

探索未来趋势： 最值得关注的十大 生物健康材料

组织策划

西湖大学: 施一公 黄嘉兴 朱晓芸 丁元胜

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

项目研究

西湖大学: 詹御涛 裘卉青 汪馨宁

美国化学文摘社: 周琼琼 Kavita Iyer
Chia-Wei Hsu Krittika Ralhan Saswata Banerjee
Magesh Ganesan Julian Ivanov Yi Deng
Eva Nesbit

致谢

本报告撰写过程中得到了陈铭韬、魏丹丹、刘轩和姚远等人的帮助, 在此表示衷心的感谢!

宣传推广

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

项目管理

西湖大学: 詹御涛 裘卉青
美国化学文摘社: 余敏 郑立
Jennifer Sexton Christopher Barbosky
Dharmini Patel Sabrina Lewis

咨询专家组

西湖大学: 程建军 郭成辰 朱博文
美国化学文摘社: Rumiana Tenchov

导言

过往几十年当中，由于生物材料所具备的出色适用性，科学界对生物材料的研究呈现出快速且多样化的趋势，开发出越来越多种类的生物材料。生物材料是指被设计用于与生物体相互作用，且不会产生明显副作用的材料。凭借其出色的生物相容性，生物材料通常用于对人体进行治疗和诊断。¹⁻³

生物材料包括天然材料和合成材料两大类。胶原蛋白、丝蛋白和纤维素等属于天然生物材料，而聚合物、金属、陶瓷和复合材料等属于合成生物材料。天然生物材料和合成生物材料，都在现代医学中发挥着重要作用。⁴⁻⁵

本报告采用了CAS内容合集与大数据分析的方法。CAS内容合集是目前最大的人工整理与标引的科学知识集合，是访问和了解目前世界上最新与最完整的跨学科科学的文献资源，覆盖化学、生物医学、工程、材料科学等学科。对于本报告的研究主题——生物材料，CAS学科问题专家开发了关键词检索程序，提取了生物材料检索查询结果相关数据，包括标题、摘要、出版年份、概念词、文献类型（期刊与专利）和引文等信息。利用自然语言工具包，Python语料库识别出约三万个短语。每个短语的识别由相关文献在过去三年间（2020-2022）的发表率和相对增长率来决定。此外，在短语排序时还考虑了引文的内聚性。引文的图内聚度是通过计算提及特定短语的出版物引用次数，除以提及该短语的出版物数量而定。这些机器生成的短语经CAS学科问题专家多次审校，除去噪声，并提供反馈优化算法。最后，进入候选名单的短语，被用于优先考虑具有高发表率和良好引文图凝聚率的主题。入围的新兴短语由生物材料和应用混合组成，用于为各个子主题创建重点搜索查询。

依据上述方法，我们在本报告中确定了十种最具前景的材料类型。我们将介绍这些材料在期刊和专利上的出版趋势，展现其多样化的应用，并揭示特定性质或材料快速发展的原因。我们的目标是全面概述这些领域的发展现状，并为未来的科研方向提供有价值的洞见。我们相信，这份报告将为研究人员、机构、甚至企业家和投资者们提供有益的引导，帮助他们进行战略规划，并进一步激励他们在这一领域的投入。

一、水凝胶

水凝胶是由三维聚合物网络构成的柔性材料，能吸收和保持大量水分。水凝胶具有亲水性和多孔性，呈交联结构，具有无限的分子量，且不溶于水。过去二十年中，水凝胶因其广泛的应用引起了研究人员的极大关注。**图1A和1B**分别展示了水凝胶期刊出版物和专利数量的增长情况。近五年来看，期刊出版物呈指数级增长，而已公开的专利数量则相对增长稳定。水凝胶可分为两种类型，物理水凝胶和化学水凝胶。物理水凝胶，也可称为可逆水凝胶，在改变温度、pH值、溶液离子强度等调控因素时，可变得易于溶解。⁶与之相反，化学水凝胶中的网络结构通过共价键结合而成，因此更稳定和不可逆。

水凝胶材料具有可调节的物理和化学特性，使其在隐形眼镜、卫生用品和组织工程等多种应用场景中都具有极高的适用性。此外，一些水凝胶可作为药物或活性生物分子的刺激反应性载体，提供伤口保护并促进伤口愈合。

研究人员致力于创新性地设计针对特定应用的水凝胶。为实现这一目标，研究人员探索了各种天然的、合成的原材料。根据来源不同，水凝胶可以是天然的、合成的、混合的或半合成的。⁷天然水凝胶可由胶原蛋白、壳聚糖、海藻酸盐、透明质酸、纤维素和明胶等天然成分制成，具有最好的生物相容性、生物可降解性和较好的粘合性。⁸⁻¹⁰然而，天然水凝胶通常存在可调性较差的问题，并由此导致在实现某些非常规特质方面存在局限性。由于合成水凝胶通常较天然水凝胶更容易定制化制备，进而克服天然水凝胶的固有缺陷。因此，在确保生物相容性的前提下，合成水凝胶通常会成为生物医药应用中的首选。聚乙二醇(PEG)、⁸⁻¹⁰聚乙烯醇(PVA)、¹¹⁻¹²聚丙烯酸(PAA)¹³和聚乙烯氧化物(PEO)¹⁴等合成聚合物，都被广泛用于制备各种合成水凝胶。混合水凝胶由天然和合成聚合物组合而成，以同时发挥两者各自的优势。¹⁵⁻¹⁷值得注意的是，合成水

凝胶已作为成熟材料应用在多个领域，而天然水凝胶则仍处于开发过程中。

为满足各种应用场景的需求，研究者们近年来制备了许多类型的功能性水凝胶。**图1C**展示不同类型水凝胶按功能分类后，以导电、自愈合、坚韧、刺激响应、可注射、形状记忆、多功能为主题的水凝胶相关期刊出版物增长趋势。如，具有混合乳胶颗粒的离子导电水凝胶，表现出近似人体皮肤的出色机械适应性，包括良好的延展性、强韧电性、快速自恢复性和低模量。¹⁸大多数水凝胶的实际应用受限于其有限的韧性。为解决这一问题，研究者开发出了一种具有黏附面和高药物负载能力的韧性生物相容水凝胶，能实现肌腱滑动和与肌腱的强黏附。¹⁹此外，还有数篇关于水凝胶的文献报道了其用于特别值得关注的领域，如食品科学、²⁰组织再生、²¹三维生物打印²²⁻²³等领域。

图1D根据药物递送、组织工程、抗菌活性/载体等三个主要应用领域，对水凝胶相关出版物进行了分类。值得注意的是，天然水凝胶可能是由于其固有的生物相容性，在这些应用领域中占主导地位。如前所述，专利量远远低于学术期刊出版物数量。饼图展示了不同原料水凝胶的专利分布(**图1E**)。**图1D**展示的是期刊出版物中探索各类天然水凝胶。值得注意的是，壳聚糖和纤维素在药物递送和抗菌方面都表现出更快的增长速度。而在专利中，胶原蛋白和明胶则占据主导(**图1E**)。预计在不久的将来，壳聚糖或纤维素相关水凝胶的专利，可能会在药物递送或抗菌领域有一定的增加。

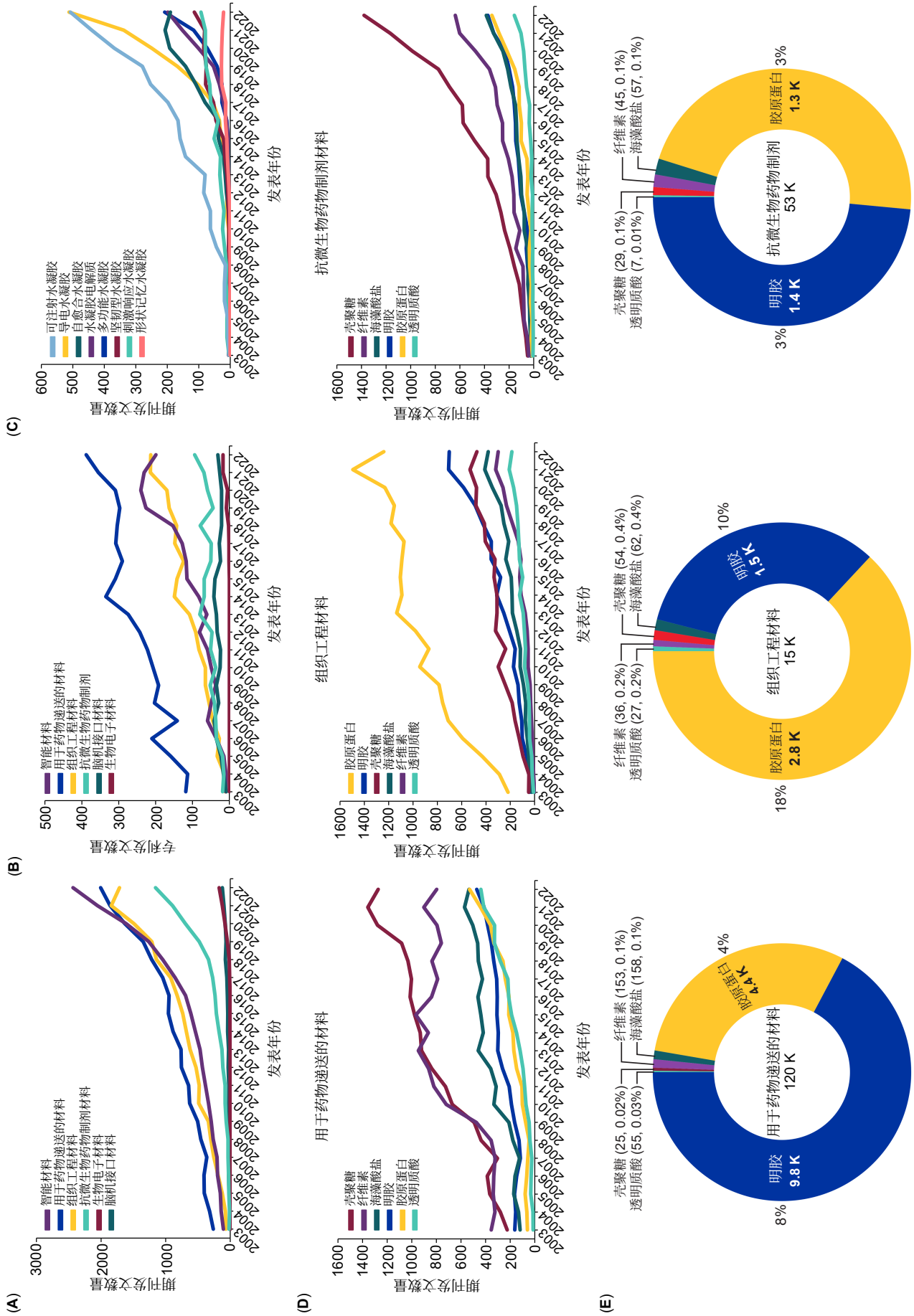


图1. 过去二十年 (2003年至2022年) 中, 水凝胶在智能材料、药物递送、组织工程、抗菌生物、生物电子材料和脑-机接口等六个应用领域中的增长情况, 以 (A) 期刊出版物和 (B) 专利出版物的形式分别呈现。(C) 关于新型水凝胶的期刊出版物情况。(D) 该图呈现了药物递送、组织工程和抗菌生物三个应用领域中, 六种材料 (壳聚糖、纤维素、海藻酸盐、明胶、胶原、透明质酸) 的期刊出版物增长情况。(E) 同期专利出版物中, 上述材料的分布情况。注: 本报告图表中的K代表千。

二、抗微生物材料

抗微生物药是指用于消灭微生物的药物，根据其针对的生物体类型不同，可分为抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂和抗寄生虫药。每种类别的抗微生物药都面临着独特的挑战。在过去的十年左右，抗微生物药物耐药性的问题日益严重，并被世界卫生组织（WHO）视为“全球健康和发展的威胁”以及“人类面临的十大全球公共卫生威胁之一”。²⁴

抗生素面临的主要挑战是多重耐药性导致的超级细菌菌株的出现。²⁵这一问题是由多种复杂原因（包括社会经济原因）导致的，且由于人类、动物以及食品工业中抗生素的滥用，²⁶⁻²⁸新型抗生素缺失的问题愈发凸显。²⁹⁻³¹COVID-19的爆发再次强调了开发广谱抗病毒药物的重要性。其中，病毒突变导致的耐药性是抗病毒药物研究中的主要难点。³²⁻³³研究人员发现，抗真菌药的开发由于高毒性、缺乏新靶点和快速耐药性等问题而相对停滞或进展缓慢。³⁴⁻³⁶然而，随着气候变化危机的到来，预计影响人类的真菌感染将增加，³⁷使得开发新型抗真菌药物迫在眉睫。

根据CAS内容合集的分析显示，在过去的二十年中，关注抗微生物领域生物材料的期刊出版物数量持续增长。在过去五年内，虽然相关期刊出版物数量呈指数级增长，但是专利数量却以相对稳定的速度增长（图2A）。值得一提的是，图2B表明抗细菌材料在期刊出版物的发表中贡献最大，其次是抗真菌材料、抗病毒材料和抗寄生虫材料。就材料类型而言，纳米材料的期刊出版物数量呈现出显著增长趋势（图2C）。对CAS内容合集的进一步分析显示，在基于纳米技术的系统中，纳米颗粒是期刊出版物中最突出的贡献者，其次是纳米纤维、纳米载体、纳米管和纳米片。纳米棒、纳米酶和纳米线等材料的期刊出版物数量较少，但在近年中呈现出逐渐崛起的趋势（图2D）。纳米颗粒已成功地被用作针对细菌³⁸、真菌³⁹、病毒⁴⁰⁻⁴¹和寄生虫⁴²的靶向载体。纳米材料的性质和尺寸对其抗微生物活性至关重要，当前常见的抗微生物纳米材料包括：金属（如Ag、Au、Cu）和金属氧化物（如ZnO、CuO）⁴³以

及基于聚合物⁴⁴的纳米颗粒。除此之外，诸如聚合物、抗微生物肽和水凝胶等其他材料也在过去二十年中呈现出增长趋势，（图2C）。抗微生物肽（AMP）是天然存在的肽类，可以根据其抗微生物目标（抗菌肽、抗真菌肽、抗病毒肽或抗寄生虫肽）进行分类。⁴⁵一些经FDA批准的AMP类药物列举如下：青霉素（CAS号1405-97-6）、万古霉素（CAS号1404-90-6）以及奥利万星（CAS号171099-57-3）。⁴⁶此外，具有抗微生物特性明胶基生物支架和胶原基纳米复合材料/支架已应用于伤口愈合⁴⁷⁻⁴⁹和组织工程（图2C,2D）。⁵⁰

在新兴生物材料领域，抗细菌的相关出版物数量是抗病毒和抗真菌的相关出版物数量的15倍和3倍（图2E）。在细菌细分类别中，金黄色葡萄球菌和肠杆菌，分别代表革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌，代表了最主流的科研靶向细菌。这可以归因于其代表的两个属中均存在多重耐药性。⁵¹⁻⁵⁴其他主要的靶向细菌包括革兰氏阴性菌中的绿脓杆菌、克雷伯菌和沙门氏菌，以及革兰氏阳性菌中的芽孢杆菌和链球菌。值得注意的是，大多数上述细菌均显示出不断增强的耐药性。⁵⁵⁻⁶⁰因此，在抗微生物材料领域，生物材料技术发展的兴趣主要集中在克服耐药性方面。⁶¹图2E显示抗病毒药物开发方面的出版物分布偏向抗艾滋病病毒和抗疱疹病毒的研究，抗流感病毒和抗冠状病毒的研究紧随其后。最后，抗真菌方面的研究兴趣更多地集中在念珠菌属（图2E）。它是导致真菌感染的常见病原，且发病率不断上升。⁶²其他属，如曲霉属⁶³⁻⁶⁵和镰刀菌属⁶⁶也受到了研究人员的关注，尤其是针对免疫力低下的个体。

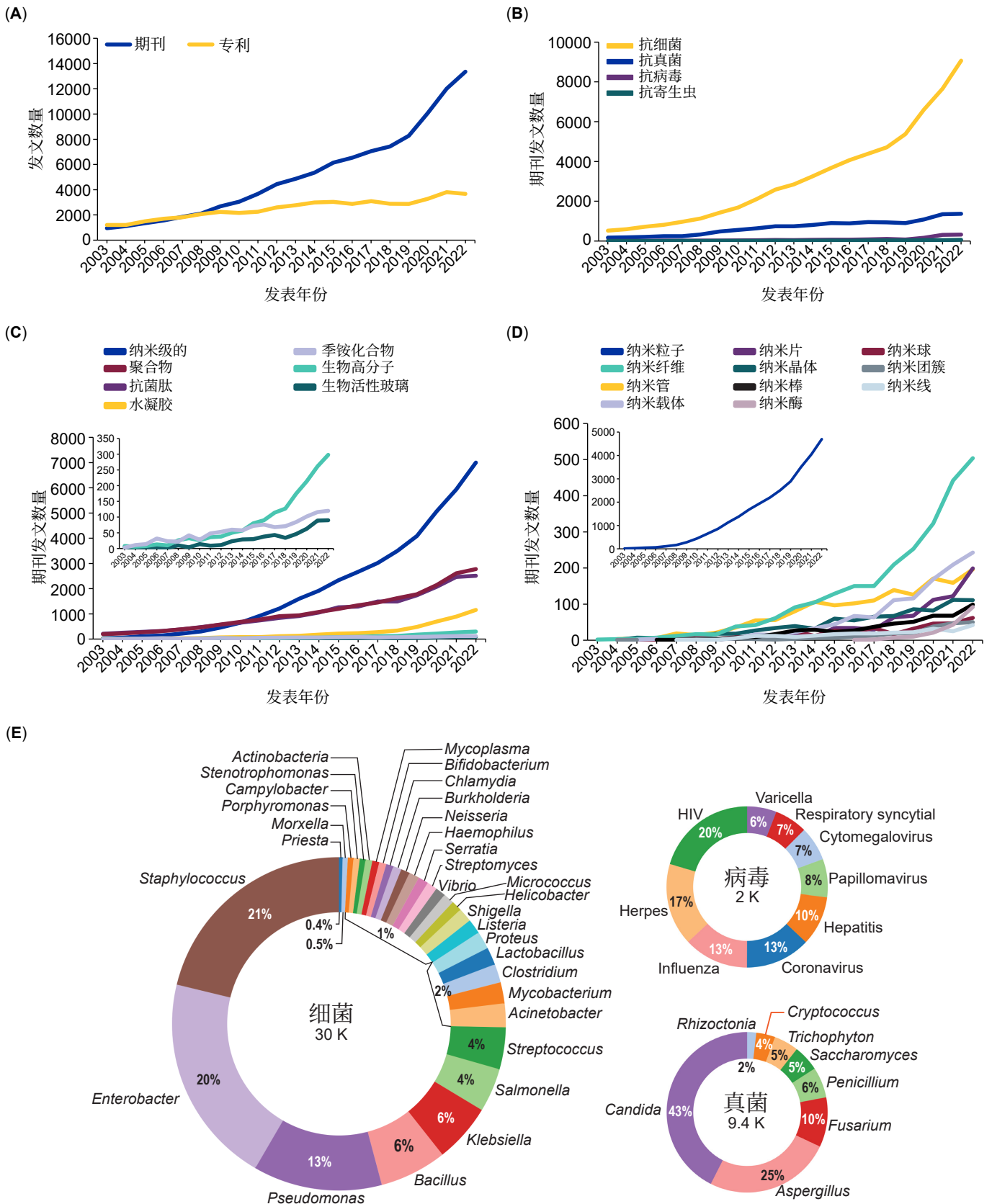


图2. (A) 在过去二十年 (2003年至2022年) 中, 抗微生物材料领域的期刊和专利出版物的增长情况。(B) 四个主要子类别的期刊出版物的相对增长情况: 抗细菌、抗真菌、抗病毒和抗寄生虫。(C) 抗微生物材料的材料类型发展趋势: 纳米材料的增长显著快于生物基聚合物、季铵化合物和生物活性玻璃体 (为了清晰起见, 在插图中显示)。(D) 抗微生物领域基于纳米技术的期刊出版物增长情况, 纳米颗粒的数据单独显示以保持清晰。(E) 三个主要类别-细菌、病毒和真菌的出版物 (期刊和专利) 分布情况。饼图中心的数字对应于各类别的总出版物数量比例。

三、脂质纳米粒

脂质纳米粒 (LNP) 是一种由脂质双层膜包围的纳米颗粒。3LNP的主要应用之一是作为药物递送平台, 高效地将疏水性或亲水性药物 (包括小分子化合物以及各种复杂生物物质, 如蛋白质和核酸) 递送至目标细胞。例如, LNP在COVID-19mRNA疫苗中发挥了关键性作用, 有效地保护和递送mRNA到细胞中, 这进一步证实了LNP在药物递送中的适用性。⁶⁷⁻⁶⁹

脂质体是最早的一种LNP类型, 传统上被用于药物递送⁷⁰⁻⁷¹ (图3A)。根据制备方法的不同, 脂质体可以被单个或多个脂质双层包围, 形成单层囊泡或多层/多孔囊泡。⁷²⁻⁷³脂质体的大小可以从较小 (约25纳米) 到大 (约1微米) 的囊泡变化。囊泡大小是调节脂质体循环半衰期的重要参数, 且大小和脂质双层的数量都会影响药物的封装量。⁷⁴此外, 脂质体的特殊结构使其能够在脂质双层的烃链区域内携带疏水性药物, 而亲水性药物可以被封装在水溶性核心内。这些特点使得脂质体具有普适性, 能够成功递送不同极性的药物, 包括抗癌、抗生素、抗炎、麻醉和其他药物。LNP也可用于创伤愈合、诊断以及人工细胞模型等领域。^{3,67,75}目前有关生物膜结构和组织的许多知识都是基于对模型脂质系统 (如LNP, 特别是脂质体) 的研究。⁷⁶

不同类型的LNP呈现出结构和组成的多样性。最简单的LNP是单层脂质体, 其具有由脂质双层包围的亲水性核心 (图3A)。因此, 亲水性和疏水性药物分别被包裹在亲水性核心和脂质双分子层中。尽管这些未经修饰的LNP具有各种优点和用途, 但它们缺乏选择性和特异性, 并且稳定性较低。³为了克服这些缺点, 研究人员开发了被修饰过的LNP (modifiedLNP), 如靶向脂质体。靶向脂质体的表面附着有小分子、肽和/或抗体等配体。^{74, 77}这些表面分子也可以是特异性的配体, 其相应的受体在癌细胞、炎症细胞等上过度表达, 有助于选择性地靶向这些细胞。研究人员还开发了另一种被修饰过的LNP, 空间稳定 (“隐形”) 脂质体。它们含有聚合物涂层, 其中最常见的是聚乙二醇 (PEG)⁷⁸⁻⁷⁹。具有惰性和生物相容性的PEG在LNP周围形成空间屏障, 使其免于被吞噬, 从而延长其在体内的循环半衰期。⁸⁰⁻⁸¹携带核酸的脂质纳米粒也是一种

特殊类型的LNP。它们专门用于mRNA的递送, 并被设计为每个LNP可携带多个 (~100)mRNA。这些脂质纳米粒具有可电离脂质, 在周围pH值不同的情况下具有不同的电荷, 使其能够与带负电的核酸形成稳定的复合物, 并成功释放核酸。⁸¹下一代LNP, 如固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体和非层状LNP (如立方晶), 结构更为复杂精细, 在结构稳定性、生物相容性和载药量上都有明显的提升。⁸²以立方晶为例, 其是由单个脂质双层形成的立方液晶相分散体系。其中两个水通道相互交织形成稳定地双连续体系并辅以聚合物进行界面稳定。⁸³⁻⁸⁴由于其多样化的结构特征, LNP具有诸多优点, 如良好的生物相容性、高载药量、低免疫原性、长期稳定性、保护药物免受外部因素的降解、增强药物生物利用度、改善药物释放特性以及成功的药物靶向。固体脂质纳米粒等LNP还可以促进药物在所需的靶标位置进行控释和缓释。

为了分析不同类型的LNP在出版物中的相对出现频次, 本报告使用CAS内容合集进行了研究分析。分析结果表明, 免疫脂质体——一种被抗体或抗体片段功能化的脂质体, 是自2003年以来在出版物中出现频次最高的脂质体, 约占总出版物数量的50% (图3B)。阳离子脂质体包含一种或多种阳离子, 从而形成带正电荷的脂质双层, 并与带负电荷的核酸形成复合物。另一个高频次出现的脂质体是阳离子脂质体, 聚乙二醇化 (“隐形”) 脂质体的出现频次紧随其后。相比于更传统的结构, 有关固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体和立方晶的出版物数量较少, 这表明研究人员最近才对这些结构产生兴趣。图3C展现了过去二十年中每种脂质体类型的出版物发表趋势, 其中免疫脂质体仍然呈现出新兴趋势 (图3C)。值得一提的是, 固体脂质纳米粒和立方晶都呈现出较快的增长率。固体脂质纳米粒因其稳定性、较高的载药量、良好的药物释放特性、长期胶体稳定性以及对口服疏水性药物更好的生物利用度, 已经逐渐成为各种应用中首选的LNP类型。^{82,85-87}



虽然LNP已经成为很有前景的药物递送平台,但它们依然存在一定的局限性。例如,在阳离子LNP中大量使用合成脂质,特别是高电荷的脂质,可能导致毒性问题。因此,应该使用含有较少和更安全的脂质LNP来替代它们。另一个与LNP安全性相关的重要问题是PEG偶联物引发的某些免疫反应,如加速血液清

除(ABC)。这种现象涉及在初始注射LNP时产生的针对PEG的抗体,既而导致随后注射时药物被迅速清除。PEG偶联的LNP还可能引发超敏反应,即补体激活相关的假过敏(CARPA)。这些不良免疫反应推动着研究人员开发更安全的基于LNP的药物制剂。⁷⁹

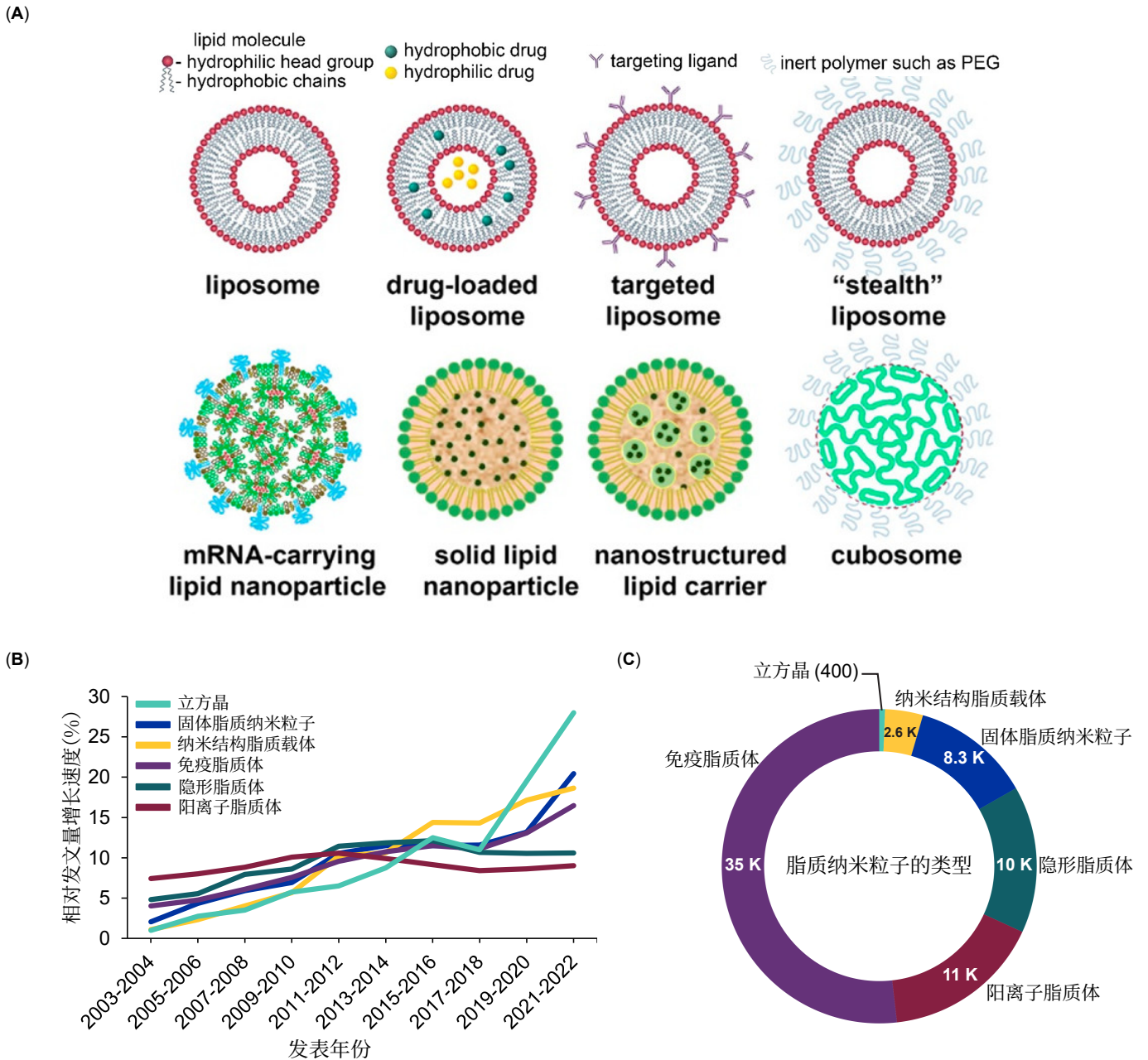


图3. (A) 不同类型脂质纳米颗粒的示意图, 引自Tenchov等人。² (B) 不同类型脂质纳米粒子的出版物分布情况, 数据显示出出版物数量快速增长。(C) 过去二十年中不同类型脂质纳米颗粒的出版物发展趋势。

四、外泌体

外泌体是由脂质双层包裹的纳米级（直径约30-150纳米）的细胞外囊泡。⁸⁸⁻⁹⁰它们可被大多数真核细胞分泌，并通过转运蛋白质、核酸和脂质等生物活性物质至靶细胞来促进细胞间通讯。⁹¹⁻⁹³除了在细胞间通讯和信号转导中的作用外，外泌体还对支持和重塑细胞外基质、产生免疫反应、维持组织稳态和促进组织再生等方面至关重要。它们还与癌症、神经退行性疾病和心血管疾病等疾病的发展有关。^{91,94-96}外泌体具有固有的稳定性、低免疫原性、生物相容性和良好的生物膜穿透能力等特性，使其成为高效药物递送的优质天然纳米载体。此外，外泌体还有利于临床诊断，其携带的宿主细胞中的生物分子是病理生理状况的指示剂。⁹⁷⁻¹⁰⁰然而，外泌体的生物发生是一个复杂的过程，目前已确认多种生成方法，如**图4A**所示，最主要途径之一是胞吞途径。^{97,101-102}

对外泌体的生物组成进一步研究发现，根据供体细胞的性质，外泌体含有各种膜结合蛋白，如四次跨膜蛋白、热休克蛋白、膜转运蛋白和融合蛋白。^{99,103-104}可以通过人工表达某些表面蛋白来将外泌体靶向运送到特定的细胞或组织。外泌体的脂质双层膜还含有胆固醇、鞘磷脂、酯胺、饱和磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺等脂质，其浓度高于细胞质膜。外泌体腔内含有DNA、mRNA、microRNA (miRNA) 和非编码RNA (ncRNA) 等核酸，以及肽、蛋白质和各类代谢物；其中一些成分还可以作为诊断标志物（如**图4A**所示）。⁹²⁻⁹³

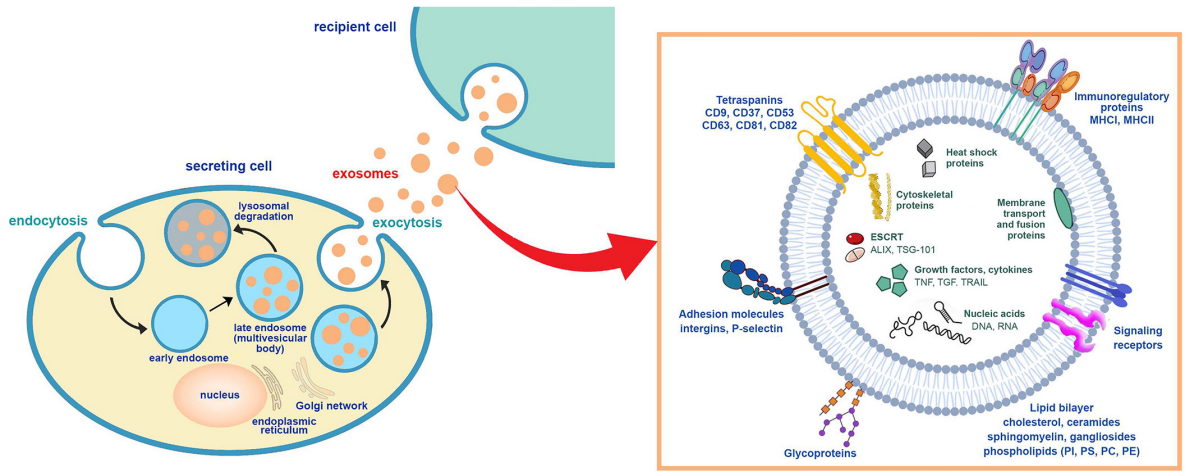
利用CAS内容合集进行检索发现，基于上述特性和优势，外泌体是科学界持续关注的话题之一。如**图**

4B所示，自2011年以来，有关外泌体的出版物数量呈指数级增长。值得关注的是，在最初的几年中（2003年-2011年），虽然相关专利绝对数量相当可观，但与期刊出版物数量的增长量相比，专利数量的整体增长速度相对较缓。最近，利用源自脂肪组织干细胞的外泌体促进伤口愈合的研究也见诸报道。^{90,98,105}

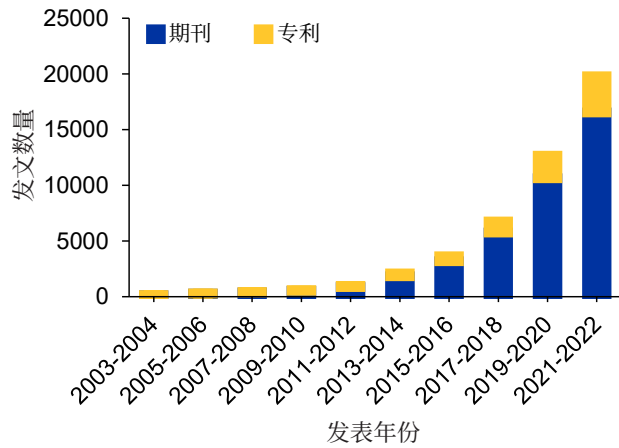
药物分子或者生物活性物质可以在外泌体分离前后引入其中。如**图4C**所示，装载外泌体有多种方法；其中，最常用的是电穿孔的方法，其次是转染和冻融。^{89,106-107}挤压和孵育等其他方法也可用于外泌体的装载，但使用较少。所有与外泌体相关应用的一个重要前提是大规模分离和纯化外泌体。¹⁰⁸⁻¹¹⁰用于从组织、体液（包括血清、血液、尿液、脑脊液和乳液等）中纯化外泌体的方法包括超速离心、尺寸排除色谱、超滤、聚合物诱导的外泌体沉淀、微流控、免疫亲和技术、非对称流场流分离和适配体技术等。¹¹¹⁻¹¹⁷面临的主要挑战包括难以扩大生产规模、缺乏标准化的纯化和分析方法导致产量低以及各批次间存在品质差异。^{110,118}因此，开发高效可靠的分离和表征技术对于进一步推进该领域的发展至关重要。^{109,118-119}尽管目前市场上尚无获批的外泌体药物，但其应用前景非常广阔。目前，已有数百项基于外泌体的临床试验正在进行，探索利用外泌体⁷⁶治疗癌症、神经退行性疾病、中风、抑郁症等多种疾病的方法。



(A)



(B)



(C)

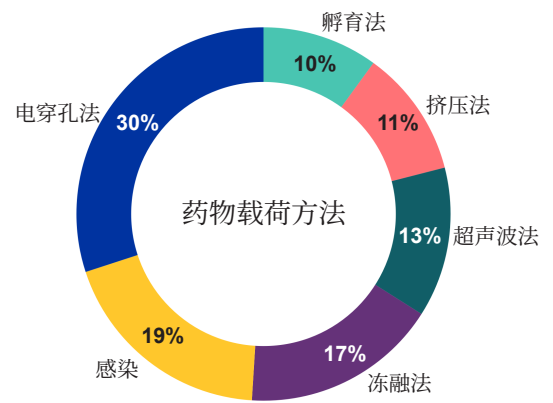
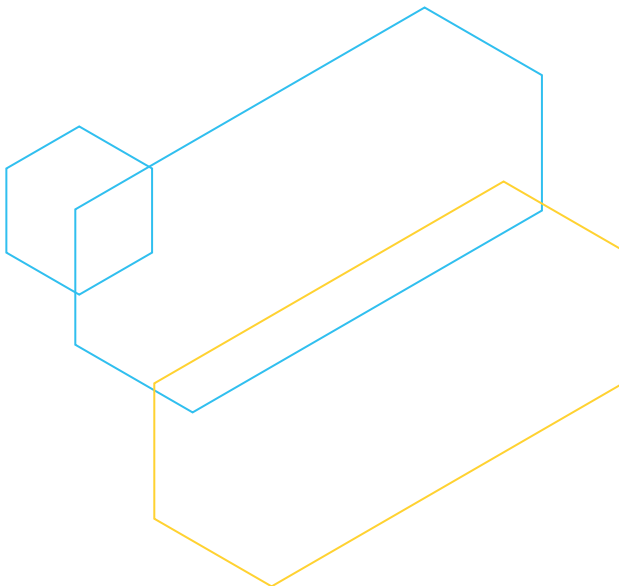


图4. (A) 外泌体的生物发生和分泌示意图, 参考Tenchov等人的工作。¹⁰⁴ (B) 2003年至2022年期间外泌体相关出版物增长情况 (包括期刊和专利)。 (C) 应用外泌体的治疗和诊断相关文献中使用不同外泌体装载方法的百分比。



五、生物墨水

生物墨水是指用于3D生物打印(3DBP)的天然或合成材料,主要以载细胞的水凝胶形式存在。生物墨水的制造使得构造具有特定生物和生化环境的生物构造物成为现实。3D生物打印技术能够制造出具有理想特性的仿生支架,¹²⁰并控制细胞和其他生物材料的空间组织,以模拟天然组织或器官。理想的生物墨水材料应具备以下关键特征:高机械完整性、生物可打印性、在细胞培养基中的不溶性、适合再生组织的生物可降解性、非免疫原性和无毒性。此外,它还应促进细胞黏附。基于以上需求,人们已经制备出很多可用于再生医学和组织工程领域的生物材料。¹²¹⁻¹²²

在过去的几十年中,成功的药物开发项目数量一直停滞不前。¹²³除其他因素外,临床前模型的可靠性不足也是导致整体成功率较低的重要原因。由3D生物打印制造的活体结构具有诸多显著优势,如可加快药物开发进程、提高候选药物在临床试验中的成功率等。由生物墨水制成的三维支架可以为细胞提供三维培养环境,在其中可持久保持人类细胞的多种生理和功能相关表型。¹²⁴为了提高候选新药的临床疗效和安全性预测,研究人员目前对3D生物打印培养环境很感兴趣。在器官型和微生理细胞培养中,人体细胞可培养数周至数月,从而可以进行长时间的研究,例如药物ADME研究。

此外,组织或器官供应短缺是全球公共卫生关注的一个重要问题。根据世界卫生组织的数据,目前全球仅有10%的需求可以得到满足。使用生物墨水进行3D生物打印可以制造出免疫排异反应最小的人造生物器官。然而,3D生物打印器官的概念要获得成功,还需要成功实现几个中间目标。

水凝胶创造的3D环境与天然细胞外基质非常相似,可以为细胞提供适当的营养和氧气供应,使得通过生物打印构造的细胞存活率高到90%。此外,水凝胶已经被用于制造一些3D组织或器官模型,此类模

型在药物测试、临床前治疗效果和复现复杂器官的解剖等方面做出了重大贡献。^{22,125}如图5A所示,在过去二十年中,与生物墨水相关的期刊和专利出版物的数量不断增加,反映了这些材料在组织或器官再生研究中的适用性。值得注意的是,报道最多的生物墨水材料包括胶原蛋白、干细胞、转录因子、成纤维细胞和细胞外基质(图5B)。

由胶原蛋白和蚕丝混合制备的复合水凝胶已被视为理想的皮肤仿真材料。¹²⁶3D生物打印也被用于制造模拟大脑的多层结构,以促进神经元生长和脑网络建立。¹²⁷这些生物打印的类脑结构对理解大脑功能、脑损伤和神经退行性疾病做出了重大贡献。通过3D生物打印制备的多通道仿生支架已被用于为脊髓损伤患者提供长期个性化的临床植入物。¹²⁸一些研究小组已经利用3D生物打印进行组织或器官再生,如打印心脏组织或部分器官,¹²⁹⁻¹³⁰骨组织工程,¹³⁰⁻¹³¹软骨再生,¹³²以及打印多层肝样结构。¹³³图5C表明,骨骼和再生在使用生物墨水进行3D生物打印的应用中占主导地位。3D打印所得器官中,肝脏占据了约80%的出版物总量。

然而,3D生物打印的临床转化仍有待观察。迄今为止,3D生物打印的进展仅限于临床前研究。人体实体移植器官的3D生物打印尚未实现。有临床试验分析了假牙、骨缺损种植体和矫形装置的安全性和有效性。利用带有生物墨水机械臂或手持设备的原位3D生物打印技术,或将为临床转化做好准备。¹³⁶⁻¹³⁷



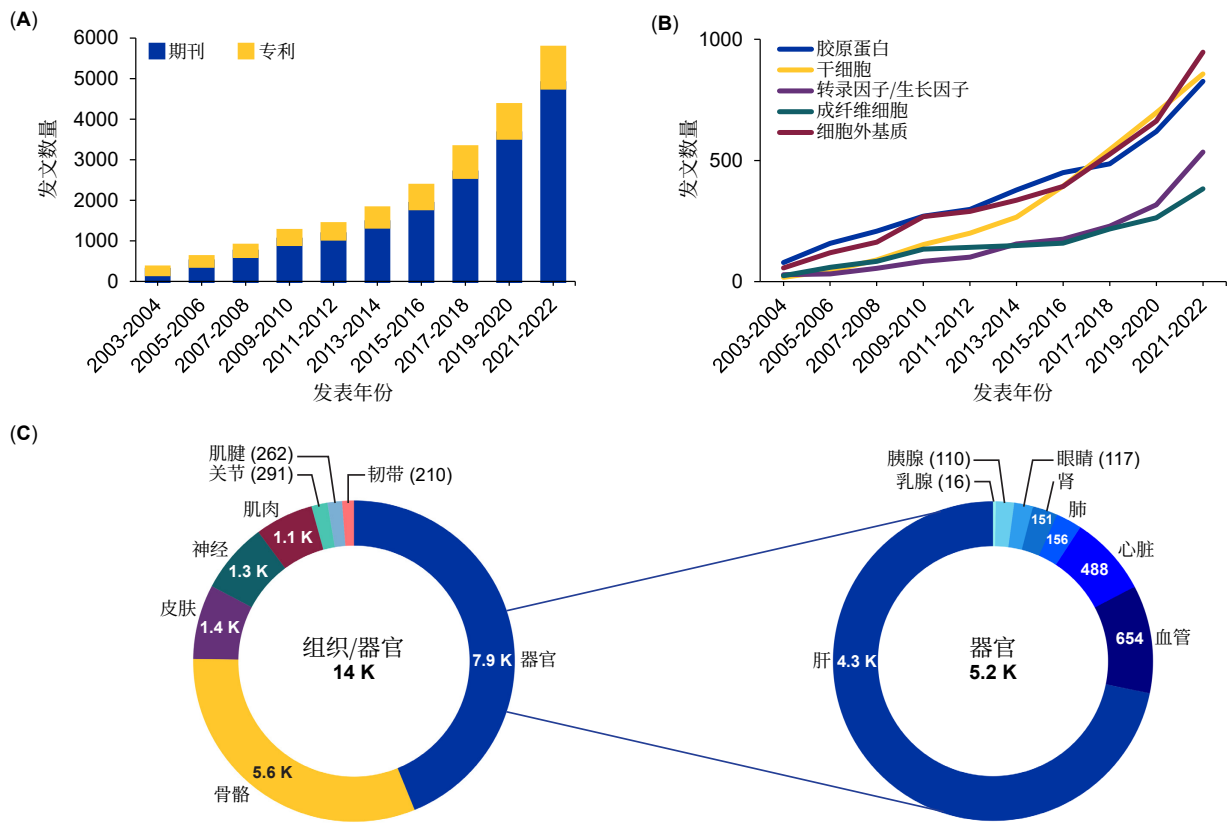
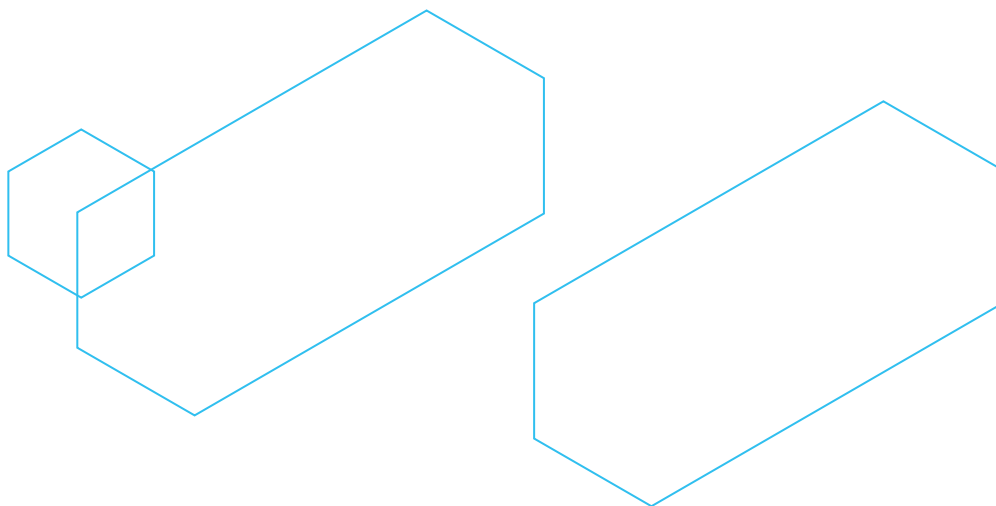


图5. (A)从CAS内容合集中挖掘的生物墨水出版物增长趋势。(B)生物墨水领域材料的出版物数量发展趋势,如胶原蛋白、干细胞、转录因子、成纤维细胞、细胞外基质等。(C)环形图代表出版物在不同组织和器官系统中的分布,右图更详细地显示了生物墨水在不同类型器官中的应用。



六、可编程生物材料

可编程生物材料是一种可以响应外部刺激或环境变化而改变其性质和形状的动态生物材料。¹³⁸⁻¹³⁹作为下一代生物材料,可编程生物材料的相关研究在过去十年中一直保持增长,这反映在出版物,特别是期刊出版物的显著增加上(图6A)。可编程生物材料响应外部刺激的能力促进了智能设备或“活体”设备的设计。这些材料可在其初始状态和不同于其初始形状的构象、结构或形状间切换。¹³⁹最广泛使用的材料是形状记忆聚合物(SMPs)(图6B),根据其转换为各种形状的能力,可以将其分类为单向¹⁴⁰或双向形状记忆聚合物。¹⁴⁰⁻¹⁴¹单向形状记忆聚合物在受到特定刺激时可以从临时的形状恢复到原来的形状。相比之下,双向形状记忆聚合物有能力响应不同的刺激以在两种或两种以上的形状间转换,提供更多元的变形能力。¹⁴⁰

在过去十年里,可编程生物材料中一个吸引人的应用是4D打印,即在3D打印基础上加上了时间的维度。¹⁴²⁻¹⁴³然而,根据更细微的定义,4D打印结构是一种能够在受到长时间刺激时发生属性或形状变化的结构。在过去二十年中,4D打印常用的聚合物材料在

出版物数量方面显示出稳定的增长(图6B和6C),表明人们对4D打印的兴趣日益浓厚。类似的,与聚合物辅以纳米颗粒¹⁴⁴的混合材料相关的出版物也在稳步增长(图6B和6C)。在该领域常用的其他新兴材料包括金属基材料¹⁴⁵⁻¹⁴⁶、水凝胶和丝基材料。¹⁴⁸⁻¹⁴⁹在这一领域,对仿生材料(包括基于DNA的和基于多肽)的兴趣也在上升¹⁵⁰(图6B和6C)。自2018年以来,金属有机框架方面的出版物突然急剧增加(图6C),这可归因于MOF基复合薄膜在机器人¹⁵¹和催化¹⁵²领域的应用。可编程材料响应的刺激类型多种多样,但最常见的是pH、¹⁵³磁场、¹⁵⁴⁻¹⁵⁵光¹⁵⁶和温度¹⁵⁷⁻¹⁶⁰(图6D)。除此之外,机械刺激、¹⁴⁷渗透压¹⁶¹和电场¹⁶²也在可编程材料中见诸应用(图6D),但数量相对较少。此外,目前还存在能够响应多种刺激的材料,¹⁶³并显示出惊人的应用潜力。毫无疑问,可编程材料在生物医学领域具有巨大潜力。



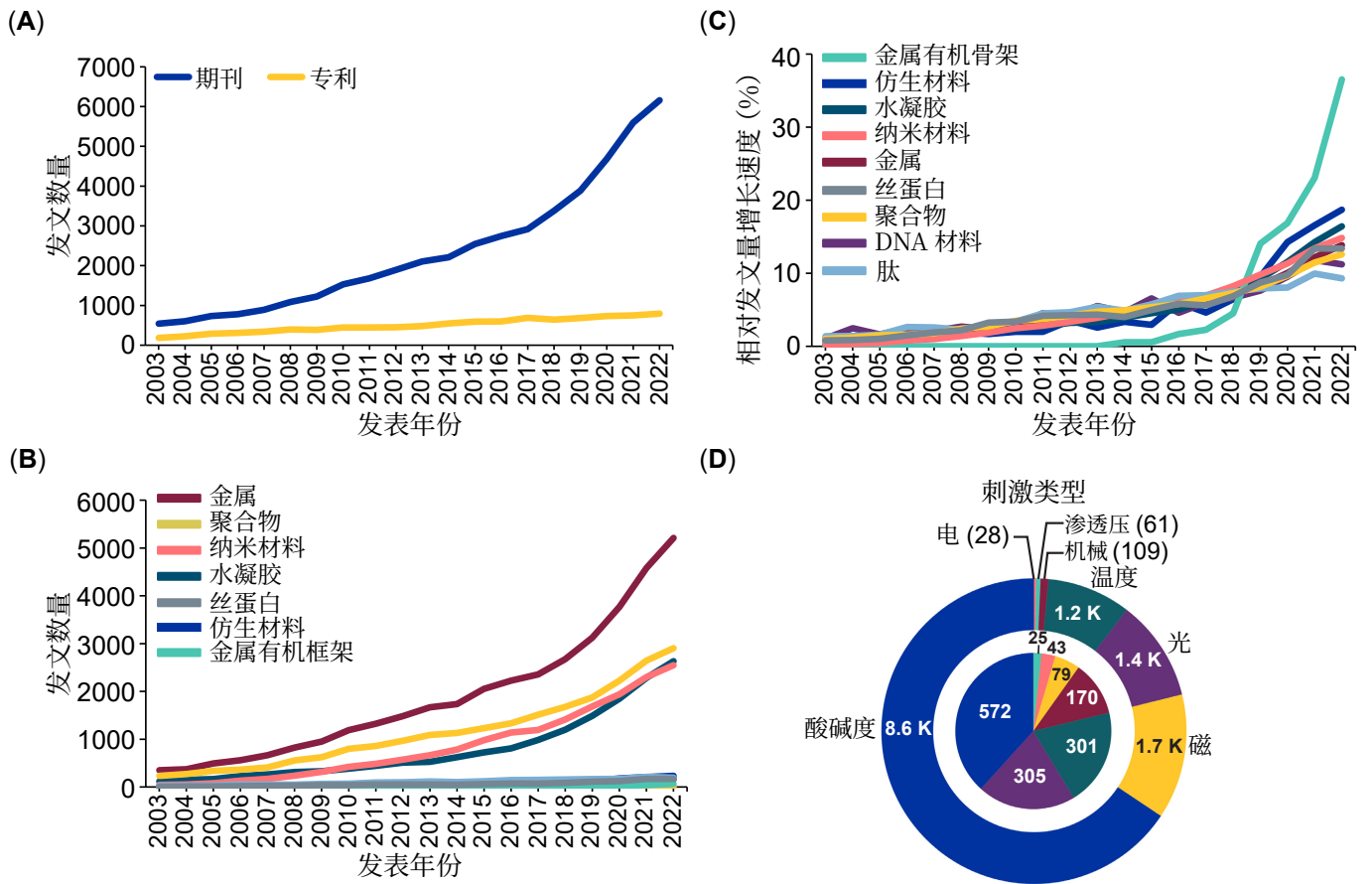
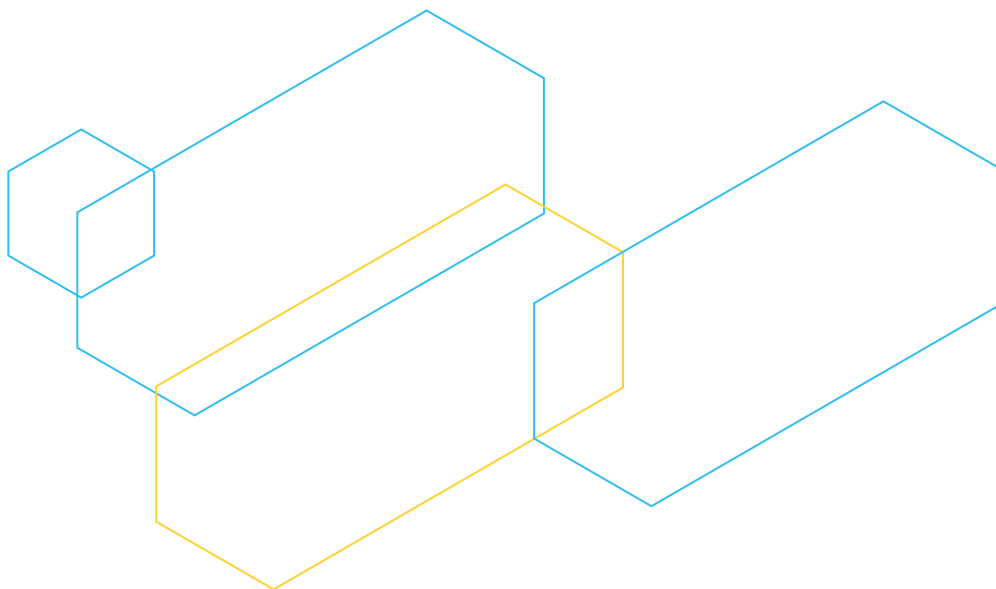


图6. (A) 近二十年来可编程材料的期刊和专利出版物趋势 (分别以蓝色和黄色实线显示)。可编程材料在生物材料领域的出版物绝对数量 (B) 和相对增长率 (C)。 (D) 生物材料中可编程材料对不同刺激类型 (pH, 温度, 光, 机械, 电, 磁, 渗透) 的使用分布。内部圆环图和外部饼图分别对应2003年至2022年的期刊和专利出版物总数。



七、蛋白质材料

蛋白质是由氨基酸组成的天然聚合物。蛋白质基生物材料,如丝蛋白、胶原蛋白、纤维蛋白、角蛋白、弹性蛋白和节肢弹性蛋白,都具有生物相容性、生物可吸收性和可生物降解性。¹⁶⁴⁻¹⁶⁵从**图7A**中可以明显看出,这一领域的期刊出版物数量在过去二十年中持续增长。尽管与期刊出版物相比,专利出版物的数量较少,但多年来也呈现出稳步增长的趋势。这些上升趋势以及高出版物基数表明研究人员对该领域的兴趣日益浓厚。

为了进一步分析应用于先进蛋白质基材料中的蛋白质类型,我们利用CAS内容合集进行分析,发现明胶、多肽、胶原蛋白、细胞外基质(ECM)蛋白、抗体、白蛋白、角蛋白、丝蛋白、弹性蛋白、节肢弹性蛋白(resilin)和踝蛋白(talin)均被广泛使用(**图7B**)。值得注意的是,明胶和胶原蛋白的相关出版物占该领域出版物的40%以上。虽然弹性蛋白、节肢弹性蛋白和踝蛋白对总出版物数量贡献相对较小,但它们在过去几年中持续增长的出版物数量表明了它们逐渐兴起的趋势(**图7C**)。

明胶是一种来源于胶原蛋白的物质,具有生物相容性、可吸收性和可生物降解性,因此明胶在组织工程、伤口愈合和注射填充等领域具有广泛应用。¹⁶⁶在过去十年中,一种由明胶衍生物甲基丙烯酰化明胶(GelMA)制成的光交联水凝胶因其在开发3D打印支架、可注射水凝胶、以及组织工程和再生医学微图案等领域的应用而受到关注。¹⁶⁷⁻¹⁷¹胶原蛋白本身是一种存在于动物组织细胞外基质中的纤维蛋白,同样是极具价值的生物聚合物。交联的胶原蛋白基材料、胶原蛋白支架、薄膜和水凝胶被用于组织工程、伤口愈合、及组织修复和再生。^{165, 172-173}

丝蛋白是用于开发先进的蛋白质生物材料中常用的蛋白质之一。¹⁷⁴它是一种纤维蛋白,自古以来就被用于开发医用手术缝合线。¹⁷⁵⁻¹⁷⁷进一步细分,再生丝素蛋白(SF)可以制成水凝胶、薄膜、纤维、纳米颗粒、冷冻凝胶和海绵等各种形式加以广泛应用。^{176, 178-1793}而丝胶蛋白(SS)是另一种可作为“胶水”连接丝素蛋白的糖蛋白,因此应用于组织工程和细胞培养。^{177, 180}对CAS内容合集的分析表明,丝蛋白主要用于组织支架和组织工程、涂层材料设计、植入物、伤口敷料、药物递送、以及生物传感器开发(**图7D**)。此外,角蛋白等蛋白质可以用来浇铸成薄膜、复合材料、海绵和水凝胶,应用于从生物医药到水净化等广泛领域。¹⁸¹⁻¹⁸²白蛋白是一种众所周知的血浆蛋白,用作增强细胞黏附的涂层材料。因此,白蛋白在组织工程和伤口愈合中得到了广泛应用。¹⁸³白蛋白也被开发成水凝胶,用于pH和氧化还原敏感的靶向药物递送。¹⁸⁴⁻¹⁸⁵其他蛋白质,如弹性蛋白及弹性蛋白样肽(ELP)和弹性蛋白样重组体(ELR)等弹性蛋白衍生物,已被用于制备皮肤和血管移植物以及弹性软骨等材料。¹⁸⁶⁻¹⁸⁷铁蛋白、一些热休克蛋白(HSP)和真核拱顶蛋白(vaultproteins)也可用于设计蛋白质纳米笼(PNC)。纳米笼是由多个亚基自组装形成的纳米级空心笼状结构。这些蛋白质纳米笼在设计靶向药物或疫苗递送方面很受欢迎。¹⁸⁸⁻¹⁹⁰最后,随着重组DNA的新技术的出现,以及计算设计和合成生物学的进步,更新更先进的蛋白质材料可以被开发出来,从而将蛋白质材料的应用范围扩大至其他领域。

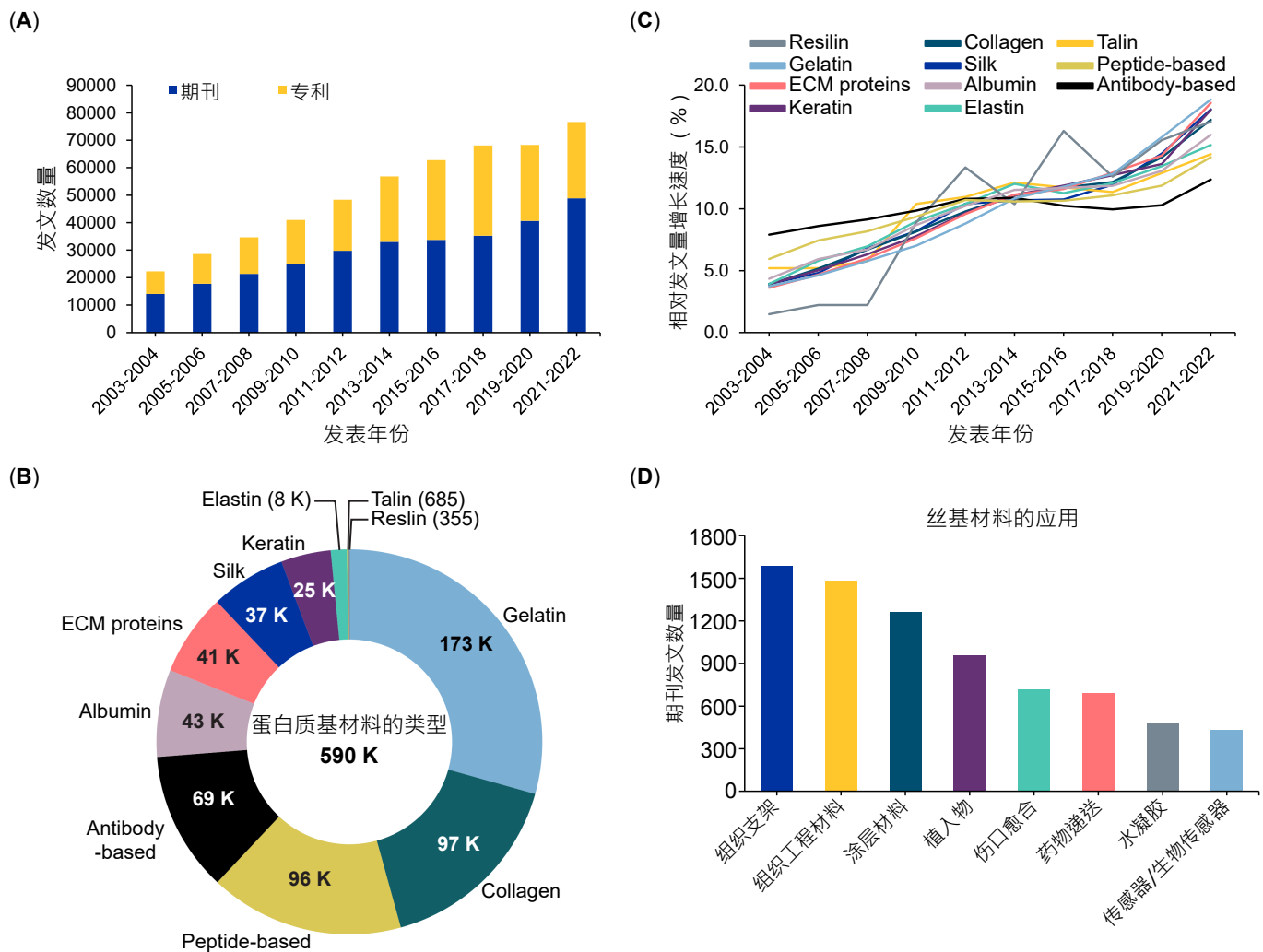
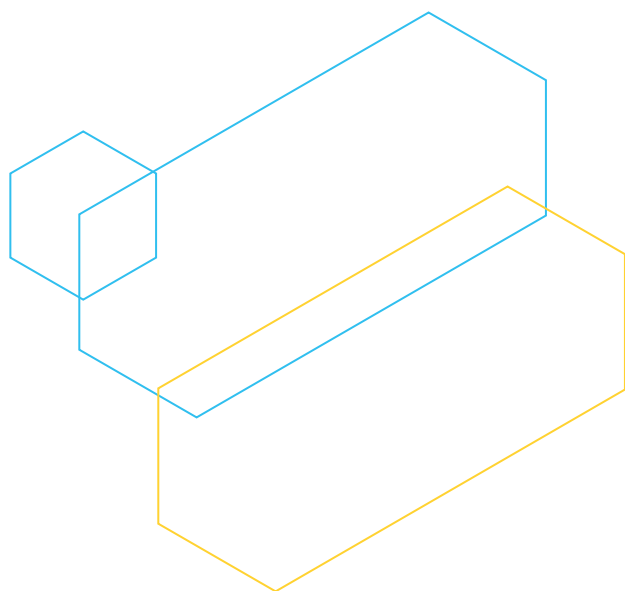


图7. (A) 过去二十年间 (2003年至2022年) 先进蛋白质基材料领域期刊和专利出版物数量增长趋势。**(B)** 用于开发先进蛋白质基材料的各种蛋白质的分布。**(C)** 各类先进蛋白质基材料的期刊出版物分布情况, 表明了它们的新兴增长趋势。**(D)** 丝蛋白基材料主要应用分布。



八、自愈合材料

能够修复由长期机械磨损造成的轻微损伤（通常在正常/常规使用中产生）的材料，被称为自愈合材料。¹⁹¹这种独特的自我修复能力颇具吸引力，因为自愈合材料增加了材料的使用寿命，降低了维护和更换的需求，并减少了浪费。在生物医学领域，这些优点保障了医疗植入物、支架、设备和生物传感器的持久性能。自愈合材料领域的期刊和专利发表在过去二十年中稳步增长（**图8A**），水凝胶、^{21, 192-193}水凝胶复合材料¹⁹⁴⁻¹⁹⁵和聚合物¹⁹⁶（包括生物聚合物）等材料占据着主导地位（**图8B**）。¹⁹⁷⁻¹⁹⁸自愈合材料通常具有应激性、可调机械性能、形状记忆和柔韧性/延展性，¹⁹⁹并且与可编程材料领域有所重叠。依据自愈合行为是否存诱因，自愈合材料大致可分为自主和非自主两类。通常，外部诱因可以是pH值²⁰⁰或温度的改变。²⁰¹能在体温下自我修复的材料，²⁰²在生物医药中有着特别的吸引力。自愈合材料的自我修复能力，可通过两大标准予以衡量：破损闭合程度和功能恢复。²⁰³

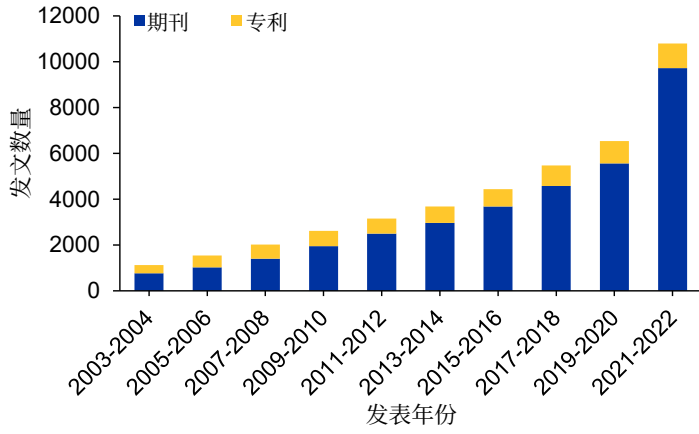
聚合物或许是该领域被最广泛探讨的材料之一。例如，动态聚合物，也可称为动态共价聚合物，其特点是在单体单元之间存在可逆的共价键，从而赋予其自愈合能力。¹⁹⁹在生物医学领域，动态聚合物的主要应用包括伤口愈合、²⁰⁴药物递送²⁰⁵和生物成像。²⁰⁶利用配位键（而非传统的共价键）的自愈合水凝胶近期也广受关注。²⁰⁷自愈合水凝胶的生物医学应用主要包括药物递送²⁰⁸和组织工程。^{21, 192}MXene-水凝胶复合

材料，具备MXene成分所带来的导电能力，正被积极探索用于治疗脊髓损伤。²⁰⁹此外，对自修复材料较为重要的化学相互作用还包括非共价相互作用，例如氢键、²¹⁰离子相互作用、²¹¹范德华力、²¹²主客交互作用²⁰⁵和生物序列识别。^{196, 213-214}基于光敏DNA的自愈合材料开发为潜在的生物医学应用打开了大门。²¹⁵其它类似多肽²¹⁶这样的生物聚合物，也越来越多地被研究探索。相较合成的自愈合材料而言，生物聚合物具有更好的生物相容性以及固有的低毒性等其他优点。

自愈合材料由于其特性而成为开发电子皮肤（E-skin）的理想候选材料。²¹⁷⁻²¹⁸电子皮肤或离子皮肤（I-skin），被定义为由能够模仿天然皮肤特性的人造材料组成的智能皮肤。²¹⁹⁻²²⁰电子皮肤具有广泛的生物医学应用，包括监测健康的可穿戴设备²²¹和假肢。²²²结合温度和机械信号传感器，²²³我们有望能开发出敏感度与天然皮肤相似的电子皮肤。近期，研究人员还将抗菌特性纳入电子皮肤，使其能杀死大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。²²⁴这种将抗菌特性与自愈合材料的结合，在生物医药领域，尤其是在伤口愈合和组织工程中具有很大潜力。²²⁵⁻²²⁷因此，持续不断的探索新型自愈合材料，对生物医学应用有着重要意义。



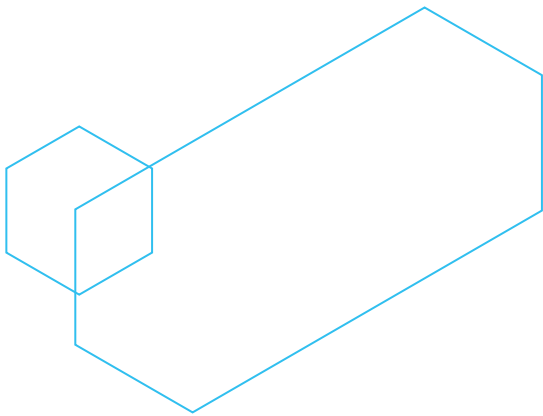
(A)



(B)



图8. (A) 过去二十年 (2003年至2022年), 与自愈合材料相关的出版物稳步增长 (B) 图中展示了热门的自愈合材料及其应用。



九、生物电子材料

生物电子材料是指可植入到生物体中的设备或植入物。医疗保健，尤其是老年和患病人群的医护，对此类材料有着持久且迫切的需求。²²⁸生物信息的数字化监测较传统方法更为有效，也更有利于实时监测和数据分析。生物电子设备包括了可穿戴设备，如智能手表、传感器，²²⁹的专用医疗保健监测设备和植入式监测设备。此类电子设备，尤其是植入设备，必须使用具备生物相容性和柔韧性等特性的材料。

分析生物电子材料相关出版物发现，该领域在过去二十年中的出版物数量一直稳定增长（图9A）。然而，较低的专利/期刊比率表明，多数研究尚未达到商业化的阶段。图9B报道了近年来生物电子材料应用的快速增长和庞大的出版物数量。与之紧密相关的电极和生物传感器，是生物电子材料的主要应用领域，其次是神经网络建模和信号转导。与电子皮肤相关的出版物在2015年才开始出现，但此后其出版物数量迅速增长。

图9C显示的是出版物数量增长率最高的材料。生物电子材料主要包括水凝胶、碳基材料、纳米材料、半导体和聚合物薄膜。这其中没有具有突出优势的材料。水凝胶由于其独特的性能，近年来出版物数量增长最快。值得注意的是，水凝胶通常由其他材料制成，包括图9C中提到的材料。聚合物——特别是导电聚合物，是另一类广泛用于生物电子设备的基材和填充物，使电子设备具有可拉伸性和柔韧性。传统的半导体正在被柔韧的纳米半导体和有机聚合物所取代。总体而言，中国科研人员贡献了最多的生物电子材料的出版物，其次是美国、韩国、日本和德国（图9C）。有趣的是，水凝胶和聚合物的专利数量与期刊出版物的数量相近或更高，突显这两种材料的广泛商业前景。

由于水凝胶的特性居于潮湿、柔软的生物组织与干燥、坚硬的合成材料之间，所以其成为了生物电子材料中极具吸引力的一种选择。²³⁰聚乙二醇²³¹和聚（乙烯醇）制成的水凝胶，可用做玻璃、二氧化硅和

聚二甲基硅氧烷（PDMS）等基底材料的功能涂层。水凝胶的另一个优点，是它们可通过在聚合物基水凝胶中添加氯化钠或氯化锂等盐类物质来获得导电性，充当生物电极。²³²除离子导电水凝胶外，电子导电水凝胶可通过用金属、碳纳米管、石墨烯和金属纳米线等纳米材料与高分子的复合来合成。嵌入金纳米线的水凝胶，在生物电子心脏贴片中得到了应用。²³³由聚3,4-乙烯-二氧噻吩（PEDOT），聚吡咯和聚苯胺制成的导电聚合物水凝胶具有内生导电性，广泛用于神经植入物、植入式传感器、假肢接口和可控药物递送。²³⁴诸如由聚3,4-乙烯-二氧噻吩聚苯乙烯磺酸盐（PEDOT:PSS）²³⁶⁻²³⁷聚3-己基噻吩（P3HT），²³⁸聚吡咯，²³⁹⁻²⁴¹和聚苯胺²⁴²等导电聚合物，可被用作导电填充物或传统无机导电物的替代，从而增加生物电子设备的柔韧性。

除聚乙烯、聚二甲基硅氧烷（PDMS）、聚乳酸（PLA）、聚乙二醇（PEG）和聚乳酸-共乙醇酸（PLGA）等传统聚合物外，蚕丝、虫胶、明胶和纤维素等天然聚合物也可被用作生物电子设备的基材。²³⁵

纳米材料是另一类具有独特的电学、电子学、机械学、光学、化学和磁性特质的生物电子。最常见的纳米材料有碳纳米管、石墨烯、纳米片和纳米线。²⁴³基于场效应晶体管（FET）的硅纳米线生物传感器展现出了卓越的性能。²⁴⁴由于其优异的机械强度、化学和热稳定性，碳纳米管在体内和体外检测、成像和药物递送等生物电子领域得到了广泛的应用。²⁴⁵基于碳纳米管的FET在生物传感中具有很高的潜力。²⁴⁶另一种碳基纳米材料——石墨烯，具有良好的电子和机械性能，也被广泛应用于制备生物传感器。此外，纳米材料由于其尺寸而在可注射生物电子设备中具有优势。²⁴⁷⁻²⁴⁸

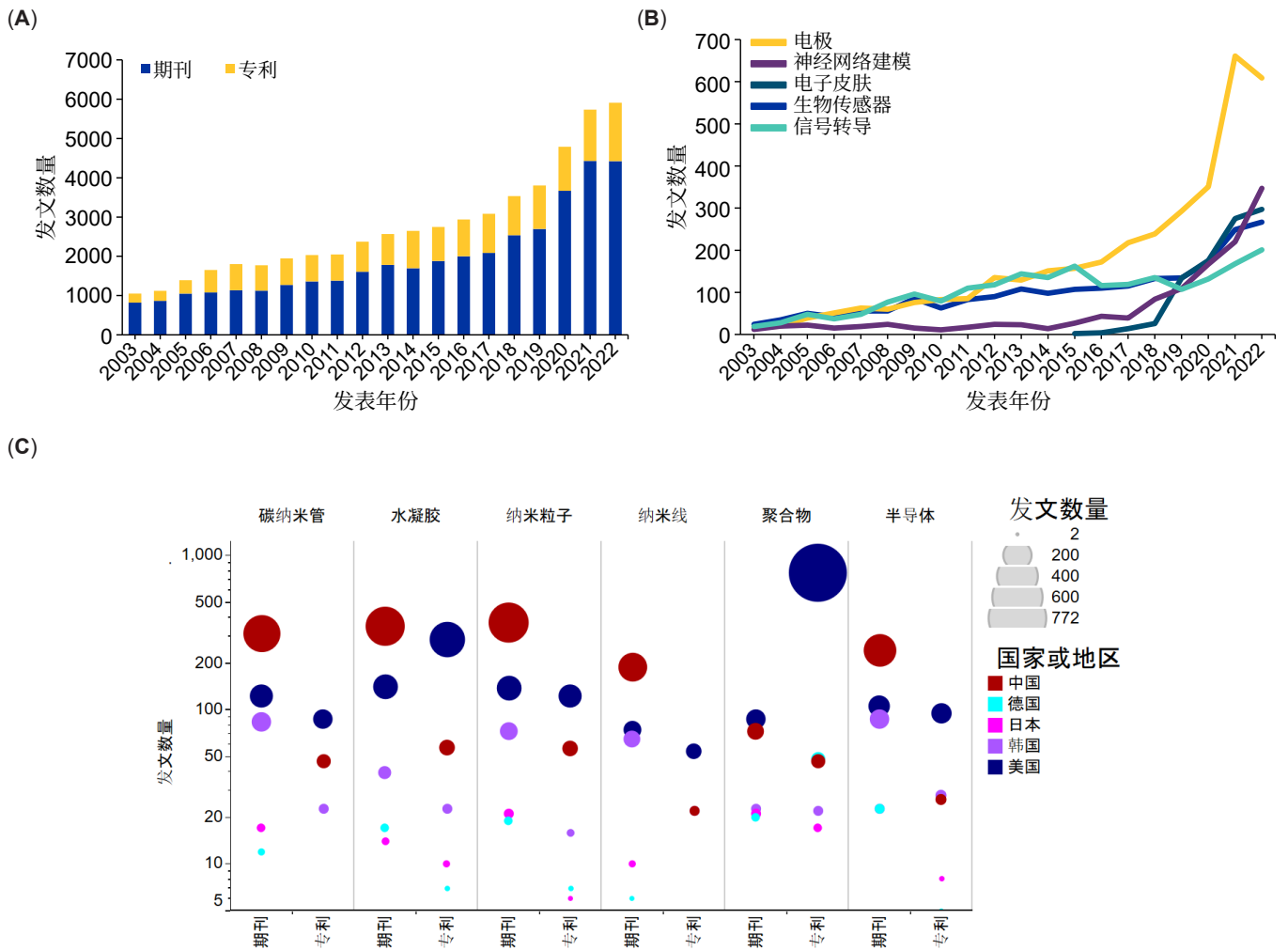
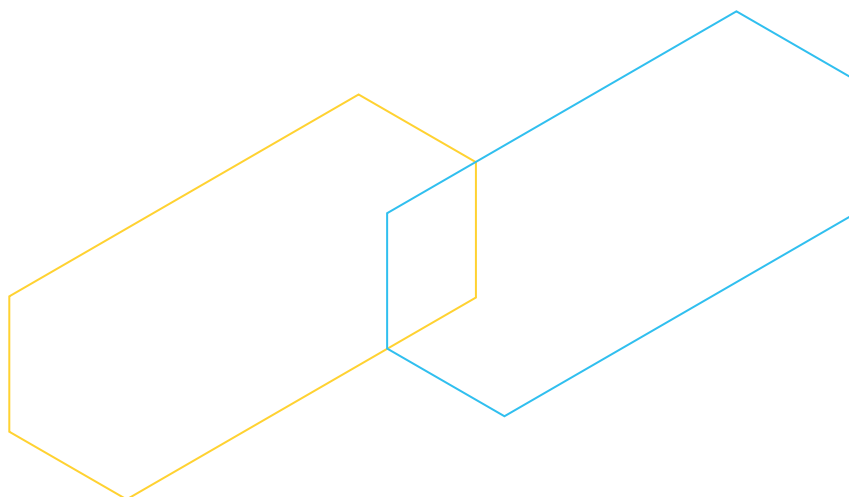


图9. (A) 生物电子材料相关的期刊和专利出版物数量。(B) 生物电子材料应用领域出版物数量逐年发展趋势。(C) 出版物数量最多的生物电子材料。该图报道了2003年至2022年间出版物总数最多的前五个国家。



十、可持续生物材料

全球大约有9-13%的固体垃圾都是高分子量化石塑料。²⁴⁹其中,包装行业是全球塑料垃圾的最大来源。²⁵⁰塑料是一种有毒且不可生物降解的污染物,可长期存在于水和土壤中,对环境构成巨大威胁,造成众所周知的“白色污染”。此外,塑料垃圾会释放出原本用于强化塑料性能的化学物质,进而加剧对生物体健康的危害。在医疗领域,一次性口罩、手套、防护服、容器、包装材料等产品以及细胞培养皿、移液器吸头和离心管等实验室用品,也会造成巨大的环境污染。COVID-19大流行更是导致口罩、手套和防护服等一次性个人防护装备(PPE)的消耗剧增。这场大流行带来经验教训之一,就是为个人防护装备、医疗用品、实验室耗材开发可持续材料的需求变得非常紧迫。

能够替代传统塑料的理想材料应具有以下特征:

(1) 可持续的来源;(2) 在环境中的生物可降解性;(3) 规模化生产和使用在经济上的可行性;(4) 保留塑料的基本特性,如耐用性和轻量化。过去的几十年中,研究人员一直在探索对环境危害较小、在资源方面可持续的新型材料来替代塑料。这些材料通常可以根据其来源(生物基或化石燃料)和可降解性(可生物降解或不可生物降解)加以分类(图10A)。近年来,出现了“生物塑料”这一新术语,用于描述那些或是通过生物过程产生、或是从可再生资源中提取、或是同时通过这两种方法获取的材料。某些从化石燃料中提取的可生物降解聚合物也被称为“生物塑料”。²⁵¹
²⁵²关于“生物塑料”的期刊出版物显著增加(图10B)。

近年来,许多具有类塑料功能的生物基和可生物降解聚合物已被广泛研究。图10C描述了这些常见聚合物的出版物总数。聚乳酸(PLA)、纤维素、淀粉和壳聚糖是过去二十年间研究最多的材料。然而,当考虑每种聚合物的出版物相对增速时,聚己二酸/对苯二甲酸丁二醇酯(PBAT)和木质素近五年中表现出比其他聚合物更快的文献增速(图10D)。

鉴于人们对空气污染和COVID-19等流行疾病的关注日益增加,个人防护装备的使用变得越来越普遍。为了能在不进一步增加环境负担的情况下满足这些需求,人们正在认真审视各类可生物降解塑料的潜在应用价值。²⁵³因此,作为生产可降解的一次性口罩的潜在原材料,PLA、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、藻酸盐、壳聚糖、麸质和醋酸纤维素等生物降解材料,获得了新的关注。此外,由聚羟基链烷酸酯(PHA)和生物纤维素等生物基材料制成的口罩,还可通过皮肤有效地释放活性物质。²⁵⁴⁻²⁵⁵

最后,塑料替代品的经济可行性是不可回避的重要因素。新材料不仅要环保,而且在厂房设备建造、规模化生产和使用方面也应具备经济可行性。通过在可持续性和可负担性之间取得恰当的平衡,我们才能进行大规模地推广,进而对减少全球塑料废弃物产生重大影响。

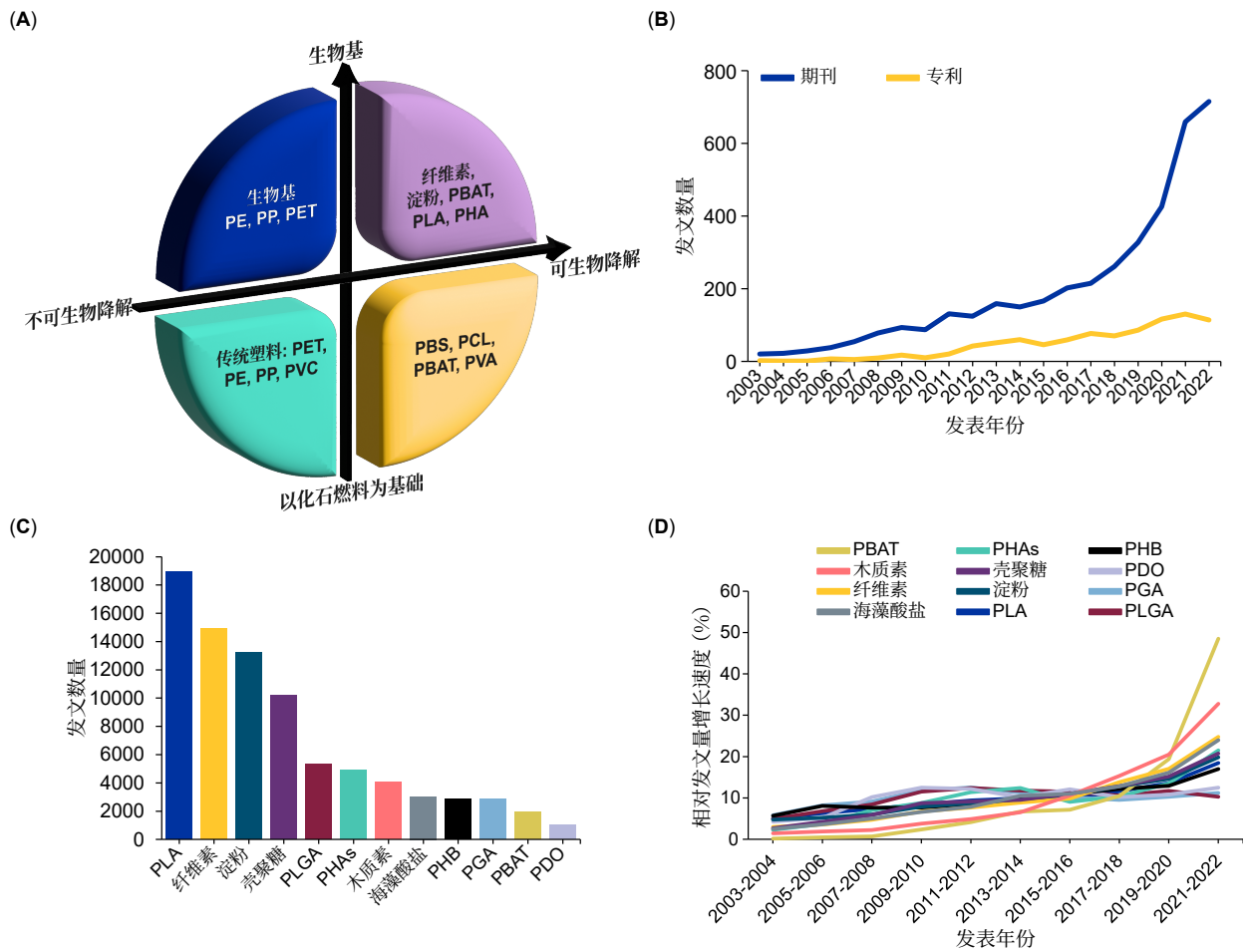


图10. (A) 根据天然和合成聚合物的来源(生物和化石基)和生物降解性(可生物降解和不可生物降解)对天然和合成聚合物进行分类。缩写: PE-聚乙烯、PP-聚丙烯、PET-聚对苯二甲酸乙二醇酯、PBAT-聚(己二酸丁二酸-对苯二甲酸二甲酸丁酯)、PLA-聚乳酸、PHA-聚羟基链烷酸酯、PVC-聚氯乙烯、PBS-聚丁二酸丁二醇酯、PCL-聚己内酯、PBAT-聚(己二酸丁二酸-对苯二甲酸二甲酸丁酯)、PVA-聚乙烯醇。**(B)** 提及“生物塑料”一词的期刊出版物和专利出版物总量逐年变化的趋势(2003-2022年)。**(C)** 2003年至2022年常见的生物基和可生物降解聚合物的出版物总量。缩写: PLA-聚乳酸、PLGA-聚乳酸-羟基乙酸共聚物、PHAs-聚羟基烷酸酯、PHB-聚羟基丁酸酯、PGA-聚乙醇酸、PBAT-聚(己二酸丁二酸-对苯二甲酸二甲酸丁酯)、PDO-聚对二氧环己酮。**(D)** 常见的生物基和可生物降解聚合物的出版物增速(2003-2022)。

展望

生物材料蕴含着推动科学与技术进步的巨大潜力。生物材料已在医疗植入物、组织愈合和再生等广泛应用场景中证明了其价值所在。此外，生物材料的使用还逐渐拓展到了分子探针、生物传感器、先进药物递送系统等领域，表明生物材料所具备的跨学科特性，兼具生物学、化学、工程学和医学方面的专业知识。

商业公司已认识到生物材料的重要意义，并致力于积极推进生物材料的开发和应用，从而生产出创新型的生物医药产品。通过对构-效关系的审慎探索，生物创新能够满足各行各业不断发展的各类需求，推动生物材料领域的显著进步。生物传感器、药物递送系统、再生组织工程、免疫工程、医疗器械和植入物以及生物可降解材料等多个领域，都在为这一变革历程做出贡献。展望未来，随着自动化、算力和人工智能 (AI) 等前沿创新技术的不断发展，生物材料领域也有望能百尺竿头更进一步。这些进步或许能重塑生物材料领域的格局，并推动相关领域前所未有的增长。



参考文献

- (1) Joon B. Park, R. S. L. *Biomaterials An Introduction*; Springer, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-37880-0>.
- (2) Ratner, B. D.; Bryant, S. J. Biomaterials: Where We Have Been and Where We Are Going. *Annual Review of Biomedical Engineering* **2004**, *6* (1), 41-75. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027.
- (3) Tenchov, R.; Bird, R.; Curtze, A. E.; Zhou, Q. Lipid Nanoparticles-From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano* **2021**, *15* (11), 16982-17015. DOI: 10.1021/acsnano.1c04996.
- (4) Kowalski, P. S.; Bhattacharya, C.; Afewerki, S.; Langer, R. Smart Biomaterials: Recent Advances and Future Directions. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2018**, *4* (11), 3809-3817. DOI: 10.1021/acsbomaterials.8b00889.
- (5) Yang, X.; Cao, Z.; Lu, H.; Wang, H. In Situ Construction of Functional Assemblies in Living Cells for Cancer Therapy. *Advanced Healthcare Materials* **2021**, *10* (14), 2100381. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202100381>.
- (6) Bustamante-Torres, M.; Romero-Fierro, D.; Arcenales-Vera, B.; Palomino, K.; Magaña, H.; Bucio, E. Hydrogels Classification According to the Physical or Chemical Interactions and as Stimuli-Sensitive Materials. *Gels* **2021**, *7* (4), 182.
- (7) Bashir, S.; Hina, M.; Iqbal, J.; Rajpar, A. H.; Mujtaba, M. A.; Alghamdi, N. A.; Wageh, S.; Ramesh, K.; Ramesh, S. Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications. *Polymers* **2020**, *12* (11), 2702.
- (8) Fatimi, A.; Okoro, O. V.; Podstawczyk, D.; Siminska-Stanny, J.; Shavandi, A. Natural Hydrogel-Based Bio-Inks for 3D Bioprinting in Tissue Engineering: A Review. *Gels* **2022**, *8* (3), 179.
- (9) Wang, S.; Yu, L.; Wang, S.; Zhang, L.; Chen, L.; Xu, X.; Song, Z.; Liu, H.; Chen, C. Strong, tough, ionic conductive, and freezing-tolerant all-natural hydrogel enabled by cellulose-bentonite coordination interactions. *Nature Communications* **2022**, *13* (1), 3408. DOI: 10.1038/s41467-022-30224-8.
- (10) Dang, R.; Chen, L.; Sefat, F.; Li, X.; Liu, S.; Yuan, X.; Ning, X.; Zhang, Y. S.; Ji, P.; Zhang, X. A Natural Hydrogel with Prohealing Properties Enhances Tendon Regeneration. *Small* **2022**, *18* (36), 2105255. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202105255>.
- (11) Adelnia, H.; Ensandoost, R.; Shebbrin Moonshi, S.; Gavvani, J. N.; Vasafi, E. I.; Ta, H. T. Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future. *European Polymer Journal* **2022**, *164*, 110974. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110974>.
- (12) Wang, M.; Bai, J.; Shao, K.; Tang, W.; Zhao, X.; Lin, D.; Huang, S.; Chen, C.; Ding, Z.; Ye, J. Poly(vinyl alcohol) Hydrogels: The Old and New Functional Materials. *International Journal of Polymer Science* **2021**, *2021*, 2225426. DOI: 10.1155/2021/2225426.
- (13) Pourmadadi, M.; Darvishan, S.; Abdouss, M.; Yazdian, F.; Rahdar, A.; Díez-Pascual, A. M. pH-responsive polyacrylic acid (PAA)-carboxymethyl cellulose (CMC) hydrogel incorporating halloysite nanotubes (HNT) for controlled curcumin delivery. *Industrial Crops and Products* **2023**, *197*, 116654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116654>.
- (14) Demeter, M.; Călina, I.; Scărișoreanu, A.; Micutz, M. E-Beam Cross-Linking of Complex Hydrogels Formulation: The Influence of Poly(Ethylene Oxide) Concentration on the Hydrogel Properties. *Gels* **2022**, *8* (1), 27.
- (15) Guo, J.; Sun, H.; Lei, W.; Tang, Y.; Hong, S.; Yang, H.; Tay, F. R.; Huang, C. MMP-8-Responsive Polyethylene Glycol Hydrogel for Intraoral Drug Delivery. *Journal of Dental Research* **2019**, *98* (5), 564-571. DOI: 10.1177/0022034519831931.
- (16) Wu, Y.; Hu, F.; Yang, X.; Zhang, S.; Jia, C.; Liu, X.; Zhang, X. Titanium surface polyethylene glycol hydrogel

and gentamicin-loaded cross-linked starch microspheres release system for anti-infective drugs. *Journal of Drug Targeting* **2023**, *31* (2), 217-224. DOI: 10.1080/1061186X.2022.2134395.

- (17) Jafari, A.; Hassanajili, S.; Azarpira, N.; Bagher Karimi, M.; Geramizadeh, B. Development of thermal-crosslinkable chitosan/maleic terminated polyethylene glycol hydrogels for full thickness wound healing: In vitro and in vivo evaluation. *European Polymer Journal* **2019**, *118*, 113-127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.05.046>.
- (18) Xia, S.; Zhang, Q.; Song, S.; Duan, L.; Gao, G. Bioinspired Dynamic Cross-Linking Hydrogel Sensors with Skin-like Strain and Pressure Sensing Behaviors. *Chemistry of Materials* **2019**, *31* (22), 9522-9531. DOI: 10.1021/acs.chemmater.9b03919.
- (19) Freedman, B. R.; Kuttler, A.; Beckmann, N.; Nam, S.; Kent, D.; Schuleit, M.; Ramazani, F.; Accart, N.; Rock, A.; Li, J.; et al. Enhanced tendon healing by a tough hydrogel with an adhesive side and high drug-loading capacity. *Nature Biomedical Engineering* **2022**, *6* (10), 1167-1179. DOI: 10.1038/s41551-021-00810-0.
- (20) Li, J.; Jia, X.; Yin, L. Hydrogel: Diversity of Structures and Applications in Food Science. *Food Reviews International* **2021**, *37* (3), 313-372. DOI: 10.1080/87559129.2020.1858313.
- (21) Bertsch, P.; Diba, M.; Mooney, D. J.; Leeuwenburgh, S. C. G. Self-Healing Injectable Hydrogels for Tissue Regeneration. *Chemical Reviews* **2023**, *123* (2), 834-873. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00179.
- (22) Maji, S.; Lee, H. Engineering Hydrogels for the Development of Three-Dimensional In Vitro Models. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, *23* (5), 2662.
- (23) Cao, D.; Ding, J. Recent advances in regenerative biomaterials. *Regenerative Biomaterials* **2022**, *9*. DOI: 10.1093/rb/rbac098 (accessed 7/5/2023).
- (24) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (accessed 2023 7th July).
- (25) Davies, J.; Davies, D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **2010**, *74* (3), 417-433. DOI: doi:10.1128/mmb.00016-10.
- (26) Antibiotic resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (accessed 2023 7th July).
- (27) Ayukekbong, J. A.; Ntemgwa, M.; Atabe, A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* **2017**, *6* (1), 47. DOI: 10.1186/s13756-017-0208-x.
- (28) Chokshi, A.; Sifri, Z.; Cennimo, D.; Horng, H. Global Contributors to Antibiotic Resistance. *Journal of Global Infectious Diseases* **2019**, *11* (1), 36-42. DOI: 10.4103/jgid.jgid_110_18.
- (29) who. *Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections*. <https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections> (accessed 2023 7th July).
- (30) Plackett, B. *Why big pharma has abandoned antibiotics*. Nature, 2020. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02884-3> (accessed 2023).
- (31) Årdal, C.; Balasegaram, M.; Laxminarayan, R.; McAdams, D.; Outterson, K.; Rex, J. H.; Sumpradit, N. Antibiotic development — economic, regulatory and societal challenges. *Nature Reviews Microbiology* **2020**, *18* (5), 267-274. DOI: 10.1038/s41579-019-0293-3.
- (32) Andrei, G. Vaccines and Antivirals: Grand Challenges and Great Opportunities. *Frontiers in Virology* **2021**, *1*, Specialty Grand Challenge. DOI: 10.3389/fviro.2021.666548.
- (33) Adamson, C. S.; Chibale, K.; Goss, R. J. M.; Jaspars, M.; Newman, D. J.; Dorrington, R. A. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (6), 3647-3655, 10.1039/D0CS01118E. DOI: 10.1039/D0CS01118E.
- (34) McCarty, T. P.; Pappas, P. G. Antifungal Pipeline. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2021**, *11*,



Review. DOI: 10.3389/fcimb.2021.732223.

- (35) de Oliveira, H. C.; Bezerra, B. T.; Rodrigues, M. L. Antifungal Development and the Urgency of Minimizing the Impact of Fungal Diseases on Public Health. *ACS Bio & Med Chem Au* **2023**, *3* (2), 137-146. DOI: 10.1021/acsbiochem.2c00055.
- (36) Bouz, G.; Doležal, M. Advances in Antifungal Drug Development: An Up-To-Date Mini Review. *Pharmaceuticals* **2021**, *14* (12), 1312.
- (37) Nnadi, N. E.; Carter, D. A. Climate change and the emergence of fungal pathogens. *PLOS Pathogens* **2021**, *17* (4), e1009503. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009503.
- (38) Gu, X.; Xu, Z.; Gu, L.; Xu, H.; Han, F.; Chen, B.; Pan, X. Preparation and antibacterial properties of gold nanoparticles: a review. *Environmental Chemistry Letters* **2021**, *19* (1), 167-187. DOI: 10.1007/s10311-020-01071-0.
- (39) Cruz-Luna, A. R.; Cruz-Martínez, H.; Vásquez-López, A.; Medina, D. I. Metal Nanoparticles as Novel Antifungal Agents for Sustainable Agriculture: Current Advances and Future Directions. *Journal of Fungi* **2021**, *7* (12), 1033.
- (40) Li, S.; Guo, X.; Gao, R.; Sun, M.; Xu, L.; Xu, C.; Kuang, H. Recent Progress on Biomaterials Fighting against Viruses. *Advanced Materials* **2021**, *33* (14), 2005424. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202005424>.
- (41) Gurunathan, S.; Qasim, M.; Choi, Y.; Do, J. T.; Park, C.; Hong, K.; Kim, J.-H.; Song, H. Antiviral Potential of Nanoparticles—Can Nanoparticles Fight Against Coronaviruses? *Nanomaterials* **2020**, *10* (9), 1645.
- (42) Sun, Y.; Chen, D.; Pan, Y.; Qu, W.; Hao, H.; Wang, X.; Liu, Z.; Xie, S. Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. *Drug Delivery* **2019**, *26* (1), 1206-1221. DOI: 10.1080/10717544.2019.1692968.
- (43) Sánchez-López, E.; Gomes, D.; Esteruelas, G.; Bonilla, L.; Lopez-Machado, A. L.; Galindo, R.; Cano, A.; Espina, M.; Ettcheto, M.; Camins, A.; et al. Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials* **2020**, *10* (2), 292.
- (44) Spirescu, V. A.; Chircov, C.; Grumezescu, A. M.; Andronescu, E. Polymeric Nanoparticles for Antimicrobial Therapies: An up-to-date Overview. *Polymers* **2021**, *13* (5), 724.
- (45) Huan, Y.; Kong, Q.; Mou, H.; Yi, H. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Microbiology* **2020**, *11*, Review. DOI: 10.3389/fmicb.2020.582779.
- (46) Chen, C. H.; Lu, T. K. Development and Challenges of Antimicrobial Peptides for Therapeutic Applications. *Antibiotics* **2020**, *9* (1), 24.
- (47) Cui, H.; Liu, M.; Yu, W.; Cao, Y.; Zhou, H.; Yin, J.; Liu, H.; Que, S.; Wang, J.; Huang, C.; et al. Copper Peroxide-Loaded Gelatin Sponges for Wound Dressings with Antimicrobial and Accelerating Healing Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (23), 26800-26807. DOI: 10.1021/acsaami.1c07409.
- (48) Liao, W.; Yang, D.; Xu, Z.; Zhao, L.; Mu, C.; Li, D.; Ge, L. Antibacterial Collagen-Based Nanocomposite Dressings for Promoting Infected Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials* **2023**, *12* (15), 2203054. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202203054>.
- (49) McGrath, M.; Zimkowska, K.; Genoud, K. J.; Maughan, J.; Gutierrez Gonzalez, J.; Browne, S.; O' Brien, F. J. A Biomimetic, Bilayered Antimicrobial Collagen-Based Scaffold for Enhanced Healing of Complex Wound Conditions. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2023**, *15* (14), 17444-17458. DOI: 10.1021/acsaami.2c18837.
- (50) Saha, R.; Tayalia, P. Clove Oil-Incorporated Antibacterial Gelatin–Chitosan Cryogels for Tissue Engineering: An In Vitro Study. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2022**, *8* (8), 3557-3567. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00546.
- (51) Guo, Y.; Song, G.; Sun, M.; Wang, J.; Wang, Y. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2020**, *10*, Review. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107.

- (52) Turner, N. A.; Sharma-Kuinkel, B. K.; Maskarinec, S. A.; Eichenberger, E. M.; Shah, P. P.; Carugati, M.; Holland, T. L.; Fowler, V. G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology* **2019**, *17* (4), 203-218. DOI: 10.1038/s41579-018-0147-4.
- (53) Cheung, G. Y. C.; Bae, J. S.; Otto, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence* **2021**, *12* (1), 547-569. DOI: 10.1080/21505594.2021.1878688.
- (54) Sheu, C.-C.; Chang, Y.-T.; Lin, S.-Y.; Chen, Y.-H.; Hsueh, P.-R. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Frontiers in Microbiology* **2019**, *10*, Review. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00080.
- (55) Pachori, P.; Gothwal, R.; Gandhi, P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes & Diseases* **2019**, *6* (2), 109-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.001>.
- (56) Reynolds, D.; Kollef, M. The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs* **2021**, *81* (18), 2117-2131. DOI: 10.1007/s40265-021-01635-6.
- (57) Choby, J. E.; Howard-Anderson, J.; Weiss, D. S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *Journal of Internal Medicine* **2020**, *287* (3), 283-300. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13007>.
- (58) Peirano, G.; Chen, L.; Kreiswirth, B. N.; Pitout, J. D. D. Emerging Antimicrobial-Resistant High-Risk *Klebsiella pneumoniae* Clones ST307 and ST147. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2020**, *64* (10), 10.1128/aac.01148-01120. DOI: doi:10.1128/aac.01148-20.
- (59) Marchello, C. S.; Carr, S. D.; Crump, J. A. A Systematic Review on Antimicrobial Resistance among *Salmonella Typhi* Worldwide. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **2020**, *103* (6), 2518-2527. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0258.
- (60) Hayes, K.; O' Halloran, F.; Cotter, L. A review of antibiotic resistance in Group B *Streptococcus*: the story so far. *Critical Reviews in Microbiology* **2020**, *46* (3), 253-269. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1758626.
- (61) Hall, T. J.; Villapún, V. M.; Addison, O.; Webber, M. A.; Lowther, M.; Louth, S. E. T.; Mountcastle, S. E.; Brunet, M. Y.; Cox, S. C. A call for action to the biomaterial community to tackle antimicrobial resistance. *Biomaterials Science* **2020**, *8* (18), 4951-4974, 10.1039/D0BM01160F. DOI: 10.1039/D0BM01160F.
- (62) Worsening Spread of *Candida auris* in the United States, 2019 to 2021. *Annals of Internal Medicine* **2023**, *176* (4), 489-495. DOI: 10.7326/m22-3469 %m 36940442.
- (63) Lestrade, P. P. A.; Meis, J. F.; Melchers, W. J. G.; Verweij, P. E. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clinical Microbiology and Infection* **2019**, *25* (7), 799-806. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.11.027 (accessed 2023/07/05).
- (64) Pérez-Cantero, A.; López-Fernández, L.; Guarro, J.; Capilla, J. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2020**, *55* (1), 105807. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.09.011>.
- (65) Hammond, E. E.; McDonald, C. S.; Vestbo, J.; Denning, D. W. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulmonary Medicine* **2020**, *20* (1), 241. DOI: 10.1186/s12890-020-01259-8.
- (66) Akpınar, I.; Unal, M.; Sar, T. Potential antifungal effects of silver nanoparticles (AgNPs) of different sizes against phytopathogenic *Fusarium oxysporum* f. sp. *radicis-lycopersici* (FORL) strains. *SN Applied Sciences* **2021**, *3* (4), 506. DOI: 10.1007/s42452-021-04524-5.
- (67) Allen, T. M. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nature Reviews Cancer* **2002**, *2* (10), 750-763. DOI: 10.1038/nrc903.
- (68) Fortner, A.; Schumacher, D. First COVID-19 Vaccines Receiving the US FDA and EMA Emergency Use Authorization. *Discoveries (Craiova)* **2021**, *9* (1), e122. DOI: 10.15190/d.2021.1 From NLM.
- (69) Li, Y.; Tenchov, R.; Smoot, J.; Liu, C.; Watkins, S.; Zhou, Q. A Comprehensive Review of the Global Efforts on COVID-19 Vaccine Development. *ACS Central Science* **2021**, *7* (4), 512-533. DOI: 10.1021/



acsentsci.1c00120.

- (70) Gregoriadis, G. Liposomes in Drug Delivery: How It All Happened. *Pharmaceutics* **2016**, *8* (2), 19.
- (71) Barenholz, Y. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *Journal of Controlled Release* **2012**, *160* (2), 117-134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>.
- (72) Pott, T.; Bouvrais, H.; Méléard, P. Giant unilamellar vesicle formation under physiologically relevant conditions. *Chemistry and Physics of Lipids* **2008**, *154* (2), 115-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2008.03.008>.
- (73) Laouini, A.; Jaafar-Maalej, C.; Limayem-Blouza, I.; Sfar, S.; Charcosset, C.; Fessi, H. Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art. *Journal of Colloid Science and Biotechnology* **2012**, *1* (2), 147-168. DOI: 10.1166/jcsb.2012.1020.
- (74) Nsairat, H.; Khater, D.; Sayed, U.; Odeh, F.; Al Bawab, A.; Alshaer, W. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon* **2022**, *8* (5). DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09394 (accessed 2023/07/06).
- (75) Large, D. E.; Abdelmessih, R. G.; Fink, E. A.; Auguste, D. T. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2021**, *176*, 113851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113851>.
- (76) https://phys.libretexts.org/Courses/University_of_California_Davis/UCD%3A_Biophysics_241_-_Membrane_Biology/05%3A_Experimental_Characterization_-_Spectroscopy_and_Microscopy/5.01%3A_Model_Membranes_vs._Biological_Membranes (accessed 2023 7th July).
- (77) Liu, Y.; Castro Bravo, K. M.; Liu, J. Targeted liposomal drug delivery: a nanoscience and biophysical perspective. *Nanoscale Horizons* **2021**, *6* (2), 78-94, 10.1039/D0NH00605J. DOI: 10.1039/D0NH00605J.
- (78) Davis, F. F. The origin of pegnology. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, *54* (4), 457-458. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00021-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00021-2).
- (79) Tenchov, R.; Sasso, J. M.; Zhou, Q. A. PEGylated Lipid Nanoparticle Formulations: Immunological Safety and Efficiency Perspective. *Bioconjugate Chemistry* **2023**, *34* (6), 941-960. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.3c00174.
- (80) D' souza, A. A.; Shegokar, R. Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2016**, *13* (9), 1257-1275. DOI: 10.1080/17425247.2016.1182485.
- (81) Kanamala, M.; Palmer, B. D.; Jamieson, S. M.; Wilson, W. R.; Wu, Z. Dual pH-sensitive liposomes with low pH-triggered sheddable PEG for enhanced tumor-targeted drug delivery. *Nanomedicine* **2019**, *14* (15), 1971-1989. DOI: 10.2217/nnm-2018-0510.
- (82) Das, S.; Chaudhury, A. Recent Advances in Lipid Nanoparticle Formulations with Solid Matrix for Oral Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech* **2011**, *12* (1), 62-76. DOI: 10.1208/s12249-010-9563-0.
- (83) Barauskas, J.; Johnsson, M.; Joabsson, F.; Tiberg, F. Cubic Phase Nanoparticles (Cubosome): Principles for Controlling Size, Structure, and Stability. *Langmuir* **2005**, *21* (6), 2569-2577. DOI: 10.1021/la047590p.
- (84) Spicer, P. T. Progress in liquid crystalline dispersions: Cubosomes. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2005**, *10* (5), 274-279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2005.09.004>.
- (85) Chang, C.; Meikle, T. G.; Drummond, C. J.; Yang, Y.; Conn, C. E. Comparison of cubosomes and liposomes for the encapsulation and delivery of curcumin. *Soft Matter* **2021**, *17* (12), 3306-3313, 10.1039/D0SM01655A. DOI: 10.1039/D0SM01655A.
- (86) Boge, L.; Hallstenson, K.; Ringstad, L.; Johansson, J.; Andersson, T.; Davoudi, M.; Larsson, P. T.; Mahlapuu, M.; Håkansson, J.; Andersson, M. Cubosomes for topical delivery of the antimicrobial peptide LL-37. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2019**, *134*, 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.009>.
- (87) Karami, Z.; Hamidi, M. Cubosomes: remarkable drug delivery potential. *Drug Discovery Today* **2016**, *21*

(5), 789-801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.004>.

- (88) Pegtel, D. M.; Gould, S. J. Exosomes. *Annual Review of Biochemistry* **2019**, *88* (1), 487-514. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111902.
- (89) Tenchov, R.; Sasso, J. M.; Wang, X.; Liaw, W.-S.; Chen, C.-A.; Zhou, Q. A. Exosomes—Nature's Lipid Nanoparticles, a Rising Star in Drug Delivery and Diagnostics. *ACS Nano* **2022**, *16* (11), 17802-17846. DOI: 10.1021/acsnano.2c08774.
- (90) Chen, H.; Wang, L.; Zeng, X.; Schwarz, H.; Nanda, H. S.; Peng, X.; Zhou, Y. Exosomes, a New Star for Targeted Delivery. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* **2021**, *9*, Review. DOI: 10.3389/fcell.2021.751079.
- (91) Gurung, S.; Perocheau, D.; Touramanidou, L.; Baruteau, J. The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. *Cell Communication and Signaling* **2021**, *19* (1), 47. DOI: 10.1186/s12964-021-00730-1.
- (92) Valadi, H.; Ekström, K.; Bossios, A.; Sjöstrand, M.; Lee, J. J.; Lötvall, J. O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology* **2007**, *9* (6), 654-659. DOI: 10.1038/ncb1596.
- (93) Pegtel, D. M.; Cosmopoulos, K.; Thorley-Lawson, D. A.; van Eijndhoven, M. A. J.; Hopmans, E. S.; Lindenberg, J. L.; de Gruijl, T. D.; Würdinger, T.; Middeldorp, J. M. Functional delivery of viral miRNAs via exosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2010**, *107* (14), 6328-6333. DOI: doi:10.1073/pnas.0914843107.
- (94) Alvarez-Llamas, G.; de la Cuesta, F.; Barderas, M. E. G.; Darde, V.; Padial, L. R.; Vivanco, F. Recent advances in atherosclerosis-based proteomics: new biomarkers and a future perspective. *Expert Review of Proteomics* **2008**, *5* (5), 679-691. DOI: 10.1586/14789450.5.5.679.
- (95) Colombo, M.; Raposo, G.; Théry, C. Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **2014**, *30* (1), 255-289. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
- (96) Xiao, D.; Barry, S.; Kmetz, D.; Egger, M.; Pan, J.; Rai, S. N.; Qu, J.; McMasters, K. M.; Hao, H. Melanoma cell-derived exosomes promote epithelial-mesenchymal transition in primary melanocytes through paracrine/autocrine signaling in the tumor microenvironment. *Cancer Letters* **2016**, *376* (2), 318-327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.050>.
- (97) Kalluri, R.; LeBleu, V. S. The biology and function and biomedical applications of exosomes. *Science* **2020**, *367* (6478), eaau6977. DOI: doi:10.1126/science.aau6977.
- (98) Kumar, D. N.; Chaudhuri, A.; Aqil, F.; Dehari, D.; Munagala, R.; Singh, S.; Gupta, R. C.; Agrawal, A. K. Exosomes as Emerging Drug Delivery and Diagnostic Modality for Breast Cancer: Recent Advances in Isolation and Application. *Cancers* **2022**, *14* (6), 1435.
- (99) Yáñez-Mó, M.; Siljander, P. R. M.; Andreu, Z.; Bedina Zavec, A.; Borràs, F. E.; Buzas, E. I.; Buzas, K.; Casal, E.; Cappello, F.; Carvalho, J.; et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *Journal of Extracellular Vesicles* **2015**, *4* (1), 27066. DOI: 10.3402/jev.v4.27066.
- (100) Saint-Pol, J.; Gosselet, F.; Duban-Deweer, S.; Pottiez, G.; Karamanos, Y. Targeting and Crossing the Blood-Brain Barrier with Extracellular Vesicles. *Cells* **2020**, *9* (4), 851.
- (101) van Niel, G.; D' Angelo, G.; Raposo, G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2018**, *19* (4), 213-228. DOI: 10.1038/nrm.2017.125.
- (102) Delenclos, M.; Trendafilova, T.; Mahesh, D.; Baine, A. M.; Moussaud, S.; Yan, I. K.; Patel, T.; McLean, P. J. Investigation of Endocytic Pathways for the Internalization of Exosome-Associated Oligomeric Alpha-Synuclein. *Frontiers in Neuroscience* **2017**, *11*, Original Research. DOI: 10.3389/fnins.2017.00172.
- (103) van Niel, G.; Porto-Carreiro, I.; Simoes, S.; Raposo, G. Exosomes: A Common Pathway for a Specialized Function. *The Journal of Biochemistry* **2006**, *140* (1), 13-21. DOI: 10.1093/jb/mvj128 (accessed



7/5/2023).

- (104) Hemler, M. E. Tetraspanin Proteins Mediate Cellular Penetration, Invasion, and Fusion Events and Define a Novel Type of Membrane Microdomain. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **2003**, *19* (1), 397-422. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.19.111301.153609.
- (105) Li, L.; Ngo, H. T. T.; Hwang, E.; Wei, X.; Liu, Y.; Liu, J.; Yi, T.-H. Conditioned Medium from Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Culture Prevents UVB-Induced Skin Aging in Human Keratinocytes and Dermal Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21* (1), 49.
- (106) Xi, X.-M.; Cheng, M.; Xia, S.-J.; Lu, R. Drug loading techniques for exosome-based drug delivery systems. *Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences* **2021**, *76* (2-3), 61-67. DOI: 10.1691/ph.2021.0128.
- (107) Fitts, C. A.; Ji, N.; Li, Y.; Tan, C. Exploiting Exosomes in Cancer Liquid Biopsies and Drug Delivery. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8* (6), 1801268. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201801268>.
- (108) Bobrie, A.; Colombo, M.; Raposo, G.; Théry, C. Exosome Secretion: Molecular Mechanisms and Roles in Immune Responses. *Traffic* **2011**, *12* (12), 1659-1668. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2011.01225.x>.
- (109) Théry, C.; Amigorena, S.; Raposo, G.; Clayton, A. Isolation and Characterization of Exosomes from Cell Culture Supernatants and Biological Fluids. *Current Protocols in Cell Biology* **2006**, *30* (1), 3.22.21-23.22.29. DOI: <https://doi.org/10.1002/0471143030.cb0322s30>.
- (110) Willms, E.; Cabañas, C.; Mäger, I.; Wood, M. J. A.; Vader, P. Extracellular Vesicle Heterogeneity: Subpopulations, Isolation Techniques, and Diverse Functions in Cancer Progression. *Frontiers in Immunology* **2018**, *9*, Review. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00738.
- (111) Ronquist, G.; Brody, I. The prostasome: its secretion and function in man. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes* **1985**, *822* (2), 203-218. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(85\)90008-5](https://doi.org/10.1016/0304-4157(85)90008-5).
- (112) Caby, M.-P.; Lankar, D.; Vincendeau-Scherrer, C.; Raposo, G.; Bonnerot, C. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *International Immunology* **2005**, *17* (7), 879-887. DOI: 10.1093/intimm/dxh267 (accessed 7/5/2023).
- (113) Pisitkun, T.; Shen, R.-F.; Knepper, M. A. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2004**, *101* (36), 13368-13373. DOI: doi:10.1073/pnas.0403453101.
- (114) Ogawa, Y.; Miura, Y.; Harazono, A.; Kanai-Azuma, M.; Akimoto, Y.; Kawakami, H.; Yamaguchi, T.; Toda, T.; Endo, T.; Tsubuki, M.; et al. Proteomic Analysis of Two Types of Exosomes in Human Whole Saliva. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2011**, *34* (1), 13-23. DOI: 10.1248/bpb.34.13.
- (115) Vella, L.; Sharples, R.; Lawson, V.; Masters, C.; Cappai, R.; Hill, A. Packaging of prions into exosomes is associated with a novel pathway of PrP processing. *The Journal of Pathology* **2007**, *211* (5), 582-590. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2145>.
- (116) Purushothaman, A. Exosomes from Cell Culture-Conditioned Medium: Isolation by Ultracentrifugation and Characterization. In *The Extracellular Matrix: Methods and Protocols*, Vigetti, D., Theocharis, A. D. Eds.; Springer New York, 2019; pp 233-244.
- (117) Wang, Z.; Wu, H.-j.; Fine, D.; Schmulen, J.; Hu, Y.; Godin, B.; Zhang, J. X. J.; Liu, X. Ciliated micropillars for the microfluidic-based isolation of nanoscale lipid vesicles. *Lab on a Chip* **2013**, *13* (15), 2879-2882, 10.1039/C3LC41343H. DOI: 10.1039/C3LC41343H.
- (118) Ayala-Mar, S.; Donoso-Quezada, J.; Gallo-Villanueva, R. C.; Perez-Gonzalez, V. H.; González-Valdez, J. Recent advances and challenges in the recovery and purification of cellular exosomes. *ELECTROPHORESIS* **2019**, *40* (23-24), 3036-3049. DOI: <https://doi.org/10.1002/elps.201800526>.
- (119) Matsuzaka, Y.; Yashiro, R. Advances in Purification, Modification, and Application of Extracellular

Vesicles for Novel Clinical Treatments. *Membranes* **2022**, *12* (12), 1244.

- (120) Hospodiuk, M.; Dey, M.; Sosnoski, D.; Ozbolat, I. T. The bioink: A comprehensive review on bioprintable materials. *Biotechnology Advances* **2017**, *35* (2), 217-239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.006>.
- (121) Schneible, J. D.; Daniele, M. A.; Menegatti, S. Natural and Synthetic Biopolymers in Drug Delivery and Tissue Engineering. In *Biopolymers for Biomedical and Biotechnological Applications*, **2021**; pp 265-356.
- (122) Sood, A.; Gupta, A.; Agrawal, G. Recent advances in polysaccharides based biomaterials for drug delivery and tissue engineering applications. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* **2021**, *2*, 100067. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2021.100067>.
- (123) Mullard, A. 2020 FDA drug approvals. *Nature Reviews Drug Discovery* **2021**, *20*, 85+, List. (accessed 2023/7/5/). From Gale Academic OneFile.
- (124) Youhanna, S.; Kemas, A. M.; Preiss, L.; Zhou, Y.; Shen, J. X.; Cakal, S. D.; Paqualini, F. S.; Goparaju, S. K.; Shafagh, R. Z.; Lind, J. U.; et al. Organotypic and Microphysiological Human Tissue Models for Drug Discovery and Development—Current State-of-the-Art and Future Perspectives. *Pharmacological Reviews* **2022**, *74* (1), 141-206. DOI: [10.1124/pharmrev.120.000238](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000238).
- (125) Atala, A. Introduction: 3D Printing for Biomaterials. *Chemical Reviews* **2020**, *120* (19), 10545-10546. DOI: [10.1021/acs.chemrev.0c00139](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00139).
- (126) Vidal, S. E. L.; Tamamoto, K. A.; Nguyen, H.; Abbott, R. D.; Cairns, D. M.; Kaplan, D. L. 3D biomaterial matrix to support long term, full thickness, immuno-competent human skin equivalents with nervous system components. *Biomaterials* **2019**, *198*, 194-203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.044>.
- (127) Lozano, R.; Stevens, L.; Thompson, B. C.; Gilmore, K. J.; Gorkin, R.; Stewart, E. M.; in het Panhuis, M.; Romero-Ortega, M.; Wallace, G. G. 3D printing of layered brain-like structures using peptide modified gellan gum substrates. *Biomaterials* **2015**, *67*, 264-273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.07.022>.
- (128) Joung, D.; Truong, V.; Neitzke, C. C.; Guo, S.-Z.; Walsh, P. J.; Monat, J. R.; Meng, F.; Park, S. H.; Dutton, J. R.; Parr, A. M.; et al. 3D Printed Stem-Cell Derived Neural Progenitors Generate Spinal Cord Scaffolds. *Advanced Functional Materials* **2018**, *28* (39), 1801850. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201801850>.
- (129) Ho, C. M. B.; Mishra, A.; Lin, P. T. P.; Ng, S. H.; Yeong, W. Y.; Kim, Y.-J.; Yoon, Y.-J. 3D Printed Polycaprolactone Carbon Nanotube Composite Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *Macromolecular Bioscience* **2017**, *17* (4), 1600250. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.201600250>.
- (130) Mironov, A. V.; Grigoryev, A. M.; Krotova, L. I.; Skaletsky, N. N.; Popov, V. K.; Sevastianov, V. I. 3D printing of PLGA scaffolds for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2017**, *105* (1), 104-109. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35871>.
- (131) Zafeiris, K.; Brasinika, D.; Karatza, A.; Koumoulos, E.; Karoussis, I. K.; Kyriakidou, K.; Charitidis, C. A. Additive manufacturing of hydroxyapatite–chitosan–genipin composite scaffolds for bone tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C* **2021**, *119*, 111639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111639>.
- (132) Lee, A. K.-X.; Lin, Y.-H.; Tsai, C.-H.; Chang, W.-T.; Lin, T.-L.; Shie, M.-Y. Digital Light Processing Bioprinted Human Chondrocyte-Laden Poly (γ -Glutamic Acid)/Hyaluronic Acid Bio-Ink towards Cartilage Tissue Engineering. *Biomedicine* **2021**, *9* (7), 714.
- (133) Bhise, N. S.; Manoharan, V.; Massa, S.; Tamayol, A.; Ghaderi, M.; Miscuglio, M.; Lang, Q.; Shrike Zhang, Y.; Shin, S. R.; Calzone, G.; et al. A liver-on-a-chip platform with bioprinted hepatic spheroids. *Biofabrication* **2016**, *8* (1), 014101. DOI: [10.1088/1758-5090/8/1/014101](https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/1/014101).
- (134) Ravnica, D. J.; Leberfinger, A. N.; Koduru, S. V.; Hospodiuk, M.; Moncal, K. K.; Datta, P.; Dey, M.; Rizk, E.; Ozbolat, I. T. Transplantation of Bioprinted Tissues and Organs: Technical and Clinical Challenges



- and Future Perspectives. *Annals of Surgery* **2017**, *266* (1), 48-58. DOI: 10.1097/sla.0000000000002141.
- (135) Witowski, J.; Sitkowski, M.; Zuzak, T.; Coles-Black, J.; Chuen, J.; Major, P.; Pdziwiatr, M. From ideas to long-term studies: 3D printing clinical trials review. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* **2018**, *13* (9), 1473-1478. DOI: 10.1007/s11548-018-1793-8.
- (136) Bhattacharyya, A.; Ham, H.-w.; Sonh, J.; Gunbayar, M.; Jeffy, R.; Nagarajan, R.; Khatun, M. R.; Noh, I. 3D bioprinting of complex tissue scaffolds with in situ homogeneously mixed alginate-chitosan-kaolin bioink using advanced portable biopen. *Carbohydrate Polymers* **2023**, *317*, 121046. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121046>.
- (137) Mahmoudi, Z.; Sedighi, M.; Jafari, A.; Naghieh, S.; Stefanek, E.; Akbari, M.; Savoji, H. In situ 3D bioprinting: A promising technique in advanced biofabrication strategies. *Bioprinting* **2023**, *31*, e00260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2023.e00260>.
- (138) Chen, X.; Gianneschi, N.; Ginger, D.; Nam, J.-M.; Zhang, H. Programmable Materials. *Advanced Materials* **2021**, *33* (46), 2107344. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202107344>.
- (139) Fan, X.; Chung, J. Y.; Lim, Y. X.; Li, Z.; Loh, X. J. Review of Adaptive Programmable Materials and Their Bioapplications. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2016**, *8* (49), 33351-33370. DOI: 10.1021/acsami.6b09110.
- (140) Wang, K.; Amin, K.; An, Z.; Cai, Z.; Chen, H.; Chen, H.; Dong, Y.; Feng, X.; Fu, W.; Gu, J.; et al. Advanced functional polymer materials. *Materials Chemistry Frontiers* **2020**, *4* (7), 1803-1915, 10.1039/DOQM00025F. DOI: 10.1039/DOQM00025F.
- (141) Wang, K.; Si, H.; Wan, Q.; Wang, Z.; Qin, A.; Tang, B. Z. Luminescent two-way reversible shape memory polymers prepared by hydroxyl-yne click polymerization. *Journal of Materials Chemistry C* **2020**, *8* (45), 16121-16128, 10.1039/D0TC03888A. DOI: 10.1039/D0TC03888A.
- (142) *The emergence of "4D printing"*. https://www.ted.com/talks/skyilar_tibbits_the_emergence_of_4d_printing (accessed).
- (143) Kuang, X.; Roach, D. J.; Wu, J.; Hamel, C. M.; Ding, Z.; Wang, T.; Dunn, M. L.; Qi, H. J. Advances in 4D Printing: Materials and Applications. *Advanced Functional Materials* **2019**, *29* (2), 1805290. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201805290>.
- (144) Biswas, A.; Singh, A. P.; Rana, D.; Aswal, V. K.; Maiti, P. Biodegradable toughened nanohybrid shape memory polymer for smart biomedical applications. *Nanoscale* **2018**, *10* (21), 9917-9934, 10.1039/C8NR01438H. DOI: 10.1039/C8NR01438H.
- (145) Petrini, L.; Migliavacca, F. Biomedical Applications of Shape Memory Alloys. *Journal of Metallurgy* **2011**, *2011*, 501483. DOI: 10.1155/2011/501483.
- (146) Mantovani, D. Shape memory alloys: Properties and biomedical applications. *JOM* **2000**, *52* (10), 36-44. DOI: 10.1007/s11837-000-0082-4.
- (147) Dong, Y.; Ramey-Ward, A. N.; Salaita, K. Programmable Mechanically Active Hydrogel-Based Materials. *Advanced Materials* **2021**, *33* (46), 2006600. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202006600>.
- (148) Wang, C.; Xia, K.; Zhang, Y.; Kaplan, D. L. Silk-Based Advanced Materials for Soft Electronics. *Accounts of Chemical Research* **2019**, *52* (10), 2916-2927. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00333.
- (149) Cheng, C.; Qiu, Y.; Tang, S.; Lin, B.; Guo, M.; Gao, B.; He, B. Artificial Spider Silk Based Programmable Woven Textile for Efficient Wound Management. *Advanced Functional Materials* **2022**, *32* (6), 2107707. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202107707>.
- (150) Montero de Espinosa, L.; Meesorn, W.; Moatsou, D.; Weder, C. Bioinspired Polymer Systems with Stimuli-Responsive Mechanical Properties. *Chemical Reviews* **2017**, *117* (20), 12851-12892. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00168.
- (151) Troyano, J.; Carné-Sánchez, A.; Maspoch, D. Programmable Self-Assembling 3D Architectures Generated by Patterning of Swellable MOF-Based Composite Films. *Advanced Materials* **2019**, *31* (21),

1808235. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201808235>.

- (152) Shen, Y.; Pan, T.; Wang, L.; Ren, Z.; Zhang, W.; Huo, F. Programmable Logic in Metal–Organic Frameworks for Catalysis. *Advanced Materials* **2021**, *33* (46), 2007442. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.202007442>.
- (153) Wu, G.; Panahi-Sarmad, M.; Van Vlierberghe, S.; Xu, R.; Hou, X.; Cui, Z.; Xiao, X. Multi-stimuli responsive shape memory behavior of dual-switch TPU/CB/CNC hybrid nanocomposites as triggered by heat, water, ethanol, and pH. *Chemical Engineering Journal* **2022**, *450*, 138253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138253>.
- (154) Wang, L.; Razzaq, M. Y.; Rudolph, T.; Heuchel, M.; Nöchel, U.; Mansfeld, U.; Jiang, Y.; Gould, O. E. C.; Behl, M.; Kratz, K.; et al. Reprogrammable, magnetically controlled polymeric nanocomposite actuators. *Materials Horizons* **2018**, *5* (5), 861-867, 10.1039/C8MH00266E. DOI: 10.1039/C8MH00266E.
- (155) Razzaq, M. Y.; Behl, M.; Nöchel, U.; Lendlein, A. Magnetically controlled shape-memory effects of hybrid nanocomposites from oligo(ω -pentadecalactone) and covalently integrated magnetite nanoparticles. *Polymer* **2014**, *55* (23), 5953-5960. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2014.07.025>.
- (156) Liang, R.; Yu, H.; Wang, L.; Wang, N.; Amin, B. U. NIR Light-Triggered Shape Memory Polymers Based on Mussel-Inspired Iron–Catechol Complexes. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (32), 2102621. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202102621>.
- (157) Bellin, I.; Kelch, S.; Langer, R.; Lendlein, A. Polymeric triple-shape materials. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2006**, *103* (48), 18043-18047. DOI: doi:10.1073/pnas.0608586103.
- (158) Venkatraman, S. S.; Tan, L. P.; Joso, J. F. D.; Boey, Y. C. F.; Wang, X. Biodegradable stents with elastic memory. *Biomaterials* **2006**, *27*(8), 1573-1578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.09.002>.
- (159) Xue, L.; Dai, S.; Li, Z. Biodegradable shape-memory block co-polymers for fast self-expandable stents. *Biomaterials* **2010**, *31* (32), 8132-8140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.043>.
- (160) Zeng, B.; Li, Y.; Wang, L.; Zheng, Y.; Shen, J.; Guo, S. Body Temperature-Triggered Shape-Memory Effect via Toughening Sustainable Poly(propylene carbonate) with Thermoplastic Polyurethane: toward Potential Application of Biomedical Stents. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2020**, *8* (3), 1538-1547. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b06080.
- (161) Ionov, L. Biomimetic Hydrogel-Based Actuating Systems. *Advanced Functional Materials* **2013**, *23*(36), 4555-4570. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201203692>.
- (162) Qian, C.; Zhu, Y.; Dong, Y.; Fu, Y. Vapor-grown carbon nanofiber/poly(ethylene-co-vinyl acetate) composites with electrical-active two-way shape memory behavior. *Journal of Intelligent Material Systems and Structures* **2017**, *28* (19), 2749-2756. DOI: 10.1177/1045389x17698246.
- (163) Ren, L.; Li, B.; Liu, Q.; Ren, L.; Song, Z.; Zhou, X.; Gao, P. 4D Printing Dual Stimuli-Responsive Bilayer Structure Toward Multiple Shape-Shifting. *Frontiers in Materials* **2021**, *8*, Original Research. DOI: 10.3389/fmats.2021.655160.
- (164) Miserez, A.; Yu, J.; Mohammadi, P. Protein-Based Biological Materials: Molecular Design and Artificial Production. *Chemical Reviews* **2023**, *123*(5), 2049-2111. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00621.
- (165) Gupta, M. K.; Wagner, D. T.; Jewett, M. C. Engineered proteins as multifunctional materials. *MRS Bulletin* **2020**, *45* (12), 999-1004. DOI: 10.1557/mrs.2020.303.
- (166) Nikkhah, M.; Akbari, M.; Paul, A.; Memic, A.; Dolatshahi-Pirouz, A.; Khademhosseini, A. Gelatin-Based Biomaterials For Tissue Engineering And Stem Cell Bioengineering. In *Biomaterials from Nature for Advanced Devices and Therapies*, 2016; pp 37-62.
- (167) Xiang, L.; Cui, W. Biomedical application of photo-crosslinked gelatin hydrogels. *Journal of Leather Science and Engineering* **2021**, *3* (1), 3. DOI: 10.1186/s42825-020-00043-y.
- (168) Zhu, K.; Shin, S. R.; van Kempen, T.; Li, Y.-C.; Ponraj, V.; Nasajpour, A.; Mandla, S.; Hu, N.; Liu, X.; Leijten, J.; et al. Gold Nanocomposite Bioink for Printing 3D Cardiac Constructs. *Advanced Functional*



- Materials* **2017**, 27(12), 1605352. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.201605352>.
- (169) Shin, S. R.; Jung, S. M.; Zalabany, M.; Kim, K.; Zorlutuna, P.; Kim, S. b.; Nikkhah, M.; Khabiry, M.; Azize, M.; Kong, J.; et al. Carbon-Nanotube-Embedded Hydrogel Sheets for Engineering Cardiac Constructs and Bioactuators. *ACS Nano* **2013**, 7(3), 2369-2380. DOI: 10.1021/nn305559j.
- (170) Piao, Y.; You, H.; Xu, T.; Bei, H.-P.; Piwko, I. Z.; Kwan, Y. Y.; Zhao, X. Biomedical applications of gelatin methacryloyl hydrogels. *Engineered Regeneration* **2021**, 2, 47-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2021.03.002>.
- (171) Zubair, M.; Ullah, A. Recent advances in protein derived bionanocomposites for food packaging applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2020**, 60 (3), 406-434. DOI: 10.1080/10408398.2018.1534800.
- (172) Wang, Y.; Wang, Z.; Dong, Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2023**, 9(3), 1132-1150. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.2c00730.
- (173) Hu, X.; Cebe, P.; Weiss, A. S.; Omenetto, F.; Kaplan, D. L. Protein-based composite materials. *Materials Today* **2012**, 15(5), 208-215. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(12\)70091-3](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(12)70091-3).
- (174) Aigner, T. B.; DeSimone, E.; Scheibel, T. Biomedical Applications of Recombinant Silk-Based Materials. *Advanced Materials* **2018**, 30(19), 1704636. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201704636>.
- (175) Vepari, C.; Kaplan, D. L. Silk as a biomaterial. *Progress in Polymer Science* **2007**, 32 (8), 991-1007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.013>.
- (176) Sahoo, J. K.; Hasturk, O.; Falcucci, T.; Kaplan, D. L. Silk chemistry and biomedical material designs. *Nature Reviews Chemistry* **2023**, 7(5), 302-318. DOI: 10.1038/s41570-023-00486-x.
- (177) Janani, G.; Kumar, M.; Chouhan, D.; Moses, J. C.; Gangrade, A.; Bhattacharjee, S.; Mandal, B. B. Insight into Silk-Based Biomaterials: From Physicochemical Attributes to Recent Biomedical Applications. *ACS Applied Bio Materials* **2019**, 2(12), 5460-5491. DOI: 10.1021/acsabm.9b00576.
- (178) Altman, G. H.; Diaz, F.; Jakuba, C.; Calabro, T.; Horan, R. L.; Chen, J.; Lu, H.; Richmond, J.; Kaplan, D. L. Silk-based biomaterials. *Biomaterials* **2003**, 24 (3), 401-416. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00353-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00353-8).
- (179) Silva, N. H. C. S.; Vilela, C.; Marrucho, I. M.; Freire, C. S. R.; Pascoal Neto, C.; Silvestre, A. J. D. Protein-based materials: from sources to innovative sustainable materials for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2014**, 2(24), 3715-3740, 10.1039/C4TB00168K. DOI: 10.1039/C4TB00168K.
- (180) Lamboni, L.; Gauthier, M.; Yang, G.; Wang, Q. Silk sericin: A versatile material for tissue engineering and drug delivery. *Biotechnology Advances* **2015**, 33 (8), 1855-1867. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.10.014>.
- (181) Rouse, J. G.; Van Dyke, M. E. A Review of Keratin-Based Biomaterials for Biomedical Applications. *Materials* **2010**, 3(2), 999-1014.
- (182) Sierpinski, P.; Garrett, J.; Ma, J.; Apel, P.; Klorig, D.; Smith, T.; Koman, L. A.; Atala, A.; Van Dyke, M. The use of keratin biomaterials derived from human hair for the promotion of rapid regeneration of peripheral nerves. *Biomaterials* **2008**, 29(1), 118-128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.08.023>.
- (183) Kuten Pella, O.; Hornyák, I.; Horváthy, D.; Fodor, E.; Nehrer, S.; Lacza, Z. Albumin as a Biomaterial and Therapeutic Agent in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, 23(18), 10557.
- (184) Raja, S. T. K.; Thiruseelvi, T.; Mandal, A. B.; Gnanamani, A. pH and redox sensitive albumin hydrogel: A self-derived biomaterial. *Scientific Reports* **2015**, 5(1), 15977. DOI: 10.1038/srep15977.
- (185) El-Sherif, H.; El-Masry, M.; Taleb, M. F. A. pH-sensitive hydrogels based on bovine serum albumin for anticancer drug delivery. *Journal of Applied Polymer Science* **2010**, 115(4), 2050-2059. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.31301>.
- (186) Chilkoti, A.; Dreher, M. R.; Meyer, D. E.; Raucher, D. Targeted drug delivery by thermally responsive

polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, *54* (5), 613-630. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00041-8](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00041-8).

- (187) MacEwan, S. R.; Chilkoti, A. Elastin-like polypeptides: Biomedical applications of tunable biopolymers. *Peptide Science* **2010**, *94* (1), 60-77. DOI: <https://doi.org/10.1002/bip.21327>.
- (188) Ibáñez-Fonseca, A.; Flora, T.; Acosta, S.; Rodríguez-Cabello, J. C. Trends in the design and use of elastin-like recombinamers as biomaterials. *Matrix Biology* **2019**, *84*, 111-126. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.07.003>.
- (189) Lima, L. F.; Sousa, M. G. D. C.; Rodrigues, G. R.; de Oliveira, K. B. S.; Pereira, A. M.; da Costa, A.; Machado, R.; Franco, O. L.; Dias, S. C. Elastin-like Polypeptides in Development of Nanomaterials for Application in the Medical Field. *Frontiers in Nanotechnology* **2022**, *4*, Review. DOI: 10.3389/fnano.2022.874790.
- (190) Li, L.; Kiick, K. L. Resilin-Based Materials for Biomedical Applications. *ACS Macro Letters* **2013**, *2* (8), 635-640. DOI: 10.1021/mz4002194.
- (191) Hager, M. D.; Greil, P.; Leyens, C.; van der Zwaag, S.; Schubert, U. S. Self-Healing Materials. *Advanced Materials* **2010**, *22* (47), 5424-5430. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201003036>.
- (192) Saunders, L.; Ma, P. X. Self-Healing Supramolecular Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Macromolecular Bioscience* **2019**, *19* (1), 1800313. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.201800313>.
- (193) Li, S.; Pei, M.; Wan, T.; Yang, H.; Gu, S.; Tao, Y.; Liu, X.; Zhou, Y.; Xu, W.; Xiao, P. Self-healing hyaluronic acid hydrogels based on dynamic Schiff base linkages as biomaterials. *Carbohydrate Polymers* **2020**, *250*, 116922. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116922>.
- (194) Gantar, A.; Drnovšek, N.; Casuso, P.; Pérez-San Vicente, A.; Rodríguez, J.; Dupin, D.; Novak, S.; Loinaz, I. Injectable and self-healing dynamic hydrogel containing bioactive glass nanoparticles as a potential biomaterial for bone regeneration. *RSC Advances* **2016**, *6* (73), 69156-69166, 10.1039/C6RA17327F. DOI: 10.1039/C6RA17327F.
- (195) Khan, M.; Koivisto, J. T.; Hukka, T. I.; Hokka, M.; Kellomäki, M. Composite Hydrogels Using Bioinspired Approach with in Situ Fast Gelation and Self-Healing Ability as Future Injectable Biomaterial. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2018**, *10* (14), 11950-11960. DOI: 10.1021/acsami.8b01351.
- (196) Wang, S.; Urban, M. W. Self-healing polymers. *Nature Reviews Materials* **2020**, *5* (8), 562-583. DOI: 10.1038/s41578-020-0202-4.
- (197) Wang, C.; Liang, C.; Wang, R.; Yao, X.; Guo, P.; Yuan, W.; Liu, Y.; Song, Y.; Li, Z.; Xie, X. The fabrication of a highly efficient self-healing hydrogel from natural biopolymers loaded with exosomes for the synergistic promotion of severe wound healing. *Biomaterials Science* **2020**, *8* (1), 313-324, 10.1039/C9BM01207A. DOI: 10.1039/C9BM01207A.
- (198) Zhou, L.; Dai, C.; Fan, L.; Jiang, Y.; Liu, C.; Zhou, Z.; Guan, P.; Tian, Y.; Xing, J.; Li, X.; et al. Injectable Self-Healing Natural Biopolymer-Based Hydrogel Adhesive with Thermoresponsive Reversible Adhesion for Minimally Invasive Surgery. *Advanced Functional Materials* **2021**, *31* (14), 2007457. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202007457>.
- (199) Zhang, Y.; Qi, Y.; Ulrich, S.; Barboiu, M.; Ramström, O. Dynamic covalent polymers for biomedical applications. *Materials Chemistry Frontiers* **2020**, *4* (2), 489-506, 10.1039/C9QM00598F. DOI: 10.1039/C9QM00598F.
- (200) Deng, G.; Li, F.; Yu, H.; Liu, F.; Liu, C.; Sun, W.; Jiang, H.; Chen, Y. Dynamic Hydrogels with an Environmental Adaptive Self-Healing Ability and Dual Responsive Sol–Gel Transitions. *ACS Macro Letters* **2012**, *1* (2), 275-279. DOI: 10.1021/mz200195n.
- (201) Pena-Francesch, A.; Jung, H.; Demirel, M. C.; Sitti, M. Biosynthetic self-healing materials for soft machines. *Nature Materials* **2020**, *19* (11), 1230-1235. DOI: 10.1038/s41563-020-0736-2.
- (202) Lai, H.-Y.; Wang, H.-Q.; Lai, J.-C.; Li, C.-H. A Self-Healing and Shape Memory Polymer that Functions



- at Body Temperature. *Molecules* **2019**, *24* (18), 3224.
- (203) Xie, J.; Yu, P.; Wang, Z.; Li, J. Recent Advances of Self-Healing Polymer Materials via Supramolecular Forces for Biomedical Applications. *Biomacromolecules* **2022**, *23* (3), 641-660. DOI: [10.1021/acs.biomac.1c01647](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01647).
- (204) Dong, R.; Guo, B. Smart wound dressings for wound healing. *Nano Today* **2021**, *41*, 101290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101290>.
- (205) Xuan, H.; Zhu, Y.; Ren, J.; Dai, W.; Ge, L. Self-healing, antibacterial, and dual cross-linked multilayer films for microcapsule-based controllable drug release applications. *Applied Surface Science* **2019**, *476*, 182-188. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.12.278>.
- (206) Zuo, Y.; Zhang, Y.; Yang, T.; Gou, Z.; Lin, W. Polysiloxane-based two-photon fluorescent elastomers with superior mechanical and self-healing properties and their application in bioimaging. *New Journal of Chemistry* **2018**, *42* (17), 14281-14289, 10.1039/C8NJ03290D. DOI: 10.1039/C8NJ03290D.
- (207) Shi, L.; Ding, P.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Ossipov, D.; Hilborn, J. Self-Healing Polymeric Hydrogel Formed by Metal-Ligand Coordination Assembly: Design, Fabrication, and Biomedical Applications. *Macromolecular Rapid Communications* **2019**, *40* (7), 1800837. DOI: <https://doi.org/10.1002/marc.201800837>.
- (208) Guo, H.; Huang, S.; Yang, X.; Wu, J.; Kirk, T. B.; Xu, J.; Xu, A.; Xue, W. Injectable and Self-Healing Hydrogels with Double-Dynamic Bond Tunable Mechanical, Gel-Sol Transition and Drug Delivery Properties for Promoting Periodontium Regeneration in Periodontitis. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, *13* (51), 61638-61652. DOI: 10.1021/acsami.1c18701.
- (209) Yu, Q.; Jin, S.; Wang, S.; Xiao, H.; Zhao, Y. Injectable, adhesive, self-healing and conductive hydrogels based on MXene nanosheets for spinal cord injury repair. *Chemical Engineering Journal* **2023**, *452*, 139252. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.139252>.
- (210) Chen, Y.; Kushner, A. M.; Williams, G. A.; Guan, Z. Multiphase design of autonomic self-healing thermoplastic elastomers. *Nature Chemistry* **2012**, *4* (6), 467-472. DOI: 10.1038/nchem.1314.
- (211) Cao, Y.; Morrissey, T. G.; Acome, E.; Allec, S. I.; Wong, B. M.; Keplinger, C.; Wang, C. A Transparent, Self-Healing, Highly Stretchable Ionic Conductor. *Advanced Materials* **2017**, *29* (10), 1605099. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201605099>.
- (212) Urban, M. W.; Davydovich, D.; Yang, Y.; Demir, T.; Zhang, Y.; Casabianca, L. Key-and-lock commodity self-healing copolymers. *Science* **2018**, *362* (6411), 220-225. DOI: [doi:10.1126/science.aat2975](https://doi.org/10.1126/science.aat2975).
- (213) Uman, S.; Dhand, A.; Burdick, J. A. Recent advances in shear-thinning and self-healing hydrogels for biomedical applications. *Journal of Applied Polymer Science* **2020**, *137* (25), 48668. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.48668>.
- (214) Fugolin, A. P.; Pfeifer, C. S. Engineering a new generation of thermoset self-healing polymers based on intrinsic approaches. *JADA Foundational Science* **2022**, *1*, 100014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfscie.2022.100014>.
- (215) Zhang, L.; Qu, Y.; Gu, J.; Tang, Z.; Wu, Z.; Luo, X. Photoliquefiable DNA-surfactant ionic crystals: Anhydrous self-healing biomaterials at room temperature. *Acta Biomaterialia* **2021**, *128*, 143-149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.039>.
- (216) Cai, L.; Liu, S.; Guo, J.; Jia, Y.-G. Polypeptide-based self-healing hydrogels: Design and biomedical applications. *Acta Biomaterialia* **2020**, *113*, 84-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.07.001>.
- (217) Gao, Z.; Lou, Z.; Han, W.; Shen, G. A Self-Healable Bifunctional Electronic Skin. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, *12* (21), 24339-24347. DOI: 10.1021/acsami.0c05119.
- (218) Chen, J.; Wang, L.; Xu, X.; Liu, G.; Liu, H.; Qiao, Y.; Chen, J.; Cao, S.; Cha, Q.; Wang, T. Self-Healing Materials-Based Electronic Skin: Mechanism, Development and Applications. *Gels* **2022**, *8* (6), 356.
- (219) Sun, J.-Y.; Keplinger, C.; Whitesides, G. M.; Suo, Z. Ionic skin. *Advanced Materials* **2014**, *26* (45), 7608-7614. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201403441>.
- (220) Bunea, A.-C.; Dediu, V.; Laszlo, E. A.; Pistrișu, F.; Carp, M.; Iliescu, F. S.; Ionescu, O. N.; Iliescu, C. E-Skin: The Dawn of a New Era of On-Body Monitoring Systems. *Micromachines* **2021**, *12* (9), 1091.
- (221) Ma, Z.; Li, S.; Wang, H.; Cheng, W.; Li, Y.; Pan, L.; Shi, Y. Advanced electronic skin devices for healthcare

applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2019**, 7(2), 173-197, 10.1039/C8TB02862A. DOI: 10.1039/C8TB02862A.

- (222) Chortos, A.; Liu, J.; Bao, Z. Pursuing prosthetic electronic skin. *Nature Materials* **2016**, 15(9), 937-950. DOI: 10.1038/nmat4671.
- (223) Wu, X.; Zhu, J.; Evans, J. W.; Lu, C.; Arias, A. C. A Potentiometric Electronic Skin for Thermosensation and Mechanosensation. *Advanced Functional Materials* **2021**, 31(17), 2010824. DOI: <https://doi.org/10.1002/adfm.202010824>.
- (224) Wang, Y.; Zhang, S.; Zhou, Y.; Dong, F.; Liu, H.; Xu, X. A self-healing and antibacterial electronic skin based on a natural small molecule. *Journal of Materials Chemistry C* **2023**, 11(5), 1879-1890, 10.1039/D2TC05354C. DOI: 10.1039/D2TC05354C.
- (225) Chen, H.; Cheng, R.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Tam, A.; Yan, Y.; Shen, H.; Zhang, Y. S.; Qi, J.; Feng, Y.; et al. An injectable self-healing coordinative hydrogel with antibacterial and angiogenic properties for diabetic skin wound repair. *NPG Asia Materials* **2019**, 11(1), 3. DOI: 10.1038/s41427-018-0103-9.
- (226) Zhao, X.; Wu, H.; Guo, B.; Dong, R.; Qiu, Y.; Ma, P. X. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing. *Biomaterials* **2017**, 122, 34-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.011>.
- (227) Bo, Y.; Zhang, L.; Wang, Z.; Shen, J.; Zhou, Z.; Yang, Y.; Wang, Y.; Qin, J.; He, Y. Antibacterial Hydrogel with Self-Healing Property for Wound-Healing Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2021**, 7(11), 5135-5143. DOI: 10.1021/acsbmaterials.1c00719.
- (228) Someya, T.; Bao, Z.; Malliaras, G. G. The rise of plastic bioelectronics. *Nature* **2016**, 540(7633), 379-385. DOI: 10.1038/nature21004.
- (229) Wang, J. Nanomaterial-based electrochemical biosensors. *Analyst* **2005**, 130(4), 421-426, 10.1039/B414248A. DOI: 10.1039/B414248A.
- (230) Yuk, H.; Lu, B.; Zhao, X. Hydrogel bioelectronics. *Chemical Society Reviews* **2019**, 48(6), 1642-1667, 10.1039/C8CS00595H. DOI: 10.1039/C8CS00595H.
- (231) Spencer, K. C.; Sy, J. C.; Ramadi, K. B.; Graybiel, A. M.; Langer, R.; Cima, M. J. Characterization of Mechanically Matched Hydrogel Coatings to Improve the Biocompatibility of Neural Implants. *Scientific Reports* **2017**, 7(1), 1952. DOI: 10.1038/s41598-017-02107-2.
- (232) Zhao, S.; Tseng, P.; Grasman, J.; Wang, Y.; Li, W.; Napier, B.; Yavuz, B.; Chen, Y.; Howell, L.; Rincon, J.; et al. Programmable Hydrogel Ionic Circuits for Biologically Matched Electronic Interfaces. *Advanced Materials* **2018**, 30(25), 1800598. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201800598>.
- (233) Dvir, T.; Timko, B. P.; Brigham, M. D.; Naik, S. R.; Karajanagi, S. S.; Levy, O.; Jin, H.; Parker, K. K.; Langer, R.; Kohane, D. S. Nanowired three-dimensional cardiac patches. *Nature Nanotechnology* **2011**, 6(11), 720-725. DOI: 10.1038/nnano.2011.160.
- (234) Stejskal, J. Conducting polymer hydrogels. *Chemical Papers* **2017**, 71(2), 269-291. DOI: 10.1007/s11696-016-0072-9.
- (235) Irimia-Vladu, M. "Green" electronics: biodegradable and biocompatible materials and devices for sustainable future. *Chemical Society Reviews* **2014**, 43(2), 588-610, 10.1039/C3CS60235D. DOI: 10.1039/C3CS60235D.
- (236) Oh, J. Y.; Kim, S.; Baik, H.-K.; Jeong, U. Conducting Polymer Dough for Deformable Electronics. *Advanced Materials* **2016**, 28(22), 4455-4461. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201502947>.
- (237) Gkoupidenis, P.; Schaefer, N.; Strakosas, X.; Fairfield, J. A.; Malliaras, G. G. Synaptic plasticity functions in an organic electrochemical transistor. *Applied Physics Letters* **2015**, 107(26). DOI: 10.1063/1.4938553 (accessed 7/13/2023).
- (238) Savagatrup, S.; Printz, A. D.; O' Connor, T. F.; Zaretski, A. V.; Lipomi, D. J. Molecularly Stretchable Electronics. *Chemistry of Materials* **2014**, 26(10), 3028-3041. DOI: 10.1021/cm501021v.
- (239) Zhang, Q.; Esrafilzadeh, D.; Crook, J. M.; Kapsa, R.; Stewart, E. M.; Tomaskovic-Crook, E.; Wallace, G. G.; Huang, X.-F. Electrical Stimulation Using Conductive Polymer Polypyrrole Counters Reduced Neurite Outgrowth of Primary Prefrontal Cortical Neurons from NRG1-KO and DISC1-LI Mice.



- Scientific Reports* **2017**, 7(1), 42525. DOI: 10.1038/srep42525.
- (240) Thompson, B. C.; Richardson, R. T.; Moulton, S. E.; Evans, A. J.; O' Leary, S.; Clark, G. M.; Wallace, G. G. Conducting polymers, dual neurotrophins and pulsed electrical stimulation — Dramatic effects on neurite outgrowth. *Journal of Controlled Release* **2010**, 141 (2), 161-167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.09.016>.
- (241) Wong, J. Y.; Langer, R.; Ingber, D. E. Electrically conducting polymers can noninvasively control the shape and growth of mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1994**, 91 (8), 3201-3204. DOI: doi:10.1073/pnas.91.8.3201.
- (242) Erokhin, V.; Berzina, T.; Fontana, M. P. Hybrid electronic device based on polyaniline-polyethyleneoxide junction. *Journal of Applied Physics* **2005**, 97(6). DOI: 10.1063/1.1861508 (accessed 7/13/2023).
- (243) Zhang, A.; Lieber, C. M. Nano-Bioelectronics. *Chemical Reviews* **2016**, 116 (1), 215-257. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00608.
- (244) Zafar, S.; D' Emic, C.; Jagtiani, A.; Kratschmer, E.; Miao, X.; Zhu, Y.; Mo, R.; Sosa, N.; Hamann, H.; Shahidi, G.; et al. Silicon Nanowire Field Effect Transistor Sensors with Minimal Sensor-to-Sensor Variations and Enhanced Sensing Characteristics. *ACS Nano* **2018**, 12 (7), 6577-6587. DOI: 10.1021/acsnano.8b01339.
- (245) Liu, Z.; Tabakman, S.; Welsher, K.; Dai, H. Carbon nanotubes in biology and medicine: In vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery. *Nano Research* **2009**, 2 (2), 85-120. DOI: 10.1007/s12274-009-9009-8.
- (246) Tans, S. J.; Verschueren, A. R. M.; Dekker, C. Room-temperature transistor based on a single carbon nanotube. *Nature* **1998**, 393 (6680), 49-52. DOI: 10.1038/29954.
- (247) Liu, J.; Fu, T.-M.; Cheng, Z.; Hong, G.; Zhou, T.; Jin, L.; Duvvuri, M.; Jiang, Z.; Kruskal, P.; Xie, C.; et al. Syringe-injectable electronics. *Nature Nanotechnology* **2015**, 10 (7), 629-636. DOI: 10.1038/nnano.2015.115.
- (248) Hong, G.; Fu, T.-M.; Zhou, T.; Schuhmann, T. G.; Huang, J.; Lieber, C. M. Syringe Injectable Electronics: Precise Targeted Delivery with Quantitative Input/Output Connectivity. *Nano Letters* **2015**, 15 (10), 6979-6984. DOI: 10.1021/acs.nanolett.5b02987.
- (249) Hameed, M.; Bhat, R. A.; Singh, D. V.; Mehmood, M. A. White Pollution: A Hazard to Environment and Sustainable Approach to Its Management. In *Innovative Waste Management Technologies for Sustainable Development*, Bhat, R. A., Qadri, H., Wani, K. A., Dar, G. H., Mehmood, M. A. Eds.; IGI Global, 2020; pp 52-81.
- (250) Schmidt, C.; Krauth, T.; Wagner, S. Export of Plastic Debris by Rivers into the Sea. *Environmental Science & Technology* **2017**, 51 (21), 12246-12253. DOI: 10.1021/acs.est.7b02368.
- (251) Walker, S.; Rothman, R. Life cycle assessment of bio-based and fossil-based plastic: A review. *Journal of Cleaner Production* **2020**, 261, 121158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.121158>.
- (252) Pellis, A.; Malinconico, M.; Guarneri, A.; Gardossi, L. Renewable polymers and plastics: Performance beyond the green. *New Biotechnology* **2021**, 60, 146-158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2020.10.003>.
- (253) Jocelyn, T.-F.; Areanely, C.-S. A.; Carlos, A.-Z. J.; Carolina, M.-S.; Beatriz, P.-A.; Alethia, V.-M. Bioplastics in Personal Protective Equipment. In *Biodegradable Materials and Their Applications*, 2022; pp 173-210.
- (254) Coltelli, M.-B.; Danti, S.; Trombi, L.; Morganti, P.; Donnarumma, G.; Baroni, A.; Fusco, A.; Lazzeri, A. Preparation of Innovative Skin Compatible Films to Release Polysaccharides for Biobased Beauty Masks. *Cosmetics* **2018**, 5 (4), 70.
- (255) Perugini, P.; Blevé, M.; Cortinovis, F.; Colpani, A. Biocellulose Masks as Delivery Systems: A Novel Methodological Approach to Assure Quality and Safety. *Cosmetics* **2018**, 5 (4), 66.

关于西湖大学和西湖大学未来产业研究中心

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

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

关于CAS

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