

4D打印形状记忆聚合物在生物医疗领域的研究进展

李春妍, 张风华, 王亚立, 郑威, 刘彦菊 and 冷劲松

Citation: 中国科学: 技术科学 ; doi: 10.1360/N092018-00153

View online: <http://engine.scichina.com/doi/10.1360/N092018-00153>

Published by the [《中国科学》杂志社](#)

Articles you may be interested in

[4D打印形状记忆聚合物材料的研究现状与应用前景](#)

中国科学: 技术科学 **48**, 2 (2018);

[形状记忆聚合物微纳米纤维膜在生物医学中的应用进展](#)

中国科学: 技术科学 **48**, 811 (2018);

[生物三维打印的研究进展](#)

中国科学: 生命科学 **45**, 439 (2015);

[面向柔性电子的形状记忆聚合物](#)

中国科学: 物理学 力学 天文学 **46**, 044602 (2016);

[高韧温敏复合水凝胶仿生变色鱼](#)

中国科学: 技术科学 , ;

4D 打印形状记忆聚合物在生物医疗领域的研究进展

李春妍^{1#}, 张风华^{2#}, 王亚立¹, 郑威¹, 刘彦菊³, 冷劲松^{2*}

1. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 哈尔滨 150076;
2. 哈尔滨工业大学复合材料与结构研究所, 哈尔滨 150080;
3. 哈尔滨工业大学航天工程与力学系, 哈尔滨 150001

[#]同等贡献

*联系人, E-mail: lengjs@hit.edu.cn

国家自然科学基金(批准号: 11632005, 11672086)、国家自然科学基金创新群体科学基金(批准号: 11421091)

摘要 形状记忆聚合物是一种在外界刺激条件下产生形状变化的智能材料, 4D 打印是基于可变形材料和 3D 打印技术的一种综合性技术, 可变形材料中形状记忆聚合物的应用最为广泛, 目前 4D 打印形状记忆聚合物在各个领域都有应用, 尤其是在生物医疗领域具有巨大的应用价值。4D 打印技术突破了传统医学领域个性化定制的技术瓶颈, 为生物医疗领域的进一步发展提供了新的契机。本文首先综述了形状记忆聚合物、3D 打印技术以及 4D 打印形状记忆聚合物在生物医疗领域的国内外研究进展, 并介绍了 4D 打印形状记忆聚合物在生物医疗领域的实例和应用价值, 最后总结了 4D 打印形状记忆聚合物在生物医疗领域的应用前景、存在的问题以及未来的发展方向。

关键词 4D 打印; 形状记忆聚合物; 复合材料; 生物医疗; 智能结构

1 引言

形状记忆聚合物(shape memory polymer, SMP)是一种刺激响应型材料, 它可在外部刺激条件下从临时形状变为初始形状, 完成一个形状记忆循环, 同时, 根据形状记忆机理不同, 形状记忆聚合物还具有多形状记忆效应及可逆形状记忆效应, 可实现记忆多个形状和可逆变形(图 1)。SMP 具有质量较轻、恢复性能较强、恢复条件较温和、生物降解性、生物毒性低甚至无毒等特点^[1-5]。SMP 最初是由法国 Cdf Chime 公司研制的一种聚降冰烯片, 随着第一种 SMP 的问世更多性能优良的 SMP 被研发出来, 并在多个领域显示出巨大的潜在应用价值, 目前 SMP 已应用于各个领域, 如航空航天^[6,7]、增材制造^[8]、服装材料、生物医疗^[9-11]等, SMP 的多种优良性能使其在生物医疗领域的应用尤为突出, 如 SMP 缝合线、SMP 牙齿矫正器、SMP 动脉瘤封堵器等, 但这些 SMP 的结构几乎都是简单的线性结构, 类似于心脏支架、骨支架、气管支架等结构相对复杂的、个性化的、精度要求高的结构, 传统的制备技术难以实现, 4D 打印的出现补充了这一不足。

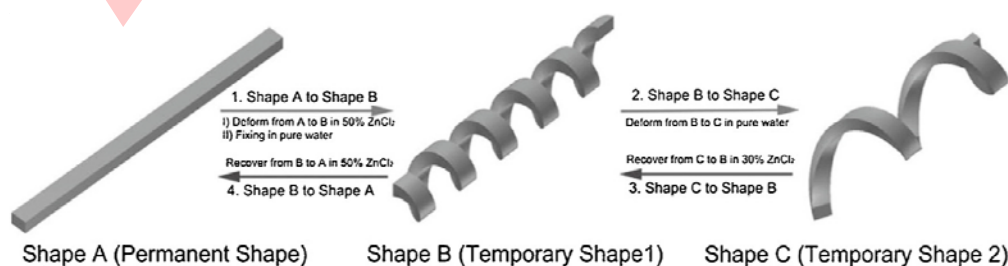


图 1 SMP 自折叠形变过程示意图^[3]

在 2013 年 2 月来自美国麻省理工的 Skylar Tiberts 在 TED 大会上首次提出 4D 打印技术的概念，并展示了他的 4D 打印研究成果^[12,13]。通过 SMP 与 3D 打印技术相结合，利用 SMP 这种具有形状记忆功能的“智能材料”进行 3D 打印形成的 4D 打印技术应运而生。SMP 能与刺激条件之间相互作用，因此通过 4D 打印 SMP 打印出的结构在经过外界条件的刺激（如温度、湿度、通电、pH 等）后^[14]，可产生相应的形状变化（图 2）^[15]。自从 4D 打印 SMP 结构的成功问世，越来越多的研究人员投入到了 4D 打印 SMP 的研究中，随着 4D 打印技术的不断发展和逐渐成熟，4D 打印 SMP 结构具有的优势也更加明显^[16-22]。研究表明，4D 打印 SMP 不仅可以进行简单的形状变化，还可以通过预先设定好其形变的方案（包括目标形状、属性、功能等），实现自我形变、自我组装、自我修复等多种功能^[23-28]。目前 4D 打印 SMP 的方法主要有熔融沉积技术（fused deposition modeling, FDM）、立体光刻成型技术（stereo lithography apparatus, SLA）、聚合物喷射技术（PolyJet）、直书写技术（direct-writing, DW）等，4D 打印 SMP 已应用于多种行业，如航空航天、电气自动化、机器人、纺织材料、组织工程、医疗器械、药物输送载体等多个领域^[29-33]。

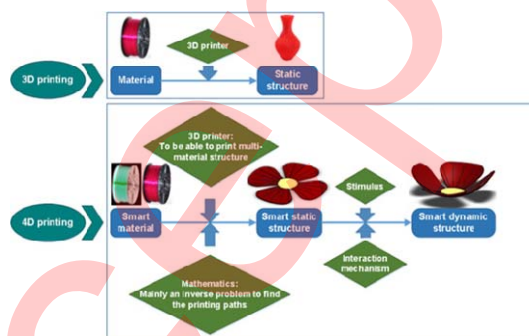


图 2 4D 打印原理图^[15]

目前，4D 打印 SMP 在组织工程、医疗器械、药物输送载体等生物医疗领域的应用已得到一系列的显著成果，随着复杂结构个性化植入器件和高精度医疗器械的要求越来越高，4D 打印技术的出现有望突破智能材料与结构在生物医疗领域的技术瓶颈，成为未来各学科之间紧密合作的一个新纽带。本篇文章主要综述了 4D 打印 SMP 及其复合材料在生物医疗领域如组织工程、医疗器械、药物输送载体等方面的应用，并总结了 4D 打印 SMP 在这一领域的适用材料、制备技术、驱动方式和主要用途，进一步分析了 4D 打印 SMP 在生物医疗领域应用存在的问题和未来的发展情况。

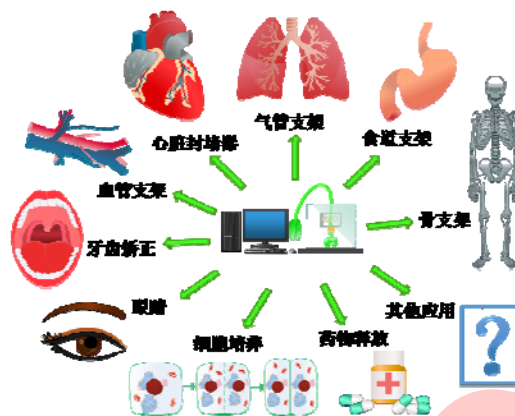


图 3 4D 打印形状记忆聚合物在生物医疗领域的应用及潜在应用

2 4D 打印 SMP 在生物医疗上的应用

2.1 血管支架

哈尔滨工业大学 Leng 等人^[34]将磁性 Fe_3O_4 纳米颗粒作为功能性颗粒添加到聚乳酸 (PLA) 中, 制备出一种可以通过磁驱动进行形变的形状记忆复合材料, 形状记忆实验显示, 基于这种材料进行直书写打印的螺旋状支架结构可以在磁场的作用下自主展开, 并在 10 秒钟内完成整个展开过程 (图 4)。这项研究中 Fe_3O_4 纳米颗粒使 PLA 拥有磁驱动的性能, 应用这种材料制备的自展开血管支架可在非接触的情况下进行驱动, DW 为患者设计了一个完全适合自己的个性化血管支架模型。

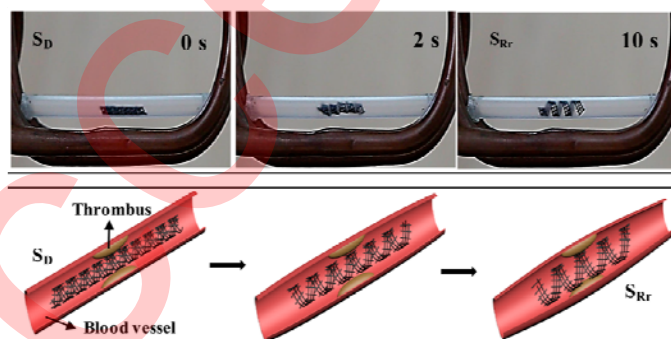


图 4 4D 打印形状记忆血管支架在外加磁场的作用下发生形变的示意图^[34]

自展开血管支架, 可用于治疗由血栓引起的血管狭窄等心血管疾病, 当自展开血管支架到达血管狭窄处时, 通过调整外磁场的强度使支架展开, 血管支架直径变大从而撑起狭窄的血管, 使血液可以正常流通。虽然目前该血管支架的结构较为简单, 但这种磁驱动复合材料以及 4D 打印技术在生物医疗领域具有很大的潜力, 这项技术不仅实现了医疗器械的智能远程操控, 也为微创手术提供了新的可能, 在人体植入器件智能化和个性化定制中有巨大的应用前景, 对生物医疗领域的进一步发展也具有重要意义。

Kuang 等人^[35]用聚氨酯二丙烯酸酯和半结晶聚合物合成了一种高伸缩性、柔性的新型油墨材料 (Photo-curable Ink), 通过紫外光辅助固化打印技术 (UV Assisted DIW 3D Printing) 制造了具有形状记忆性能 (SM) 和自修复性能 (SH) 的智能功能弹性体。如图 5 所示。形

状记忆实验表明, 升高至玻璃化转变温度 (T_g) 后该弹性体形变率可达 600%。这种 4D 打印的 SM 弹性体具有生物医疗器件(如血管修复、血管封堵器等)的潜在应用价值。4D 打印 SMP 技术为软机器人和智能生物医疗器件的研发提供了研究基础。

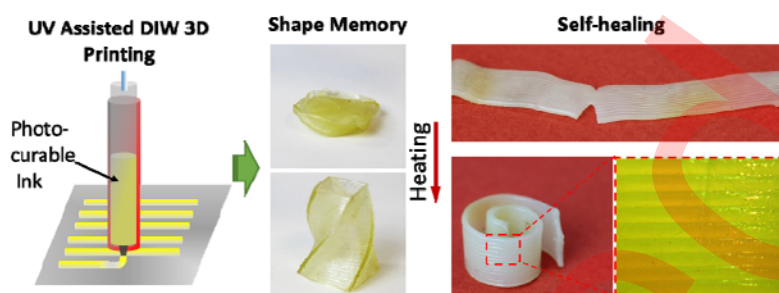


图 5 弹性体的打印过程和受热形变过程^[35]

2.2 气管支架

Green 等人^[36]应用 SLA 3D 打印技术以聚己内酯 (PCL) 为打印材料制备了一种气管支架, 并成功应用于治疗严重的气管支气管软化症。根据患者的 CT 扫描图像和医学数字成像技术 (DICOM) 得到构建了 3D 气管模型 (图 6 A), 设计 STL 的立体图形 (图 6 B), 并在计算机上进行气管和支架模型的模拟结合 (图 6 C), 通过手术植入患者体内 (图 6 D) 并治愈了三名患者。植入后气管支架的体内测试表明, 该气管支架可随患者的不断成长被人体生物降解, 还为不满一岁的患者提供了个性化订制设计, 不仅满足来了患者的个性化要求, 而且三年以后当患者的气管生长健全时材料也可被人体生物降解, 免除了患者需要进行多次手术的痛苦。以此为基础利用 3D 打印 SMP 材料制备的具有形状记忆效应的气管支架应运而生。

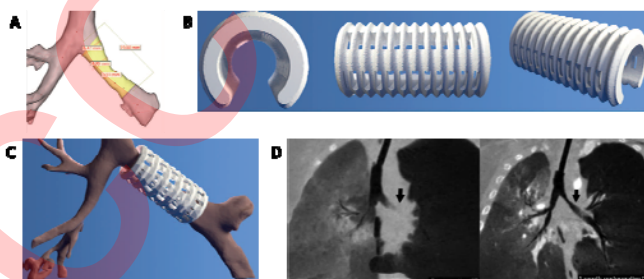


图 6 A, 采用 DICOM 构建的 3D 气管模型; B, STL 立体图形; C, 在计算机上进行与气管模型拟合的虚拟评估; D, 气管支架在患者体内的 CT 图像^[36]

Zarek 等人^[37]应用 UV-LED 立体定向打印机, 以 10000 g/mol 的甲基丙烯酸酯化聚己内酯为打印材料, 成功打印了一种遇热可以发生变形的形状记忆气管支架 (图 7 A), 并进行了相关的体内测试。体内模拟测试表明, 气管支架能更好地适应拱廊模式和器官软骨环, 并提供一个稳定的结构, 以防止气管闭塞, 这种气管支架可以直接植入体内。体内跟踪检查表明, 气管支架可以随着温度的局部升高而扩张, 直到形状完全贴合气管不再改变 (图 7 B)。通过 4D 打印形状记忆聚合物制备的气管支架, 可以根据病人气管的个体情况制备“私人订制支架”, 不仅解决了传统气管支架因个体差异不能完全贴合病人气管壁的问题, 而且这种气管支架无需通过手术牵引将气管支架固定在气管壁上, 而是通过自身形变, 直接达到支撑

气管的效果。相对于 Green 等人^[36]制备的气管支架, Zarek 等人^[37]虽然没有进行相关的体内实验, 但该气管支架达到了通过自身的形状变化撑起气管的目的。

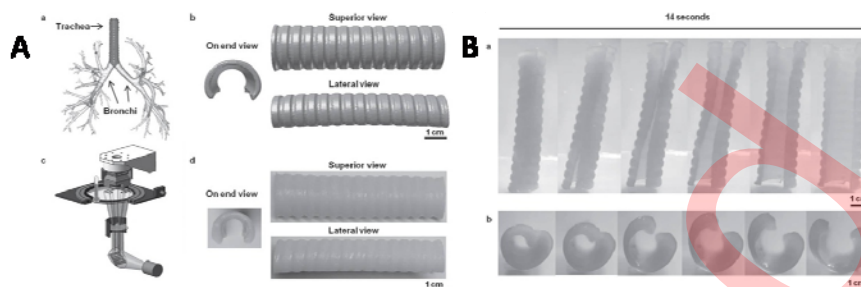


图 7 A, 形状记忆气管支架的制作过程; a 通过 MRI 扫描建立的气管、支气管树的数字模型; b 气管的 3D 模型; c SLA 打印机; d 形状记忆气管支架; B, 形状记忆气管支架 14 秒内从临时形状到最终形状的变形过程; a 支架变形的侧视图; b 支架变形的俯视图^[37]

中国也有应用 4D 打印技术打印气管支架的例子。第四军医大学西京医院成功救治了一名患有先天性心脏病合并严重气管狭窄的婴儿, 婴儿的患病情况比较复杂, 身体条件因素导致婴儿无法承受多次手术, 西京医院的医生通过 4D 打印 SMP 制备了一种可在体内自行生物降解的气管支架, 患者的进行长期跟踪检查表明, 气管支架植入婴儿体内后, 气管狭窄被治愈, 随后气管支架可通过体内生物降解排出体外, 无需二次手术取出^[37]。唐都医院的医生通过 4D 打印 SMP 打印了一个气管支架, 并成功将气管支架植入一名患有气管狭窄的患者气管外侧, 手术后的第五天患者的引流管即可被全部拔除, 一周以后患者呼吸困难的情况也被完全治愈^[39]。以上实例都证实了 4D 打印气管支架的可行性, 但 4D 打印制备的气管支架的技术仍有待完善, 需进行跟多长期的体内实验, 为后期正式投入临床应用打下基础。

2.3 细胞支架

Miao 等人^[40]利用 3D 光固化打印机和新型可再生大豆油环氧丙烯酸酯材料 (图 8), 打印出能够支持人骨髓间充质干细胞 (hMSC) 生长的形状记忆支架, 该支架具有形状记忆功能并且有很高的生物相容性。形状记忆实验分析表明, 该支架可以在 -18 °C 时被固定成临时形状, 在人体温度 (37 °C) 时则会完全恢复其原始形状 (图 9)。细胞毒性实验分析表明, 新型的形状记忆支架无细胞毒性, 与传统的聚乙二醇二丙烯酸酯 (PEGDA) 相比, 对 hMSC 的粘附和增殖具有明显的促进作用, 与 PLA 和 PCL 没有统计学差异。

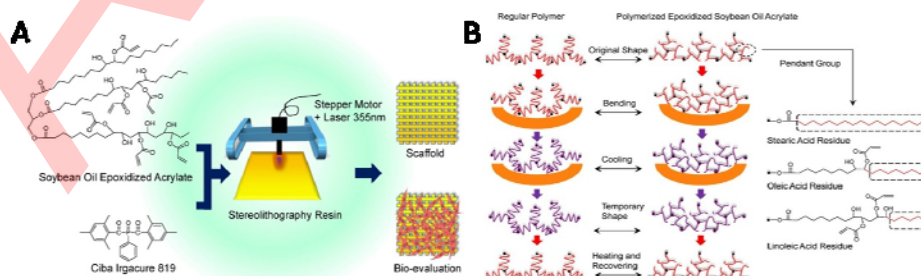


图 8 A, 3D 光固化打印机打印大豆油环氧丙烯酸酯材料的制备原理; B, 聚合大豆油环氧丙烯酸酯和常规聚合物的形状记忆机制差异示意图^[40]

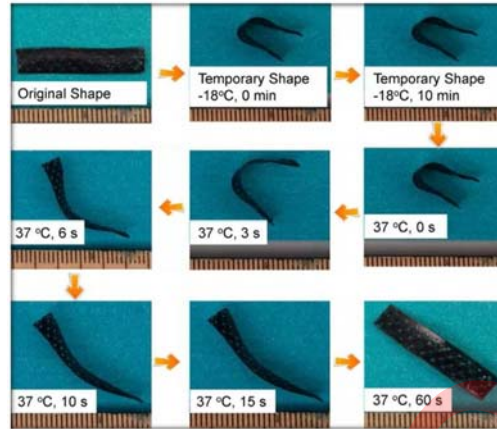


图 9 形状记忆支架的形变过程（被染成黑色以增强与背景对比度）^[40]

Hendrikson 等人^[41]利用生物材料形状记忆聚氨酯（TPU）和 4D 打印技术，成功打印了两种纤维排列方向（0/90°和 0/45°）的形状记忆支架，该支架可刺激细胞发生形态变化，并进行了机械强度的实验、形状记忆表征的测定和细胞活性的研究。热机械强度分析表征显示，两种支架激活形状记忆效应的温度均为 32 °C，表明 T_g 不受纤维排列方向的影响。如图 10 所示将支架置于 65 °C 环境中，施加外力以得到临时形状并在 4 °C 下冷却固定，将细胞接种到支架上 30 °C 培养使细胞粘附在支架上并增殖，升高温度至 37 °C 支架逐渐恢复到初始形状。形状记忆表征的测定表明，两种支架构型的永久形状有良好的恢复能力，但由于两种支架的纤维排列方向不同，0/45°的支架表现出更高的形状恢复能力。

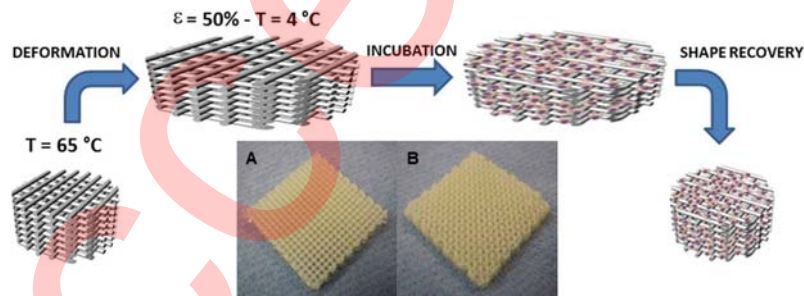


图 10 A, 0/90°支架 B, 0/45°支架的形状变化过程示意图^[41]

培养 14 天后细胞活力研究实验表明，如图 11 C 和 F 所示在两个支架上的细胞活性完全正常；将细胞接种到支架上进行培养，在培养过程中细胞支架逐渐恢复到初始形状，形状恢复后细胞会沿着两种支架纤维的拉伸方向生长，呈现出一种伸长的状态，根据细胞形变的参数计算伸长率分别为 0.36 和 0.23（球形为 1），说明 4D 打印 SMP 的细胞支架可通过形状恢复对细胞产生的机械刺激，导致细胞和细胞核的定向生长。结果表明该支架的细胞相容性很好，单一机械刺激足以引发粘附细胞形态的变化。

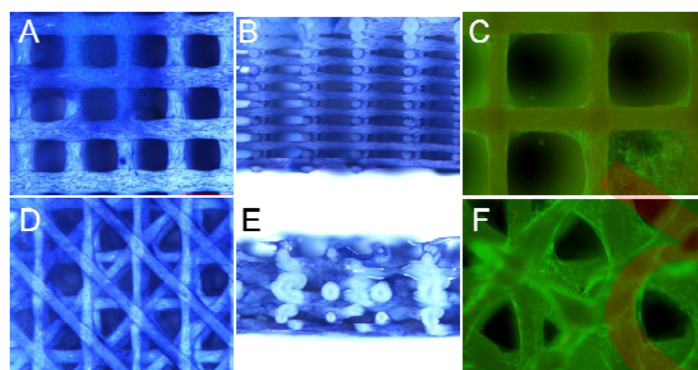


图 11 已接种细胞的支架; A, 0/90°支架俯视图; B, 0/90°支架侧视图; D, 0/45°支架俯视图; E, 0/45°支架侧视图;细胞培养 14 天后细胞的生长情况: C, 0/90°支架; F, 0/45°支架^[41]

Miao 等人^[42]利用天然衍生物蓖麻油与聚己内酯三醇、多异氰酸酯进行化学交联，合成了一种新型 SMP，应用新型 SMP 结合 PLA 进行 4D 打印，制备了一种具有形状记忆效应和高度生物相容性的组织支架，该支架还会随时间出现仿生梯度空隙结构。支架的机械性能分析表明该支架的空隙度可以通过改变新型 SMP 的填充密度来实现，填充密度越大，PLA 降解后会出现的空隙越多；该支架的直径为 5 mm，空隙之间的距离从 240 μm 增加到 560 μm （图 12A），空隙从顶部到底部成梯度分布，这种梯度空隙度是模拟天然组织中的梯度空隙，组织细胞可以向内生长；空隙之间相互连通，可细胞成长输送所需的营养元素，也可排出细胞产生的废物。

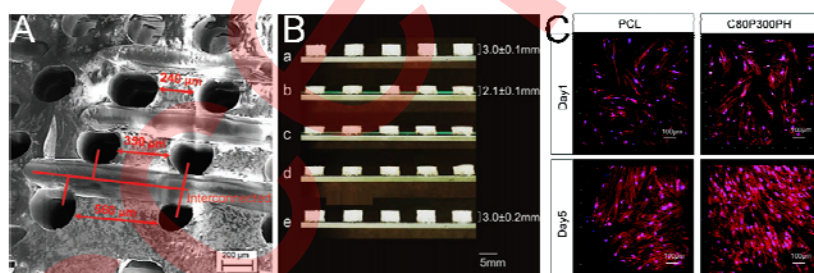


图 12 A, 支架中孔隙分布的 SEM 图像。B, 5 种不同密度的组织支架的形变过程; a, 支架的原始形状; b, 在 -18 $^{\circ}\text{C}$ 时临时形状; c, 37 $^{\circ}\text{C}$ 时 0 秒; d, 37 $^{\circ}\text{C}$ 时 10 秒; e, 37 $^{\circ}\text{C}$ 时 3 分钟; C, 细胞培养 1 天和 5 天后，PCL 支架和组织支架上的间充质干细胞（MSC）增殖情况和生长形态的共聚焦显微镜图像^[42]

形状记忆性能分析显示组织支架 T_g 的范围为 -8 $^{\circ}\text{C}$ 至 35 $^{\circ}\text{C}$ ，在 -18 $^{\circ}\text{C}$ 环境时将支架制备成临时形状，在体温环境时可恢复为初始形状，形状回复率为 92%；扫描电子显微镜显示组织支架具有梯度微空结构；细胞培养实验证明，以 PCL 支架为对照组，梯度空隙组织支架对 MSC 表现出粘附性，并且可诱导细胞的增殖和分化（图 12 C）。

通过 4D 打印 SMP 制备的细胞支架可以诱导细胞的增值和分化，Miao 等人从材料入手合成了新型可再生大豆油环氧化丙烯酸酯材料，与传统的 PEGDA 相比增强了细胞的粘附和增殖；Hendrikson 等人从改变支架的纤维排列方向入手，制备了两种纤维排列方向的细胞支架，证实了细胞支架的形变对细胞产生的机械刺激，可以导致细胞和细胞核的定向生长；Miao 等人从支架的内部结构入手，制备了具有仿生梯度空隙结构的支架，细胞可延空隙向

内生长，空隙还可以起到运输营养和代谢废物的作用，这三个实例从不同角度开发和测试了 4D 打印 SMP 细胞支架的一些优良性能。目前，适用于 4D 打印并具有高生物相容性的 SMP 种类还是很少，通过 4D 打印技术和高度生物相容性智能生物材料的研发，将引导未来新型的功能性生物学支架的设计和开发。

2.4 骨支架

Senatov 等人^[43]将 PLA 与羟基磷灰石 (HA) 以 20: 3 的质量比混合，通过 FDM 打印了一种具有形状记忆功能用于骨缺损的多孔支架，并进行了机械性能、结构特性和形状记忆效应等方面的测试。HA 颗粒有序化过程分散在 PLA 分子链中形成刚性固定相，这降低了分子的流动性，导致材料的 T_g 从 53 °C 升高至 57.1 °C，形状记忆测试证明支架的恢复应力有所增加；PLA / HA 多孔支架经受三次压缩-加热-压缩的循环过程并没有分层，最高形状恢复率为 98%，PLA / HA 多孔支架的形状记忆效应可以作为自体植入物用于修复小骨缺损。图 13 为用于骨缺损的多孔支架的形状记忆效应的变化过程。

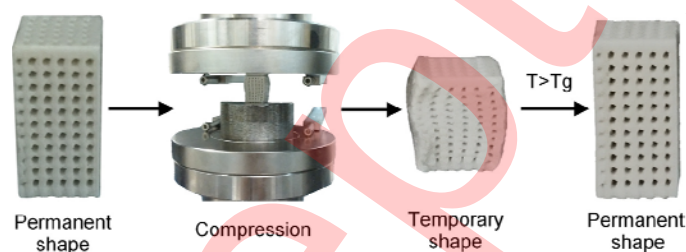


图 13 通过压缩固定 PLA / HAP 多孔支架的临时形状，加热后恢复至初始形状^[43]

随后，Senatov 等人^[44]对 PLA / HA 多孔支架进行了相关的生物实验。细胞培养实验表明 MSC 可在支架上快速附着，通过光学显微镜 (图 14 A、B) 观察 HE 染色的 MSC 表现出优异的细胞粘附并形成细胞网络，用免疫荧光分析法测定抗 CD105-FITC 染色的细胞 (图 14 C、D、E)，MSC 在支架上广泛扩散并与支架表面形成强烈的相互作用。3D 打印的多孔 PLA / HA 支架对 MSC 具有优异的粘附性能，支持细胞存活的同时还能刺激细胞的增殖，这是其医学应用的关键前提因素；支架中 MSC 的存在有利于植入部位的血管形成，这种可支持 MSC 生长增殖的形状记忆支架，在骨替换自适应植入物的应用中具有巨大的前景。

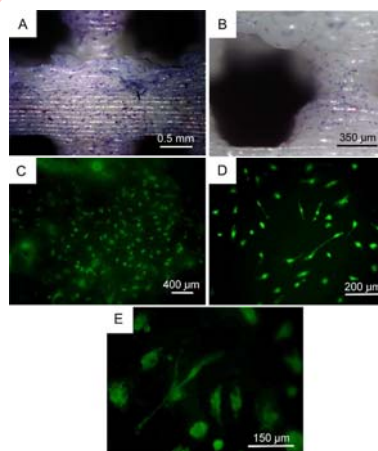


图 14 PLA / HA 支架表面的 MSC，光学显微镜: A, 0.5 mm; B, 350 μ m; 免疫荧光测定: C, 400 μ m; D, 200 μ m; E, 150 μ m^[44]

2.5 心脏支架

Cabrera 等人^[45]通过 FDM 与医学技术结合制备了一种可应用于心脏瓣膜体内重塑手术的支架。该支架可通过微创植入手术植入心脏，植入前将支架放置在卷曲装置内（图 15A）将其直径减小到 10 mm（图 15B），再将支架从卷曲装置转移到直径为 12 mm 的植入工具内（图 15C），将卷曲支架置于在 37 °C 的水浴中，模拟输送支架的心脏环境，逐渐将支架推出植入工具支架会自动膨胀为设计好的形状（图 15D-H）。这种支架具有网状结构，可以缩小到一定程度，并在植入后发生膨胀从而自动还原成最初的形状，适用于儿科患者。机械性能测试表明，其机械性能可与动物试验中用于心脏瓣膜植入的常规镍钛合金支架相媲美。体外降解表征实验证明了该支架还可以被生物降解。采用 4D 打印技术制备网状结构的形状记忆心脏支架在生物医疗领域拥有广阔的应用前景。

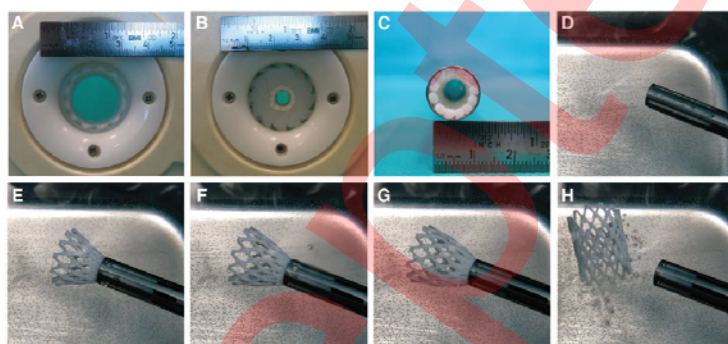


图 15 用于心脏瓣膜体内重塑手术支架的体外模拟植入过程; A, 支架放置在压缩装置内; B, 支架卷曲至直径约 10 mm; C, 将支架转移至内径为 12 mm 的经心尖输送装置内; D-H, 在 37 °C 水浴中, 支架被推出植入工具时自扩张过程^[45]

2.6 其他应用

Yang 等人^[46]使用改进的 FDM，以 PLA 或聚醚酮（PEEK）与连续碳纤维（CF）为打印材料（图 16）进行 4D 打印，制造了两个（CF / PLA 和 CF / PEEK）可以通过温度直接或间接激活达到形变效果的智能结构件（图 17）。热机械强度分析显示加热或通电后智能结构内部连续 CF 的表面与 PLA/PEEK 基底层之间的热失量不同，导致其发生弯曲行为；电热变形力测试表明，当环境温度达到 T_g 时，两种智能结构件可达到最大变形。这种可由热或电驱动产生形状变化的 4D 打印智能复合材料，可适用于仿生传感器和人造肌肉的制造。

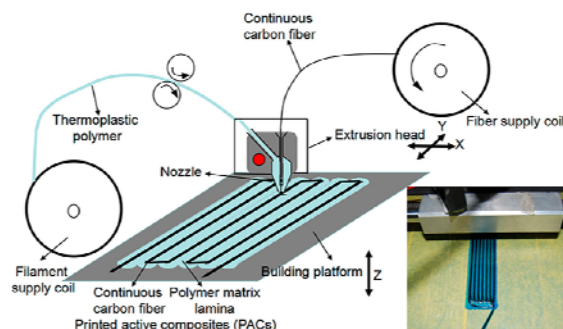


图 16 用于 CF 和 PLA/PEEK 共挤出的改进 FDM 制备工艺示意图^[46]

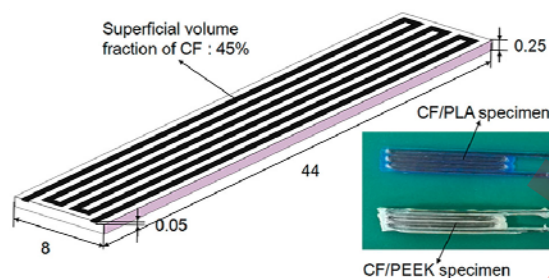


图 17 CF / PLA 智能构件和 CF / PEEK 智能构件 (mm) [46]

麻省理工学院的研究人员利用 4D 打印技术制造一种微型药物胶囊, 通过温度驱动使这种胶囊发生相应的形状变化, 当人体因某些疾病引起发烧的症状体温过高时, 胶囊会发生形变其中的药物就会被释放出来, 通过体温对药物的释放时机进行了进一步的控制, 在人类对体温的上升还不敏感时, 第一时间释放药物, 这是传统的药物做不到的。

第四军医大学西京医院^[47]研制并开发了一种可生物降解的材料, 基于这种材料应用 4D 打印技术打印了一种可以生物降解的义乳, 成功将义乳植入到患者体内进行乳房重建。患者因患有乳腺癌需实施乳腺组织全切手术, 在乳腺组织全切手术前, 进行患病乳房及病变乳腺组织的 MRI 薄层扫描和核磁共振成像扫描, 采集乳房及乳腺肿瘤的立体影像信息输入计算机软件进行立体建模和模拟切除, 设计义乳的模型并进行 4D 打印。在实施乳腺肿瘤切除的同时将制作好的 4D 打印义乳植入肿瘤切除的部位, 完成乳房的重建。术后的长期跟踪检查发现, 义乳与组织相容性良好, 自体纤维血管组织开始生长, 并逐渐生长进入义乳内, 义乳可在之后的 2 年内被人体自身完全降解, 自体的纤维组织最终会完全替义乳, 这种 4D 打印 SMP 的义乳不仅避免了体内残留, 并且保证了乳房的外形, 提高患者生活质量。

3 4D 打印 SMP 在生物医疗领域的应用前景

表 1 总结了 4D 打印 SMP 的在生物医疗领域的应用前景, 根据现有文献及报道, 哈尔滨工业大学、西安交通大学、清华大学、上海交通大学、华南理工大学等高校在 4D 打印技术与 SMP 的研究领域处于国内领先地位。西安交通大学李涤尘课题组^[48]提出将离子交换聚合金属材料 (ion-exchange polymer metal composite, IPMC)、介电弹性体 (Dielectric elastomer, DE)、SMP 等智能材料与 4D 打印技术结合, 制造出了多自由度操作臂, 可应用于微创手术器械中。国外也有相应的例子, 来自乔治亚技术学院的 Qi 和新加坡科技大学的 Ge^[49]共同开发研制了对温度敏感的 SMP, 基于这种 SMP 与其他材料混合物进行 4D 打印, 打印出的结构经过温度驱动后, 可以按照设计好的形状变化从临时形态回复为初始形态, 在医疗器械、人体器官支架中拥有巨大的使用潜力; 德克萨斯大学达拉斯分校的 Shaffer 等人^[50]将辐射后交联后的 PLA 进行 FDM4D 打印的结构件在医疗器械的研发具有巨大的应用前景; 来自麻省理工大学的 Gladman 等人^[51]应用 4D 打印技术, 以纤维素和丙烯酰胺的共聚水凝胶为打印材料, 根据人体的器官形态再通过计算机进行程序编码, 打印了一种可以医学植入的仿生器官模型, 这种仿生器官模型在植入人体后, 一部分的组分会被人体降解, 而人体组织将向内生长, 形成新的组织或器官, 从而发挥原有器官的作用, 目前该研究小组继续使用这种材

料，并通过 4D 打印技术制成了一种新的心脏支架，这种心脏支架在离心脏较远的静脉注射进去，通过血液循环系统可以到达心脏的指定位置，然后进行自我组装成为血管支架。4D 打印将材料学与医学更加紧密的结合在一起，是现代科学研究中“医工结合”一个完美的体现，并在未来的生物医疗领域发展中发挥更重要的角色。

Accepted

表 1 4D 打印 SMP 的在生物医疗领域的应用前景

生物应用前景	打印方法	材料	Tg	驱动方式	单位
血管支架	DW	PLA/BP/Fe3O4 交联后的 SMP 体系	66 °C	磁驱动	哈尔滨工业大学 Leng 等人 ^[34]
血管、软体机器人、生物医学设备	UV 光辅助 DW	聚氨酯二丙烯酸酯和半结晶聚合物	1.5 °C	热驱动	佐治亚理工学院 Qi 等人 ^[35]
气管支架	SLA	PCL		热驱动	密歇根大学 Green 等人 ^[36]
气管支架	SLA	甲基丙烯酸酯化聚己内酯	37 °C	热驱动	以色列卡萨利应用化学中心 Zarek 等人 ^[37]
细胞生长的形状记忆支架	SLA	大豆油环氧化丙烯酸酯	~20 °C	热驱动	乔治华盛顿大学 Miao 等人 ^[40]
刺激细胞发生形态变化的支架	FDM	形状记忆 TPU	~32 °C	热驱动	特温特大学 Hendrikson 等人 ^[41]
4D 打印 SMP 梯度空隙组织培养支架	FDM	蓖麻油/聚己内酯三元醇/六亚甲基二异氰酸酯热固性 SMP 体系	-8~35 °C	热驱动	乔治华盛顿大学 Miao 等人 ^[42]
修复骨缺损的多孔支架	FDM	热塑性 HA/PLA 形状记忆复合材料	57.1 °C	热驱动	俄罗斯国立科技大学 Senatov 等人 ^[43,44]
4D 打印仿生传感器、人造肌肉	FDM	连续碳纤维 (CF)/PLA 连续碳纤维 (CF)/聚醚酮 (PEEK)	CF/PLA:55 °C CF/PEEK: 143 °C	热驱动	Yang 等人 ^[46]
多自由度操作臂可应用于微创手术器械		IPMC、DE、SMP 复合材料			西安交通大学李涤尘 ^[48]
医疗器械、人体器官支架		光固化甲基丙烯酸酯	~82 °C	热驱动	乔治亚技术学院 Qi 新加坡科技大学 Ge ^[49]
医疗器械	FDM	TAIC/PLA 辐射交联型 SMP	60~65 °C	热驱动	德克萨斯大学达拉斯分校 Shaffer 等人 ^[50]
仿生器官模型	DW	纤维素和丙烯酰胺水凝胶的混合物		水驱动	麻省理工大学的 Gladman 等人 ^[51]

4 4D 打印 SMP 在生物医疗领域面临的问题及发展方向

显而易见的是 4D 打印 SMP 在生物医疗领域具有广泛的应用前景，但生物医疗对医疗器械以及相关结构的要求很高，科研阶段与实际应用之间还有很多问题亟待解决。因此，4D 打印 SMP 的生产和投入临床使用还需解决以下几个问题：

1. 4D 打印技术不够成熟：4D 打印技术的概念仍然比较新，存在打印时间过长、材料种类与打印机不配套、打印机精度不够高等问题，相应的技术还有待进一步完善，为了研究和开发更多高精度的医疗器械，4D 打印技术领域必须解决以上问题，研究开发适用于生物医疗领域的 4D 打印技术是 4D 打印的发展方向之一。

2. 材料性能不够好：目前国内外的 SMP 种类繁多，但真正适用于生物医疗领域的形状记忆材料却寥寥无几，主要问题在于：首先，SMP 的 T_g 过高，身体难以承受；其次，有些 SMP 的机械强度不能满足医疗器械的强度要求；最后，介入、植入医疗器件要求 SMP 具有可生物降解性和生物相容性。目前，适用于生物医疗应用的 SMP 种类较少，针对生物医疗领域研发具有 T_g 较低、生物降解性好、生物相容性好等性能的新材料，匹配 4D 打印技术无疑是接下来它的发展方向之一。

3. 驱动方式单一：众所周知，SMP 的驱动方式有热驱动、电驱动、光驱动、磁驱动、pH 驱动、离子驱动、酶驱动等，而适用于生物医疗领域的驱动方式多数还只局限于热驱动，因此，需要发展多激励响应的 SMP 复合材料。应用磁驱动和 pH 驱动实现远程驱动控制在未来 SMP 的驱动方式必然会在这两个方面找到更多的突破口，以达到生物医疗的应用要求。

4. 4D 打印构件的功能应用验证：目前几乎所有 4D 打印 SMP 的构件还停留在已打印出成品，未进行生物实验的阶段，虽然许多 SMP 在细胞毒性试验中被证明无毒，但若将 4D 打印构件安全有效的应用在体内，少不了临床实验的漫长研究，国内外对 4D 打印构件在生物医疗领域的研究还停留在实验室的初步阶段，走出实验室走向临床应用还存在着许多挑战。

5 结论与展望

本文分别介绍了 SMP 和 4D 打印技术的发展情况，并介绍了国内外 4D 打印 SMP 在生物医疗领域的研究进展，包括血管支架、气管支架、细胞生长支架、骨支架、心脏支架、药物释放、义乳、仿生元件等方面的研究成果及其应用研究前景，最后指出了 4D 打印 SMP 在生物医疗领域存在的问题及未来发展方向。4D 打印 SMP 在生物医疗领域的应用打破了传统医疗器械的技术瓶颈，为临床的微创手术、减少手术次数、药物缓控释、组织器官代替等方面带来了更多的可能性，并且 4D 打印 SMP 可以针对患者的个人情况快速准确的提供医疗服务，为患者提供个性化订制的治疗方案，减少患者痛苦提高生存质量。4D 打印 SMP 为生物医疗的进一步发展提供了一个全新的发展方向，随着越来越多新型可用于生物打印的形状记忆材料研发成功，4D 打印机不断开发，更多的个性化智能医疗器械会被应用在未来的生物医疗领域，4D 打印 SMP 与生物医疗领域的有机结合是未来医疗领域发展的新趋势。

参考文献

- [1] Rodriguez J N, Zhu C, Duoss E B, et al. Shape-morphing composites with designed micro-architectures. *Sci Rep*, 2016, 6: 27933
- [2] Behl M, Lendlein A. Shape-memory polymers. *Mater Today*, 2007, 10(4): 20-28
- [3] Zhao Q, Qi H J, Xie T. Recent progress in shape memory polymer: new behavior, enabling materials, and mechanistic understanding. *Prog Polym Sci*, 2015, 49-50: 79-120
- [4] Hu J L, Zhu Y, Huang H H, et al. Recent advances in shape-memory polymers: Structure, mechanism, functionality, modeling and applications. *Prog Polym Sci*, 2012, 37: 1720-1763
- [5] 魏洪秋, 万雪, 刘艳菊, 等. 4D 打印形状记忆聚合物材料的研究现状与应用前景[J]. *中国科学: 技术科学*, 2018, 48: 2-16
- [6] Momeni F, Ni J. Nature-inspired smart solar concentrators by 4D printing. *Renew Energ*, 2018, 122:35-44
- [7] 冷劲松, 兰鑫, 刘彦菊, 等. 形状记忆聚合物复合材料及其在空间可展开结构中的应用. *宇航学报*, 2010, 04: 950-956
- [8] Lan X, Liu Y J, Lv H B, et al. Fiber reinforced shape-memory polymer composite and its application in a deployable hinge. *Smart Mater Struct*, 2009, 18: 024002
- [9] Lendlein A, Langer R. Biodegradable, elastic shape-memory polymers for potential biomedical applications. *Science*, 2002, 296: 1673-1676
- [10] Lendlein A, Kelch S. Shape-memory polymers as stimuli-sensitive implant materials. *Clin Hemorheol Micro*, 2005, 32: 105-116
- [11] John G. Hardy, Matteo Palma, Shalom J Wind, et al. Responsive Biomaterials: Advances in Materials Based on Shape-Memory Polymers. *Adv Mater*, 2016, 28: 5717-5724
- [12] Tibbits S. 4D Printing: Multi-material shape change. *Archit Des*, 2014, 84: 116-121
- [13] Tibbits S. Printing products. *3D Print Add Manuf*, 2016, 3: 135
- [14] Leng JS, Lan X, Liu YJ, et al. Shape-memory polymers and their composites : Stimulus methods and applications. *Prog Mater Sci* 2011, 56: 1077-1135
- [15] Momeni F, Hassani N S M, Liu X, et al. A review of 4D printing. *Mater Des*, 2017, 122: 42-79
- [16] Zhong Xun Khoo, Joanne Ee Mei Teoh, Yong Liu, et al. 3D printing of smart materials: A review on recent progresses in 4D printing. *Virtual and Physical Prototyping*, 2015, 10: 103-122
- [17] Ge Q, Sakhaei A H, Lee H, et al. Multimaterial 4D printing with tailorable shape memory polymers. *Sci Rep*, 2016, 6: 31110
- [18] M Bodaghi, A R Damanpack, W H Liao. Adaptive metamaterials by functionally graded 4D printing. *Mater Des* 2017, 135: 26-36
- [19] Steven.K, Zhou.J. Current status of 4D printing technology and the potential of light-reactive smart materials as 4D printable materials. *Virtual and Physical Prototyping*, 2016, 1745: 1-3.
- [20] Dong-Gap Shin, Tae-Hyeong Kim, Dae-Eun Kim, et al. Review of 4D Printing Materials and their Properties. *Int J Pr Eng Man-gt*, 2017, 4: 349-357
- [21] Lee A Y, An J, Chua C K. Two-Way 4D Printing: A Review on the Reversibility of 3D-Printed Shape Memory Materials. *Engineering*, 2017, 3: 663-674
- [22] Choi J, Kwon O C, Jo W, et al. 4D printing technology: a review. *3D Print Add Manuf*, 2015, 2: 159-167

- [23] Bodaghi M, Damanpack A R, Liao W H. Triple shape memory polymers by 4D printing. *Smart Mater Struct*, 2018, 27: 065010
- [24] Yang Y, Chen YH, Wei Y, et al. 3D printing of shape memory polymer for functional part fabrication. *Int J Adv Manuf Technol*, 2016, 84: 2079-2095
- [25] Huang L, Jiang R Q, Wu J J, et al. Ultrafast Digital Printing toward 4D Shape Changing Materials. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605390
- [26] Son Thai Ly, Joo Yong Kim. 4D Printing Fused Deposition Modeling Printing with Thermal-Responsive Shape Memory Polymers. *INT J PR ENG MAN-GT*, 2017, 4: 267-272
- [27] Miao S D, Castro N, Nowicki M, et al. 4D printing of polymeric materials for tissue and organ regeneration. *Materials Today*, 2017, 20: 577-591
- [28] Xin Li, Jianzhong Shang, Zhuo Wang. Intelligent materials: a review of applications in 4D printing. *Assembly Automation*, 2017, 2: 170-185
- [29] Jo Bito, Ryan Bahr, Jimmy Hester, et al. Inkjet-/3D-/4D-printed autonomous wearable RF modules for biomonitoring, positioning and sensing applications. *PROCEEDINGS OF SPIE*, 2018, 10194
- [30] Sina Naficy, Reece Gately, Robert Gorkin, et al. 4D Printing of Reversible Shape Morphing Hydrogel Structures. *Mater Eng*, 2017, 302:1600212
- [31] Monzón M D, Paz R, Pei E, et al. 4D printing: processability and measurement of recovery force in shape memory polymers. *Int J Adv Manuf Technol*, 2017, 89: 1827–1836
- [32] Eujin Pei. 4D Printing: dawn of an emerging technology cycle. *Assembly Automation*, 2014, 34: 310–314
- [33] Yu Ying Clarrisa Choong, Saeed Maleksaedi, Hengky Eng, et al. 4D printing of high performance shape memory polymer using stereolithography. *Mater Des*, 2017, 26: 219-225
- [34] Wei H Q, Zhang Q W, Yao Y T, et al. Direct-write fabrication of 4D active shape-changing structures based on a shape memory polymer and its nanocomposite. *Acs Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 876-883
- [35] Xiao Kuang, Kaijuan Chen, Conner K, et al. 3D Printing of Highly Stretchable, Shape-Memory, and Self-Healing Elastomer toward Novel 4D Printing. *Appl Mater Interfaces* 2018, 10: 7381–7388
- [36] Morrison R J, Hollister S J, Niedner M F, et al. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. *Sci Transl Med* 2015, 7: 285
- [37] Zarek M, Mansour N, Shapira S, et al. 4D printing of shape memory-based personalized endoluminal medical devices. *Macromol Rapid Commun*, 2017, 38: 1600628
- [38] 任伟锋 韩跃虎. 第四军医大学西京医院 4D 打印技术打通生命通道[N]. 解放军报, 2016-09-26(002).
- [39] 郭潇雅. 镌刻时间的4D打印[J]. 中国医院院长, 2016, (09): 40-41.
- [40] Miao S D, Zhu W, Castro N J, et al. 4D printing smart biomedical scaffolds with novel soybean oil epoxidized acrylate. *Sci Rep*, 2016, 6: 27226
- [41] Wilhelmus J Hendrikson, Jeroen Rouwkema, Federico Clementi, et al. Towards 4D printed scaffolds for tissue engineering: exploiting 3D shape memory polymers to deliver time-controlled stimulus on cultured cells. *Biofabrication*, 2017, 9: 031001
- [42] Miao S D, Zhu W, Castro N J, et al. Four-Dimensional printing hierarchy scaffolds with highly biocompatible smart polymers for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part C-Methods*, 2016, 22: 952-963

- [43] Senatov F S, Niaza K V, Zadorozhnyy M Y, et al. Mechanical properties and shape memory effect of 3D-printed PLA-based porous scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2016, 57: 139-148
- [44] Senatov F S, Zadorozhnyy M Y, Niaza K V, et al. Shape memory effect in 3D-printed scaffolds for self-fitting implants. *Eur Polym J*, 2017, 93: 222-231
- [45] Cabrera M S, Sanders B, Goor O, et al. Computationally Designed 3D Printed Self-Expandable Polymer Stents with Biodegradation Capacity for Minimally Invasive Heart Valve Implantation: A Proof-of-Concept Study. *3D Print Addit Manuf*, 2017, 4: 19-29
- [46] CF Chuncheng Yang, Bingjie Wang, Dichen Li, et al. Modelling and characterisation for the responsive performance of CF/PLA and CF/PEEK smart materials fabricated by 4D printing. *Virtual and Physical Prototyping*, 2017, 12 : 69-76
- [47] 韩宏. 世界首例 4D 打印乳房重建手术成功[N]. 文汇报, 2017-06-17(005).
- [48] 卢秉恒, 李涤尘. 增材制造 (3D 打印技术) 发展[J]. 机械制造及其自动化, 2013, 4: 1-4.
- [49] GE Q, Qi H J, Dunn M L. Active materials by four-dimension printing. *Appl Phys Lett*, 2013, 103: 131-132
- [50] Shaffer S, Yang K, Vargas J, et al . On reducing anisotropy in 3D printed polymers via ionizing radiation. *Polymer*, 2014, 55: 5969–5979
- [51] Sydney Gladman A, Matsumoto E A, Nuzzo R G, et al. Biomimetic 4D Printing. *Nat Mater*, 2016, 15: 413-418

Development of 4D printed shape memory polymers in biomedical field

LI ChunYan^{1#}, ZHANG FengHua^{2#}, WANG YaLi¹, ZHENG Wei¹, LIU YanJu² & LENG JinSong²

¹ Research Center on Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

² Center for Composite Materials and Structures, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China;

³ Department of Astronautical Science and Mechanics, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001, China

Abstract

Shape memory polymers (SMPs) as a class of smart materials, can remember various shapes and return to their original shapes upon external stimuli. 4D printing that is the combination of 3D printing and SMPs has been used for fabrication of various SMPs in many areas of science and technology. At present, 4D printing technology plays an important role and shows promising applications in biomedical field. 4D printing breaks through the technical bottleneck of customization in traditional medical field and provides a new opportunity for the further development of biomedical field. In this article, we review the research progress of SMPs, 3D printing technology and 4D printed SMPs used in biomedical science. Moreover, we introduce some typical biomedical applications of 4D printing of SMPs. Furthermore, we summary the application prospects, existing problems and future development direction of 4D printed SMPs in biomedical field.

Key word: 4D printing; shape memory polymers; composite materials; biomedical science; intelligent structures