4D打印技术在医药领域中的研究进展

赵佳婧[1], 洪晓轩[2], 韩晓璐[2], 李聪慧[2], 张 慧[2], 刘 楠[2], 杨 帆[3*], 王增明[2*], 郑爱萍[2]

(1. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850; 3. 广东药科大学教学实验中心, 广东省药物新剂型重点实验室与广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心, 广东 广州 510006)

摘要: 4D打印技术作为增材制造领域的一次革命性突破, 不仅继承了3D打印的空间构建能力, 更引入了时间维度, 赋予打印物体动态变化的“生命力”。该技术通过智能响应性材料, 使打印出的物体能够在温度、磁场, 光照等条件下, 发生预先编程的形状、性质或功能的改变, 从而在医药研发和临床应用中展现出巨大的潜力和应用前景。在本文中, 首先, 对4D打印的智能材料进行了归纳汇总, 详细介绍了物理化学方面的特性, 并陈述了部分材料在相应环境刺激下的应用及优缺点; 其次, 综述了智能材料在组织工程、再生医学、药物输送等医药领域的创新应用; 最后, 探讨了4D打印技术在实际应用中所面临的挑战, 展望了该技术在未来的发展方向及在不同领域中更为广泛的应用潜力。

关键词: 4D打印技术; 智能响应性材料; 形态变化; 医药学应用; 前景与挑战

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)08-2475-11

Advances in 4D printing technology in medicine

ZHAO Jia-jing[1], HONG Xiao-xuan[2], HAN Xiao-lu[2], LI Cong-hui[2], ZHANG Hui[2], LIU Nan[2], YANG Fan[3*], WANG Zeng-ming[2*], ZHENG Ai-ping[2]

(*1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China; 2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery, Guangdong Provincial Engineering Center of Topical Precise Drug Delivery System, Teaching and Experimental Center, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China*)

Abstract: 4D printing technology represents a revolutionary breakthrough in the field of additive manufacturing. It not only inherits the spatial construction capabilities of 3D printing but also introduces the dimension of time, endowing printed objects with dynamic "life". This technology uses smart responsive materials that allow printed objects to change their shape, properties, or functions in response to specific environmental stimuli, such as temperature, magnetic fields, or light changes, as programmed in advance. This has shown great potential and application prospects in the fields of medical research and clinical applications. In this article, we first explore the smart responsive materials that enable 4D printing and introduce their unique physical and chemical properties and functions. Secondly, we review the innovative applications of these smart materials in the medical fields of tissue engineering, regenerative medicine, and drug delivery. Finally, we discuss the challenges faced by 4D printing technology in practical applications and look forward to the future development direction of the technology and

收稿日期: 2024-03-06; 修回日期: 2024-11-05.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82073793); 国家重点研发计划资助项目 (2023YFC2706100).

*通讯作者 Tel: 13922135439, E-mail: yangfan@hotmail.com;

Tel: 86-10-66874665, E-mail: wangzm.1986@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0194

its broader application potential in various fields.

Key words: 4D printing technology; smart responsive material; morphological change; medical application; prospect and challenge

4D打印可追溯至2007年美国国防高级研究计划局开展的“可编程物质”项目研究, 旨在开发一种可在软件控制或外界刺激的条件下转变成理想或实用功能形态的智能材料。在3D打印技术基础上增加了第四维度—“时间”维度, 通过使用智能响应性材料, 如温度敏感材料、磁场响应材料、光响应材料、pH响应材料等使4D打印物体在温度、磁场、电场、pH、光、湿度等外部刺激条件下无需人为干涉, 便可自发地发生形状、属性或功能的变化[1,2](图1)。麻省理工学院 (Massachusetts Institute of Technology, MIT) 首次提出了一种线性结构的智能材料。实验发现, 在水中随着时间的推移, 该线形的形状可以转变成缩写的“MIT”形状[3,4]。这一发现在学术界掀起了广泛的研究热潮。从此, 增材制造技术便由原来的点线面体空间维度扩展到了时空维度。4D打印作为一种新兴的先进技术, 在不同领域中迅速发展, 如工程、医学、药学、材料科学、化学、基础科学、计算机科学等[5-8]。其中, 在医药学领域的发展尤为突出。4D打印技术推动了医疗领域的重大变革, 在组织工程、化学治疗等方面均有着广泛的应用。本文综述了4D打印技术在智能材料方面的研究和医药学领域中的应用, 揭示了4D打印技术光明的未来前景及当前所面临的主要挑战。

按照美国材料与试验协会 (American Society for Testing and Materials) F42增材制造技术委员会的分类标准, 3D打印技术可分为7类: 材料挤出成型技术、黏合剂喷射成型技术、粉末床熔融成型技术、光聚合固化技术、材料喷射成型技术、直接能量沉积技术和薄膜层沉积技术。其中, 材料挤出成型技术、黏合剂喷射成型技术、粉末床熔融成型技术和光聚合固化技术这4大类3D打印技术被应用于医药领域。如3D打印牙齿、骨关节、心脏模型等应用于医疗领域救治, FDA首次批准的3D打印左乙拉西坦片剂也成功上市。4D打印则是在3D打印的过程中使用了智能材料。相较于3D打印使用的金属、粉末、热塑性聚合物、UV固化树脂等材料, 4D打印采用了可对温度、湿度、磁场、光照等有响应的材料。这些材料能够响应外部刺激并做出相应的形态变化, 如4D打印可移植微小支架, 在移植进体内后, 通过适当的物理或化学刺激, 支架会自动变形成合适的大小和形状。与传统植入支架相比, 具有操作简单、高安全性等优点。诸如此类的4D打印医疗产品打破了以往手术操作难度大的问题, 降低了手术的风险, 提高了救治效果及患者顺应性。随着技术的不断成熟和新材料的开发, 4D打印在医药领域的应用将更加多样化和个性化。

1 智能材料

智能材料是4D打印技术的关键, 使得打印出的三维结构能够响应外部刺激。当所处环境中的温度、光照、水分、磁场、pH值等发生变化时 (图2), 这些结构可按预先编程设定, 发生形态或功能的改变。

1.1 温度响应性材料

温度响应性材料, 也称为热响应性聚合物材料, 是一类能够对温度变化做出反应的智能材料。这种材料在感知外部温度变化时, 其物理或化学特性会发生显著变化。这些特性融合了生物相容性和可控的相变功能, 为它们在生物医学和4D打印领域带来了独特的优势。聚 (*N*-异丙基丙烯酰胺) [poly(*N*-isopropyl acrylamide),

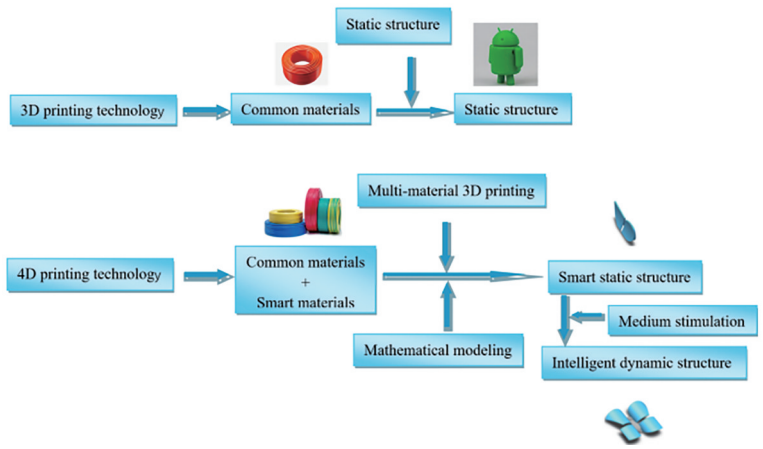


Figure 1 Comparison between 4D printing technology and 3D printing technology

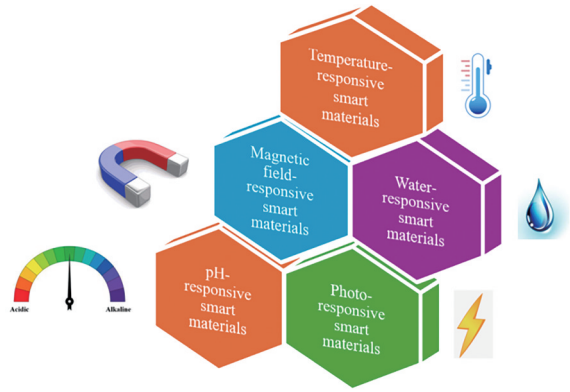


Figure 2 Smart materials classification

PNIPAM] 是一种具有低临界溶解温度的聚合物, 在温度响应性材料中被广泛研究。PNIPAM 在玻璃化转变温度 (T_g) 以下时, 聚合物链会延伸; 温度高于 T_g 时, 聚合物链会回缩并形成胶体[9]。此外, 以 PNIPAM 为基质的智能水凝胶具有高含水量、可变形的特性。已有研究表明, 将该材料与其他聚合物共聚, 可以促进细胞生长。然而, PNIPAM 的一个缺点是不可降解性, 可能导致植入体内后需要进行二次手术来移除。除了 PNIPAM, 聚氧乙烯聚氧丙烯醚 (pluronic F-127) 和聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 也是温度响应性材料。其中, pluronic F-127 已经成功地被用于针对恶性细胞的热疗消融治疗。该材料主要通过温度变化来控制药物释放, 具有无毒、生物相容性良好等优点, 可减少对正常细胞的不良反应, 显示出其在肿瘤治疗方面的潜力[10]。同样, PEG 类聚合物也已应用于伤口愈合的治疗, 其温度响应行为有助于促进愈合剂或细胞因子的及时释放, 加速组织修复[11]。

形状记忆聚合物是另一类具有温度响应性的材料。Ge 等[12]设计了一种新的 4D 打印方法, 能够打印出高分辨率、多材料的形状记忆聚合物结构, 这些结构表现出所需的温度响应热力学行为, 能实现可控的形状记忆效应。Wang 等[13]建立了现象学模型, 引入相演化的概念来描述形状记忆聚合物的形状记忆行为。在此过程中, 形状记忆聚合物结构在超过 T_g 的温度下变形, 随后在特定条件下冷却到低温。当温度再次上升至 T_g 以上时, 形状记忆聚合物材料能够恢复到原有形状, 展现出形状记忆效应。如图 3 所示, 初始打印的带状材料在加热至高于玻璃化转变温度时, 以橡胶的形式存在; 在条带的末端施加外力并冷却至较低温度后, 由于内部热应力的不均匀分布, 条带会自发弯曲; 如果重新加热, 条带将伸展开并恢复到原来的平面状态[14]。基于这种效应, 具有形状记忆功能的材料可以用于小骨缺损的种植体置换[15,16]。Hu 等[17]开发了一种新型骨修复支架, 使用形状记忆材料和多巴胺改性的纳米羟基磷灰石, 这种支架有助于修复不规则骨缺损并促进骨细胞生长。此外, PLA 作为一种已被广泛研究的生物可降解材料, 具有良好的生物相容性, 可减少患者排异反应的风险。随着新骨组织的生成, PLA 支架逐步降解, 为新骨提供空间, 同时减少对患者二次手术的需求。

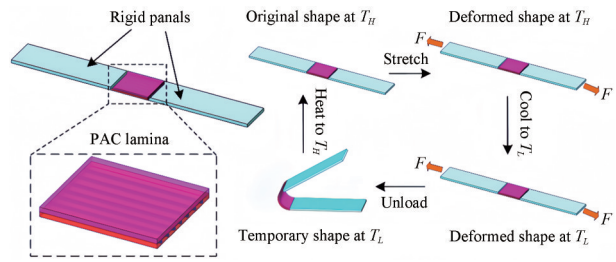


Figure 3 Shape memory polymer materials undergo deformation triggered by temperature changes. Adapted from Ref. 14 with permission. Copyright © 2019 WILEY-VCH

用于生物医药领域的温度响应性材料应具有低临界溶解温度, 该温度通常需保持在 30～34 ℃内。基于以上特征, Phetrong 等[18]通过自由基交联反应, 成功研制了一种低温响应性聚合物——聚 (*N*-乙烯基己内酰胺) 功能化的天然橡胶, 其临界溶液温度接近人体温度。Nuntahirun 等[19]基于 *N*-异丙基丙烯酰胺接枝天然橡胶的响应性弹性体的合成及其温度响应行为, 开发了一种接枝共聚物。该材料在固体状态下表现出温度响应特性, 在生物智能传感器方面具有潜在应用。Wildy 等[20]开发了一种新型的温度响应性药物输送系统, 该系统利用乙基纤维素纳米纤维包裹月桂酸和硬脂酸的低共熔混合物作为相变材料, 通过混合电纺丝技术, 制备出的纳米纤维能够根据温度变化实现药物的控制释放。

这些材料的创新应用不仅推动了 4D 打印技术的发展, 也为生物医学领域中的棘手问题提供了创新的解决办法, 尤其是在组织工程和再生医学方面。随着研究的深入和材料科学的不断进步, 这些智能材料在未来的医疗应用中发挥更大的作用。

1.2 磁场响应性材料

磁场响应性材料, 亦称为磁活性聚合物材料, 是一类能够根据外部磁场的变化而改变其内部结构或性质的智能材料。这些材料与磁场之间的相互作用会产生扭矩, 直至材料内的磁畴与施加的磁场对齐[21,22]。根据所用基础聚合物的不同, 磁场响应性材料可以分为磁流变弹性体和磁流变塑性体。磁流变弹性体具有高灵敏度和可逆的形变能力; 而磁流变塑性体则展现出

更强的可塑性, 即便在去除外力后, 仍能维持其变形后的状态。大多数磁流变塑性体为热固性的交联聚合物材料, 例如聚氨酯和聚乙烯醇。这些材料在形状记忆和促进伤口自愈方面具有显著优势[23]。

磁场响应性智能材料主要由软基聚合物 (如硅基聚合物) 构成, 并注入磁活性填料。这些填料可分为铁磁和顺磁材料, 包括炭黑、碳纳米管、碳纳米纤维和金属颗粒[24]。在金属颗粒中, 氧化铁颗粒因其化学性质稳定、加热效率高及良好的生物相容性, 常被用作磁活性填料[25]。Schmidt 等[26]通过在形状记忆聚合物中加入氧化铁纳米颗粒, 使得材料能够在磁场作用下发生形状变化, 并通过交变磁场产生感应电流, 使材料恢复其原有的弹性 (图 4)。Zhao 等[27]利用聚乳酸和氧化铁纳米颗粒打印了一种生物气道支架, 在 30 kHz 的交变磁场作用下, 该支架能在 35 s 内从展开状态恢复到原始的盘绕状态, 有效解决了因气道狭窄而难以植入完整支架的问题 (图 5)。尽管氧化铁因其多种优良特性而被广泛用作磁活性填料, 但其潜在的金属毒性可能对人体造成一定伤害。因此, 在生物医学应用中, 必须综合考虑磁场类型、磁活性填料的种类、粒径、浓度及基础聚合物, 以确保 4D 打印结构在生物组织中既安全又有效[28]。这种细致的考量有助于推动 4D 打印技术在医疗领域的进一步发展, 为患者提供更精准的治疗。



Figure 4 Shape memory polymers containing magnetic nanoparticles revert to their original shape under the influence of a magnetic field. Adapted from Ref. 26 with permission. Copyright © 2006 WILEY-VCH

1.3 光响应性材料

光响应性材料是一类能够响应光刺激的智能材料, 能够捕获光信号分子, 将光照射能量转化为材料内部的光化学反应, 从而发生结构形状或功能的改变。光能的广泛存在和易获取特性, 使得这些材料能够无需物理接触, 仅通过远程控制或光热效应来触发形状变化[29,30]。光响应性材料通常分为两大类: 光化学响应材料和光热响应材料[31]。光化学响应材料能够将光能转化为机械能。例如, 密集支化聚香豆酸酯衍生物作为一种紫外线响应型形状记忆聚合物材料, 在光照刺激下会发生内部形态的改变。而光热响应材料, 如

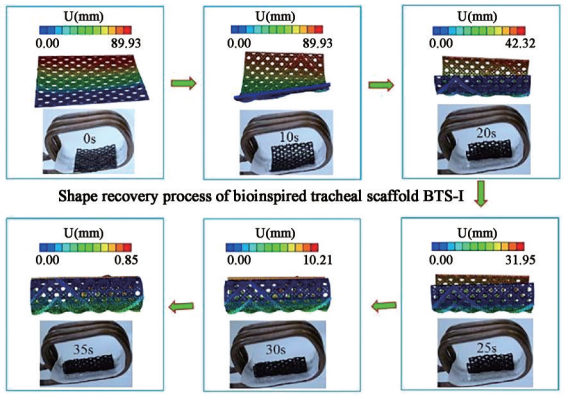


Figure 5 Biomimetic tracheal stents undergo deformation over time under the influence of an alternating magnetic field. Adapted from Ref. 27 with permission. Copyright © 2019 Elsevier Ltd.

含有金纳米颗粒或碳基纳米颗粒的热响应材料, 能够吸收光能并将其转化为内部热能, 驱动材料结构或功能的转变。此外, 含偶氮苯的光响应形状记忆聚合物材料因其反式−顺式光异构化特性, 在光热响应 4D 结构中得到广泛应用[32]。

在 4D 打印领域中, 光响应性智能材料展现出了广泛的应用潜力。近红外光因其无毒害特性, 让光响应智能材料在医疗领域的应用具备了更高的安全性。例如, 海藻酸材料在近红外光辐射下产生光热效应, 可用于构建人体支架。该支架在红外光照射下将光能转化为热能, 因水分流失而使得结构弯曲[33]。与此同时, 控制光源的照射时间和强度, 可以精确控制支架的弯曲程度, 从而达到理想的支架形状。此外, 对光颜色具有选择性响应的材料也能够实现形状变化。Jeong 等[34]展示了多色 4D 打印技术, 利用对光颜色具有选择性响应的材料, 实现了对 4D 打印过程的远程控制。这些光响应型智能材料能够在光照刺激下迅速反应, 无需接触即可根据预编程进行形变。如图 6 所示[35], 该材料在红光照射下, 弯曲呈“∩”形, 蓝光再次照射时, 则恢复初始平面状态; 反之, 若先由蓝光照射, 材料将弯曲呈“∪”形, 后经红光照射, 又可恢复初始形态。通过不同光源的调控, 实现了对不同打印模型的精确控制。

光和热的协同控制为材料形变提供了更高的操控性。例如液晶是一种多功能各向异性支架, 能够响应温度、光等外部刺激。然而, 需要注意的是, 部分光热响应性智能材料中的光化学试剂可能诱导细胞毒性, 对人体造成伤害。此外, 光刺激对特定波长具有高度依赖性, 为了在不对人体造成伤害的前提下达到刺激目的, 需要对打印材料和波长进行全面的考量和优化[16]。

1.4 水分响应性材料

水分响应性材料是一类智能聚合物, 它们通过吸

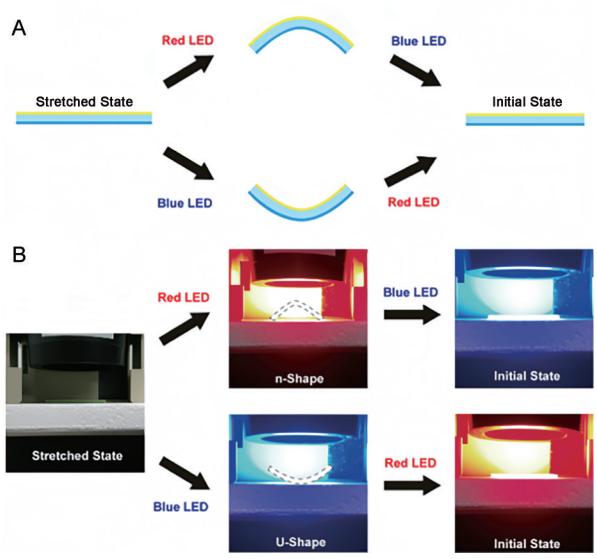


Figure 6 The structure undergoes morphological changes under irradiation of different colored lights. A: The schematic of the experimental principle; B: The experimental results. Adapted from Ref. 35 with permission. Copyright © 2020 Springer Nature

收水分来引发形状变化。这类材料在浸入水中时会与水发生反应, 产生复杂的形变行为[35]。水凝胶是这类材料中的佼佼者, 因其快速吸水膨胀的特性而成为水分响应材料应用的首选。当暴露在其他惰性流体中时, 水凝胶可以像铰链机构一样折叠和展开。此外, 水凝胶还具有极高的仿生潜力, 使其成为生物打印的理想材料[14]。自然驱动的水凝胶, 如明胶、胶原蛋白和丝素蛋白等, 在4D打印中同样展现出了广阔的应用前景[36]。

基于多种材料组合使用的概念, 复合水凝胶通过刚性纤维素原纤维和软丙烯酰胺基体的结合, 展现出复杂且动态的形状变化能力[37]。例如, 通过挤出方式打印的4D水响应复合材料结构, 能够实现多样化的形状变化行为。Mulakkal等[38]开发了一种基于羧甲基纤维素的水溶性胶体水凝胶。该材料具有良好的稳定性、溶胀潜力和流变特性。这种复合材料制成的水凝胶能够在水合和脱水过程中表现出可逆的形状转变, 如图7所示。在软骨组织工程中, 利用水分响应性材料, 成功制造出可发生形变并负载间充质干细胞的支架。例如, 通过挤出的4D生物打印方式制成的透明质酸和藻酸盐双层水凝胶支架, 利用不同的溶胀比可实现支架的灵活形变[39]。

此外, Zhang等[40]通过硬脂基取代纤维素, 创造了一种新型水响应性材料。这种材料制成的薄膜在水的刺激下, 由于吸水率不均匀而发生弯曲变形。Zhao等[41]则利用聚乙二醇二丙烯酸酯材料, 采用数字光处

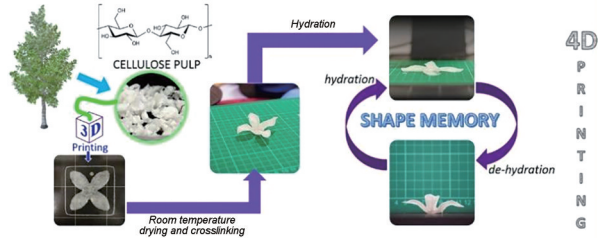


Figure 7 Using cellulose-pulp added cellulose-hydrogel composites to print petal structures, these structures unfold when given moisture and return to their original folded shape after drying. Adapted from Ref. 39 with permission. Copyright © 2018 The Authors. Published by Elsevier Ltd.

理技术打印形状变形结构。由于其良好的生物相容性, 这种材料被广泛用于人体支架的打印。这类水响应性智能材料在生物医学和软机器人领域也具有广泛的应用前景。然而, 它们在控制精度、工作环境适应性及机械性能等方面仍存在一些挑战, 需要进一步的研究和改进。通过不断的技术创新和材料优化, 水分响应性材料有望在未来的智能系统和医疗设备中发挥更大的作用。

1.5 pH响应性材料

pH响应性材料能够根据环境pH值的变化而改变其物理化学性质, 如溶解度、链构象、表面活性和构型等。这类材料通常含有可电离的酸性或碱性官能团, 例如羧基、氨基、磷酸和磺酸等。在不同的pH值下, 这些官能团会发生质子化或去质子化反应, 导致材料性质的变化。例如, 聚丙烯酸在高pH值下, 其羧基会释放质子并发生电离, 当超过其解离常数 (pK_a 4.25) 时, 电离导致链间产生静电排斥, 进而与水结合并膨胀, 改变材料的结构形态[42,43]。而聚(*N*,*N*-二甲氨基甲基丙烯酸乙酯) 则在低pH值下表现出电离行为[44]。这些材料的电荷状态可以通过调节pH值来逆转, 从而使其形态变化具有可逆性。

pH值是液体环境酸碱度的指标, 在多种病理条件下会发生显著变化, 影响人体的不同器官。因此, 结合4D打印技术的pH响应性智能材料在生物医学工程领域, 如药物递送和组织工程中, 显示出巨大的应用潜力。例如, 由聚(2-乙烯基吡啶) 制成的流动激活阀, 能够在特定的刺激下打开或关闭, 控制药物分子的通过。当环境中pH值低于4时, 流动激活阀会从球状转变为卷曲状, 从而减少水流量[45]。这种材料不仅展示了良好的生物相容性, 还具有灵敏的pH感应性。人体内不同组织和细胞环境的pH值各不相同, 这种天然的pH差异为开发和应用pH响应型智能材料提供了理想的条件。例如, 由聚氨基盐酸和聚苯乙烯磺酸盐制成的

多聚电解质多层膜, 已被用于培养包括肝脏细胞、肌成纤维细胞和人类脐带血干细胞在内的多种细胞类型[46-48]。在这种基质上, 细胞展现出迅速的附着和增殖能力, 且细胞活性保持在良好水平。通过将环境pH降低到4, 可以使细胞片迅速脱落, 从而实现pH值对细胞的调控。

此外, 通过将聚乙烯亚胺接枝到氧化纤维素纳米晶体上, 可以制备具有氨基和羧基的pH响应性纳米晶颗粒。这些颗粒能够在不同的pH值条件下改变其表面性质, 实现智能抗菌特性[49]。其他正在开发的pH响应性材料包括轻度交联的聚(甲基丙烯酰胺苯基硼酸−共−酰胺) 水凝胶。由于其轻度交联的特性, 这种水凝胶材料具有优良的柔韧性和弹性。特别在pH 7.4的环境下,会随着葡萄糖浓度的增加而膨胀。此外, 聚甲基丙烯酸在酸性环境下溶解度增加, 而聚(2-乙烯基吡啶) 则在不同pH值下发生质子化, 这一变化导致材料体积和形态发生改变。这些材料均展现出良好的生物相容性, 但其复杂的制备过程仍是目前需要攻克的难题。通过不断地研究和优化, pH响应性材料有望在智能医疗设备和精准医疗中发挥更大的作用。

2 4D生物打印技术的应用

4D生物打印技术在医药领域的应用代表着个性化和精准医疗的一大进步。该技术通过将智能材料与3D打印相结合, 使得打印出的生物结构能够随时间或外部刺激发生预期的形状和功能变化, 从而更好地适应生物体内环境。在人体组织工程、药物输送系统、个性化医疗器件和再生医学等领域 (图8), 4D打印技术展现出巨大的潜力, 为患者提供了更加高效的治疗方案。随着研究的深入和技术的成熟, 4D生物打印将在未来的医疗保健中扮演越来越重要的角色, 推动医疗行业向更高效、更智能的方向发展。

2.1 人体组织工程

2.1.1 微小支架 支架作为一种重要的临床医疗器械, 广泛应用于血管或导管 (如食管、尿道、支气管) 的支撑。其主要功能是保持这些中空结构的通畅性, 防止其塌陷[50-53]。传统上, 支架在制造完成后需要通过外科手术植入患者体内。然而, 随着4D生物打印技术的发展, 支架的制造和植入技术正在发生革命性的变化。

4D生物打印技术利用具有形状记忆特性的智能响应材料, 允许支架按需打印, 并在植入体内后, 通过对外界刺激的智能响应进行形变, 从而最大限度地减少医疗器械的侵入性, 减少对人体的伤害[54]。例如, Kirillova等[55]将4D打印技术与具有形状记忆功能的聚合物水凝胶材料相结合, 打印出最小直径可达20 μm

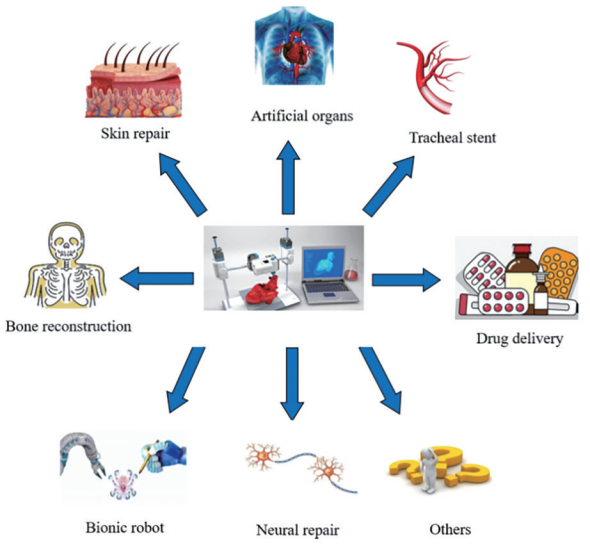


Figure 8 Application of 4D bioprinting technology

的中空结构自折叠支架。这种支架通过在人体内感知pH变化而发生形态转变。使用这种生物相容性水凝胶制成的支架, 不仅能够提高细胞的存活率, 还能显著增强医疗效果。在气管等腔内结构的治疗中, 使用智能响应材料制作的支架具有重要意义。Vasudevan等[56]开发了一种由形状记忆热固体打印的热驱动腔内装置。该装置能够随着温度的升高转变为封闭的气管支架。这种支架使用形状记忆聚合物材料制成, 其外轮廓具有收缩性, 能够减少植入体内时对组织的损伤。Morrison等[57]和Yang等[58]也制作了具有形状记忆功能的4D打印支气管支架, 用于支撑塌陷的气道 (图9[58])。这些支架在植入后能够根据所处环境空间的变化而调整其形状和大小。

尽管4D生物打印支架在医疗领域展现出广阔的应用前景, 但如何使支架具有更好的生物相容性, 满足人体的生物学特性, 仍是一个需要克服的挑战。未来的研究需要集中于提高支架的生物相容性和生物降解性, 同时确保其在体内环境中的稳定性和功能性。通过不断的技术创新和材料优化, 4D生物打印支架有望在未来的医疗领域发挥更大的作用, 为患者提供更为安全、有效的治疗方案。

2.1.2 骨重建 创伤是日常生活中常见的疾病, 可能导致骨骼、肌肉或神经的损伤。在临床手术中, 修复缺损的骨骼是一个需要重点解决的问题。随着4D打印技术的发展, 制造与天然骨相似结构和功能的骨组织已经成为可能 (图10)[59]。该技术深入探索了骨组织工程中各种刺激响应性水凝胶的应用, 这些热响应性水凝胶具有较低的临界溶解温度, 为骨修复提供了新的策略。Wu等[60]开发了一种用于无细胞骨修复的可注

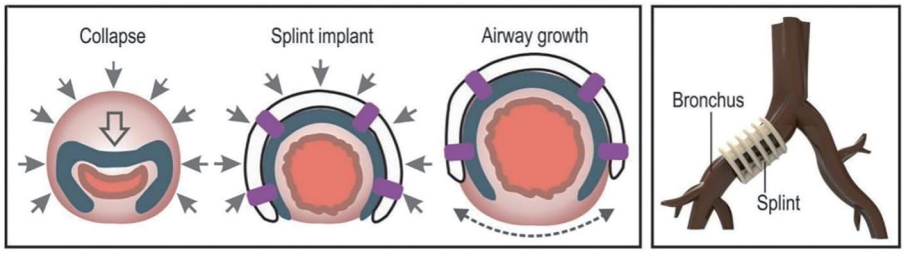


Figure 9 A schematic diagram of the implantation effect of a deformable tracheobronchial stent. Adapted from Ref. 58 with permission. Copyright © 2021 Elsevier B.V.

射水凝胶。该材料由壳聚糖和丝素蛋白复合而成, 并添加了含铜的生物活性玻璃纳米颗粒。这种凝胶不仅具有良好的可注射性, 还能在缺损区域快速凝胶化, 为骨修复提供了有效的解决方案。

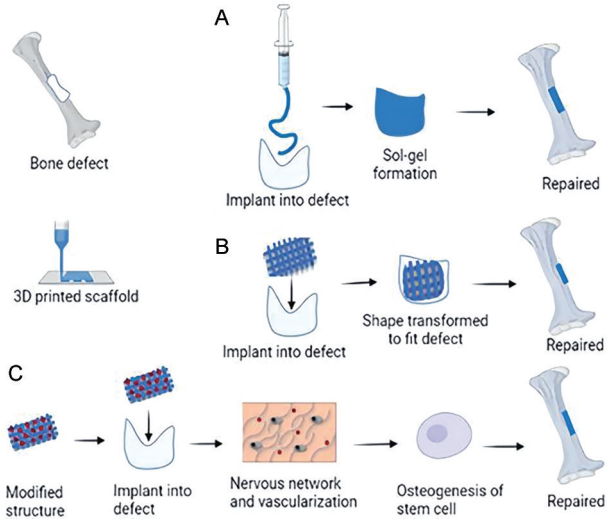


Figure 10 The application of 4D printing in bone tissue engineering. A: Hydrogels are injected into the bone defect site, which can transform into a gel state to fix the defect; B: Scaffolds made from smart materials can change their shape to fix the defect, thereby repairing the bone; C: 4D printed scaffolds have their own bionic environment, which can lead to the establishment of neural networks and osteogenesis, further enhancing bone formation. Adapted from Ref. 59 with permission. Copyright © 2022, Springer Nature

此外, 形状记忆聚合物材料在骨缺损修复方面也发挥着重大作用。Senatov等[61]研究了聚乳酸多孔支架, 这种支架在压缩–加热–压缩的循环过程中制作完成, 其中陶瓷颗粒在循环过程中抑制了裂纹的扩展, 形状恢复率达到了98%, 能够有效地作为自填充式种植体, 适用于修复小面积骨缺损。这证明了使用形状记忆聚合物材料制造4D打印结构, 可以用于个性化的骨缺损修复。

4D打印技术在骨组织工程中的应用前景广阔, 它不仅能够模拟天然骨的结构和功能, 还具有刺激响应性和形状记忆能力, 为个性化骨缺损修复提供了新的可能性。尽管该技术在骨组织工程中的应用仍处于起步阶段, 但它已经显示出了在生物医学领域的巨大潜力。为了保障这一技术在临床应用中的安全性和有效性, 未来研究应开展更广泛的实验, 深入评估4D打印材料和结构在生物体内相容性及生物活性。

2.1.3 神经修复 外周神经损伤是神经系统中常见的创伤类型, 而传统人工神经引导导管在修复这类损伤时面临重大挑战。4D打印技术的出现, 为这一难题提供了创新性的解决方案。Wang等[62]采用聚乳酸–三亚甲基碳酸酯和一种新型的二维材料Ti3C2Tx MXene纳米片, 开发出具有形状记忆功能的复合材料。利用4D打印技术, 成功打印出能够在37 ℃下自动卷曲成管状结构的神经导管, 该形变结构不仅增强了对神经残端的固定, 还简化了手术过程。这种神经导管在37 ℃条件下能快速恢复原状, 仅需20 s即可完成形态转变, 且此形状恢复过程可多次重复。在修复神经损伤中, 这一特性为导管提供了持久的稳定性, 有效防止了因肌肉收缩而导致的变形。Miao等[63]同样利用4D打印技术, 制造了一种初始状态下封闭的导管, 该导管能够暂时打开并固定于特定部位, 便于手术植入。4D打印的神经导管不仅在物理和化学信号方面为神经再生提供了良好的支持, 还能够有效促进人骨髓间充质干细胞向神经细胞方向分化。这些特性展示了神经导管在自我插管和动态无缝整合方面的潜在应用能力。

通过4D打印技术, 神经导管的设计与制造实现了革命性的突破, 为神经损伤的治疗提供了新的思路和方法。这种技术的应用, 不仅提高了手术的成功率, 还为患者的康复和神经功能的恢复提供了强有力的支持。随着4D打印技术的持续完善与优化, 可以预见其在未来医学领域将发挥更加关键的作用, 为患者的疾病救治提供更为高效的治疗方案。

2.2 药物递送

控制药物在特定时间和空间的释放是药物递送领域的关键研究方向之一。而4D打印技术的发展为实

现药物的精准递送提供了前所未有的机遇。利用智能响应材料, 可以有效地将药物靶向递送到病理异常组织和区域。

Lu 等[64]采用 pH 敏感智能响应材料作为治疗胃溃疡的片剂外壳, 当胃环境变酸时, 片剂会释放特定剂量的药物, 实现及时干预的自主治疗效果。这种方法在概念验证中得到了进一步扩展, 如形状记忆聚合物材料制成的胶囊, 胶囊内的裂缝会在特定条件下扩大, 而调控药物的释放[65]。pH 敏感材料不仅可以用于打印胶囊的核壳结构, 也适用于打印片剂的核心部分。这种特殊的聚合物材料打印出的片剂具有极强的胃部环境耐受性, 使得药物释放呈现出 pH 依赖性, 从而能够有效构建一个高效的肠溶性药物递送系统[66]。例如, Goyanes 等[67]制备了肠溶聚合物片剂, 通过调控 pH 值实现时间及空间药物释放的精准调控。这种片剂可针对病患人群需求进行个性化给药, 具有疗效高、安全性好的救治效果。

此外, 刺激响应性水凝胶也可根据特定的外部环境进行降解并实现药物的有效释放。例如, 一款具有放射反应的可注射水凝胶已被提出用于治疗胶质母细胞瘤。该水凝胶由磷腈与辐射响应性智能材料硒半胱胺进行交联形成, 并在造影剂的可视化和不透射线的金纳米颗粒引导辐射传输的共同作用下发挥作用, 进行药物的高度靶向递送[68,69]。局部的药物释放避免了高剂量药物通过血脑屏障[70], 使用辐射触发追踪给药, 将药物深层递送到病灶区, 降低了手术风险, 增强了救治效果。将 4D 打印与药物递送相结合, 能够实现药物的精准递送, 提高药物在肿瘤部位的浓度, 从而增强治疗效果并减少对正常组织的伤害。目前, 用于控制药物递送的生物响应系统可以分为 3 种: 直接激活、逐步激活和自我调节。在直接激活模型的应用实例中, Mirani 等[71]使用 4D 生物打印技术开发了一种直接激活的药物递送系统, 如图 11 所示, 打印了一组由海藻酸盐纤维和 pH 敏感智能响应材料组成的多孔传感器, 并用装载庆大霉素的藻酸盐纤维来制作药物洗脱支架。当传感器检测到创面 pH 值发生变化时, 药物洗脱支架会在创面部位释放高剂量抗生素, 以达到高效、快速、精准的细菌杀灭效果。

4D 打印技术在药物输送领域实现了创新性的飞跃, 为药物的药代动力学和药效学提供了突破性的精确控制方法。这项技术通过智能化的设计, 使得药物能够在特定的时间和条件下精确释放, 从而最大化药物疗效并最小化不良反应。尽管 4D 打印在药物输送上展现出巨大的应用前景, 但作为一项新兴技术, 它仍然处于不断发展和完善的阶段。为了充分挖掘并实现 4D 打印技术的变革性潜力, 需要在体外和体内进行广

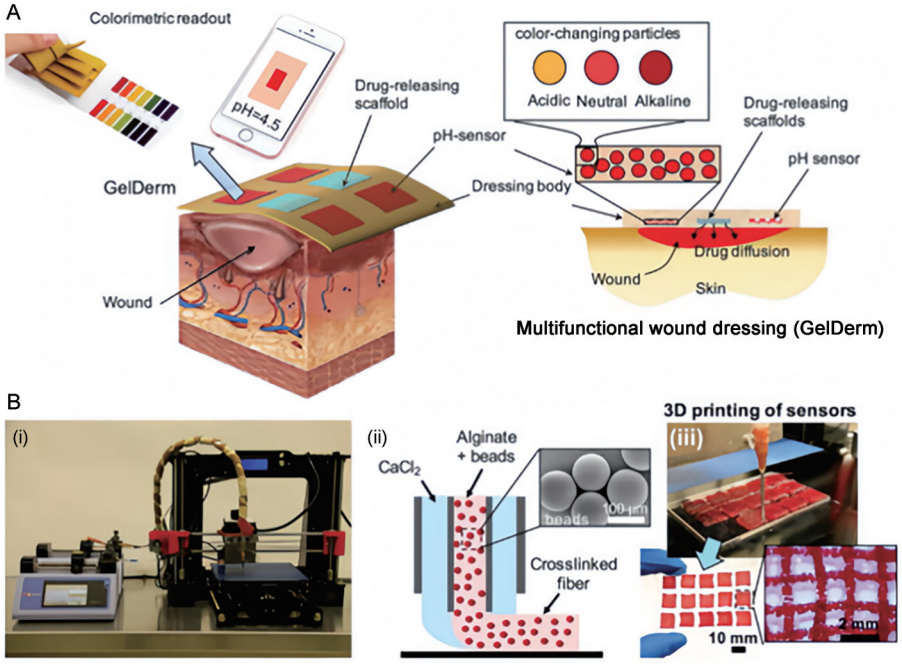


Figure 11 An advanced multifunctional wound dressing (GelDerm) that serves dual functions of monitoring and managing wounds. A: Schematic illustration of GelDerm in the treatment of epidermal wounds, featuring a pH-responsive drug delivery system; B-(i): Porous sensors were fabricated using a 3D bioprinter equipped with a co-axial flow microfluidic nozzle; B-(ii): Schematic representation of fiber deposition using the co-axial flow system; B-(iii): The 3D printer can be programmed to produce arrays of porous sensors for the fabrication of large-scale dressings. Adapted from Ref. 71 with permission. Copyright © 2017 WILEY-VCH

泛的研究工作。这包括对打印材料的生物相容性、药物释放动力学, 以及长期安全性等进行深入分析和验证。

2.3 软机器人

随着4D打印技术研究的深入, 软机器人的开发已成为外科手术领域的一项关键任务。这些软机器人由智能响应材料制成, 能够在外部刺激如磁场、温度变化或辐射下实现药物的精准释放[72]。例如, 微型夹持器能够根据特定的外部条件或生物分子的信号进行形状变化, 具备夹持、暴露或释放封装药物或细胞的能力[73]。创新设计的笼状微结构夹持器, 通过其膨胀和收缩状态的孔径变化, 能够实现药物的按需抓取和递送, 展示了4D打印技术在药物递送方面的灵活性和可控性。Breger等[74]开发的热磁响应水凝胶微型夹持器, 通过在病理区域外部放置磁体, 能够对夹持器进行精确的位置引导, 从而实现药物在病灶部位的释放。此外, 使其从冷态过渡到生理温度时, 能够自动调整其形状。这种特性为药物递送提供了一种新的触发机制。

将4D打印技术应用于软体机器人的设计与制造, 不仅突破了传统机器人在驱动材料和支撑材料结合设计上的技术限制, 而且实现了结构功能化和功能多样化, 推动了4D打印技术向更高层次的发展。这种技术进步预示着软机器人在未来医疗健康领域将发挥更加关键的作用, 为患者带来更精准、更安全的治疗选项。

3 展望与挑战

4D打印技术自问世以来, 便迅速吸引了广泛的关注。虽然这一技术以3D打印为基础, 属于增材制造的一个重要分支, 但它所制造的物体不再是静态的。这些物体能够响应外界刺激, 通过改变自身的尺寸、形状、性能和功能来实现其独特的作用。通过使用智能材料来开发动态结构, 并提供响应系统, 利用其动态特性克服了传统制造技术的局限。目前, 4D打印已在组织工程、药物输送等领域得到了广泛应用。

然而, 尽管4D打印技术在制造可变形的组织状结构方面显示出巨大潜力, 但仍存在一些局限性。生物打印技术需要使用活细胞, 因此智能材料必须具备生物相容性和无细胞毒性。为了实现高细胞活力和优良的打印性能, 材料还需要具备适当的流变学特性。目前, 用于4D生物打印的材料尚未完全达到上述理想性能, 因此, 对各种生物材料进行优化, 开发新型智能材料, 仍是4D打印面临的关键挑战之一, 也是推动4D打印技术发展的重要途径。此外, 尽管已经成功研究了多种类型的材料, 如形状记忆聚合物和刺激响应水凝胶, 但响应速度慢和效率低的问题仍然限制了4D打印技术的进一步发展。开发具有多重灵敏度的材料, 增强其动态特性, 将是未来研究的目标。

随着各种类型响应性材料的不断发展, 4D打印技术将迎来突破性的进展, 并在实际应用中展现出广阔的前景。随着技术的不断成熟和创新, 4D打印将为医疗健康等领域带来更多创新性的解决方案。

作者贡献: 赵佳婧和洪晓轩完成文章撰写; 韩晓璐、李聪慧、张慧和刘楠完成文献检索和筛选; 王增明和杨帆确定文章方向及内容组成; 郑爱萍对文章撰写质量进行把关和审校。

利益冲突: 文章内容不涉及相关利益冲突, 未涉及任何厂家及相关经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

References

[1] Wei M, Gao Y, Li X, et al. Stimuli-responsive polymers and their applications [J]. Polym Chem, 2017, 8: 127-143.

[2] Ashammakhi N, Kaarela O. Stimuli-responsive biomaterials: next wave [J]. J Craniofac Surg, 2017, 28: 1647-1648.

[3] Ge Q, Dunn CK, Qi HJ, et al. Active origami by 4D printing [J]. Smart Mater Struct, 2014, 23: 094007.

[4] Ge Q, Qi HJ, Dunn ML. Active materials by four-dimension printing [J]. Appl Phys Lett, 2013, 103: 131901.

[5] Ngo TD, Kashani A, Imbalzano G, et al. Additive manufacturing (3D printing): a review of materials, methods, applications and challenges [J]. Compos B Eng, 2018, 143: 172-196.

[6] Li X, Tian H, Shao J, et al. Decreasing the saturated contact angle in electrowetting-on-dielectrics by controlling the charge trapping at liquid-solid interfaces [J]. Adv Funct Mater, 2016, 26: 2994-3002.

[7] Tian H, Shao J, Ding Y, et al. Electrohydrodynamic micro-/nano-structuring processes based on prepatterned polymer and prepatterned template [J]. Macromolecules, 2014, 47: 1433-1438.

[8] Li X, Tian H, Ding Y, et al. Electrically templated dewetting of a UV-curable prepolymer film for the fabrication of a concave microlens array with well-defined curvature [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2013, 5: 9975-9982.

[9] Wei H, Cheng SX, Zhang XZ, et al. Thermo-sensitive polymeric micelles based on poly (*N*-isopropylacrylamide) as drug carriers [J]. Prog Polym Sci, 2009, 34: 893-910.

[10] Behl M, Kratz K, Zotzmann J, et al. Reversible bidirectional shape-memory polymers [J]. Adv Mater, 2013, 32: 4466-4469.

[11] Wang Y, Li X. An accurate finite element approach for programming 4D-printed self-morphing structures produced by fused deposition modeling [J]. Mech Mater, 2020, 151: 103628.

[12] Ge Q, Sakhaei AH, Lee H, et al. Multimaterial 4D printing with tailorable shape memory polymers [J]. Sci Rep, 2016, 6: 31110.

[13] Wang F, Yuan C, Wang D, et al. A phase evolution based constitutive model for shape memory polymer and its application in 4D printing [J]. Smart Mater Struct, 2020, 29: 055016.

[14] Yang Q, Gao B, Xu F. Recent advances in 4D bioprinting [J].

Biotechnol J, 2020, 15: 1900086.

[15] Guo J, Zhang R, Zhang L, et al. 4D printing of robust hydrogels consisted of agarose nanofibers and polyacrylamide [J]. ACS Macro Lett, 2018, 7: 442-446.

[16] Lui YS, Sow WT, Tan LP, et al. 4D printing and stimuli-responsive materials in biomedical aspects [J]. Acta Biomater, 2019, 92: 19-36.

[17] Hu X, Yang S, Zhao W, et al. Novel multi-functional microsphere scaffold with shape memory function for bone regeneration [J]. Biomater Adv, 2024, 163: 213958.

[18] Phetrong S, Sansuk C, Tangboriboonrat P, et al. Temperature-responsive crosslinked materials prepared from natural rubber and poly (*N*-vinylcaprolactam) [J]. Macromol Res, 2017, 25: 799-805.

[19] Nuntahirun P, Yamamoto O, Paoprasert P. Temperature-responsive *N*-isopropylacrylamide-grafted natural rubber [J]. Polym Bull, 2018, 75: 1387-1401.

[20] Wildy M, Wei W, Xu K, et al. Exploring temperature-responsive drug delivery with biocompatible fatty acids as phase change materials in ethyl cellulose nanofibers [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 266: 131187.

[21] Abbott JJ, Diller E, Petruska AJ. Magnetic methods in robotics [J]. AnnuRev Contr Robot, 2020, 3: 57-90.

[22] Kim Y, Zhao X. Magnetic soft materials and robots [J]. Chem Rev, 2022, 122: 5317-5364.

[23] Qi S, Fu J, Xie Y, et al. Versatile magnetorheological plastomer with 3D printability, switchable mechanics, shape memory, and self-healing capacity [J]. Compos Sci Technol, 2019, 183: 107817.

[24] Yarali E, Baniasadi M, Zolfagharian A, et al. Magneto-/electro-responsive polymers toward manufacturing, characterization, and biomedical/soft robotic applications [J]. Appl Mater Today, 2022, 26: 101306.

[25] Ze Q, Kuang X, Wu S, et al. Magnetic shape memory polymers with integrated multifunctional shape manipulation [J]. Adv Mater, 2020, 32: 1906657.

[26] Schmidt AM. Electromagnetic activation of shape memory polymer networks containing magnetic nanoparticles [J]. Macromol Rapid Commun, 2006, 27: 1168-1172.

[27] Zhao W, Zhang F, Leng J, et al. Personalized 4D printing of bioinspired tracheal scaffold concept based on magnetic stimulated shape memory composites [J]. Compos Sci Technol, 2019, 184: 107866.

[28] Jyarali E, Mirzaali MJ, Ghalayaniesfahani A, et al. 4D printing for biomedical applications [J]. Adv Mater, 2024, 36: 2402301.

[29] Herath M, Epaarachchi J, Islam M, et al. Remote actuation of light activated shape memory polymers *via* D-shaped optical fibres [J]. Smart Mater Struct, 2020, 29: 047001.

[30] Cui X, Chen J, Zhu Y, et al. Natural sunlight-actuated shape memory materials with reversible shape change and self-healing abilities based on carbon nanotubes filled conductive polymer composites [J]. Chem Eng J, 2020, 382: 122823.

[31] Shi Y, Chen Z. Function-driven design of stimuli-responsive polymer composites: recent progress and challenges [J]. J Mater Chem C Mater, 2018, 6: 11817-11834.

[32] Ban J, Mu L, Yang J, et al. New stimulus-responsive shape-memory polyurethanes capable of UV light-triggered deformation, hydrogen bond-mediated fixation, and thermal-induced recovery [J]. J Mater Chem A Mater, 2017, 5: 14514-14518.

[33] Khoo ZX, Teoh JEM, Liu Y, et al. 3D printing of smart materials: a review on recent progresses in 4D printing [J]. Virtual Phys Prototyp, 2015, 10: 103-122.

[34] Jeong HY, Woo BH, Kim N, et al. Multicolor 4D printing of shape-memory polymers for light-induced selective heating and remote actuation [J]. Sci Rep, 2020, 10: 6258.

[35] Raviv D, Zhao W, McKnelly C, et al. Active printed materials for complex self-evolving deformations [J]. Sci Rep, 2014, 4: 7422.

[36] Huang J, Fu H, Wang Z, et al. BMSCs-laden gelatin/sodium alginate/carboxymethyl chitosan hydrogel for 3D bioprinting [J]. RSC Adv, 2016, 6: 108423-108430.

[37] Yang H, Li C, Yang M, et al. Printing hydrogels and elastomers in arbitrary sequence with strong adhesion [J]. Adv Funct Mater, 2019, 29: 1901721.

[38] Mulakkal MC, Trask RS, Ting VP, et al. Responsive cellulose-hydrogel composite ink for 4D printing [J]. Mater Des, 2018, 160: 108-118.

[39] Jamal M, Kadam SS, Xiao R, et al. Bio - origami hydrogel scaffolds composed of photocrosslinked PEG bilayers [J]. Adv Healthc Mater, 2013, 2: 1142-1150.

[40] Zhang K, Geissler A, Standhardt M, et al. Moisture-responsive films of cellulose stearoyl esters showing reversible shape transitions [J]. Sci Rep, 2015, 5: 1-13.

[41] Zhao Z, Kuang X, Yuan C, et al. Hydrophilic/hydrophobic composite shape-shifting structures [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10: 19932-19939.

[42] Elliott JE, Macdonald M, Nie J, et al. Structure and swelling of poly (acrylic acid) hydrogels: effect of pH, ionic strength, and dilution on the crosslinked polymer structure [J]. Polymer, 2004, 45: 1503-1510.

[43] Jin X, Hsieh YL. pH-responsive swelling behavior of poly (vinyl alcohol)/poly(acrylicacid) bi-component fibrous hydrogel membranes [J]. Polymer, 2005, 46: 5149-5160.

[44] Xu Y, Bolisetty S, Drechsler M, et al. pH and salt responsive poly (*N*,*N*-dimethylaminoethyl methacrylate) cylindrical brushes and their quaternized derivatives [J]. Polymer, 2008, 49: 3957-3964.

[45] Nadgorny M, Xiao Z, Chen C, et al. Three-dimensional printing of pH-responsive and functional polymers on an affordable desktop printer [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8: 28946-28954.

[46] Wittmer CR, Phelps JA, Lepus CM, et al. Multilayer nanofilms as substrates for hepatocellular applications [J]. Biomaterials, 2008, 29: 4082-4090.

[47] Boudou T, Crouzier T, Nicolas C, et al. Polyelectrolyte multilayer nanofilms used as thin materials for cell mechano-sensitivity studies [J]. Macromol Biosci, 2011, 11: 77-89.

[48] Salmon N, Paternotte E, Decot V, et al. Polyelectrolyte multilayer films promote human cord blood stem cells differentiation into mature endothelial cells exhibiting a stable phenotype [J]. Biomed Mater Eng, 2009, 19: 349-354.

[49] Meng Q, Xue Z, Chen S, et al. Smart antimicrobial Pickering emulsion stabilized by pH-responsive cellulose-based nanoparticles [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 233: 123516.

[50] Schmidt T, Abbott JD. Coronary stents: history, design, and construction [J]. J Clin Med, 2018, 7: 126.

[51] Shaikh M, Kichenadasse G, Choudhury NR, et al. Non-vascular drug eluting stents as localized controlled drug delivery platform: preclinical and clinical experience [J]. J Control Release, 2013, 172: 105-117.

[52] Mennuni MG, Pagnotta PA, Stefanini GG. Coronary stents: the impact of technological advances on clinical outcomes [J]. Ann Biomed Eng, 2016, 44: 488-496.

[53] Shamimi-Noori SM, Clark TWI. Venous stents: current status and future directions [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2018, 21: 113-116.

[54] Zhou W, Qiao Z, Nazarzadeh Zare E, et al. 4D-printed dynamic materials in biomedical applications: chemistry, challenges, and their future perspectives in the clinical sector [J]. J Med Chem, 2020, 63: 8003-8024.

[55] Kirillova A, Maxson R, Stoychev G, et al. 4D biofabrication using shape-morphing hydrogels [J]. Adv Mater, 2017, 29: 1703443.

[56] Vasudevan A, Rodríguez-Martínez JA, Romero I. Analysis and design of bistable and thermally reversible metamaterials inspired by shape-memory alloys [J]. Int J Solids Struct, 2023, 275: 112278.

[57] Morrison RJ, Hollister SJ, Niedner MF, et al. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients [J]. Sci Transl Med, 2015, 7: 285ra64.

[58] Yang GH, Yeo M, Koo YW, et al. 4D bioprinting: technological advances in biofabrication [J]. Macromol Biosci, 2019, 19: e1800441.

[59] Mathur V, Agarwal P, Srinivasan V, et al. Facet of 4D printing in biomedicine [J]. J Mater Res, 2023, 38: 2-18.

[60] Wu JJ, Zheng K, Huang XT, et al. Thermally triggered injectable chitosan/silk fibroin/bioactive glass nanoparticle hydrogels for in-situ bone formation in rat calvarial bone defects [J]. Acta Biomater, 2019, 91: 60-71.

[61] Senatov FS, Niaza KV, Zadorozhnyy MY, et al. Mechanical properties and shape memory effect of 3D-printed PLA-based porous scaffolds [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2016, 57: 139-148.

[62] Wang ZL, Zheng Y, Qiao L, et al. 4D - printed MXene - based artificial nerve guidance conduit for enhanced regeneration of peripheral nerve injuries [J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13: e2401093.

[63] Miao SD, Cui HT, Nowicki M, et al. Stereolithographic 4D bioprinting of multiresponsive architectures for neural engineering [J]. Adv Biosyst, 2018, 2: 1800101.

[64] Lu Y, Aimetti AA, Langer R, et al. Bioresponsive materials [J]. Nat Rev Mater, 2016, 2: 1-17.

[65] Baniasadi M, Yarali E, Bodaghi M, et al. Constitutive modeling of multi-stimuli-responsive shape memory polymers with multi-functional capabilities [J]. Int J Mech Sci, 2021,192: 106082.

[66] Okwuosa TC, Pereira BC, Arafat B, et al. Fabricating a shell-core delayed release tablet using dual FDM 3D printing for patient-centred therapy [J]. Pharm Res, 2017, 34: 427-437.

[67] Goyanes A, Fina F, Martorana A, et al. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing [J]. Int J Pharm, 2017, 527: 21-30.

[68] Mieszawska AJ, Mulder WJM, Fayad ZA, et al. Multifunctional gold nanoparticles for diagnosis and therapy of disease [J]. Mol Pharm, 2013, 10: 831-847.

[69] Chhour P, Gallo N, Cheheltani R, et al. Nanodisco balls: control over surface *versus* core loading of diagnostically active nanocrystals into polymer nanoparticles [J]. ACS Nano, 2014, 8: 9143-9153.

[70] Rosenblum MK, Delattre JY, Walker RW, et al. Fatal necrotizing encephalopathy complicating treatment of malignant gliomas with intra-arterial BCNU and irradiation: a pathological study [J]. J Neurooncol, 1989, 7: 269-281.

[71] Mirani B, Pagan E, Currie B, et al. An advanced multifunctional hydrogel-based dressing for wound monitoring and drug delivery [J]. Adv Healthcare Mater, 2017, 6: 1700718.

[72] Lin J, Han Y, Cui Y, et al. Ionic coordination strengthening of temperature-driven gradient hydrogel actuators with rapid responsiveness [J]. Compos B Eng, 2022, 245: 110210.

[73] Goudu SR, Yasa IC, Hu X, et al. Biodegradable untethered magnetic hydrogel milli-grippers [J]. Adv Funct Mater, 2020, 30: 2004975.

[74] Breger JC, Yoon C, Xiao R, et al. Self-folding thermo-magnetically responsive soft microgrippers [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7: 3398-3405.