermal thickness

育、航空航天等多个领域。在医疗健康领域,可穿戴康复再生医学材料的发展尤为引人注目。除了具有可穿

戴性,这些材料通常具备智能响应的特性,能够响应环境变化或人体生理信号,从而提供个性化的治疗和康

复支持^[111]。可穿戴康复再生医学材料的应用前景广阔,它们可以集成生物传感器,实现对于心电图、脑电图等生物电信号以及体温、血压等生理参数的实时监控;此外,这些材料还能施加生物信号刺激,即通过电刺激、光刺激、震动刺激等方式,改善病变组织的萎缩退变以及炎症微环境。随着材料科学和纳米技术的发展,更加轻便、精准的可穿戴康复再生医学材料使得控制药物释放、根据生理响应进行集成治疗等成为可能,为患者带来更加舒适和高效的健康体验。

4.1 用于监测的智能穿戴再生医学材料

用于监测的可穿戴再生医学材料能够实现对人体各项生理参数的实时测量、记录和传输,为个性化医疗和远程监护提供了可能^[112]。目前,如何实现设备的持续自供电处在该领域的研究前沿。袁双龙团队^[113]创新性地提出一种简便的水蒸发结晶策略,成功制备了一种新型固体添加剂($\text{CsPbBr}_3\text{@KBr}$),其具有狭窄的半高峰宽、高量子产率以及优异的光照射和热稳定性。当应用于摩擦纳米发电机(triboelectric nanogenerators, TENG)时,能够显著提高输出效率,实现高效发光和实时显示。基于这一发现,研究人员构建了一种响应时间短至125 ms、响应范围为0~100 kPa的可穿戴传感器,用于人体运动的实时监控。该成果不仅扩展了钙钛矿基材料的应用范围,也展现了其在自供电可穿戴传感器领域的巨大前景。近年来,可穿戴再生医学材料的制备工艺得到了大幅提升。Someya等人^[114]建立了全溶液工艺,用来制造可穿戴自供电的光体积图(photoplethysmogram, PPG)传感器。通过使用适用于有机光伏、光电探测器和发光二极管的三层器件结构,研究人员实现了与有着蒸发电极的复杂参考器件相当的性能和更高的稳定性,并通过将其与大面积、全溶液处理的有机太阳能组件集成,成功构建了自供电的健康监测系统。水凝胶作为可穿戴传感器的一种理想材料,具备多项显著优势。其高含水量和柔软质地赋予了水凝胶优异的生物相容性和透气性,使其能够安全舒适地贴合皮肤,减少佩戴不适感。水凝胶的高灵敏度和可调节性,允许其精确监测人体微小的运动和生理变化。此外,水凝胶的环境适应性、自我修复能力以及易于功能化的特点,使其在多变的生理条件下也能保持稳定性和功能性。水凝胶的生物可降解性减少了医疗废物对环境的影响,而其与3D打印技术的兼容性则为定制化设计提供了广阔空间。这些综合优势让水凝胶在可

穿戴传感器领域展现出巨大的应用潜力和发展前景。Wang等人^[115]利用这些特性,成功开发了一种用于可穿戴应变传感器的多功能水凝胶材料。该材料使用数字光处理(digital light processing, DLP) 3D打印技术制成,通过调整水凝胶的物理和化学交联网络,能够对其表面微观结构进行精细控制。此外,该水凝胶还表现出良好的可调节机械性能以及优异的附着力和保水性能,确保了传感器与皮肤之间的稳定接触和长期佩戴的舒适性。为了进一步提升其功能性,研究人员通过添加导电离子,赋予了水凝胶高离子电导率,使得水凝胶在可拉伸传感应用中能够检测人体各种细微的运动和姿势变化。基于这些集成的多功能性,3D打印水凝胶为可穿戴应变传感器的开发和广泛应用提供了前景。

4.2 用于诊断和治疗的智能穿戴再生医学材料

用于诊断和治疗的可穿戴再生医学材料,是用于辅助影像学检查或通过模拟生物信号刺激,改善组织器官病理状态的再生医学材料^[116]。手性分子在生物体系中扮演着重要角色,它们在药物设计、生物传感和分子识别等方面具有重要应用。因此,利用再生医学材料分子的手性异构体来提升影像学识别与自组装,从而构建有序的三维结构成为研究热点。徐丽广团队^[117]以硒纳米颗粒为构筑单元,通过精确调控纳米颗粒的粒径、手性配体的种类和浓度,成功实现了手性纳米膜三维结构的有效控制。他们所制备的手性硒纳米颗粒,通过结合界面自组装技术,构建了大规模可控的手性硒纳米膜。这种纳米膜具有光驱动离子传输性,能够实现对象选择性识别,为临床样本中手性分子的定量对象选择性识别检测提供了新的策略。此外, Li等人^[118]的研究则着眼于可穿戴机器人的开发。他们通过多模态融合技术,整合环境、生理和物理等信息,并将人纳入回路控制系统,利用神经肌肉接口和柔性电子设备,以及生物机电芯片来获取和处理人-机器人信息。这些技术的融合,有望改善可穿戴机器人的性能和表现形式,而随着机械结构的优化和临床训练的改进,下一代可穿戴机器人应该能够更好地促进人体运动和感觉功能的重建与增强,提供更为精准的运动辅助和感觉反馈。传统超声弹性成像技术虽然在评估肝脏硬度方面具有重要价值,但在快速变化的疾病过程中,如急性肝衰竭(acute liver failure, ALF),其连续监测能力受限。为了解决这一问题,Zhao等人^[119]创新性地引入了可穿戴生物黏附超声弹性成像技术(bioadhesive ultra-

sonic shear elastography, BAUS-E). BAUS-E利用声辐射力脉冲(acoustic radiation force impulse, ARFI)来诱导剪切波,能够在48小时内对肝脏硬度的快速变化进行连续测量及评估,为ALF的早期诊断和预后提供了新的监测手段.同时,可穿戴设备与无创技术的结合,为疾病治疗提供了一种新型的协同作用方式.例如,结合电刺激、光疗或温度调节等无创治疗技术,可穿戴设备能够在不侵入患者身体的情况下,提供个性化的治疗效果,为患者带来更加舒适和便捷的医疗体验.在这一前沿领域,齐国华等人^[120]开发了一种由MXene ($\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$)掺杂的透明离子凝胶构成的可穿戴电刺激增

强型光热贴片(electrical-therapeutic-patch, eT-patch).该贴片能够在 0.5 W/cm^2 的光刺激下治疗黑色素瘤(图6).其优良的光学透明性为光热和电刺激(photothermal and electrical stimulation, PES)的联合治疗下实现对皮肤反应和黑色素瘤治疗过程的实时观察提供了可能,为推动离子凝胶的生物医学应用开辟了新的途径.

在诊断和治疗领域,智能穿戴再生医学材料面临的主要挑战包括复杂生理信号的实时监测和响应能力,以及在个性化医疗中的适应性.智能穿戴设备需要能够持续且准确地监测心率、血压等关键生理参数,并根据这些数据及时做出反应,例如调整药物的释放.然

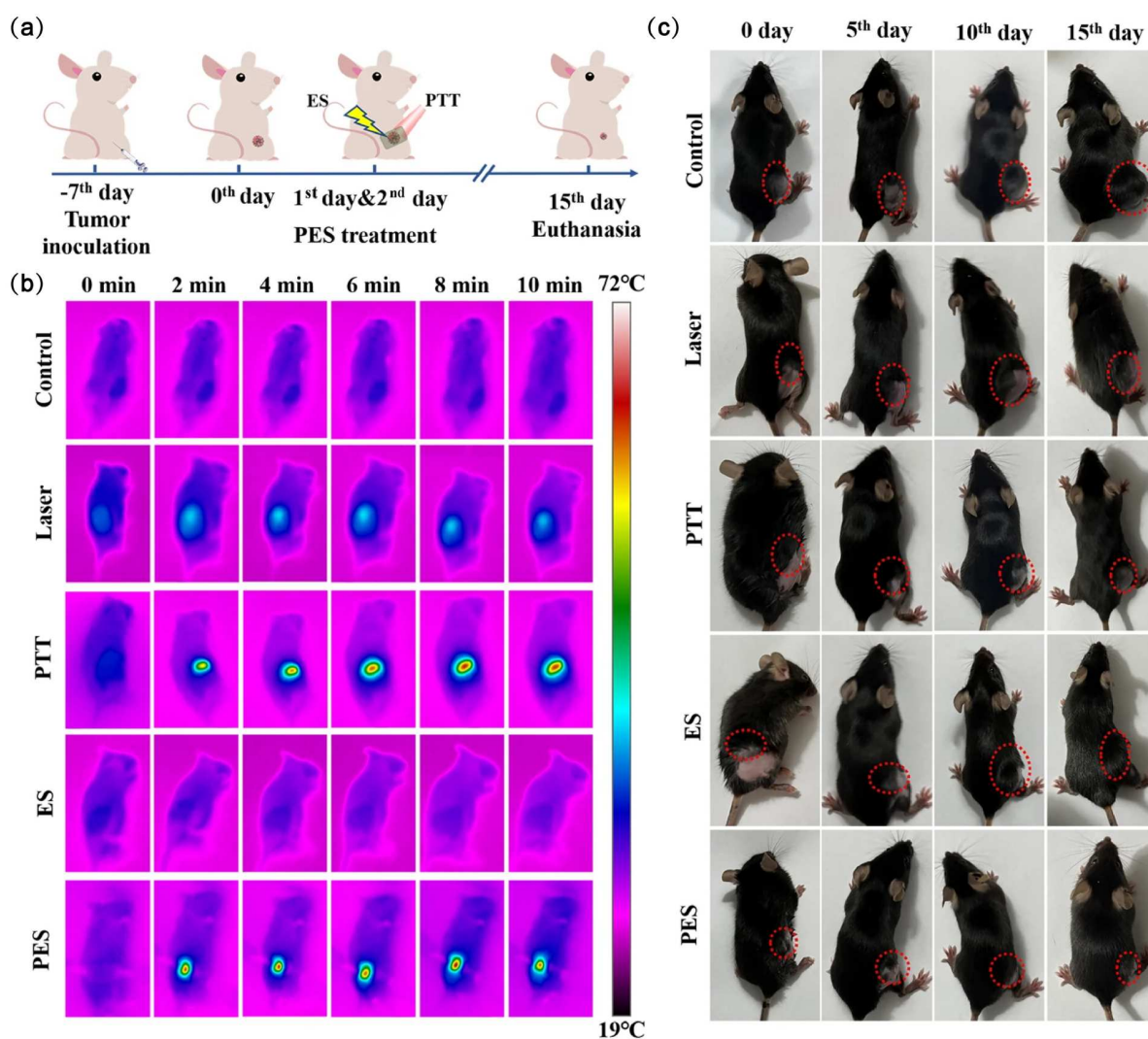


图6 (网络版彩色)体内治疗黑色素瘤模型^[120]. (a) B16F10肿瘤小鼠模型建立和治疗过程示意图. (b) 肿瘤小鼠在不同时间接受不同治疗的热图像. (c) 肿瘤小鼠在不同天数(第5天、第10天和第15天)接受不同治疗过程的代表性照片

Figure 6 (Color online) *In vivo* treatment with melanoma model^[120]. (a) B16F10 tumor mouse model establishment and treatment process diagram. (b) Thermal images of tumor mice receiving different treatments at different times. (c) Representative photographs of tumor mice receiving different treatment courses on different days (days 5, 10, and 15)

而,目前一些材料和传感器在实时监测的精确度和灵敏度方面仍有待提高。此外,个性化医疗要求材料能够根据个体差异调整其功能,例如依据用户的生理特征和疾病状态来调整监测和治疗策略,但现有材料在这方面的能力仍然有限。因此,未来的研究应当集中在提升传感器的实时监测能力,以及开发更能满足个性化医疗需求的智能穿戴再生医学材料。

5 总结和展望

再生医学材料在再生医学中的研究进展表明,这些材料以其独特的生物学特性和工程可调性,在疾病诊断和组织修复再生方面展现出巨大的潜力和多样性。它们通过模拟天然细胞外基质的结构和组成,促进细胞的附着、增殖和分化,此外,它们还能提供必要的机械支持,维持组织结构的稳定性,同时通过控制药物释放和生物成像等方式,实现对疾病进程的精确调控,为再生医学领域带来了新的治疗策略和方法。展望未来,再生医学材料的研究将继续深入,以解决当前面临的挑战。生物相容性、可降解性、多功能性将是研究的重点。随着材料科学和应用技术的进步,未来的再生医学材料将更加高效、精准,并且能够更好地模拟自然生物过程,为组织修复和再生提供更为理想的条件。此外,再生医学材料的功能集成化、系统化、智能化亦将成为发展的必然趋势,使得再生医学材料能够更好地适应复杂的生理环境,满足多样化的临床需求。需要补充的是,再生医学材料的应用领域将进一步拓展,不仅限于传统的组织修复和再生,还将被更广泛地应用于肿瘤治疗、基因治疗和免疫治疗等领域,为患者提供个性化的治疗方案,提高治疗效果,减少副作用。

尽管再生医学材料在再生医学中展现出巨大潜力,但随着现在科技的不断进步,其在临床转化过程和未来的医疗道路上仍面临诸多机遇和挑战。以下是对再生医学生物材料未来发展的一些前瞻性思考。

(1) 再生医学材料与3D打印技术结合的创新应用: 3D打印技术近年来在再生医学领域展现出巨大的潜力。通过3D打印,可以精确地制造出具有复杂几何形状和内部结构的再生医学材料支架,还能够实现多材料打印,即在同一支架中集成多种再生医学材料,以实现不同的生物功能,如促进血管生成或提供抗感染特性。同时,结合实时成像和传感器技术,3D打印的生物材料支架可以用于监测细胞的生长状态和组织修复进程,

实现治疗过程的实时反馈和调整。

(2) 智能再生医学材料的开发与智能诊断: 智能再生医学材料的开发正在为再生医学带来革命性的变革。这些材料能够响应生理或环境信号,如pH、温度、离子浓度或机械应力,从而实现自我修复、药物释放或细胞行为的调控。温度响应性生物材料也是一个研究热点。它们可以在体温下保持稳定,但在稍高的温度下迅速降解或改变形态,这使得它们在热疗法中非常有用。智能生物材料还可以集成传感器和反馈机制,实现实时监测和响应。此外,智能生物材料的研究还包括开发具有自我修复能力的系统,这些系统能够在受损时自动释放修复因子或细胞,促进组织再生,并且可以减少长期植入物的磨损和故障率。

(3) 再生医学材料在组织工程中的多功能集成: 再生医学材料在组织工程中的应用正逐步向多功能集成方向发展,以满足复杂组织修复和再生的需求。这种集成不仅包括为细胞提供适宜的生长环境,还包括促进细胞增殖、分化、迁移和血管生成等多种生物学功能。同时,孔隙结构还能促进营养物质的传输和代谢废物的及时排出,为细胞提供一个更加接近自然的生长环境。除了物理结构的优化,再生医学材料的化学组成、机械性能也对组织修复至关重要。通过调整材料的弹性模量和降解速率,可以更好地匹配宿主组织的力学特性,从而减少植入物与周围组织的应力不匹配,促进组织整合。

(4) 仿生再生医学材料的设计与自然修复机制的模拟: 仿生再生医学材料的设计灵感来源于自然界的复杂结构和功能,它们通过模拟生物体的自然修复机制来开发新型的医疗材料。这些材料不仅能够促进组织修复,还能够通过模仿生物体的自愈能力来实现自我修复。在自然界中,许多生物体拥有惊人的自我修复能力,如蜥蜴的尾巴再生、皮肤伤口的自然愈合等。仿生生物材料的设计可以从这些现象中汲取灵感,通过模拟细胞外基质的结构和功能,来创建能够促进细胞生长和分化的环境。

(5) 再生医学材料与人工智能的结合应用: 再生医学材料与人工智能(AI)的良好结合是再生医学领域中一个极具前景的方向。AI技术能够通过分析大量的生物医学数据,优化生物材料的设计和应用,从而提高治疗效果和患者满意度。通过分析患者的遗传信息、生活方式和疾病历史,AI能够为每位患者推荐最适合的生物材料和治疗方案。这种个性化的方法可以大幅提

高治疗的成功率,并减少副作用。

(6) 可穿戴再生医学材料在远程医疗中的应用: 可穿戴再生医学材料在远程医疗领域的应用为患者提供了一种新型的健康管理和疾病治疗方式。这种材料结合了生物相容性、传感器技术、无线通信以及智能算法,能够实现对患者生理状态的实时监测和响应。可穿戴再生医学材料的设计可以非常灵活,从简单的贴片到复杂的可穿戴设备,它们能够贴合皮肤或其他身体部位,实时收集生理数据如心率、血压、体温和血糖水平。这些数据通过内置的传感器收集后,可以通过无

线方式传输到移动设备或云端,供医生进行分析和诊断。在治疗方面,可穿戴生物材料可以集成药物递送系统,根据监测到的生理参数自动调整药物释放的剂量和时间,实现精准治疗。

总而言之,再生医学材料在再生医学中的研究进展为治疗多种疾病提供了新的策略和方法,它们的多功能性和可设计性为未来个性化医疗和精准医疗的进步奠定了基础。随着对再生医学材料认识的不断深入,以及材料合成和加工技术的进步,其在临床治疗中的应用范围将进一步扩大。

参考文献

- Zhang Z, He C, Chen X. Designing hydrogels for immunomodulation in cancer therapy and regenerative medicine. *Adv Mater*, 2024, 36: e2308894
- Fu C P, Huang W S, Lu X C, et al. Self-healing hydrogels: Preparation, properties, and applications (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 2473–2481 [傅超萍, 黄伟森, 卢晓畅, 等. 自修复水凝胶材料的设计合成及生物医学应用. *科学通报*, 2022, 67: 2473–2481]
- Gelain F, Luo Z, Zhang S. Self-assembling peptide EAK16 and RADA16 nanofiber scaffold hydrogel. *Chem Rev*, 2020, 120: 13434–13460
- Facklam A L, Volpatti L R, Anderson D G. Biomaterials for personalized cell therapy. *Adv Mater*, 2020, 32: e1902005
- Levato R, Jungst T, Scheuring R G, et al. From shape to function: The next step in bioprinting. *Adv Mater*, 2020, 32: e1906423
- Rotello V M. Nanomaterials for fighting multidrug-resistant biofilm infections. *BME Front*, 2023, 4: 0017
- Su L, Feng Y, Wei K, et al. Carbohydrate-based macromolecular biomaterials. *Chem Rev*, 2021, 121: 10950–11029
- Han J, Rindone A N, Elisseeff J H. Immunoengineering biomaterials for musculoskeletal tissue repair across lifespan. *Adv Mater*, 2024, 36: e2311646
- Sahoo J K, Hasturk O, Falcucci T, et al. Silk chemistry and biomedical material designs. *Nat Rev Chem*, 2023, 7: 302–318
- Rahmati M, Silva E A, Reseland J E, et al. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 5178–5224
- Wang S, Xiao Y, Tian J, et al. Targeted macrophage CRISPR-Cas13 mRNA editing in immunotherapy for tendon injury. *Adv Mater*, 2024, 36: 2311964
- Griffin D R, Archang M M, Kuan C H, et al. Activating an adaptive immune response from a hydrogel scaffold imparts regenerative wound healing. *Nat Mater*, 2021, 20: 560–569
- Shankar D, Jayaganesh K, Gowda N, et al. Thermal spray processes influencing surface chemistry and *in-vitro* hemocompatibility of hydroxyapatite-based orthopedic implants. *BioMater Adv*, 2024, 158: 213791
- Liu S, Tong W, Gao C, et al. Hygroscopic paper enhanced using hydroxyapatite coating for wearable TENG sensors. *Chem Eng J*, 2024, 493: 152597
- Moses J C, Mandal B B. Mesoporous silk-bioactive glass nanocomposites as drug eluting multifunctional conformal coatings for improving osseointegration and bactericidal properties of metal implants. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 14961–14980
- Li Y, Yang L, Hou Y, et al. Polydopamine-mediated graphene oxide and nanohydroxyapatite-incorporated conductive scaffold with an immunomodulatory ability accelerates periodontal bone regeneration in diabetes. *Bioactive Mater*, 2022, 18: 213–227
- Cheng Y, Cheng C, Yao J, et al. Mn₃O₄ nanozyme for inflammatory bowel disease therapy. *Adv Ther*, 2021, 4: 2100081
- Yum J, Kim B S, Ogura S, et al. Fine-tuning of polyaspartamide derivatives with alicyclic moieties for systemic mRNA delivery. *J Control Release*, 2022, 342: 148–156
- Chen Y, Huang Y, Li Q, et al. Targeting Xkr8 via nanoparticle-mediated *in situ* co-delivery of siRNA and chemotherapy drugs for cancer immunochemotherapy. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18: 193–204
- Li M, Yin H, Chen M, et al. STS loaded PCL-MECM based hydrogel hybrid scaffolds promote meniscal regeneration via modulating macrophage phenotype polarization. *BioMater Sci*, 2023, 11: 2759–2774
- Bhatta R, Han J, Liu Y, et al. T cell-responsive macroporous hydrogels for *in situ* T cell expansion and enhanced antitumor efficacy. *Biomaterials*, 2023, 293: 121972

- 22 Ruggeri M, Bianchi E, Rossi S, et al. Maltodextrin-amino acids electrospun scaffolds cross-linked with Maillard-type reaction for skin tissue engineering. *BioMater Adv*, 2022, 133: 112593
- 23 Dong X, Wu P, Yan L, et al. Oriented nanofibrous P(MMD-co-LA)/deferroxamine nerve scaffold facilitates peripheral nerve regeneration by regulating macrophage phenotype and revascularization. *Biomaterials*, 2022, 280: 121288
- 24 Lebaudy E, Fournel S, Lavalle P, et al. Recent advances in antiinflammatory material design. *Adv Healthcare Mater*, 2021, 10: e2001373
- 25 Zhang Y, Cheng Z, Liu Z, et al. Functionally tailored metal–organic framework coatings for mediating Ti implant osseointegration. *Adv Sci*, 2023, 10: e2303958
- 26 Saberi A, Kouhjani M, Mohammadi M, et al. Novel scaffold platforms for simultaneous induction osteogenesis and angiogenesis in bone tissue engineering: A cutting-edge approach. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 351
- 27 Tang Y, Wang Z, Xiang L, et al. Functional biomaterials for tendon/ligament repair and regeneration. *Regen BioMaterials*, 2022, 9: rbac062
- 28 Hao Z, Li H, Wang Y, et al. Supramolecular peptide nanofiber hydrogels for bone tissue engineering: From multihierarchical fabrications to comprehensive applications. *Adv Sci*, 2022, 9: e2103820
- 29 Xu Y, Wu L, Tang Y, et al. Immunology and bioinformatics analysis of injectable organic/inorganic microfluidic microspheres for promoting bone repair. *Biomaterials*, 2022, 288: 121685
- 30 Guo L, Liang Z, Yang L, et al. The role of natural polymers in bone tissue engineering. *J Control Release*, 2021, 338: 571–582
- 31 Wang Y, Zhou X, Wang D. Mesenchymal stem cell–derived extracellular vesicles inhibit osteoporosis via microRNA-27a-induced inhibition of DKK2-mediated Wnt/ β -catenin pathway. *Inflammation*, 2022, 45: 780–799
- 32 Zhou H, Li Z, Jing S, et al. Repair spinal cord injury with a versatile anti-oxidant and neural regenerative nanoplatfrom. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22: 351
- 33 Chen W, Zheng D, Chen H, et al. Circadian clock regulation via biomaterials for nucleus pulposus. *Adv Mater*, 2023, 35: e2301037
- 34 Wang Y, Wu Y, Zhang B, et al. Repair of degenerative nucleus pulposus by polyphenol nanosphere-encapsulated hydrogel gene delivery system. *Biomaterials*, 2023, 298: 122132
- 35 Yang K C, Yang Y T, Wu C C, et al. Bioinspired collagen-gelatin-hyaluronic acid-chondroitin sulfate tetra-copolymer scaffold biomimicking native cartilage extracellular matrix facilitates chondrogenesis of human synovium-derived stem cells. *Int J Biol Macromol*, 2023, 240: 124400
- 36 Yu H, Huang C, Kong X, et al. Nanoarchitectonics of cartilage-targeting hydrogel microspheres with reactive oxygen species responsiveness for the repair of osteoarthritis. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 40711–40723
- 37 Liang R, Yang X, Yew P Y M, et al. PLA-lignin nanofibers as antioxidant biomaterials for cartilage regeneration and osteoarthritis treatment. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 327
- 38 Li X, Li X, Yang J, et al. Living and injectable porous hydrogel microsphere with paracrine activity for cartilage regeneration. *Small*, 2023, 19: e2207211
- 39 Jo H J, Kang M S, Heo H J, et al. Skeletal muscle regeneration with 3D bioprinted hyaluronate/gelatin hydrogels incorporating MXene nanoparticles. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265: 130696
- 40 Kang M S, Yu Y, Park R, et al. Highly aligned ternary nanofiber matrices loaded with MXene expedite regeneration of volumetric muscle loss. *Nano-Micro Lett*, 2024, 16: 73
- 41 Narayanan N, Lengemann P, Kim K H, et al. Harnessing nerve–muscle cell interactions for biomaterials-based skeletal muscle regeneration. *J BioMed Mater Res*, 2021, 109: 289–299
- 42 Luo Z, Qi B, Sun Y, et al. Engineering bioactive M2 macrophage-polarized, anti-inflammatory, miRNA-based liposomes for functional muscle repair: From exosomal mechanisms to biomaterials. *Small*, 2022, 18: e2201957
- 43 Hashemi S S, Pirmoradi M, Rafati A, et al. A human acellular dermal matrix coated with zinc oxide nanoparticles accelerates tendon repair in patients with hand flexor tendon injuries in zone 5 of the hand. *BioImpacts*, 2024, 14: 27748
- 44 He Y, Lu S, Chen W, et al. Exosomes derived from tendon stem/progenitor cells enhance tendon-bone interface healing after rotator cuff repair in a rat model. *Bioactive Mater*, 2024, 40: 484–502
- 45 Freedman B R, Kuttler A, Beckmann N, et al. Enhanced tendon healing by a tough hydrogel with an adhesive side and high drug-loading capacity. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 1167–1179
- 46 Ren Y, Zhang S, Wang Y, et al. Effects of purified exosome product on rotator cuff tendon-bone healing *in vitro* and *in vivo*. *Biomaterials*, 2021, 276: 121019
- 47 Zhang X, Ma J, Hu H, et al. Engineered metallic ion-based hydrogel for tendon-bone reconstruction. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 6837–6848
- 48 Du L, Wu J, Han Y, et al. Immunomodulatory multicellular scaffolds for tendon-to-bone regeneration. *Sci Adv*, 2024, 10: eadk6610
- 49 Du L, Qin C, Zhang H, et al. Multicellular bioprinting of biomimetic inks for tendon-to-bone regeneration. *Adv Sci*, 2023, 10: e2301309
- 50 Cai Z, Qu C, Song W, et al. Hierarchical chiral calcium silicate hydrate films promote vascularization for tendon-to-bone healing. *Adv Mater*,

- 2024, 36: e2404842
- 51 Joo S, Gwon Y, Kim S, et al. Piezoelectrically and topographically engineered scaffolds for accelerating bone regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 1999–2011
- 52 Zhou D, Yan X, Xiao L, et al. Gold capped mesoporous bioactive glass guides bone regeneration via BMSCs recruitment and drug adaptive release. *Chem Eng J*, 2024, 487: 150546
- 53 Zhang Y, Ma C, Xie J, et al. Black phosphorus/polymers: Status and challenges. *Adv Mater*, 2021, 33: 2100113
- 54 An J M, Shahriar S M S, Hwang Y H, et al. Oral delivery of parathyroid hormone using a triple-padlock nanocarrier for osteoporosis via an enterohepatic circulation pathway. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 23314–23327
- 55 Zhang W, Qin X, Li G, et al. Self-powered triboelectric-responsive microneedles with controllable release of optogenetically engineered extracellular vesicles for intervertebral disc degeneration repair. *Nat Commun*, 2024, 15: 5736
- 56 Long J, Yao Z, Zhang W, et al. Regulation of osteoimmune microenvironment and osteogenesis by 3D-printed PLAG/black Phosphorus Scaffolds for Bone Regeneration. *Adv Sci*, 2023, 10: 2302539
- 57 Wang T, Bai J, Lu M, et al. Engineering immunomodulatory and osteoinductive implant surfaces via mussel adhesion-mediated ion coordination and molecular clicking. *Nat Commun*, 2022, 13: 160
- 58 Zhang M, Hussain A, Hu B, et al. Atavistic strategy for the treatment of hyperuricemia via ionizable liposomal mRNA. *Nat Commun*, 2024, 15: 6463
- 59 Cui S H, Yan Y, Lu A, et al. Nanomedicines promote cartilage regeneration in osteoarthritis by synergistically enhancing chondrogenesis of mesenchymal stem cells and regulating inflammatory environment. *ACS Nano*, 2024, 18: 8125–8142
- 60 Chavez T, Gerecht S. Engineering of the microenvironment to accelerate vascular regeneration. *Trends Mol Med*, 2023, 29: 35–47
- 61 Kim K K, Siddiqui Z, Acevedo-Jake A M, et al. Angiogenic hydrogels to accelerate early wound healing. *MacroMol Biosci*, 2022, 22: e2200067
- 62 Yu Y, Wang S, Chen X, et al. Sulfated oligosaccharide activates endothelial notch for inducing macrophage-associated arteriogenesis to treat ischemic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120: e2307480120
- 63 Liu J, Yu X, Braucht A, et al. N-cadherin targeted melanin nanoparticles reverse the endothelial–mesenchymal transition in vascular endothelial cells to potentially slow the progression of atherosclerosis and cancer. *ACS Nano*, 2024, 18: 8229–8247
- 64 Altun I, Hu J, Albadawi H, et al. Blood-derived biomaterial for catheter-directed arterial embolization. *Adv Mater*, 2020, 32: 2005603
- 65 Eugenis I, Wu D, Rando T A. Cells, scaffolds, and bioactive factors: Engineering strategies for improving regeneration following volumetric muscle loss. *Biomaterials*, 2021, 278: 121173
- 66 Saiding Q, Tang Y, Zhao D, et al. A new way to train your muscles without exercising. *Matter*, 2023, 6: 310–312
- 67 Jin S, Choi H, Seong D, et al. Injectable tissue prosthesis for instantaneous closed-loop rehabilitation. *Nature*, 2023, 623: 58–65
- 68 Sun Y, Sheng R, Cao Z, et al. Bioactive fiber-reinforced hydrogel to tailor cell microenvironment for structural and functional regeneration of myotendinous junction. *Sci Adv*, 2024, 10: eadm7164
- 69 Bertsch P, Diba M, Mooney D J, et al. Self-healing injectable hydrogels for tissue regeneration. *Chem Rev*, 2023, 123: 834–873
- 70 Ashammakhi N, Ahadian S, Darabi M A, et al. Minimally invasive and regenerative therapeutics. *Adv Mater*, 2019, 31: e1804041
- 71 Han X, Saiding Q, Cai X, et al. Intelligent vascularized 3D/4D/5D/6D-printed tissue scaffolds. *Nano-Micro Lett*, 2023, 15: 239
- 72 Deng X, Wang J, Yu S, et al. Advances in the treatment of atherosclerosis with ligand-modified nanocarriers. *Exploration*, 2024, 4: 20230090
- 73 Hu D, Li R, Li Y, et al. Inflammation-targeted nanomedicines alleviate oxidative stress and reprogram macrophages polarization for myocardial infarction treatment. *Adv Sci*, 2024, 11: e2308910
- 74 Wang Z, Yang N, Hou Y, et al. L-arginine-loaded gold nanocages ameliorate myocardial ischemia/reperfusion injury by promoting nitric oxide production and maintaining mitochondrial function. *Adv Sci*, 2023, 10: e2302123
- 75 Wu Z, Chen L, Guo W, et al. Oral mitochondrial transplantation using nanomotors to treat ischaemic heart disease. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 1375–1385
- 76 Tan Q, Le H, Tang C, et al. Tailor-made natural and synthetic grafts for precise urethral reconstruction. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 392
- 77 Choi S J, Oh S H, Kim I G, et al. Functional recovery of urethra by plasmid DNA-loaded injectable agent for the treatment of urinary incontinence. *Biomaterials*, 2013, 34: 4766–4776
- 78 Yang M, Zhang Y, Fang C, et al. Urine-microenvironment-initiated composite hydrogel patch reconfiguration propels scarless memory repair and reinvigoration of the urethra. *Adv Mater*, 2022, 34: 2109522
- 79 Liang Y, Yang C, Ye F, et al. Repair of the urethral mucosa defect model using adipose-derived stem cell sheets and monitoring the fate of indocyanine green-labeled sheets by near infrared-II. *ACS BioMater Sci Eng*, 2022, 8: 4909–4920
- 80 Mikami H, Kuwahara G, Nakamura N, et al. Two-layer tissue engineered urethra using oral epithelial and muscle derived cells. *J Urology*, 2012, 187: 1882–1889
- 81 Hua Y, Wang K, Huo Y, et al. Four-dimensional hydrogel dressing adaptable to the urethral microenvironment for scarless urethral reconstruction.

- [Nat Commun](#), 2023, 14: 7632
- 82 Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. [Lancet](#), 2021, 397: 1577–1590
 - 83 Anderson M A, O'Shea T M, Burda J E, et al. Required growth facilitators propel axon regeneration across complete spinal cord injury. [Nature](#), 2018, 561: 396–400
 - 84 Zhang H, Qin C, Shi Z, et al. Bioprinting of inorganic-biomaterial/neural-stem-cell constructs for multiple tissue regeneration and functional recovery. [Nat Sci Rev](#), 2024, 11: nwae035
 - 85 Hu X, Xu W, Ren Y, et al. Spinal cord injury: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. [Sig Transduct Target Ther](#), 2023, 8: 245
 - 86 Cui X, Wang L, Gao X, et al. Self-assembled silk fibroin injectable hydrogels based on layered double hydroxides for spinal cord injury repair. [Matter](#), 2024, 7: 620–639
 - 87 Dong X, Zhang H, Duan P, et al. An injectable and adaptable hydrogen sulfide delivery system for modulating neuroregenerative microenvironment. [Sci Adv](#), 2023, 9: eadi1078
 - 88 Liu S, Chen B, Feng Y, et al. Helical hydrogel micromotors for delivery of neural stem cells and restoration of neural connectivity. [Chem Eng J](#), 2024, 479: 147745
 - 89 Gao J, Song Q, Gu X, et al. Intracerebral fate of organic and inorganic nanoparticles is dependent on microglial extracellular vesicle function. [Nat Nanotechnol](#), 2024, 19: 376–386
 - 90 Tang Y, Wang J, Cai Z, et al. Intestine-settled electrospun short-fibers modulate epithelial transport proteins to reduce purine and glucose uptake. [Adv Fiber Mater](#), 2024, doi: [10.1007/s42765-024-00475-9](#)
 - 91 Tang Y, Du Y, Ye J, et al. Intestine-targeted explosive hydrogel microsphere promotes uric acid excretion for gout therapy. [Adv Mater](#), 2024, 36: 2310492
 - 92 Overchuk M, Weersink R A, Wilson B C, et al. Photodynamic and photothermal therapies: Synergy opportunities for nanomedicine. [ACS Nano](#), 2023, 17: 7979–8003
 - 93 Xiong Y, Rao Y, Hu J, et al. Nanoparticle-based photothermal therapy for breast cancer noninvasive treatment. [Adv Mater](#), 2023, 2305140
 - 94 Zhou H, Tang D, Yu Y, et al. Theranostic imaging and multimodal photodynamic therapy and immunotherapy using the mTOR signaling pathway. [Nat Commun](#), 2023, 14: 5350
 - 95 Fu Z, Ni D, Cai S, et al. Versatile BP/Pd-FPEI-CpG nanocomposite for “three-in-one” multimodal tumor therapy. [Nano Today](#), 2022, 46: 101590
 - 96 Carlino M S, Larkin J, Long G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. [Lancet](#), 2021, 398: 1002–1014
 - 97 Lu D, Wang Y, Zhang T, et al. Metabolic radiolabeling and *in vivo* PET imaging of cytotoxic T lymphocytes to guide combination adoptive cell transfer cancer therapy. [J Nanobiotechnol](#), 2021, 19: 175
 - 98 Xiang X, Wang J, Lu D, et al. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy. [Sig Transduct Target Ther](#), 2021, 6: 75
 - 99 Gao X, Mao D, Zuo X, et al. Specific targeting, imaging, and ablation of tumor-associated macrophages by theranostic mannose–AIEgen conjugates. [Anal Chem](#), 2019, 91: 6836–6843
 - 100 Sun W, Yang J, Hou M, et al. A nano “immune-guide” recruiting lymphocytes and modulating the ratio of macrophages from different origins to enhance cancer immunotherapy. [Adv Funct Mater](#), 2021, 31: 2009116
 - 101 Mirshahvalad S A, Metser U, Basso Dias A, et al. ¹⁸F-FDG PET/MRI in detection of pulmonary malignancies: A systematic review and meta-analysis. [Radiology](#), 2023, 307: e221598
 - 102 Wang C, Shirzaei Sani E, Shih C D, et al. Wound management materials and technologies from bench to bedside and beyond. [Nat Rev Mater](#), 2024, 9: 550–566
 - 103 Tian Y, Jiang F, Xie H, et al. Conductive hyaluronic acid/deep eutectic solvent composite hydrogel as a wound dressing for promoting skin burn healing under electrical stimulation. [Adv Healthcare Mater](#), 2024, 13: e2304117
 - 104 Zhang K, Jiao X, Zhou L, et al. Nanofibrous composite aerogel with multi-bioactive and fluid gating characteristics for promoting diabetic wound healing. [Biomaterials](#), 2021, 276: 121040
 - 105 Li S, Li X, Xu Y, et al. Collagen fibril-like injectable hydrogels from self-assembled nanoparticles for promoting wound healing. [Bioactive Mater](#), 2024, 32: 149–163
 - 106 Ding T, Xiao Y, Saiding Q, et al. Capture and storage of cell-free DNA via bio-informational hydrogel microspheres. [Adv Mater](#), 2024, 36: 2403557
 - 107 Lin F, Yin S, Zhang Z, et al. Multimodal targeting chimeras enable integrated immunotherapy leveraging tumor-immune microenvironment. [Cell](#), 2024, doi: [10.1016/j.cell.2024.10.016](#)
 - 108 Zhou X, Lu Z, Cao W, et al. Immunocompatible elastomer with increased resistance to the foreign body response. [Nat Commun](#), 2024, 15: 7526
 - 109 Guo M, Zhao L, Liu J, et al. The underlying function and structural organization of the intracellular protein corona on graphdiyne oxide nanosheet for local immunomodulation. [Nano Lett](#), 2021, 21: 6005–6013

- 110 Feng X, Lin T, Chen D, et al. Mitochondria-associated ER stress evokes immunogenic cell death through the ROS-PERK-eIF2 α pathway under PTT/CDT combined therapy. [Acta BioMater](#), 2023, 160: 211–224
- 111 Domingo-Lopez D A, Lattanzi G, H. J. Schreiber L, et al. Medical devices, smart drug delivery, wearables and technology for the treatment of diabetes mellitus. [Adv Drug Deliver Rev](#), 2022, 185: 114280
- 112 Dai Z, Lei M, Ding S, et al. Durable superhydrophobic surface in wearable sensors: From nature to application. [Exploration](#), 2024, 4: 20230046
- 113 Chen L, He M, Gong W, et al. Robust salt-shelled metal halide for highly efficient photoluminescence and wearable real-time human motion perception. [Nano Energy](#), 2023, 108: 108235
- 114 Sun L, Wang J, Matsui H, et al. All-solution-processed ultraflexible wearable sensor enabled with universal trilayer structure for organic optoelectronic devices. [Sci Adv](#), 2024, 10: eadk9460
- 115 Wu K, Li J, Li Y, et al. 3D printed silk fibroin-based hydrogels with tunable adhesion and stretchability for wearable sensing. [Adv Funct Mater](#), 2024, 34: 2404451
- 116 Lu X, Xu L, Song Y, et al. A graphene composite film based wearable far-infrared therapy apparatus (GRAFT) for effective prevention of postoperative peritoneal adhesion. [Adv Sci](#), 2024, 11: e2309330
- 117 Meng D, Li C, Hao C, et al. Interfacial self-assembly of chiral selenide nanomembrane for enantiospecific recognition. [Angew Chem Int Ed](#), 2023, 62: e202311416
- 118 Xia H, Zhang Y, Rajabi N, et al. Shaping high-performance wearable robots for human motor and sensory reconstruction and enhancement. [Nat Commun](#), 2024, 15: 1760
- 119 Liu H C, Zeng Y, Gong C, et al. Wearable bioadhesive ultrasound shear wave elastography. [Sci Adv](#), 2024, 10: eadk8426
- 120 Ju X, Kong J, Qi G, et al. A wearable electrostimulation-augmented ionic-gel photothermal patch doped with MXene for skin tumor treatment. [Nat Commun](#), 2024, 15: 762

Summary for “再生医学材料的发展和机遇”

Developments and opportunities in regenerative medicine materials

Yunkai Tang & Wenguo Cui*

Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Traumatology and Orthopaedics, Shanghai 200025, China

* Corresponding author, E-mail: wgcui@sjtu.edu.cn

In recent years, with the rapid progress of science and technology, remarkable progress has been made in the application and development of regenerative medical materials in the field of medicine. In particular, breakthroughs have been made in functional biomaterials, stem cell regenerative medicine, biological regenerative materials and organ bioprinting, which have become a research hotspot and have received extensive attention. The combination of functional biomaterials and stem cell regenerative medicine is a revolutionary advance. This stem cell-based treatment method, which exploits its self-renewal and multi-directional differentiation potential, has shown great potential in the treatment of aging-related diseases as well as some refractory diseases. In this process, engineered functional regenerative medicine materials play a crucial role. By finely regulating the microenvironment of stem cells, they can significantly affect the behavior of stem cells, including cell implantation, survival, migration, and finally differentiation, thereby effectively enhancing the implantation effect of stem cells and guiding tissue regeneration in the desired direction. The research and development of functional biomaterials enables us to design materials that are more compatible with human tissues and can promote cell growth and tissue repair. These materials can be used as scaffolds to provide cells with the necessary physical and chemical signals to promote tissue regeneration. Research on bioregenerative materials, including the development of natural and synthetic materials, provides new directions for tissue engineering. These materials can mimic the properties of natural extracellular matrix and promote cell adhesion, proliferation, and differentiation, thereby accelerating wound healing and tissue repair. Organ bioprinting uses 3D printing technology to combine biological materials and cells to produce biologically active tissue structures, which provides a new solution for personalized medicine and complex organ replacement. The unique properties of regenerative medicine materials make them widely used in drug delivery, diagnostic imaging, tissue engineering and other fields. In terms of drug delivery, the design of controlled release systems can improve drug efficacy and reduce side effects. In the field of diagnostic imaging, regenerative medicine materials can enhance the imaging signal and improve the accuracy of diagnosis. In tissue engineering, these materials can serve as scaffolds for cell growth and promote the formation of new tissues. Although regenerative medicine materials have shown great potential in the fields of treating degenerative diseases, aging-related diseases, and wound repair, they also face a series of challenges. These challenges include how to improve the biocompatibility of materials, how to ensure the long-term stability of materials *in vivo*, how to control the degradation rate of materials to match the regeneration rate of tissues, etc. This review discusses in detail the medical applications and related mechanisms of regenerative medicine materials from four aspects: Open surgery regeneration, minimally invasive surgery regeneration, non-invasive surgery regeneration, and smart wearable regeneration. Open surgical regeneration involves traditional surgical methods to promote tissue repair by implanting biomaterials. Minimally invasive surgical regeneration utilizes less invasive procedures to reduce patient pain and recovery time. Non-invasive surgical regenerative technologies, such as ultrasound and magnetic field-guided drug delivery, provide safer and more convenient treatment methods. Smart wearable regeneration combines wearable technology and biomaterials to provide real-time monitoring and treatment for patients. This review discusses the challenges, development prospects, and opportunities for clinical translation of regenerative medicine materials at this stage, in order to lay a foundation for researchers to explore more diverse medical applications of regenerative medicine materials, and provide inspiration for the final realization of clinical translation.

regenerative medicine material, regenerative medicine, tissue engineering, biomaterials

doi: [10.1360/TB-2024-0991](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0991)