纳米生物仿生技术研究进展

罗静^{1,2}, 樊俊兵^{1*}, 王树涛^{1,2*}

1. 中国科学院理化技术研究所, 中国科学院仿生材料与界面科学重点实验室, 北京 100190;

2. 中国科学院大学, 北京 100049

* 联系人, E-mail: fjb2012@mail.ipc.ac.cn; stwang@mail.ipc.ac.cn

收稿日期: 2019-12-29; 接受日期: 2020-3-11; 网络版发表日期: 2020-05-06

国家自然科学基金(批准号: 21872158, 21425314)和国家重点研发计划(批准号: 2018YFC1105301)资助

摘要 纳米生物仿生学是一门新兴的交叉学科, 它集仿生、纳米技术、生物技术及新材料科学于一身, 是仿生学研究的一个重要分支, 是材料领域一个重要的、前瞻性的研究方向. 本文重点综述了国内外纳米生物仿生技术领域最新研究进展, 着重介绍了纳米生物仿生技术在仿生矿化、仿生DNA纳米机器、仿生智能纳米通道、仿免疫细胞生物黏附、仿生人造血管和仿生人造器官芯片等方面的应用, 并详细阐述了这些材料的结构特点, 最后对纳米生物仿生技术的未来发展方向进行了展望.

关键词 纳米生物仿生学, 仿生矿化, 仿生DNA纳米机器, 仿免疫细胞生物黏附, 仿生人造血管, 仿生人造器官芯片

纳米生物仿生学是通过学习自然界生物系统中微米多尺度结构、组成、功能及原理等, 模仿生物体系中的各种功能, 利用纳米技术和生物技术等仿生设计制备具有优异性能的新型材料, 为材料、工程技术提供新的设计理念和方法的综合性交叉科学.

在人类社会的发展进程中, 从蒙昧阶段迈向农业文明、工业文明和社会文明的过程中, 向自然学习的仿生活动始终伴随人类前行. 比如, 在远古时代, 我们的祖先就开始模仿鸟类筑巢建造房屋等. 到了近现代, 仿生理念已经渗透到人类社会生活的方方面面, 涉及自然科学、工程技术和人文社会科学等诸多领域. 进入20世纪50年代, 人们深刻认识到仿生已成为开辟新技术, 实现技术变革, 推动人类社会发展的的重要途径^[1]. 1960年, 美国军医Jack Ellwood Steele在第一届

全美仿生学大会上首次提出仿生学(bionics)的概念, 标志着仿生学科的诞生. 在仿生学发展的同时, 纳米科技不断发展, 各种表征技术相继问世, 特别是扫描电子显微镜、透射电子显微镜等表征技术的发展, 将纳米生物仿生研究推向了高潮^[2]. 如今, 纳米生物仿生体系的研究已成为材料领域一个重要的、前瞻性的研究方向. 目前, 纳米生物仿生材料已在能源、资源、环境与生命健康等领域取得了长足的进步.

本文综述了国内外纳米仿生生物技术现状, 重点总结了国内外纳米生物医学仿生技术的最新相关研究进展(图1), 着重介绍了纳米生物仿生材料及技术在仿生矿化、仿生DNA纳米机器、仿生智能纳米通道、仿免疫细胞生物黏附、仿生人造血管和仿生人造器官芯片等方面的应用. 同时, 揭示并分析了这些材料的结

引用格式: 罗静, 樊俊兵, 王树涛. 纳米生物仿生技术研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 715–733

Luo J, Fan J B, Wang S T. Research progress of nano-bio-inspired technology (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 715–733, doi: 10.1360/SSV-2019-0301

图1 几种典型的纳米生物医学仿生技术及其材料(网络版彩图)

Figure 1 Typical bio-inspired nano-biomedical techniques and materials (color online)

构特点. 最后, 本文对纳米生物仿生领域未来的发展方向进行了展望.

1 国外纳米生物仿生技术发展状况

国际上, 纳米生物仿生的研究主要集中在超浸润界面材料、仿生矿化、仿生人工光合作用、仿生医疗电子器件、仿免疫精准诊疗材料和仿生人造器官芯片等方面. 在最近的一些研究进展中, 例如在超疏水界面材料制备方面, Tiwari团队^[3]报道了氟化物接枝的环氧树脂超疏水涂层材料展现出优异的机械稳定性和化学稳定性(耐磨、耐腐蚀), 有望解决当前超疏水材料稳定性差的问题. 在仿生矿化领域, 美国密歇根大学Kotov团队^[4]报道了利用水热法结合层层自组装法制备一种高性能人工复合材料, 该材料的结构和机械性能与天然牙釉质相似, 具有高强度、高阻尼、低密度等诸多优点, 有望应用于生物学及航天领域. 在纳米仿生自适应材料研究方面, 瑞士联邦理工Stuart团队^[5]通过研究松塔种子等的形变原理, 仿生制备了溶剂、温度响应的形变复合材料. 在人工光合作用研究方面, 美国加州大学伯克利分校杨培东教授团队^[6]发展了细菌-硫化镉的人工光合作用体系. 在这个系统中, 一方

面, CdS捕获光能传递给细菌, 然后将CO₂选择性地转化成乙酸; 另一方面, 乙酸类产物又可以供给细菌.

在仿生生物医学领域, 美国斯坦福大学鲍哲南教授团队^[7-9]受人类皮肤的触感和自愈合能力的启发, 制备出一系列可植入或者可穿戴的电子设备及人造皮肤材料. 例如, 为了减小组织和植入微电子之间的机械不匹配性, 进而降低免疫反应和适应身体运动, 该团队开发出一种软的、像果冻一样的水凝胶可拉伸电子器件(图2A和B)^[8], 与传统较硬的铂电极相比, 该水凝胶电极在较低电压下即可控制小鼠的腿和脚趾运动(图2C), 并且具有良好的生物相容性, 有望应用于电生理记录和生物传感等领域.

最近, 韩国成均馆大学的Pang教授团队^[10]受树蛙趾垫的微通道网络和章鱼吸盘凸起结构的启发, 设计出高透气性、排水性和可重复使用的皮肤贴片, 显著增强了其在皮肤上的抗剥离性(图3A, B, D, E). 如图3C和F所示, 通过在贴片表面构筑仿章鱼吸盘的六角形突起结构, 可以改善贴片在出汗甚至流动的水条件下皮肤的附着力. 将还原氧化石墨烯纳米片涂覆在仿树蛙和章鱼的结构上作为柔性电极, 可以监测心电图信号(图3G).

在仿免疫精准诊疗领域, 美国加利福尼亚大学张良方团队^[11-13]把生物体的细胞膜分离出来包裹在纳米粒子表面, 成功地将纳米粒子伪装成细胞, 逃过免疫系统的监视. 研究表明, 细胞膜包裹纳米粒子, 不仅可以大大延长纳米粒子在体内的停留时间, 还可以重复使用, 效果不受影响. 同时, 他们还将红细胞膜包裹在纳米粒子上, 伪装成血小板(图4A), 该“血小板”能将药物靶向传递至机体受损血管及有害细菌感染的器官处, 大大提高了药物治疗心血管疾病和全身性细菌感染的能力^[14]. 利用这一理念, 张良方教授团队^[15]在前期研究的基础上, 进一步将红细胞的细胞膜包裹纳米颗粒, 并结合水凝胶材料, 研发出一种红细胞膜包裹的纳米海绵(nanosponge, NS)水凝胶, 这种复合材料能够有效吸附细菌中的毒素, 有望用于治疗抗药性金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)引发的皮肤和伤口感染. 为了进一步推动该类NS的临床应用, 该团队^[16]利用人源的红细胞膜包裹纳米粒子构建出人源红细胞纳米海绵(human nanosponge, hNS), 并通过一系列体内外实验, 研究了hNS对于毒素的清除作用, 为hNS在今后临床中的应用奠定

图 2 可植入型水凝胶可拉伸电子器件^[8]. A: 外周神经与软导体电极和绝缘材料之间的生物电子界面示意图; B: 水凝胶的制备示意图; C: 水凝胶微电极对小鼠的腿和脚趾神经刺激示意图(网络版彩图)

Figure 2 Implantable and stretchable hydrogel electronic devices^[8]. A: Schematic diagram of biological electronic interface among peripheral nerves, soft conductor electrode and insulating materials; B: schematic diagram of hydrogel preparation; C: hydrogel microelectrodes are used for nerve stimulation of the legs and toes of mice (color online)

了良好的基础.

该团队^[17]进一步制备了一种由中性粒细胞膜包裹的聚乳酸乙醇酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米颗粒, 此纳米颗粒携带有源细胞的相关抗原和功能, 可以中和促炎细胞因子, 达到抑制关节炎的效果, 并且可以深入到软骨基质中为其提供保护, 防止关节损伤(图4B).

在近几十年来的发展中, 纳米生物仿生技术在带动各领域基础研究和应用研究发展, 推动新兴产业的形成和增长等方面具有不可替代的作用, 受到了世界各国政府和国际知名企业的高度重视. 美国、日本、欧盟等发达经济体都争相针对纳米仿生材料的科学研究进行了重点布局, 并作为“国家关键技术”给予重点支持. 国际上许多顶尖高校, 如哈佛大学、剑桥大学、东京大学等也都积极开展了纳米仿生材料的系统研究.

2 国内纳米生物仿生技术发展现状

目前, 我国以江雷院士为代表的科学家在仿生智能界面材料领域取得了一系列原创性的重要成果和突破, 特别在仿生超浸润界面材料、仿生多尺度生物黏附界面材料和仿生纳米离子通道等领域得到了国内外学者的广泛关注和认可, 并且从基础科研到产业化, 我国都走在了国际的前沿. 2002年, 江雷院士团队首次揭示了荷叶“出淤泥而不染”的自清洁性能的本质是由于其表面的微纳米结构, 并仿生制备出世界上第一个超疏水纳米材料. 进一步, 江雷院士团队与中国科学院化学研究所徐坚研究员团队合作, 利用一步涂敷法成功制备了具有类似于荷叶的微米/纳米复合多级结构的聚合物涂层材料^[18]. 随后, 他们通过低温水热反应法制备出具有最低表面能晶面的类荷叶微/纳米复合结构氧化钛薄膜, 该薄膜在紫外光的照射下实现了光

图3 仿生柔性贴片^[10]。A: 树蛙脚趾垫的照片和垫上六角形结构的扫描电子显微镜图像; B: 章鱼触手和带有突起的吸盘; C: 仿生柔性贴片结构示意图; D: 仿树蛙脚趾垫的六角形结构扫描电子显微镜图像; E: 仿章鱼的触手突起结构扫描电子显微镜图像; F: 喷涂氧化石墨烯的仿生贴片; G: 仿生贴片用于检测心电图信号(网络版彩图)

Figure 3 Bio-inspired flexible patch^[10]. A: A photograph of a tree frog's pads and scanning electron microscopy (SEM) image of the hexagon structure of the pads; B: octopus tentacles and suction cups with protrusions; C: schematic diagram of the bio-inspired flexible patch structure; D: SEM image of bio-inspired hexagonal structure of the toe pad of tree frogs; E: SEM image of bio-inspired protrusion structure of octopus tentacles; F: bio-inspired flexible patch sprayed with rGO nanoplatelets; G: bio-inspired flexible patch for bio-signal monitoring (color online)

诱导超疏水-超亲水可逆转变, 可应用于新型光控动态自清洁材料^[19]。目前, 这些自清洁材料已广泛用于现代建筑, 如国家大剧院、水立方均是采用自清洁涂层材料。此外, 江雷院士团队开发了一系列仿生超浸润油水分离材料和设备, 这些材料被广泛应用于轮船和核电站油水分离系统等。

在纳米仿生生物医学领域, 我国的众多研究团队也已经取得了瞩目的成绩。例如, 中国科学院生物物理研究所阎锡蕴院士团队^[20,21]发现, 四氧化三铁纳米颗粒能够模拟过氧化物酶的活性, 可应用于酶联免疫吸附分析。中国科学院理化技术研究所王树涛研究员团队^[22]受免疫细胞特异性识别癌细胞启发, 在国际上率先提出结构匹配与分子识别协同的肿瘤检测新理念, 并仿生制备了系列肿瘤检测芯片。南京大学的龙忆涛教授团队^[23,24]报道了气单胞菌溶素(aerolysin)纳米

孔用于DNA分子单碱基差异的超灵敏识别。国家纳米科学中心赵宇亮、丁宝全、聂广军等团队^[25~27]利用DNA纳米机器实现了肿瘤的靶向治疗。

2.1 仿生矿化

生物矿化被认为是生物体隐身和保护自身免受外部伤害的有效手段。自然界中的生物可以通过自身矿化, 得到包括牙齿、骨骼、贝壳等在内的具有多级有序结构的功能材料。浙江大学唐睿康教授团队^[28,29]围绕仿生物矿化展开了一系列的交叉研究。通过理解生物矿化过程和原理, 发展了一系列仿生矿化功能材料并用于生物医学领域, 成功实现了疫苗改进、肿瘤矿化治疗等, 推进了生物、材料和化学等学科的交叉融合。

(1) 疫苗矿化。疫苗的热不稳定性是疫苗保存的

图 4 仿免疫精准诊疗. A: 红细胞膜包裹的毒素疫苗^[14]; B: 中性粒细胞膜包裹的纳米颗粒抑制关节炎症^[17] (网络版彩图)

Figure 4 Bio-inspired immune accurate therapy. A: Red blood cell (RBC) membrane-coated toxin vaccine^[14]; B: neutrophil membrane-coated nanoparticles inhibit synovial inflammation^[17] (color online)

巨大障碍. 疫苗由于对温度较为敏感, 往往需要特殊的持续制冷设备保持其效能. 然而, 有些地区由于缺乏可靠的制冷设备来储藏和运输疫苗, 导致很大一部分疫苗被浪费. 唐睿康教授团队^[30]研究发现, 表达猴免疫缺陷病毒包膜蛋白的重组腺病毒(rAd5-env)可在富钙培养基中原位生物矿化, 形成磷酸钙, 从而获得“疫苗-磷酸钙”的核壳结构, 将该复合体覆盖于疫苗的表面, 可以保存其活性(图5A). 利用这种仿生矿化的方法构建的疫苗-磷酸钙复合体, 在保持原有疫苗功效不变的情况下, 可以大幅度提高疫苗的热稳定性. 在此基础上, 该团队还实现鼻疫苗的改进, 通过在病毒表面覆盖一层帽壳, 获得混合疫苗, 可以改变早期疫苗的理化特性, 有利于其黏附于鼻组织^[31].

(2) 肿瘤矿化. 在自然界中, 矿物积累是一种重要的生物过程. 然而, 有些异常的积累往往导致一些疾病的发生, 例如钙离子异常沉积在软组织中会导致结石的生成, 如肾结石、血管硬化等, 这些异常的生物矿化过程通常会发生在受损或有缺陷的组织表面, 病理性的矿化物质会导致病变溃疡, 最终导致细胞死亡.

图 5 仿生矿化^[28]. A: 仿生疫苗矿化, 表达猴免疫缺陷病毒包膜蛋白的重组腺病毒(rAd5-env)可在富钙培养基中原位生物矿化, 形成磷酸钙CaP, 从而获得疫苗-CaP的核壳结构, 覆盖于疫苗的表面保持其活性; B: 肿瘤细胞靶向性矿化, 肿瘤细胞表面的叶酸受体特异性结合叶酸, 可诱导钙化, 促进肿瘤细胞矿化(网络版彩图)

Figure 5 Bio-inspired mineralization^[28]. A: Bio-inspired vaccine mineralization, recombinant adenovirus (rAd5-env) that expresses simian immunodeficiency virus envelope protein can be biomineralized in a calcium-rich medium to form calcium phosphate (CaP), leading to the fabrication of core-shell structured vaccine-CaP and thereby maintaining the activity of the vaccine; B: targeted cancer cell mineralization, folate receptors on the surface of tumor cells specifically bind folate, which may actively induce calcification and promote the mineralization of tumor cells (color online)

唐睿康教授团队^[32]将仿生理矿化的概念引入到癌症治疗中, 提出了肿瘤细胞靶向性矿化(cancer cell targeting calcification, CCTC)的治疗理念(图5B). 有些肿瘤细胞能够高表达叶酸受体, 可以选择性地吸收叶酸,

该团队利用叶酸作为细胞矿化的介导分子, 将钙离子聚集在一起从而引发细胞矿化。研究表明, 在矿化处理中, 矿质层会导致肿瘤细胞的细胞核黏结异常, 促进肿瘤细胞的死亡, 经过矿化治疗后的小鼠存活率明显提高。与传统的化疗相比, 这种CCTC治疗手段可有效地抑制肿瘤生长和继发转移而不破坏正常细胞, 从而提高生存率。该方法的提出为肿瘤治疗提供了一种无需药物的治疗方法, 提供了一种全新的思路。

通过向自然学习, 仿生矿化理念为人类通过材料实现对生物有机体的调控提供了借鉴的方向, 同时也在热稳定性新型疫苗及肿瘤的治疗方面有着巨大的应用前景。

2.2 仿生DNA纳米机器

近年来, 随着药物开发领域需求的增加以及纳米技术的快速发展, 纳米材料被广泛用作药物载体进行药物运输。这些纳米药物载体主要通过两种方式运输到病灶部位: 一种是被动运输, 一种是主动地靶向运输。目前, 大部分纳米材料进入体内后都会采取被动运输的形式到达病灶部位, 有很大一部分会被富集到其他健康组织, 如肺部, 这会给健康组织带来一定的副作用。因此, 理想的药物载体应该具备自主靶向运动的能力。微纳米机器是一种能够自主运动的微纳米材料, 将其用于药物载体有望通过其自主运动将药物可控地运送到指定的病变部位, 从而极大地提高药物的靶向效率。赵宇亮研究员团队^[26,27]在DNA微纳米机器药物输运方面取得了一系列重要成果。

DNA折纸技术以碱基互补配对为原则, 可用于合理设计和生产DNA纳米结构, 并且其大小、形状和空间结构均可调, 已广泛应用于生物医学领域。利用DNA折纸技术, 赵宇亮研究员团队构建了一种具有多种功能元件的DNA自组装纳米管机器用于肿瘤的治疗。首先将M13噬菌体基因组DNA链和多股短链组装在一起, 制备出大小为90 nm×60 nm×2 nm的矩形DNA折纸薄片(图6A), 随后将凝血酶装载在其中, 形成凝血酶-DNA偶联物, 利用DNA折纸技术组装成DNA纳米机器。将携带药物凝血酶的DNA纳米机器通过尾静脉注射到患有乳腺癌的小鼠体内, 当DNA纳米机器在血管内遇到癌细胞时, 其可以通过识别癌细胞表面特有的核仁蛋白, 与肿瘤血管内皮结合。这时, DNA机器人会自动打开, 将包裹的凝血酶释放至肿瘤上, 在短时间

图6 纳米机器在肿瘤血管内的治疗机制的示意图。A: 利用DNA折纸技术组装偶联凝血酶的DNA纳米机器; B: DNA纳米机器传递凝血酶, 杀死肿瘤^[26](网络版彩图)

Figure 6 Schematic diagram of the therapeutic mechanism of DNA nanobot in tumor blood vessels. A: DNA nanobot coupled with thrombin was assembled using DNA origami technology; B: DNA nanorobot targeted tumor-associated vessels to deliver thrombin, which induces tumor infarction and cell necrosis^[26] (color online)

内使其产生大量的血凝块, 从而引发局部血栓形成和细胞坏死(图6B)。除了乳腺癌, 该DNA纳米机器对于黑色素瘤、卵巢皮下移植瘤和原发肺部肿瘤在内的多种肿瘤都有良好的治疗效果。DNA纳米机器作为优良的药物载体具有主动靶向运输的能力, 对于抗肿瘤药物的开发具有极大的推动作用, 在纳米药物载体领域具有广阔的应用前景。

2.3 仿生框架诱导自组装

在生物体内, 分子的自组装复杂而多样。例如, 作为细胞膜的主要成分, 磷脂是一类重要的双亲性分子, 其在组装成细胞时, 由于细胞内骨架蛋白和膜蛋白的相互作用, 会形成多种多样的细胞形貌。而在体外, 由于受到自身结构、外界环境等因素的影响, 其通常会

组装成球形的囊泡或者层状结构的材料. 为了更加精确地控制双亲性分子的体外组装, 清华大学刘冬生教授团队^[33~35]受细胞膜结构的启发, 提出了框架诱导自组装的设想. 通过DNA杂交将疏水定位基团引入到骨架上形成框架, 并进一步诱导组装分子沿着疏水定位基团的空间分布进行组装. 该策略可以用来制备具有特定几何形状和尺寸的异质囊泡或者二维平面组装体, 可以更好地控制细胞的自组装, 有助于理解细胞膜的形成机制和功能.

如图7所示, 可利用一组短纤维使长链DNA折叠, 形成折叠的DNA框架. 双亲性分子DNA-poly(aryl ether)-oligo(ethylene glycol)(DDOEG)通过与DNA序列选择性杂交而定位在一个折叠的DNA框架上. 通过DNA杂交, 可在折叠DNA上锚定以疏水基团(leading hydrophobic groups, LHGs)为主导的双亲性分子形成

二维框架缔合分子. 在疏水-疏水相互作用的驱动下, 更多的双亲性分子DDOEG或者DNA-*b*-PPO将与该缔合分子结合, 逐渐在折叠DNA上形成同质或异质纳米片. 通过使用不同的短纤维序列或者调整疏水基的数目, 可以实现对组件大小和形状的控制, 如形成三角形、四边形的组装体^[33](图7A). 同时, 采用类似的策略, 也可以实现长方体状的囊泡的自组装^[34](图7B).

2.4 仿生智能纳米通道

生物体内存在各种各样的纳米孔道, 这些孔道使得细胞的物质交换、能量转换、信号转导等基本的分子生物学过程得以正常运行. 例如, 细胞膜上存在一些跨膜蛋白, 这些蛋白中央有供某些离子(如 K^+ , Na^+)进出细胞的孔道, 被称为离子通道. 外界刺激, 如温度、

图7 框架诱导自组装的示意图. A: 双亲性分子二维自组装^[33]; B: 框架诱导自组装长方体状异质囊泡^[34](网络版彩图)

Figure 7 Schematic diagram of the frame-guided assembly process. A: The 2D assembly of amphiphilic molecules via a frame-guided process^[33]; B: the frame-guided assembly for the formation of the hetero-vesicles^[34] (color online)

光照、pH, 会使离子通道特定地开启和关闭, 调节相应的离子进和出, 从而实现细胞的各种功能. 中国科学院理化技术研究所江雷研究员和闻利平研究员团队^[36-38]受生命系统中蛋白质孔道的启发, 制备出一系列结构和功能均类比于生物体内的仿生智能纳米孔道. 该团队近期的研究发现, 自然界中存在的视网膜紫质通道是一种光控阳离子通道. 通过含偶氮苯的DNA (Azo-DNA) 自组装, 他们成功制备出一种可用于控制离子传输的光控纳米通道^[39] (图8 A). 在紫外光 (365 nm)-可见光 (450 nm) 照射条件下, 偶氮苯分子构象间可发生相互转化, 从而使DNA分子在收缩和放松

状态之间转化, 实现光控纳米孔道的打开和关闭. 结果表明, 这种DNA纳米通道具备光控分子传输性能, 同时还具有良好的生物相容性, 因此在光控药物释放等领域具有潜在的应用前景.

捕获活细胞中的电子转移、酶活性、分子动力学和信使分子的转移是理解细胞间信号通路的关键. 龙忆涛团队^[23]利用气单胞菌溶素构建的电化学限域纳米孔道实现了对DNA分子单碱基差异的超灵敏识别, 在单分子水平上完成了核酸外切酶“分步降解”单链DNA过程的实时观测, 为探究单个酶构效关系提供了一个高灵敏分析检测平台. 该团队^[24]还用两步法开发

图8 仿生智能纳米通道. A: 仿生DNA纳米通道^[39]; B: 仿生不对称纳米孔道监测活细胞中电子转移^[24](网络版彩图)

Figure 8 Bio-inspired smart nanochannels. A: Bio-inspired smart DNA nanochannels^[39]; B: bio-inspired asymmetric nanochannel for monitoring electron transfer dynamics in live cells^[24] (color online)

了一种直径可达90 nm的不对称纳米孔电极, 实时监测了活细胞内的烟酰胺腺嘌呤核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)(图8B). 由于这种几何不对称, 纳米孔两端的电位差可超过90%, 将法拉第电流响应转换成易于识别的泡沫诱导的瞬态离子电流模式, 使得电流信号放大了3个数量级, 实现了对1 pmol/L浓度以下的NADH高灵敏度和选择性的探测. 这种不对称纳米孔电极未来活细胞中的电子转移成像提供了强有力的技术支持.

仿生智能纳米孔道的发展是一个新兴的交叉学科, 融合了材料、物理化学、电化学以及细胞生物学等, 可以更加灵活地实现物质运输的动态调控以响应外界刺激. 在未来, 该领域将会在盐差发电、响应性药物释放、活细胞监测成像等方面发挥重要作用.

2.5 仿免疫细胞生物黏附

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)作为重要的癌症标志之一, 其识别和检测受到了广泛关注. 但是CTC在血液中的含量极低(1 mL血液中大约只有1~10个CTC), 如何从上亿个血细胞中分离出痕量的CTC一直是科学家们研究的重点和热点. 传统的分离检测方法由于灵敏度低、检测过程复杂和检测成本高等问题大大限制了其在生物医学领域的应用. 因此, 发展新型的CTC检测技术显得尤为迫切, 且具有重要的临床应用需求. 王树涛研究员团队受癌细胞和免疫细胞特异性识别的启发, 在世界上首次提出了结构匹配和分子识别协同的肿瘤检测新理念(图9A), 构筑了一系列具有微纳结构的生物特异性黏附界面材料, 包括仿生纳米生物黏附界面、仿免疫细胞磁珠、响应性黏附界面等用于癌症病人血液中CTC的检测.

王树涛研究员团队^[22]首先制备了特异性识别分子(上皮细胞黏附分子抗体anti-EpCAM)修饰的硅纳米线芯片, 以EpCAM阳性的乳腺癌细胞系作为癌细胞模型, 成功实现了对CTC的捕获. 一方面, 硅纳米线阵列上修饰的anti-EpCAM与癌细胞表面的EpCAM可以特异性识别, 从而实现癌细胞的捕获. 另一方面, 由于硅纳米线与癌细胞表面的微纳米伪足具有相似的形态及尺度, 两者之间能形成很好的结构和尺寸匹配, 可显著增强对癌细胞的捕获. 这一设计理念通过结合特异性抗体和微纳米结构的协同, 显著提高了CTC识别和检测的有效性, 相比于平面的无纳米结构的芯片, 大幅度

提高了CTC的捕获效率. 除了硅纳米线, 该团队^[40~43]还发展了仿生分形纳米结构的金簇芯片和氧化铟锡(indium tin oxide, ITO)纳米分形芯片材料及石墨烯芯片材料等(图9B~D). 此外, 该团队^[44]利用仿生矿化的方法进一步制备了仿免疫细胞磁珠, 与传统表面光滑的商业磁珠相比, 仿免疫细胞磁珠表面的微纳米结构大大提高了肿瘤细胞的捕获效率(图9E和F).

为了能将捕获到的肿瘤细胞无损释放下来用于后续的检测和分析, 该团队还发展出一系列响应性(温度、pH、光、电、核酸内切酶刺激响应)的纳米生物黏附界面用于肿瘤细胞的捕获和释放(图10)^[45,46]. 例如, 通过在硅纳米线阵列上接枝热响应性的分子PNIPAAm, 成功实现了热响应的肿瘤细胞可逆捕获和释放^[47]. 此外, 他们还通过在硅纳米线上接枝pH和葡萄糖双响应分子, 构筑了双响应的细胞黏附界面, 通过精确控制pH值和葡萄糖的浓度, 实现了CTC的可逆黏附和释放^[48].

此外, 中国科学院苏州纳米技术与纳米仿生研究所的裴仁军研究员、武汉大学赵兴中教授等人在CTC捕获方面同样取得了一系列重要成果. 赵兴中教授团队将微流控技术与纳米生物技术相结合, 在微控芯片中构筑了微纳米级的镍柱^[49]、MnO₂纳米线^[50]等, 在细胞捕获过程中, 通过增加癌细胞与芯片表面微纳材料之间的结构匹配作用, 协同所修饰的抗体, 实现了CTC的高效捕获. 目前, 基于结构匹配和分子识别协同的肿瘤细胞纳米生物检测技术日趋成熟和稳定, 相应的检测方法已建立, 有望早日应用于体外早期诊断、化疗药物的快速评估、个性化治理、临床药物筛选和耐药性的检测、肿瘤复发检测以及肿瘤新药物的开发研究等.

2.6 仿免疫细胞精准治疗

近年来, 利用纳米技术设计制备免疫佐剂来实现对癌症的精准诊疗已成为纳米生物医学领域的研究重点和热点课题. 中国科学院过程研究所马光辉团队及其合作者发现, 通过对纳米粒子表面进行polyethylene glycol (PEG)修饰将其钝化, 会使进入体内的纳米粒子不被巨噬细胞内吞, 还会通过加速巨噬细胞的流动性促进其迁移, 当迁移至靶细胞附近时, 纳米粒子会黏在靶细胞膜表面, 促进细胞进行信号转导, 当靶细胞发现异物入侵, 便会触发强烈的免疫应答^[51]. 一旦向

图 9 仿生纳米生物黏附界面。A: 结构匹配和分子识别协同的仿生纳米生物黏附界面理念^[22]; B: 金簇芯片^[40]; C: ITO纳米线芯片^[41]; D: 粗糙的石墨烯薄膜^[42]; E: 仿免疫磁珠捕获癌细胞的扫描电镜图; F: 商业化的磁珠捕获癌细胞的扫描电镜图^[44](网络版彩图)

Figure 9 Bio-inspired adhesive biointerfaces. A: The concept of bio-inspired adhesive biointerfaces based on the synergistic effect of structure match and molecular recognition^[22]; B: fractal gold nanostructure chip^[40]; C: hierarchical indium tin oxide (ITO) nanowire array chip^[41]; D: reduced graphene oxide chip^[42]; E: SEM image of the cancer cell captured by biomimetic immune magnetic beads; F: SEM image of the cancer cell captured by commercial magnetic beads^[44] (color online)

免疫系统发出信号, 诱导机体产生大量炎症因子, 它们就能激活自体免疫系统, 发起对肿瘤细胞和被感染细胞强烈的攻击。

此外, 马光辉研究员团队^[52]还制备出一种名为 Pickering 的乳液并将其作为疫苗佐剂(图11A)。Pickering 乳液佐剂具有和天然病原体相似的黏弹性和流动性以及表面粗糙性, 可显著增强抗原呈现细胞的募集、抗原摄取和活化, 有力地刺激体液和细胞的适应

性反应, 从而大大提高小鼠在致命挑战下的生存能力。

最近, 该团队^[53]又采用乳液溶剂挥发法制备了一种微囊“免疫车票”。该微囊“免疫车票”是由分散有维甲酸 retinoic acid(RA)的角鲨烯油脂作为内核、抗原吸附的 PLGA/阳离子脂质体复合物作为外壳所构成的纳米颗粒(图11B)。与口服的疫苗以及商业的铝佐剂相比, 接种微囊“免疫车票”的非肠道疫苗显著增加了抗原呈递树突状细胞数量, 同时, 她们还发现, 肠黏膜中

图 10 刺激响应性纳米生物黏附界面用于细胞黏附与释放^[45]. 细胞的黏附/释放可以通过三维纳米生物界面的物理化学反应来控制, 如温度、核酸内切酶、光、电和pH(网络版彩图)

Figure 10 Responsive nano-bio-adhesion interface for cell adhesion and release^[45]. Cell adhesion/release can be controlled by the chemical reactions of 3D nano-biointerfaces, such as the temperature, endonuclease, light, electricity, and pH (color online)

也分布着较高水平的抗原特异性递呈细胞和黏膜抗体 IgA, 表明该复合型的微囊“免疫车票”具备较强的黏膜免疫激活效果。

北京理工大学谢海燕教授团队和中国科学院过程工程研究所魏炜团队^[54]合作制备了一种新型的仿免疫细胞肿瘤疫苗。该疫苗以四氧化三铁磁性纳米团簇为核心, 通过修饰抗CD205的癌细胞膜作为外衣进行伪装。一方面, 纳米团簇内核具有超顺磁性, 可以延长疫苗在淋巴结内的循环时间; 另一方面, 癌细胞膜包裹的外衣可以携带大量丰富的抗原, 使得树突状细胞可以充分摄取各种抗原, 从而产生多抗原反应, 达到对肿瘤有效地预防和治疗的效果。此外, 该团队^[55]还利用四氧化三铁纳米团簇表面修饰巨噬细胞膜制备出仿免疫细胞疫苗, 通过转染small interfering RNA (siRNA)实现了高效的肿瘤治疗。

2.7 仿生人造血管

心血管疾病具有患病率高, 致死致残率高等特点, 严重威胁人类的健康。仿生制备血管移植植物, 模拟天然血管的结构和功能, 将为心脑血管疾病患者带来巨大的福音。为了实现仿生人造血管的制备, 国家纳米中

心韩冬研究员团队^[56]于2009年利用原子力显微镜对大鼠血管进行了原位成像, 发现正常的天然血管具有三层结构, 包括内膜(由单层的血管内皮细胞组成)、中膜(由平滑肌细胞和弹性组织纤维构成)和外膜(由结缔组织构成), 这些细微的结构赋予了健康的血管以卓越的强度、弹性和适应性以及出色的血液流动性和抗血栓性能。

基于对血管结构的了解, 北京航空航天大学赵勇教授团队^[57]利用静电纺丝技术制备了具有取向结构的三层纳米纤维人工血管(图12A), 该团队所制备的纳米纤维人造血管与进口商业化的膨化聚四氟乙烯(expanded polytetrafluoro ethylene, e-PTFE)血管相比无明显差异。内层聚乳酸(poly lactic acid, PLA)/聚己内酯(polycaprolactone, PCL)有利于人脐静脉内皮细胞的黏附, 可加速内皮化。中间的(聚氨酯polyurethane)PU/PCL层提供了优异的机械性能。外周取向排列纤维的PLA/PCL层有利于引导血管平滑肌细胞向周向排列。该仿生人造血管表现出了较强的力学性能和良好的细胞生物相容性^[58]。

国家纳米科学中心蒋兴宇团队^[59]将静电纺丝和微流控技术相结合, 构建出了直径为2~3 mm、具有自

图 11 仿免疫细胞精准治疗技术. A: PLGA 纳米颗粒稳定的 Pickering 乳液疫苗佐剂^[52]; B: PLGA 微囊“免疫车票”^[53] (网络版彩图)
Figure 11 Immune cell-inspired precision therapy. A: PLGA nanoparticle-stabilized Pickering emulsion vaccine^[52]; B: PLGA immunoticket capsules^[53] (color online)

适应性且可降解的人工血管材料. 他们首先采用静电纺丝技术, 选择PCL和PLGA两种生物可降解高分子作为血管支撑材料, 制备出了纳米薄膜; 其次用微流控技术模拟真实血管中的排布结构, 在静电纺丝膜上种植了三种不同类型的血管细胞(内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞); 最后将二维的薄膜卷成三维的血管结构, 从内到外形成了“内皮细胞/PCL/平滑肌细胞/PLGA/成纤维细胞/PLGA”的多层管状血管结构(图12B). 以兔子作为动物模型, 进行血管移植手术, 研究表明, 该人造血管血流通畅, 同时具有良好的生物相容性和力学性能. 该研究结果对仿生人造血管的构建有重要的意义, 为体外培养含有多种活细胞, 并具有血管功能的组织和器官奠定了坚实的基础. 该团队一直致力于血管模型的构建和研究^[60-62], 实现了在体外真实地模拟体内血管结构, 其在分析检测、信号转导、药物筛选等方面有广泛应用.

2.8 仿生人造器官芯片

仿生人造器官芯片是在芯片上仿生构建微器官来替代生物有机体器官, 进行药物评估和生物学研究等. 东南大学顾忠泽教授和赵远锦教授团队在仿生人造器官芯片上作出了一系列杰出的工作, 如构筑了仿生肝脏器官芯片、仿生心脏器官芯片. 另外, 中国科学院大连化学物理研究所林炳承研究员和秦建华研究员在仿生肾脏器官芯片以及脑器官芯片领域也作出了瞩目的贡献.

(1) 仿生肝脏器官芯片. 肝脏是身体内以解毒和代谢功能为主的一个器官. 因此, 构建具有解毒功能的仿生肝脏芯片是器官芯片开发的重要内容.

肝脏由无数个肝小叶构成, 构造肝小叶可体外模拟出肝脏的功能. 肝小叶是由细胞聚集体和微血管组成的, 因此, 要实现仿生肝脏器官芯片的构筑, 首先要

图 12 仿生人造血管. A: 天然血管的三层结构及仿生三层PLA/PCL/PU血管结构^[58]; B: 细胞负载的多层PCL-PLGA仿生人造血管的制备^[59](网络版彩图)

Figure 12 Bio-inspired artificial blood vessels. A: Three-layer structures of natural blood vessels and bio-inspired three-layer PLA/PCL/PU blood vessels^[58]; B: fabrication of the cell-laden multilayered PCL-PLGA bio-inspired artificial blood vessel^[59] (color online)

构筑细胞聚集体, 同时还要构建出仿生微血管. 顾忠泽和赵远锦团队利用微流控技术制备出了三维的细胞聚集体^[63], 同样利用微流控技术制备出了可收缩膨胀的仿生微血管(图13A)^[64-66]. 将肝脏细胞和成纤维细胞共培养可以促进蛋白的分泌, 初步实现了仿生肝脏器官芯片的构筑理念.

该团队^[67]受肝脏解毒功能的启发, 进一步完善了仿生“肝脏芯片”的构筑理念, 实现了肝脏芯片对酒精解毒功能的初步模拟. 该团队研究发现, 当细胞与酒精和酒精氧化酶载体一起共培养时, 酒精氧化酶会将酒精转化成乙醛和过氧化氢, 从而影响细胞的活性; 而细胞与酒精和含有酒精氧化酶/过氧化氢酶的载体

一起共培养时, 酒精转化的过氧化氢被过氧化氢酶分解, 有毒中间产物含量减少, 因此细胞活性远高于不含过氧化氢酶的组. 这表明该微芯片具有类似于肝脏的酒精解毒和代谢的功能, 该研究成果模拟了肝脏解毒, 为仿生肝脏芯片的研发与应用提供了一个可行的思路.

(2) 仿生心脏器官芯片. 心脏是人体中最重要的器官之一, 主要功能是通过跳动为血液流动提供压力, 把血液运送至身体各个部分. 基于心脏的功能, 赵远锦团队基于微流控技术制备出了一系列仿生螺旋纤维, 并将其作为微弹簧用于心肌细胞收缩力学的传感^[68]. 此外, 他们通过改变流体通道, 同时引入磁性纳米颗粒,

图 13 仿生肝脏器官芯片和仿生心脏器官芯片。A: 仿生肝脏器官芯片^[66], 利用微流控技术制备海藻酸钠水凝胶纤维, 与肝脏细胞共培养制备仿生肝脏器官芯片; B: 仿生心脏器官芯片^[70], 在人工合成的反蛋白石结构水凝胶膜上组装人工心肌细胞组织, 构建可视化的仿生心脏器官芯片(网络版彩图)

Figure 13 “Liver-on-a-chip” and “heart-on-a-chip” platform. A: “Liver-on-a-chip” platform^[66], “liver-on-a-chip” is prepared by co-culturing liver cells onto the alginate hydrogel fibers; B: “heart-on-a-chip” platform^[70], the visualized “heart-on-a-chip” platform is constructed by assembling artificial cardiac tissue on synthetic inverse opal hydrogel films (color online)

制备得到了具有磁响应性的螺旋纤维微马达^[69]。将螺旋纤维与培养有小鼠心肌细胞的水凝胶相连接, 结果表明, 随着心肌细胞的跳动, 纤维的螺距会发生变化, 通过测量纤维的形变就可以推算出心肌细胞的收缩力大小, 从而实现力的传感。

然而, 力学的变化并不利于观察, 为了更加直观地观察心肌细胞的跳动, 结合之前的研究, 该团队^[70]受变色龙“变色”机制启发, 开发出一种可视化的“心脏芯片”, 可以根据芯片颜色变化来直观地监测心脏的搏动(图13B)。研究人员首先制备出具有反蛋白石结构的水凝胶, 因其具有有序的纳米结构, 可以反射出特定的波长, 从而表现为鲜艳的结构色; 将大鼠心肌细胞培养在该水凝胶上, 心肌细胞的收缩与舒张会引起水凝胶材料的收缩与舒张, 同时伴随着水凝胶结构晶格的周期变化, 表现出不同的结构色。这种可视化的“心脏芯片”的出现, 为药物筛选及单细胞生物学等研究提供了崭新的平台。

(3) 仿生肾脏器官芯片。日常生活中不当饮食、过

量服用激素类药物以及多种疾病例, 如慢性肾炎、高血压、糖尿病等会损害肾脏的功能, 造成肾脏无法正常对人体血液进行净化, 导致体内各种代谢紊乱, 大量毒性代谢产物蓄积在体内, 打破人体内环境的稳态, 对各个器官都造成极大损伤, 甚至危及患者生命。仿生肾脏器官芯片的研究, 即体外的肾脏模拟, 对于肾病药物的筛选、末期患者肾脏替代治疗等至关重要。

林炳承研究员团队^[71]在微流控肾脏器官芯片研究方面作出了许多出色的工作。通过微流控技术模拟肾单元, 可以识别不同的药物, 如顺铂和阿霉素引起的急性肾损伤以及肾毒性。这种微型装置缩小了传统体外肾脏模型和体内真实肾脏之间的差距, 为肾脏药物筛选提供了很好的检测平台。此外, 该团队的秦建华研究员^[72]从肾脏生理结构和功能特点出发, 结合微流控芯片技术和细胞生物学原理以及材料学方法等, 成功构建了另一种功能化的肾脏器官芯片, 该芯片包含原代肾小球组织, 基质成分和血管样机械流体, 可用于模拟糖尿病肾病早期的病理变化。该研究首次实

现了对原代肾小球组织超过两周的原位培养和功能维持,在很大程度上克服了传统方法难以实现长期培养的技术难题,为临床糖尿病病理研究及转化医学提供了强劲的技术支撑。

最近,王树涛研究员团队^[73,74]提出了协同仿生的血液净化理念,将受肾脏启发的多孔膜和天然海绵启发的异质多孔微球集成在微流控器件内,实现从小分子到大分子的高效清除(图14)。相比于传统的多孔膜微流控过滤装置,该多孔膜和多孔微球协同的微流控血液净化装置,通过异质多孔微球吸附过滤的分子,使上下两层间的分子浓度差持续保持较高的水平,显著提高了中大分子和大分子的清除效率。这种协同仿生的理念为未来便携可穿戴血液净化器的设计提供了新思路。

(4) 仿生脑类器官芯片。血脑屏障是介于人脑中血液和脑组织之间的一道生理屏障,对于脑内微环境和神经中枢系统的维持至关重要。一些疾病,如阿尔兹海默症、帕金森综合征以及脑肿瘤等脑疾病都与

血脑屏障功能异常密切相关。然而,血脑屏障的致密性和选择性限制了许多神经治疗分子的吸收,为脑疾病药物的筛选和开发带来了极大的困难。因此,体外构筑类脑器官芯片,建立血脑屏障模型成为脑疾病研究的关键。

秦建华团队^[75,76]长期致力于类脑器官芯片的研究,他们结合微流控芯片技术和干细胞发育生物学原理,发展了一种三维微流体类脑系统。该系统可以控制神经细胞的原位分化,实现在三维培养中产生功能性的人类大脑器官。在此基础上,该团队^[77]进一步创新性地构建了包含多种脑细胞、细胞外基质和机械流体条件等的动态三维血脑屏障模型,复制了体内血脑屏障的关键结构和功能。该模型屏障结构完整,具备良好的紧密连接结构,对小分子物质屏障功能强,可实现多种脑细胞动态三维共培养与细胞跨屏障迁移观测;同时,允许在正常的和病理的微环境中对脑瘤复杂的器官水平反应进行分析,具有独特的检测人类肺、乳腺和黑色素肉瘤细胞的脑转移及治疗反应

图 14 仿生血液净化芯片^[73]。将受肾脏启发的多孔膜过滤功能和天然海绵启发的多孔吸附功能集成在一起,构筑仿生肾脏器官芯片,实现从小分子到大分子的高效清除(网络版彩图)

Figure 14 Bio-inspired blood purification chips^[73]. By integrating the kidney-inspired porous membrane filtration and the natural sponge-inspired nanoporous adsorption, the bio-inspired blood purification chip is constructed to realize the highly efficient clearance from small molecules to large molecules (color online)

的能力。

脑器官芯片的构建为开展脑肿瘤、老年痴呆、神经退行性疾病等重大脑疾病的药物筛选和研究提供了新的思路和有价值的平台。

3 展望

本文综述了近些年来纳米生物仿生技术领域的研究进展。未来, 纳米生物仿生材料的研发机遇与挑战并存。例如, 仿生纳米诊疗、仿生人造器官芯片等仿生纳米生物技术在早期诊断、疾病监测、药物筛选、体外替代治疗、癌症患者预后等方面尽管已经取得了一定

进步, 但要想真正应用于临床, 还有很长的路要走。并且随着仿生纳米技术的发展, 以及由于该领域的跨学科特性, 不同的研究、技术和测量方法在不同的研究中心和实验室必定也有所不同, 这将导致一些脱节, 阻碍该领域学科之间的交流和临床的转化。因此, 建立国际标准化是该领域未来发展的必要条件, 是令人信服和可重复检测的先决要素。

自然界千万年的进化赋予了生物独特而复杂的结构和功能。揭示生物发展的规律, 模拟自然, 效仿自然的研究将是一个永恒的主题, 想要实现完美的仿生, 并且能真正应用于临床或者实际生产等仍需科学家们共同努力。

参考文献

- 1 Ren L Q, Liang Y H. Introduction to Bionics (in Chinese). Beijing: Science Press, 2016 [任露泉, 梁云虹. 仿生学导论. 北京: 科学出版社, 2016]
- 2 Jiang L. Bionic Intelligent Nanomaterials (in Chinese). Beijing: Science Press, 2015 [江雷. 仿生智能纳米材料. 北京: 科学出版社, 2015]
- 3 Peng C, Chen Z, Tiwari M K. All-organic superhydrophobic coatings with mechanochemical robustness and liquid impalement resistance. *Nat Mater*, 2018, 17: 355–360
- 4 Yeom B, Sain T, Lacevic N, et al. Abiotic tooth enamel. *Nature*, 2017, 543: 95–98
- 5 Erb R M, Sander J S, Grisch R, et al. Self-shaping composites with programmable bioinspired microstructures. *Nat Commun*, 2013, 4: 1712–1719
- 6 Sakimoto K K, Wong A B, Yang P. Self-photosensitization of nonphotosynthetic bacteria for solar-to-chemical production. *Science*, 2016, 351: 74–77
- 7 Lipomi D J, Vosgueritchian M, Tee B C K, et al. Skin-like pressure and strain sensors based on transparent elastic films of carbon nanotubes. *Nat Nanotech*, 2011, 6: 788–792
- 8 Liu Y, Liu J, Chen S, et al. Soft and elastic hydrogel-based microelectronics for localized low-voltage neuromodulation. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 58–68
- 9 Boutry C M, Beker L, Kaizawa Y, et al. Biodegradable and flexible arterial-pulse sensor for the wireless monitoring of blood flow. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 47–57
- 10 Kim D W, Baik S, Min H, et al. Highly permeable skin patch with conductive hierarchical architectures inspired by amphibians and octopi for omnidirectionally enhanced wet adhesion. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1807614
- 11 Hu C M J, Fang R H, Wang K C, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking. *Nature*, 2015, 526: 118–121
- 12 Kroll A V, Fang R H, Jiang Y, et al. Nanoparticulate delivery of cancer cell membrane elicits multiantigenic antitumor immunity. *Adv Mater*, 2017, 29: 1703969
- 13 Zhang X, Angsantikul P, Ying M, et al. Remote loading of small-molecule therapeutics into cholesterol-enriched cell-membrane-derived vesicles. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 14075–14079
- 14 Hu C M J, Fang R H, Luk B T, et al. Nanoparticle-detained toxins for safe and effective vaccination. *Nat Nanotech*, 2013, 8: 933–938
- 15 Wang F, Gao W, Thamphiwatana S, et al. Hydrogel retaining toxin-absorbing nanosponges for local treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Adv Mater*, 2015, 27: 3437–3443
- 16 Chen Y, Chen M, Zhang Y, et al. Broad-spectrum neutralization of pore-forming toxins with human erythrocyte membrane-coated nanosponges. *Adv Health Mater*, 2018, 7: 1701366
- 17 Zhang Q, Dehaini D, Zhang Y, et al. Neutrophil membrane-coated nanoparticles inhibit synovial inflammation and alleviate joint damage in inflammatory arthritis. *Nat Nanotech*, 2018, 13: 1182–1190

- 18 Xie Q, Xu J, Feng L, et al. Facile creation of a super-amphiphobic coating surface with bionic microstructure. *Adv Mater*, 2004, 16: 302–305
- 19 Feng X, Zhai J, Jiang L. The fabrication and switchable superhydrophobicity of TiO₂ nanorod films. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 5115–5118
- 20 Fan K, Cao C, Pan Y, et al. Magnetoferritin nanoparticles for targeting and visualizing tumour tissues. *Nat Nanotech*, 2012, 7: 459–464
- 21 Gao L, Zhuang J, Nie L, et al. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nat Nanotech*, 2007, 2: 577–583
- 22 Wang S, Wang H, Jiao J, et al. Three-dimensional nanostructured substrates toward efficient capture of circulating tumor cells. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 8970–8973
- 23 Cao C, Ying Y L, Hu Z L, et al. Discrimination of oligonucleotides of different lengths with a wild-type aerolysin nanopore. *Nat Nanotech*, 2016, 11: 713–718
- 24 Ying Y L, Hu Y X, Gao R, et al. Asymmetric nanopore electrode-based amplification for electron transfer imaging in live cells. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5385–5392
- 25 Wang Z G, Ding B. DNA-based self-assembly for functional nanomaterials. *Adv Mater*, 2013, 25: 3905–3914
- 26 Li S, Jiang Q, Liu S, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger *in vivo*. *Nat Biotechnol*, 2018, 36: 258–264
- 27 Chen H, Gu Z, An H, et al. Precise nanomedicine for intelligent therapy of cancer. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1503–1552
- 28 Yao S, Jin B, Liu Z, et al. Biomineralization: From material tactics to biological strategy. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605903
- 29 Shao C, Jin B, Mu Z, et al. Repair of tooth enamel by a biomimetic mineralization frontier ensuring epitaxial growth. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw9569
- 30 Wang X, Sun C, Li P, et al. Vaccine engineering with dual-functional mineral shell: A promising strategy to overcome preexisting immunity. *Adv Mater*, 2016, 28: 694–700
- 31 Wang X, Yang D, Li S, et al. Biomineralized vaccine nanohybrid for needle-free intranasal immunization. *Biomaterials*, 2016, 106: 286–294
- 32 Zhao R, Wang B, Yang X, et al. A drug-free tumor therapy strategy: Cancer-cell-targeting calcification. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 5225–5229
- 33 Zhou C, Zhang Y, Dong Y, et al. Precisely controlled 2D free-floating nanosheets of amphiphilic molecules through frame-guided assembly. *Adv Mater*, 2016, 28: 9819–9823
- 34 Dong Y, Yang Y R, Zhang Y, et al. Cuboid vesicles formed by frame-guided assembly on DNA origami scaffolds. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 1586–1589
- 35 Dong Y, Sun Y, Wang L, et al. Frame-guided assembly of vesicles with programmed geometry and dimensions. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 2607–2610
- 36 Liu Q, Wen L, Xiao K, et al. A biomimetic voltage-gated chloride nanochannel. *Adv Mater*, 2016, 28: 3181–3186
- 37 Shang X, Xie G, Kong X Y, et al. An artificial CO₂-driven ionic gate inspired by olfactory sensory neurons in mosquitoes. *Adv Mater*, 2017, 29: 1603884
- 38 Xiao K, Xie G, Zhang Z, et al. Enhanced stability and controllability of an ionic diode based on funnel-shaped nanochannels with an extended critical region. *Adv Mater*, 2016, 28: 3345–3350
- 39 Li P, Xie G, Kong X Y, et al. Light-controlled ion transport through biomimetic DNA-based channels. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15637–15641
- 40 Zhang P, Chen L, Xu T, et al. Programmable fractal nanostructured interfaces for specific recognition and electrochemical release of cancer cells. *Adv Mater*, 2013, 25: 3566–3570
- 41 Zhang F, Jiang Y, Liu X, et al. Hierarchical nanowire arrays as three-dimensional fractal nanobiointerfaces for high efficient capture of cancer cells. *Nano Lett*, 2016, 16: 766–772
- 42 Li Y, Lu Q, Liu H, et al. Antibody-modified reduced graphene oxide films with extreme sensitivity to circulating tumor cells. *Adv Mater*, 2015, 27: 6848–6854
- 43 Wang S, Liu K, Liu J, et al. Highly efficient capture of circulating tumor cells by using nanostructured silicon substrates with integrated chaotic micromixers. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 3084–3088
- 44 Huang C, Yang G, Ha Q, et al. Multifunctional “smart” particles engineered from live immunocytes: Toward capture and release of cancer cells. *Adv Mater*, 2015, 27: 310–313
- 45 Liu X, Wang S. Three-dimensional nano-biointerface as a new platform for guiding cell fate. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 2385–2401
- 46 Chen L, Liu X, Su B, et al. Aptamer-mediated efficient capture and release of T lymphocytes on nanostructured surfaces. *Adv Mater*, 2011, 23:

4376–4380

- 47 Liu H, Liu X, Meng J, et al. Hydrophobic interaction-mediated capture and release of cancer cells on thermoresponsive nanostructured surfaces. *Adv Mater*, 2013, 25: 922–927
- 48 Liu H, Li Y, Sun K, et al. Dual-responsive surfaces modified with phenylboronic acid-containing polymer brush to reversibly capture and release cancer cells. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 7603–7609
- 49 Yu X, He R, Li S, et al. Magneto-controllable capture and release of cancer cells by using a micropillar device decorated with graphite oxide-coated magnetic nanoparticles. *Small*, 2013, 9: 3895–3901
- 50 Liu H, Yu X, Cai B, et al. Capture and release of cancer cells using electrospun etchable MnO₂ nanofibers integrated in microchannels. *Appl Phys Lett*, 2015, 106: 093703
- 51 Luo N, Weber J K, Wang S, et al. PEGylated graphene oxide elicits strong immunological responses despite surface passivation. *Nat Commun*, 2017, 8: 14537
- 52 Xia Y, Wu J, Wei W, et al. Exploiting the pliability and lateral mobility of Pickering emulsion for enhanced vaccination. *Nat Mater*, 2018, 17: 187–194
- 53 Xia Y, Wu J, Du Y, et al. Bridging systemic immunity with gastrointestinal immune responses via oil-in-polymer capsules. *Adv Mater*, 2018, 30: 1801067
- 54 Li F, Nie W, Zhang F, et al. Engineering magnetosomes for high-performance cancer vaccination. *ACS Cent Sci*, 2019, 5: 796–807
- 55 Zhang F, Zhao L, Wang S, et al. Construction of a biomimetic magnetosome and its application as a siRNA carrier for high-performance anticancer therapy. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1703326
- 56 Mao Y, Sun Q, Wang X, et al. *In vivo* nanomechanical imaging of blood-vessel tissues directly in living mammals using atomic force microscopy. *Appl Phys Lett*, 2009, 95: 013704
- 57 Guo F, Wang N, Wang L, et al. An electrospun strong PCL/PU composite vascular graft with mechanical anisotropy and cyclic stability. *J Mater Chem A*, 2015, 3: 4782–4787
- 58 Liu K, Wang N, Wang W, et al. A bio-inspired high strength three-layer nanofiber vascular graft with structure guided cell growth. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 3758–3764
- 59 Cheng S, Jin Y, Wang N, et al. Self-adjusting, polymeric multilayered roll that can keep the shapes of the blood vessel scaffolds during biodegradation. *Adv Mater*, 2017, 29: 1700171
- 60 Gong P, Zheng W, Huang Z, et al. A strategy for the construction of controlled, three-dimensional, multilayered, tissue-like structures. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 42–46
- 61 Yuan B, Jin Y, Sun Y, et al. A strategy for depositing different types of cells in three dimensions to mimic tubular structures in tissues. *Adv Mater*, 2012, 24: 890–896
- 62 Jin Y, Wang N, Yuan B, et al. Stress-induced self-assembly of complex three dimensional structures by elastic membranes. *Small*, 2013, 9: 2410–2414
- 63 Shang L, Fu F, Cheng Y, et al. Bioinspired multifunctional spindle-knotted microfibers from microfluidics. *Small*, 2017, 13: 1600286
- 64 Zhao Z, Wang J, Lu J, et al. Tubular inverse opal scaffolds for biomimetic vessels. *Nanoscale*, 2016, 8: 13574–13580
- 65 Cheng Y, Zheng F, Lu J, et al. Bioinspired multicompartamental microfibers from microfluidics. *Adv Mater*, 2014, 26: 5184–5190
- 66 Cheng Y, Yu Y, Fu F, et al. Controlled fabrication of bioactive microfibers for creating tissue constructs using microfluidic techniques. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 1080–1086
- 67 Wang H, Zhao Z, Liu Y, et al. Biomimetic enzyme cascade reaction system in microfluidic electrospray microcapsules. *Sci Adv*, 2018, 4: eaat2816
- 68 Yu Y, Fu F, Shang L, et al. Bioinspired helical microfibers from microfluidics. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605765
- 69 Yu Y, Shang L, Gao W, et al. Microfluidic lithography of bioinspired helical micromotors. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 12127–12131
- 70 Fu F, Shang L, Chen Z, et al. Bioinspired living structural color hydrogels. *Sci Robot*, 2018, 3: eaar8580
- 71 Qu Y, An F, Luo Y, et al. A nephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity. *Biomaterials*, 2018, 155: 41–53
- 72 Wang L, Tao T, Su W, et al. A disease model of diabetic nephropathy in a glomerulus-on-a-chip microdevice. *Lab Chip*, 2017, 17: 1749–1760
- 73 Fan J-B, Luo J, Luo Z, et al. Bioinspired microfluidic device by integrating a porous membrane and heterostructured nanoporous particles for

biomolecule cleaning. *ACS Nano*, 2019, 13: 8374–8381

74 Luo J, Fan J-B, Wang S. Recent progress of microfluidic devices for hemodialysis. *Small*, 2020, 16: 1904076

75 Wang Y, Wang L, Guo Y, et al. Engineering stem cell-derived 3D brain organoids in a perfusable organ-on-a-chip system. *RSC Adv*, 2018, 8: 1677–1685

76 Wang Y, Wang L, Zhu Y, et al. Human brain organoid-on-a-chip to model prenatal nicotine exposure. *Lab Chip*, 2018, 18: 851–860

77 Xu H, Li Z, Yu Y, et al. A dynamic *in vivo*-like organotypic blood-brain barrier model to probe metastatic brain tumors. *Sci Rep*, 2016, 6: 36670

Research progress of nano-bio-inspired technology

LUO Jing^{1,2}, FAN Jun-Bing¹ & WANG ShuTao^{1,2}

1 CAS Key Laboratory of Bio-inspired Materials and Interfacial Science, Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Bio-inspired nanobiology is a rising interdisciplinary that integrates bionics, nanotechnology, biology and new materials science, which has been an important branch of bionics and a prospective field of materials science. This review summarizes the research progress of bio-inspired nanobiology. We focus on the applications of the bio-inspired nanobiological materials and techniques in bio-inspired mineralization, bio-inspired DNA nanobots, bio-inspired smart nanochannels, immune cell-inspired adhesive materials, bio-inspired artificial blood vessels, and bio-inspired artificial organ chips. Finally, we discuss the future development of this field.

bio-inspired nanobiology, bio-inspired mineralization, bio-inspired DNA nanobots, immune cell-inspired adhesion, bio-inspired artificial blood vessels, bio-inspired artificial organ chips

doi: 10.1360/SSV-2019-0301