

电活性骨修复材料研究进展

刘豪卿¹, 吴程伟¹, 翁文剑¹, 董灵庆², 程 逵¹

(1. 浙江大学材料科学与工程学院, 杭州 310030; 2. 浙江大学医学院附属口腔医院, 杭州 310016)

摘 要: 在骨修复领域中, 通过构建天然骨再生微环境可加速骨修复进程。细胞微环境中的重要一环是生物电信号, 它广泛存在于人体各种组织中, 对干细胞分化、组织修复等具有关键调控作用。而电活性材料具有独特的电学特性, 因此可借助电活性组织工程材料在骨缺损处模拟再生电学微环境, 激发人体固有修复潜力, 加速骨缺损的修复。本文根据所应用电学特性的区别, 按铁电、压电、驻极效应和导电特性等类型, 系统地综述了采用各种类型电活性材料促进骨修复的研究状况, 为进一步研究提供了新思路。

关键词: 骨组织工程; 电活性; 铁电; 压电; 驻极体; 电刺激

中图分类号: R318.08 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2023)10-2544-09

网络出版时间: 2023-08-04



Recent Development on Electroactive Biomaterials for Bone Tissue Engineering Application

LIU Haoqing¹, WU Chengwei¹, WENG Wenjian¹, DONG Lingqing², CHENG Kui¹

(1. School of Materials Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310030, China; 2. Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

Abstract: In the field of bone repair, the process of bone repair can be accelerated *via* building a natural bone regeneration microenvironment. An important part of the cellular microenvironment is the bioelectrical signal, which exists in various tissues of the body and plays a key role in regulating stem cell differentiation and tissue repair. The unique electrical properties of electroactive materials can be used to simulate a regenerative electrical microenvironment in bone defects, stimulating the body inherent repair potential and accelerating the repair of bone defects. According to the distinction of applied electrical signals, this review represented recent research work on the use of various types of electroactive materials to promote bone repair in terms of ferroelectric, piezoelectric, electret and conductive materials, providing some ideas to further enhance the therapeutic effect.

Keywords: bone tissue engineering; electroactive; ferroelectric; piezoelectric; electret; electrical stimulation

在伴随有疾病的条件下或超过临界尺寸的骨缺损很难通过自身的再生修复, 往往需要外加治疗性干预^[1-2]。传统的骨组织工程是通过将种子细胞接种在支架材料上植入骨缺损处进行修复, 但存在种子细胞凋亡、引发免疫炎症反应等缺陷, 这将削弱修复效果^[3]。为解决此不足之处, 有学者提出“原位组织工程”的概念, 构建具有高成骨响应的材料, 通过身体的再生潜力加速诱导缺损部位的修复过程^[4]。该方法侧重于利用材料特性将内源性干细胞诱导至

损伤部位并介导成骨分化, 以达成骨修复目标^[5], 关键在于模拟骨天然细胞外生理再生微环境。

生物电是再生微环境中的重要一部分, 是组织对外界刺激响应和调控细胞命运的关键途径。例如, 细胞膜电位在干细胞的分化和谱系定型中发挥指导作用, 电场则在介导细胞间通讯、组织修复等过程中担当重要一环^[6]。此外, 内源性压电广泛存在于低对称生物大分子中, 被认为与组织生长和重塑密切相关^[7]。骨组织本身也具有多种电学特性, 是其维

收稿日期: 2023-03-31。 修订日期: 2023-04-23。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(52271252)。

第一作者: 刘豪卿(1997—), 男, 博士研究生。

通信作者: 程 逵(1972—), 男, 博士, 教授。

Received date: 2023-03-31. Revised date: 2023-04-23.

First author: LIU Haoqing (1997—), male, Doctoral candidate.

E-mail: 12026048@zju.edu.cn

Correspondent author: CHENG Kui (1972—), male, Ph.D., Professor.

E-mail: chengkui@zju.edu.cn

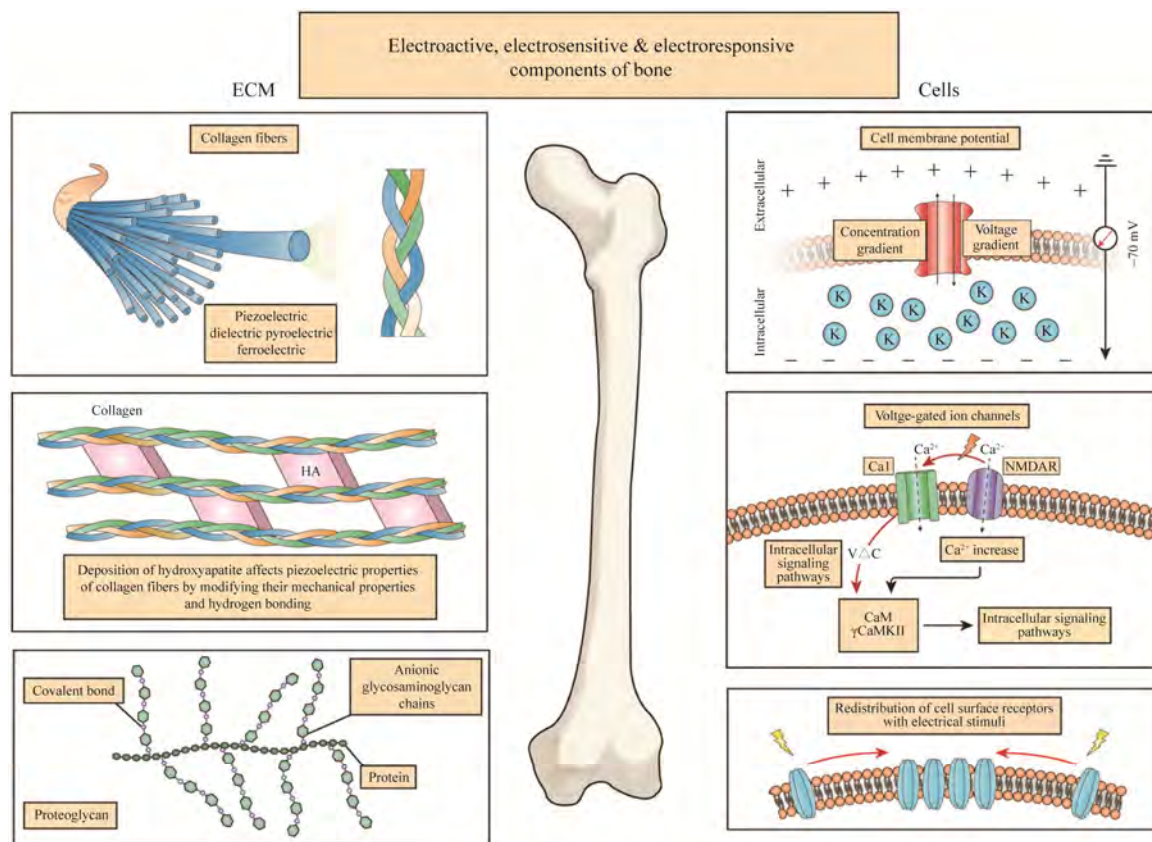
持日常稳态与再生修复过程中的重要调节手段^[8]。因此, 可通过组织工程材料在骨缺损处构建合理的再生电学微环境, 加快修复过程。

电话性材料是指在外加激励下, 自身能产生电信号或在电信号刺激下能改变其理化特性的一类材料^[9]。最近, 一系列电话性生物材料, 包括铁电、压电、驻极体和导电材料等, 及其介导的电刺激已被开发出来, 以模拟天然生理电学微环境, 作为调节干细胞命运和再生医学的生物物理线索^[10]。因此, 电话性材料是一种行之有效地构建再生电学微环境的骨修复材料。

1 骨组织电话性特性

生物骨组织具有独特的本征电学特性, 源于骨组织中如细胞、胶原、蛋白聚糖等之间的相互作用。在日常生理活动的刺激下, 骨组织可产生介电、压电、铁电、热释电、流动电位以及电渗效应。电介质在存在或没有外部电场的情况下, 能够通过正负电荷之间的相对运动或分离而产生偶极子, 该过程称为极化。骨组织的介电特性来源于在外加电场

下, 羟基磷灰石与胶原中氢键的偏移^[11]。压电效应首先由 Yasuda 等^[12]在 1955 年报道, 目前认为是由于在机械力的刺激下, 非中心对称的胶原纤维彼此间滑动, 导致胶原分子中的带电基团发生分离与极化形成电偶极子, 宏观产生压电电势。热释电则与胶原的三螺旋结构有关, 当温度变化时, 结构变形致使带电氨基酸残基极化, 产生热释电电势^[13]。铁电性能来源于胶原纤维即使在没有电场的情况下, 也会发生一定的自发极化^[14]。存在于骨组织中的胶原纤维, 在不同的位置具有不同的取向, 类似典型的铁电畴排列^[14]。流动电位是指在生理活动过程中, 含带电离子的液体在机械负载驱动下通过骨组织的小管和腔隙流动而产生的电位^[15]。电渗现象是指在骨组织产生的压电电势下, 组织液通过骨组织的小管和腔隙发生流动。上述电学特性在维持骨组织稳态, 调控其生长和再生方面具有关键作用^[8]。电话性材料也将通过模仿这些特性促进骨修复, 目前研究较为广泛的是铁电、压电、驻极体等材料, 导电材料在骨修复领域的研究则相对较少。



ECM is extracellular matrix; NMDAR is N-methyl-D-aspartate receptor; HA is hydroxyapatite.

图 1 骨是具有电话性、电敏感性和电响应性的组织^[8]

Fig. 1 Bone is an electroactive, electrosensitive and electroresponsive tissue^[8]

2 基于铁电效应的电话性材料

铁电效应是指材料在一定温度范围内具有可逆自发极化,且极化方向和大小可由外电场改变^[16],其电话性源于材料本身束缚电荷带来的表面电势。从结构上来说,铁电材料具有不重合的正负电荷中心,即使没有外加电场也能产生电偶极矩。当改变材料温度时,其晶格结构发生变化,正负电荷中心将重合而自发极化消失,该临界温度即为居里温度。在生物医学应用中,组织的温度较为稳定、波动很小,因此几乎见不到铁电材料失效的情况,其自发极化近乎永久存在。

在无机材料和有机材料中均可观察到显著的铁电效应,目前研究比较多的主要有钛酸钡(BTO)、铌酸钾钠($K_xNa_yNbO_3$; $0.2 \leq x \leq 1$; $0 \leq y \leq 0.8$; KNN)陶瓷和聚偏氟乙烯(PVDF)及其共聚物等。与聚合物相比,无机材料一般具有较强的自发极化能力,可对细胞、组织施加更显著的刺激;而聚合物材料柔韧性好,便于制备成各种复杂形状,在实际应用中各具优势。这些材料均具有良好的生物相容性,已被大量的实验结果证明^[17–20]。BTO 还具有良好的骨整合能力,已被作为硬组织替代物植入狗股骨^[21]。锂修饰可增强 KNN 的机械强度和铁电性,有利于长期电话性成骨,但锂的细胞毒性在释放过程中会略有增加^[22]。

铁电材料由于其自发极化带来了一定的表面电势,在生理介质中首先会吸附各种生物分子,如玻连蛋白、纤连蛋白等^[23]。细胞也并非直接与材料表面相接触,而是借助整合素通过黏着斑等方式结合到材料表面吸附的蛋白质层,从而感知外界环境^[24]。同时,细胞也会不断地分泌细胞外基质蛋白,改造周围环境。因此,铁电材料藉由其自发极化可调控表面吸附的蛋白质含量与类型,以及影响蛋白质构象改变其活性,进而影响细胞命运。Chen 等^[25]的研究发现极化 KNN 陶瓷能在表面吸附更多的蛋白质,正电面和负电面均比未极化表面吸附更多的蛋白质,同时表明蛋白质质量的吸附与电荷极性无关。进一步培养 MC3T3-E1 细胞发现,负极化表面的细胞密度相比正极化和未极化表面显著增加。Tang 等^[20]研究发现, P(VDF-TrFE)膜的表面电势会影响其吸附的纤连蛋白的结合位点构象,进而影响其与整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 的结合,在合适的表面电位下纤连蛋白与 $\alpha 5 \beta 1$ 的完全结合会导致显著的成骨分化。也可以在极化 KNN 表面制备聚吡咯(PPy)纳米阵列,将电

场传输到涂层表面,发现相对较高的表面电位能促进细胞粘附、增殖和成骨分化^[26]。

以上讨论对象均为均匀的表面电势,但也有研究发现具有特定图案化的表面电势可通过不同的机制影响细胞命运。Zhang 等^[27]借助叉指电极设计了具有左旋、右旋图案化表面电势的 P(VDF-TrFE)涂层,发现电势分布的手性会影响细胞骨架的收缩性,可加强成骨相关信号级联的转导。也可以将铁电材料和聚合物复合,利用其物理化学性质上的互补与协同作用促进体内外成骨^[28–29]。Wang 等^[29]通过将 BTO 粒子引入聚(L-丙交酯-co-乙交酯)(PLGA),有效地改善了材料的电学性能,极化后复合材料的负表面电位可促进成骨分化。

在铁电材料的处理中,可通过外加电场调控材料表面的电势状态使其呈现为有利于骨修复的极性与大小。而且该类型材料具有极大可调范围的表面电势,可对不同组织部位施加合适强度的刺激^[30]。将其植入骨缺损部位后,能长久维持特定的电学微环境,募集相关细胞并促进增殖、分化等,加快修复进程。

基于铁电效应的电话性材料在应用过程中的缺点为其表面电势是固定的。修复进程中组织微环境在不断变化,固定的表面电势在不同阶段可能具有相反的作用。尽管铁电材料可以通过施加电场调整其极化状态,但植入后生理环境对电场施加的限制使这种调整难度极大;另一方面,铁电材料往往不具有生物降解性,这在生物医学中也值得注意。

3 基于压电效应的电话性材料

压电效应是指材料能够响应施加在其上的机械应变而产生电信号,反之则为逆压电效应,其电话性源于材料对应变或电势的动态响应。压电效应起源于材料结构的非中心对称性质,在有机材料中涉及在机械变形下聚合物结构内分子偶极矩的重新定向和排列,在无机材料中则与其非中心对称结构下正负电荷中心的分离有关。压电效应是一种分子现象,它通过极化偶极子的连续叠加而产生宏观电势^[31]。所有的铁电材料同时具有压电性,但不是所有的压电材料都具有铁电性。

具体而言,压电型电话性成骨材料主要可以分成 3 类,分别是天然压电材料、压电聚合物、压电陶瓷^[10]。

天然压电材料主要有氨基酸、多肽、蛋白质和

多糖等, 具有本征生物相容性、降解性, 且富含官能团便于生物功能化^[32]。天然蛋白质中有 20 种氨基酸, 已有 17 种氨基酸及其化合物被实验证明具有压电性^[33]。目前, 预测压电系数 D_{33} 最高的是 γ -甘氨酸晶体^[34], 调整其结晶时的晶面朝向和排列可获得不同大小压电系数^[35]。以氨基酸为基础的材料往往也具有一定的压电性, 多肽如二苯丙氨酸(FF)^[36]、环甘氨酸-色氨酸(cyclo-GW)^[37]等, 蛋白质如胶原蛋白^[38]、丝素蛋白^[39]等。氨基酸定向排列结晶后虽具有一定的压电性, 但其水溶性较强, 在生理介质中很难得到实际应用, 多肽也具有类似的缺点。蛋白质的压电效应相对不显著, 许多研究主要关注于其生物活性而非压电性^[40]。多糖中具有压电性的主要有纤维素、甲壳素及其衍生物壳聚糖, 这三者具有相似的化学结构。纤维素具有优异的生物相容性和良好的机械强度, 但骨传导率相对较低^[41], 可通过与其它材料复合增强其成骨能力^[42]。已证明壳聚糖基聚合物支架具有骨传导性、抗菌性、异物反应小、易成型等特点^[43]。为获得强压电特性, 上述材料通常需要精心设计的取向排列的电偶极子。

压电聚合物主要有 PVDF、左旋聚乳酸(PLLA)、聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)(PHBV)等, 具有加工灵活的优势, 可被制成涂层修饰到器件表面, 且比无机材料韧性更高。PVDF 具有较强的压电性能, 压电系数 D_{33} 可达 20 pC/N, 理化性质稳定, 能在生理环境中长久地维持其性质^[20]。PVDF 压电效应的关键在于材料内压电 β 相所占比例和电偶极矩的取向, 可通过热处理等方法来调整^[44]。PLLA 和 PHBV 的压电性相对较弱^[45-46], 但均具有一定的生物降解性^[47-48], 其分子中的酯键可被水解, 在可降解组织工程材料中极具前景。压电 PLLA 薄膜只需拉伸处理即可, 使聚合物链单轴取向。PHBV 是微生物在不平衡生长条件下合成的一类热塑性生物聚酯, 具有完全生物降解性和良好的生物相容性。Wang 等^[48]发现 PHBV 降解生成的低毒性产物, 是血液的天然成分。

无机压电材料被研究用于骨修复领域的主要有钛酸钡、氧化锌等。钛酸钡具有良好的生物相容性, 机械强度高且压电效应强, 已被广泛应用于骨组织工程^[49]。氧化锌的生物相容性存在争议, 目前被认为具有一定的细胞毒性, 与 ROS、DNA 损伤反应、检查点激酶、细胞周期阻滞、ERK 和 p38 信号传导有关^[50]。但通过在材料中复合优化量的氧化锌, 能有效地提升材料的生物相容性和促成骨能力^[51]。

压电材料可被植入到受力部位, 借助日常活动中产生的应力自驱动促进骨修复。氧化锌纳米片在细胞固有机械力的刺激下可发生形变而产生局部电场, 自激增强 Saos-2 和 THP-1 细胞的代谢活性^[52]。Harada 等^[53]设计了螺旋扭曲的 PLLA 纤维, 将其植入大鼠髌韧带, 4 周后发现螺旋纤维周围骨组织的形成明显优于非螺旋组。Chen 等^[54]将 PVDF/ZIF-8 泡沫压电片植入小鼠股骨箱型缺损处, 发现可显著提高股骨电学性能, 在实验中具有最好的骨愈合效果。

此外, 还可以将压电材料与外场或外场响应材料结合, 赋予材料动态可控性。目前有大量的研究关注于超声场, 且医疗超声技术已相当成熟。超声可使压电材料形变激活其内电偶极子而产生压电势。对于部分压电材料, 内部电场的产生还能驱动电子-空穴分离从而与周围水分子反应生成 ROS, 这一过程被称为压电催化^[55]。压电势与 ROS 的产生均可影响细胞促进成骨分化^[54, 56-57], 该方法的关键在于设计合适的超声施加途径以及准确地建立超声强度与压电势间的转换关系。具有高超声转换效率的材料也十分重要, 需保证超声功率在组织安全值内。Zhang 等^[58]则将磁致伸缩颗粒掺入 P(VDF-TrFE) 薄膜, 结合磁场使表面电势变化调控细胞成骨分化。此类方法不仅能利用日常活动产生的压电信号促进骨修复, 还可以根据修复进程或实际需求借助外场施加治疗性干预, 对于进一步增强材料修复效果极具潜力。

基于压电效应的电话性材料可以利用骨组织的生理变形和运动产生即时电势, 并将其转化为仿生电学微环境以获得适当的生理功能。而且其信号强度由应力负载决定, 能在不同组织部位的环境下自适应调节输出, 更具智能化。但钛酸钡和 PVDF 及其衍生物等压电材料不具备生物降解性, 在骨修复完成后还需要再一次手术取出, 较为复杂且有感染风险。而在骨修复过程中如果材料发生降解, 其相关电学特性也会变化, 因此需要匹配骨缺陷修复速率与材料降解速率。

除了正压电效应外, 还有研究者采用逆压电效应来诱导体内成骨^[59], 但相关研究较少。该方法主要通过电源激励下压电材料对骨组织施加机械负载, 进而骨组织中胶原的剪切应变和压电效应以及流体的剪切应变调节机械转导信号激活骨细胞, 使其释放 Ca^{2+} 、NO、PGE2 等信号分子调节骨骼活性促进成骨^[60]。

4 基于驻极效应的电活性材料

驻极效应是指材料在适当条件下能长时间地保持极化状态或静电荷,称这类材料为驻极体,其电活性源于注入电荷对电势的贡献。在外加电场处理后,电荷保留在驻极体内部或表面,可形成稳定的内置电势提供电刺激。除电场极化外,还有一些材料当暴露于一种或多种适当的外场中时,也会表现出磁、声、热或光驻极体现象等。在生物系统中,驻极效应与许多生物聚合物有关,如胶原蛋白、壳聚糖和 DNA 等,是理解信号转导和组织再生的基础^[9]。骨组织本身也是驻极体,其中储存的电荷会受到骨的数量和质量的影响^[61],因此可通过驻极体材料调控矿化和成骨^[62]。

驻极体材料具有来源丰富、性能稳定、制备简单等诸多优点^[63]。按照所捕获的电荷类型,驻极体可分为以真实电荷为主的电荷注入型驻极体和以束缚电荷为主的偶极极化型驻极体。目前研究最为广泛的是电驻极体。偶极极化型驻极体分子内一般存在永久偶极矩,极化后可在一定温度范围内保持其偶极子的取向,常同时表现出压电性和热电性,比如聚偏氟乙烯^[20]、壳聚糖^[64]、羟基磷灰石^[65]等。电荷注入型驻极体具有良好的保持注入电荷的能力,常通过高压电晕放电等方法注入电荷,如二氧化硅^[63]、聚四氟乙烯^[66]等,一般为高电阻率材料。

偶极极化型驻极体往往也是铁电材料或压电材料,在前 2 节中已有所论述。电荷注入型驻极体的电阻率一般较高,电荷很难被注入材料内部,因此经极化后大多数电荷被储存在材料表面。驻极体可以只带有单一电荷,也可以带有等量的异号电荷。为了使注入电荷能够长久地保持,常将驻极体材料封装于基质材料中,使其不受外界环境影响,在复杂的体液环境中更加稳定。Qiao 等^[63]使用聚二甲基硅氧烷(PDMS)封装二氧化硅驻极体形成三明治结构膜,42 d 观察期内具有良好的电稳定性,在大鼠颅骨缺损模型中可维持负电微环境促进骨再生。当带负电荷的驻极体材料植入骨缺损中时,可能有助于重建电负性微环境,利于钙离子吸附和成骨细胞活化,能够增强新骨形成和促进骨愈合^[9]。

驻极体材料往往通过其所携带电荷形成的表面电势对细胞起调控作用,可作为植入物在骨缺损处起作用。电荷注入型材料相比偶极极化型,它能够只带单一电荷,这在应用中或许是一种优势。此外,驻极体还可制成薄层修饰在支架等植入物表面^[67],

改善其生物相容性并赋予其一定的生物活性。

也可采用一些具有组织穿透性的外场,与材料相互作用激发电荷以调控细胞命运。如 Long 等^[68]制备了石墨烯/硅 Schottky 结,通过光照诱导电荷积聚,表面电势变化进而影响骨髓间充质干细胞(BMSCs)的成骨分化。与铁电材料相比,可以采用多样化的材料制备驻极体,在应用选择方面更加灵活^[69]。

5 基于导电特性的电活性材料

导电材料通过离域 π 电子、自由电子等载流子传导电信号,电导率可由掺杂浓度、导电网络的构建等来调整,其电活性源于材料对电信号的传导。相对于其它类型材料,该类型材料能通过外接电源施加电刺激,可实现更好地刺激参数设置和时序性调控。此外,导电型电活性材料可通过结合生化活性分子等^[70],根据应用需求来调整其性能,具有较强的可塑性,甚至在合成之后也可通过外加激励再进一步改变其相关性能^[71]。目前认为,用于骨修复的导电型电活性材料主要分为 3 类:导电聚合物、碳基生物材料和金属/金属氧化物^[72]。

常见的导电聚合物有 PPy、聚苯胺(PANI)和聚(3,4-乙烯二氧噻吩)(PEDOT)以及它们的衍生物。共轭分子主链由交替的单键和双键组成,这是聚合物具有导电性的基本结构。一系列双键中较弱的局域 π 键中的 p 轨道相互重叠,使电子容易离域且能在原子之间自由移动。聚合物的导电性还可用各种类型的掺杂剂进行显著调制^[73]。导电聚合物常具有相对较高的自由体积,因此弹性模量较低,并且在水相条件下更容易溶胀^[74]。导电聚合物在聚合反应完全的情况下具有良好的生物相容性,其细胞毒性可能来源于合成过程中的小分子,需要通过改进制备方法或纯化过程去除,例如 PANI 中的过硫酸铵和低分子极性物质^[75]以及 PEDOT 中的过量铁和对苯二甲酸盐^[76]等。

常见的碳基导电生物材料主要有石墨烯和碳纳米管,它们具有独特的力学特性、化学稳定性、较大的比表面积和较高的电导率。在组织工程中,碳基生物材料通常用作增强剂,以提高聚合物基质的生化性能和导电性^[77]。此外,它们的大表面积和丰富的官能团也有助于生物活性物质的装载和释放,包括化学药物、生长因子、基因和蛋白质等。石墨烯是非细胞毒性的,允许间充质干细胞的粘附和增殖^[78]。而目前碳纳米管对骨修复的效果存在争议,

推测其在尺寸、浓度、表面氧含量和纯化过程以及干细胞来源方面的差异等可能是导致结果不一致的影响因素^[72, 79]。

传统上, 大块金属和多孔金属支架已被设计用于增加应力传导、加载治疗药物和增加支架中的血管化等^[80-81]。而目前具有微/纳米结构的金属基生物材料, 特别是具有良好生物相容性的金纳米材料, 也被探索开发用于生物医学^[82]。金纳米颗粒的生物相容性与其形状、尺寸、表面化学和浓度有关, 并且取决于测定中使用的细胞类型^[83-84]。在组织工程中, 主要将金纳米颗粒整合到支架材料中使用, 可以得到特性增强的复合材料支架, 如导电性^[85]和弹性模量^[86]等。

上述导电材料自身很少作为主要材料进行应用, 往往是作为导电相或涂层, 与其它材料复合后使用, 可赋予或提高材料的电导率。导电型生物材料可外接电源, 对细胞、组织施加电刺激影响增殖、分化等^[70]。Wu 等^[70]以细胞外基质(ECM)为主体, 在其上复合 PPy 形成导电网络。该材料兼具 ECM 的仿生微环境和 PPy 带来的导电性, 在电刺激下 BMSCs 表现出良好的成骨分化。Li 等^[87]则制备了三维石墨烯电极, 可支持人脂肪干细胞的生长和分化, 施加电刺激可增强增殖和成骨。在电刺激中, 刺激的电压、时间、波形以及交流或直流等参数均会对细胞命运产生影响^[88-89]。

除了直接电刺激外, 一些导电材料还具有电响应性, 对其施加一定的电势可动态调控其性质^[90]。Wei 等^[71]在钛片衬底上设计了导电 PPy 纳米管阵列, 以电势调控其形貌变化。在还原电位下形成低黏性亲水纳米尖端, 在氧化电位下表现出高黏性疏水纳米管结构, 该纳米级动态刺激可诱导细胞成骨。除结构变化外, PPy 还能可控释放生长因子或药物等分子。Zhu 等^[91]通过双层沉积法制备了 PPy/BSA/Hep 复合膜, 采用正电压促进 BSA 释放, 负电压促进 Hep 释放。Qu 等^[92]则开发了可注射导电水凝胶, 当电压增加时其中负载的模型药物释放速率显著增加。

基于导电特性的电话性材料应用中的主要缺点在于需要外接电极, 该创口可能对修复带来一些不必要的风险; 另一方面则是目前电刺激参数对细胞的调控作用并不明晰^[93], 且许多研究中电刺激参数都是激励电源的输出参数, 实际细胞感受到的电信号还受到导电材料性质和液态介质的影响。

6 总结与展望

电话性骨修复材料是新一代的 4D 组织工程支架, 在内源性或外源性激励下会表现出特定的性能变化, 可实现动态调控细胞命运。目前, 电话性材料已在增强生物矿化和加快骨修复方面取得大量进展, 从细胞粘附、增殖和分化及动物实验等方面均能得到强有力的证据。

深入认识与了解细胞和组织的动态微环境有助于明确生物材料的设计标准, 尤其是确定组织修复中电学微环境的有利变化。值得注意的是细胞是动态的, 在不同阶段细胞及其微环境会发生变化, 因此进一步提升材料修复效果的关键在于根据实际修复进程构建合适的再生微环境。可将材料的电学特性与外场响应性相结合, 实现动态多阶段调控组织再生。

目前相关研究主要集中于材料的设计以得到合适的仿生电学微环境和验证促成骨作用的有效性等方面, 尚处于基础研究阶段, 距离临床应用仍面临着许多挑战。比如在生理介质中, 电话性材料的电信号是如何被介导影响细胞的, 与生理电信号的异同何在; 而且目前对电话性材料的生物相容性和长期安全性的认识有待加深。总之, 电话性材料由于其可构建仿生再生电学微环境, 激发组织的再生潜力, 在骨组织再生修复领域显示出巨大的研究价值和应用前景。

参考文献:

- [1] MURRAY C E, COLEMAN C M. Impact of diabetes mellitus on bone health[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4873.
- [2] HU Y, CHEN X, WANG S C, et al. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain[J]. Bone Res, 2021, 9(1): 20.
- [3] REDDI A H. Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: Inductive signals, stem cells, and biomimetic biomaterials[J]. Tissue Eng, 2000, 6(4): 351-359.
- [4] SENGUPTA D, WALDMAN S D, LI S. From *in vitro* to *in situ* tissue engineering[J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42(7): 1537-1545.
- [5] SONG L, SENGUPTA D, SHU C E. Vascular tissue engineering: From *in vitro* to *in situ*[J]. WIREs Mechanisms Disease, 2014, 6(1): 61-76.
- [6] YANG M, BRACKENBURY W J. Membrane potential and cancer progression[J]. Front Physiol, 2013, 4: 185.
- [7] NAIR M, CALAHORRA Y, KAR-NARAYAN S, et al. Self-assembly of collagen bundles and enhanced piezoelectricity induced by chemical crosslinking[J]. Nanoscale, 2019, 11(32): 15120-15130.
- [8] HENG B C, BAI Y Y, LI X C, et al. Electroactive biomaterials for facilitating bone defect repair under pathological conditions[J]. Adv Sci, 2023, 10(2): e2204502.

- [9] ZHENG T Y, HUANG Y Q, ZHANG X H, et al. Mimicking the electrophysiological microenvironment of bone tissue using electroactive materials to promote its regeneration[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(45): 10221–10256.
- [10] KAPAT K, SHUBHRA Q T H, ZHOU M A, et al. Piezoelectric nano-biomaterials for biomedicine and tissue regeneration[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(44): 1909045.
- [11] RAY S, BEHARI J. Electrical conduction in bone in frequency range 0.4–1.3 GHz[J]. *Biomater Med Devices Artif Organs*, 1986, 14(3–4): 153–165.
- [12] YASUDA I, NOGUCHI K, SATA T. Dynamic callus and electric callus[J]. *J Bone Joint Surg*, 1955, 37: 1292–1293.
- [13] RAVI H K, SIMONA F, HULLIGER J, et al. Molecular origin of piezo- and pyroelectric properties in collagen investigated by molecular dynamics simulations[J]. *J Phys Chem B*, 2012, 116(6): 1901–1907.
- [14] EL MESSIERY M A, HASTINGS G W, RAKOWSKI S. Ferro-electricity of dry cortical bone[J]. *J Biomed Eng*, 1979, 1(1): 63–65.
- [15] LIU J Z, HOU Z D, QU C, et al. Experimental study on the coupling between the piezoelectric and streaming potential in wet bone[J]. *J Biomech*, 2023, 147: 111454.
- [16] GUO J X, CHEN W W, CHEN H S, et al. Recent progress in optical control of ferroelectric polarization[J]. *Adv Optical Mater*, 2021, 9(23): 2002146.
- [17] CIOFANI G, RICOTTI L, CANALE C, et al. Effects of Barium titanate nanoparticles on proliferation and differentiation of rat mesenchymal stem cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 102: 312–320.
- [18] DUBEY A K, KINOSHITA R, KAKIMOTO K I. Piezoelectric sodium potassium niobate mediated improved polarization and *in vitro* bioactivity of hydroxyapatite[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(25): 19638–19646.
- [19] YAO T T, CHEN J Q, WANG Z G, et al. The antibacterial effect of potassium-sodium niobate ceramics based on controlling piezoelectric properties[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 175: 463–468.
- [20] TANG B L, ZHANG B, ZHUANG J J, et al. Surface potential-governed cellular osteogenic differentiation on ferroelectric polyvinylidene fluoride trifluoroethylene films[J]. *Acta Biomater*, 2018, 74: 291–301.
- [21] PARK J B, VON RECUM A F, KENNER G H, et al. Piezoelectric ceramic implants: A feasibility study[J]. *J Biomed Mater Res*, 1980, 14(3): 269–277.
- [22] YU S W, KUO S T, TUAN W H, et al. Cytotoxicity and degradation behavior of potassium sodium niobate piezoelectric ceramics[J]. *Ceram Int*, 2012, 38(4): 2845–2850.
- [23] BARBERI J, SPRIANO S. Titanium and protein adsorption: an overview of mechanisms and effects of surface features[J]. *Materials*, 2021, 14(7): 1590.
- [24] HARJANTO D, ZAMAN M H. Matrix mechanics and receptor-ligand interactions in cell adhesion[J]. *Org Biomol Chem*, 2010, 8(2): 299–304.
- [25] CHEN W, YU Z X, PANG J S, et al. Fabrication of biocompatible potassium sodium niobate piezoelectric ceramic as an electroactive implant[J]. *Materials*, 2017, 10(4): 345.
- [26] CHEN J Q, LI W P, ZHOU L, et al. A built-in electric field with nanoscale distinction for cell behavior regulation[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(18): 2723–2727.
- [27] ZHANG J M, HE X Z, ZHOU Z Y, et al. The osteogenic response to chirality-patterned surface potential distribution of CFO/P(VDF-TrFE) membranes[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(16): 4576–4587.
- [28] BELOTI M M, DE OLIVEIRA P T, GIMENES R, et al. *In vitro* biocompatibility of a novel membrane of the composite poly(vinylidene-trifluoroethylene)/barium titanate[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 79(2): 282–288.
- [29] WANG P, ZHOU X S, LV C L, et al. Modulating the surface potential of microspheres by phase transition in strontium doped Barium titanate to restore the electric microenvironment for bone regeneration[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 988300.
- [30] WANG W J, LI J H, LIU H, et al. Advancing versatile ferroelectric materials toward biomedical applications[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(1): 2003074.
- [31] WANG Z L, SONG J H. Piezoelectric nanogenerators based on zinc oxide nanowire arrays[J]. *Science*, 2006, 312(5771): 242–246.
- [32] QIN D, WANG N, YOU X G, et al. Collagen-based biocomposites inspired by bone hierarchical structures for advanced bone regeneration: Ongoing research and perspectives[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(2): 318–353.
- [33] VASILESCU D, CORNILLON R, MALLET G. Piezoelectric resonances in amino-acids[J]. *Nature*, 1970, 225(5233): 635.
- [34] WANG R X, SUI J J, WANG X D. Natural piezoelectric biomaterials: A biocompatible and sustainable building block for biomedical devices[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(11): 17708–17728.
- [35] YANG F, LI J, LONG Y, et al. Wafer-scale heterostructured piezoelectric bio-organic thin films[J]. *Science*, 2021, 373(6552): 337–342.
- [36] KHOLKIN A, AMDURSKY N, BDIKIN I, et al. Strong piezoelectricity in bioinspired peptide nanotubes[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(2): 610–614.
- [37] TAO K, XUE B, LI Q, et al. Stable and optoelectronic dipeptide assemblies for power harvesting[J]. *Mater Today*, 2019, 30: 10–16.
- [38] CARTWRIGHT V F, BROWN C P. Hierarchical piezoresponse in collagen[J]. *Adv Mater Technol*, 2022, 7(4): 2101166.
- [39] YUCEL T, CEBE P, KAPLAN D L. Structural origins of silk piezoelectricity[J]. *Adv Funct Mater*, 2011, 21(4): 779–785.
- [40] LI Y B, LIU Y Z, LI R H, et al. Collagen-based biomaterials for bone tissue engineering[J]. *Mater Des*, 2021, 210: 110049.
- [41] DENG J P, SONG Q, LIU S Y, et al. Advanced applications of cellulose-based composites in fighting bone diseases[J]. *Compos Part B Eng*, 2022, 245: 110221.
- [42] PATEL D K, DUTTA S D, JIN H X, et al. 3D-printable chitosan/silk fibroin/cellulose nanoparticle scaffolds for bone regeneration via M2 macrophage polarization[J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 281: 119077.
- [43] DI MARTINO A, SITTINGER M, RISBUD M V. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(30): 5983–5990.
- [44] ZHOU Z Y, ZHANG J M, DUAN X Y, et al. Laser annealing of graphene/P(VDF-TrFE) composite films and its effects on protein adsorption[J]. *Mater Lett*, 2022, 308: 131119.
- [45] FARAHANI A, ZAREI-HANZAKI A, ABEDI H R, et al. An investigation into the polylactic acid texturization through thermomechanical processing and the improved d_{33} piezoelectric outcome of the fabricated scaffolds[J]. *J Mater Res Technol*, 2021, 15: 6356–6366.
- [46] JIAO H, SONG S, ZHAO K, et al. Synthesis and properties of porous

- piezoelectric BT/PHBV composite scaffold[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2020, 31(12): 1552–1565.
- [47] TOKIWA Y, CALABIA B P. Biodegradability and biodegradation of poly(lactide)[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 72(2): 244–251.
- [48] WANG L Y, DU J Q, CAO D R, et al. Recent advances and the application of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) as tissue engineering materials[J]. *J Macromol Sci Part A*, 2013, 50(8): 885–893.
- [49] LIU W W, YANG D, WEI X H, et al. Fabrication of piezoelectric porous BaTiO₃ scaffold to repair large segmental bone defect in sheep[J]. *J Biomater Appl*, 2020, 35(4–5): 544–552.
- [50] CHANG M C, TANG C M, LIN Y H, et al. Toxic mechanisms of Roth801, canals, microparticles and nanoparticles of ZnO on MG-63 osteoblasts[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 119: 111635.
- [51] XING D L, ZUO W, CHEN J H, et al. Spatial delivery of triple functional nanoparticles *via* an extracellular matrix-mimicking coaxial scaffold synergistically enhancing bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(33): 37380–37395.
- [52] MURILLO G, BLANQUER A, VARGAS-ESTEVEZ C, et al. Bioelectronics: Electromechanical nanogenerator-cell interaction modulates cell activity[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(24): 1605048.
- [53] HARADA Y, KADONO K, TERAOKA T, et al. Helical conformation endows poly-L-lactic acid fibers with a piezoelectric charge under tensile stress[J]. *J Vet Med Sci*, 2013, 75(9): 1187–1192.
- [54] CHEN J Y, SONG L, QI F W, et al. Enhanced bone regeneration *via* ZIF-8 decorated hierarchical polyvinylidene fluoride piezoelectric foam nanogenerator: Coupling of bioelectricity, angiogenesis, and osteogenesis[J]. *Nano Energy*, 2023, 106: 108076.
- [55] LEI J, WANG C F, FENG X B, et al. Sulfur-regulated defect engineering for enhanced ultrasonic piezocatalytic therapy of bacteria-infected bone defects[J]. *Chem Eng J*, 2022, 435: 134624.
- [56] CAI K Z, JIAO Y L, QUAN Q, et al. Improved activity of MC3T3-E1 cells by the exciting piezoelectric BaTiO₃/TC4 using low-intensity pulsed ultrasound[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(11): 4073–4082.
- [57] CHEN J, LI S J, JIAO Y L, et al. *In vitro* study on the piezodynamic therapy with a BaTiO₃-coating titanium scaffold under low-intensity pulsed ultrasound stimulation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(41): 49542–49555.
- [58] ZHANG J M, HE X Z, CHEN X Y, et al. Enhancing osteogenic differentiation of BMSCs on high magnetoelectric response films[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 113: 110970.
- [59] REIS J, FRIAS C, CANTO E CASTRO C, et al. A new piezoelectric actuator induces bone formation *in vivo*: A preliminary study[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 613403.
- [60] CARTER A, POPOWSKI K, CHENG K, et al. Enhancement of bone regeneration through the converse piezoelectric effect, a novel approach for applying mechanical stimulation[J]. *Bioelectricity*, 2021, 3(4): 255–271.
- [61] KOHATA K, ITOH S, HORIUCHI N, et al. Influences of osteoarthritis and osteoporosis on the electrical properties of human bones as *in vivo* electrets produced due to Wolff's law[J]. *Biomed Mater Eng*, 2017, 28(1): 65–74.
- [62] YU B, QIAO Z G, CUI J J, et al. A host-coupling bio-nanogenerator for electrically stimulated osteogenesis[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 120997.
- [63] QIAO Z G, LIAN M F, LIU X Z, et al. Electreted sandwich membranes with persistent electrical stimulation for enhanced bone regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(28): 31655–31666.
- [64] WANG Y Y, SUN X D, WANG Q F, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of porous chitosan electret membrane for bone regeneration[J]. *J Bioact Compatible Polym*, 2018, 33(4): 426–438.
- [65] ANDRABI W H, BEHARI J. Formation of bone electrets and their charge decay characteristics[J]. *Biomaterials*, 1981, 2(2): 120–123.
- [66] LAGOMARSINI C, JEAN-MISTRAL C, MONFRAY S, et al. Optimization of an electret-based soft hybrid generator for human body applications[J]. *Smart Mater Struct*, 2019, 28(10): 104003.
- [67] ZAFAR M U, BRAVO-CORDERO J J, TORRAMADE-MOIX S, et al. Effects of electret coating technology on coronary stent thrombogenicity[J]. *Platelets*, 2022, 33(2): 312–319.
- [68] LONG X J, WANG X Z, YAO L L, et al. Graphene/Si-promoted osteogenic differentiation of BMSCs through light illumination[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(47): 43857–43864.
- [69] CHANG T W, LI Y S, MATSUHISA N, et al. Emerging polymer electrets for transistor-structured memory devices and artificial synapses[J]. *J Mater Chem C*, 2022, 10(37): 13372–13394.
- [70] WU C W, HE X Z, WENG W J, et al. Electroactive extracellular matrix/polypyrrole composite films and their microenvironmental effects on osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *Chem Eng J*, 2022, 443: 136508.
- [71] WEI Y, MO X J, ZHANG P C, et al. Directing stem cell differentiation *via* electrochemical reversible switching between nanotubes and nanotips of polypyrrole array[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(6): 5915–5924.
- [72] LIU Z R, WAN X Y, WANG Z L, et al. Electroactive biomaterials and systems for cell fate determination and tissue regeneration: Design and applications[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(32): e2007429.
- [73] RAVICHANDRAN R, SUNDARRAJAN S, VENUGOPAL J R, et al. Applications of conducting polymers and their issues in biomedical engineering[J]. *J R Soc Interface*, 2010, 7(Suppl 5): S559–S579.
- [74] PAULSEN B D, TYBRANDT K, STAVRINIDOU E, et al. Organic mixed ionic-electronic conductors[J]. *Nat Mater*, 2020, 19(1): 13–26.
- [75] KAŠPÁRKOVÁ V, HUMPOLÍČEK P, STEJSKAL J, et al. Exploring the critical factors limiting polyaniline biocompatibility[J]. *Polymers*, 2019, 11(2): 362.
- [76] IANDOLO D, RAVICHANDRAN A, LIU X J, et al. Development and characterization of organic electronic scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(12): 1505–1512.
- [77] HUANG Y Z, ZHANG L Y, JI Y R, et al. A non-invasive smart scaffold for bone repair and monitoring[J]. *Bioact Mater*, 2022, 19: 499–510.
- [78] SHIN S R, LI Y C, JANG H L, et al. Graphene-based materials for tissue engineering[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 105: 255–274.
- [79] CHETYRKINA M R, FEDOROV F S, NASIBULIN A G. *In vitro* toxicity of carbon nanotubes: A systematic review[J]. *RSC Adv*, 2022, 12(25): 16235–16256.
- [80] DUTTA R C, DEY M, DUTTA A K, et al. Competent processing techniques for scaffolds in tissue engineering[J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(2): 240–250.
- [81] POBLOTH A M, CHECA S, RAZI H, et al. Mechanobiologically optimized 3D titanium-mesh scaffolds enhance bone regeneration in critical segmental defects in sheep[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(423): eaam8828.
- [82] GHOSH S, WEBSTER T. Metallic nanoscaffolds as osteogenic promoters: Advances, challenges and scope[J]. *Metals*, 2021, 11(9): 1623–1640.

- 1356.
- [83] FRATODDI I, VENDITTI I, CAMETTI C, et al. How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art[J]. *Nano Res*, 2015, 8(6): 1771–1799.
- [84] CARNOVALE C, BRYANT G, SHUKLA R, et al. Size, shape and surface chemistry of nano-gold dictate its cellular interactions, uptake and toxicity[J]. *Prog Mater Sci*, 2016, 83: 152–190.
- [85] POURJAVADI A, DOROUDIAN M, AHADPOUR A, et al. Injectable chitosan/ κ -carrageenan hydrogel designed with au nanoparticles: A conductive scaffold for tissue engineering demands[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126: 310–317.
- [86] NAVAEI A, SAINI H, CHRISTENSON W, et al. Gold nanorod-incorporated gelatin-based conductive hydrogels for engineering cardiac tissue constructs[J]. *Acta Biomater*, 2016, 41: 133–146.
- [87] LI J F, LIU X, CROOK J M, et al. A 3D printed graphene electrode device for enhanced and scalable stem cell culture, osteoinduction and tissue building[J]. *Mater Des*, 2021, 201: 109473.
- [88] ZHANG Z Z, ZHENG T Y, ZHU R. Microchip with single-cell impedance measurements for monitoring osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells under electrical stimulation[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(18): 12579–12587.
- [89] DAWSON J, LEE P S, VAN RIENEN U, et al. A general theoretical framework to study the influence of electrical fields on mesenchymal stem cells[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 557447.
- [90] LIU S H, FU Y, LI G J, et al. Conjugated polymer for voltage-controlled release of molecules[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(35): 1701733.
- [91] ZHU Y F, YAO L L, LIU Z G, et al. Electrical potential specified release of BSA/hep/polypyrrole composite film and its cellular responses[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(28): 25457–25464.
- [92] QU J, ZHAO X, MA P X, et al. Injectable antibacterial conductive hydrogels with dual response to an electric field and pH for localized smart drug release[J]. *Acta Biomater*, 2018, 72: 55–69.
- [93] DA SILVA L P, KUNDU S C, REIS R L, et al. Electric phenomenon: A disregarded tool in tissue engineering and regenerative medicine[J]. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(1): 24–49.