







# 基于纳米发电机的自驱动技术控制药物释放的研究进展

杨安平<sup>1</sup>, 曹雨<sup>2,3</sup>, 刘莹<sup>2</sup>, 赵超超<sup>1,2\*</sup>, 李舟<sup>2\*\*</sup>

(1. 佛山科学技术学院医学院,广东 佛山 528000;2. 中国科学院北京纳米能源与系统研究所,北京 101400;3. 广西大学物理科学与工程技术学院,广西 南宁 530004)

[摘要]基于纳米发电机的自驱动技术自被提出以来得到了迅速发展,该技术可将人体生命活动中的机械能转化为电能,可用于自驱动的生理信号监测、电子医疗器件和药物可控释放等。综述自驱动技术在微针药物释放、膜控型药物释放、电穿孔药物释放、微流控药物释放及电化学药物释放等方面的研究成果,并探讨自驱动的药物控制释放技术应用于临床治疗面临的挑战和未来精准医疗研究方向。 [关键词]自驱动;药物释放;纳米发电机;精准治疗

[中图分类号]R912 [文献标志码]A [文章编号]1001-5094(2021)04-0314-11

# rogress of Research on Nanogenerator-Based Selfpowered Technology for Drug Controlled Release

YANG Anping<sup>1</sup>, CAO Yu<sup>2,3</sup>, LIU Ying<sup>2</sup>, ZHAO Chaochao<sup>1,2</sup>, LI Zhou<sup>2</sup>

(1. School of Medicine, Foshan University, Foshan 528000, China; 2. Beijing Institute of Nanoenergy and Nanosystems, Chinese Academy of Sciences, Beijing 101400, China; 3. School of Physical Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China)

[Abstract] Self-powered technology based on nanogenerator, which has developed rapidly since it emerged, can convert mechanical energy of human movement and life activities into electrical energy, which can be used for self-powered physiological signal monitoring, electronic medical devices and controlled drug release. This paper summarizes the latest research progress of drug controlled release application using self-powered technology combined with microneedle, membrane, electroporation, microfluidics and electrochemistry, and proposes the research directions of future precision therapy and challenges for the clinical application of self-powered drug release systems. **[Key words]** self-power; drug release; nanogenerator; precision therapy

药物应用于疾病预防、诊断和治疗时,均需制 备成合适的剂型,以制剂的形式发挥效用<sup>[1]</sup>。药物 剂型的发展共经历了5代,包括第1代的膏丹丸散, 第2代的气雾剂、胶囊剂、片剂和注射剂,第3代 缓释、控释给药系统<sup>[2-3]</sup>,第4代靶向给药系统<sup>[4-5]</sup> 和第5代脉冲式给药系统<sup>[6-7]</sup>。药物释放系统的改进 推动了现代医疗的进一步发展,但也存在药物控释 能力较弱、生产成本较高、药物材料具有毒性、植 入式药物释放系统<sup>[8]</sup>能源供给短缺等问题。基于纳 米发电机的自驱动技术为上述问题提供了切实可行 的解决方案。纳米发电机不仅可以收集生物机械能,

接受日期: 2020-08-02 项目资助: 国家自然科学基金(No.82001981, No.61875015) \* 通讯作者:赵超超,特聘教授; 研究方向: 自驱动生物医学系统, 纳米能源器件; Tel: 0757-82813858; E-mail: zhaochaochao@binn.cas.cn \*\* 通讯作者: 李舟, 研究员, 博士生导师; 研究方向: 植入式/穿戴式电子医疗器件, 生物传感器; Tel: 010-60688608; E-mail: zli@binn.cas.cn

还可以很好地与现代生物、化学、医学等技术结合, 集成到新型的智能药物释放系统中。本文介绍了纳 米发电机的类型、原理和工作模式,重点阐述自驱 动技术与微针经皮释药技术、膜控释药技术、电穿 孔技术、微流控技术和电化学技术等相结合的药物 释放相关研究进展,以期为纳米发电机的自驱动系 统应用于临床治疗提供参考。

## 1 纳米发电机的工作原理

2006年,王中林院士首次提出并研制了纳 米发电机,实现了将机械能向电能的转换<sup>[9]</sup>。过 去十几年,包括压电纳米发电机(piezoelectric nanogenerator,PENG)<sup>[10]</sup>、摩擦纳米发电机 (triboelectric nanogenerator,TENG)<sup>[11]</sup>和热释电 纳米发电机(pyroelectric nanogenerator,PYENG)<sup>[12]</sup> 在内的一系列纳米发电机技术推动自驱动系统取得 了巨大的进展。人体蕴涵着丰富多样的机械能、化 学能和热能等能量,其中机械能是最为普遍和丰富

 (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.
 http://www.cnki.net

 Prog Pharm Sci Apr. 2021 Vol. 45 No. 4
 Prog Pharm Sci Apr. 2021 年4月 第45卷 第4期

的能源,如人体走路、跑步,心肺、肌肉等器官组 织的收缩舒张以及血液循环等生理运动均会产生机 械能,这些能源均可以被自驱动系统收集转换为电 能并加以利用<sup>[13]</sup>。纳米发电机的理论源头是麦克斯 韦位移电流<sup>[14]</sup>。以 TENG 为例,其通常由 2 个摩擦 层和 2 个电极层构成,2 个摩擦层垂直/水平方向相对 运动会在表面产生相反的摩擦电荷,在周期性外力作 用下,这些电荷会产生随时间变化的电场,由此产生 电位移通量的变化,导致 2 个电极间产生位移电流<sup>[15]</sup>。

## 1.1 压电纳米发电机

2006年, PENG 的工作原理被首次阐述<sup>[9]</sup>,其 由压电材料以及压电材料两端的电极层组成。压电 材料在外力作用下由于内部晶格中正负电荷的中心 出现分离产生偶极矩,从而产生压电电势,此时如 果压电材料外部电极通过导线构成回路,电子就会 在外电路间发生流动来平衡该电势差。PENG 有自 由电子浓度高的电子型(n型)和空穴浓度高的空 穴型(P型)之分。以纤锌矿结构的n型氧化锌为例, 在正常情况下,Zn<sup>2+</sup>和O<sup>2-</sup>沿C轴方向呈四面体堆 叠排布,其中心相互重合,当施加压应力作用时, 电荷中心发生位错,从而产生偶极矩,诱导生成压 电电势<sup>[16]</sup>。氧化锌纳米线与金属电极尖端的肖特基 势垒可以暂时性存储电能,此时发生形变的氧化锌 如果连接外部电路,就会出现电荷流动屏蔽该电势 (见图 1a)。

### 1.2 摩擦纳米发电机

TENG 的原理是基于摩擦起电效应和静电感应 效应的耦合:在2种摩擦层材料垂直接触或水平摩 擦过程中会产生摩擦起电效应,在摩擦过程中,由 于2种材料对电子的束缚能力不同,电子会从一种 材料表面转移到另一材料表面,同时在2种材料背 部电极上静电感应出相反的电荷,当2种材料分离 后,异种电荷产生的电势差会驱动电子流动而产生 电流<sup>[17]</sup>。基于此原理,TENG共发展出4种基本工 作模式(见图 1b)。

1.2.1 水平滑动模式 水平滑动模式纳米发电机包括 2 个摩擦层、2个电极层以及相应的连接导线。当 2 种 电负性不同的材料在水平方向摩擦时,由于摩擦起 电效应会在 2 种材料表面形成等量异种电荷。当摩 擦层滑动分离时,分离部分的电荷不能得到完全匹 配,通过静电感应导致2个摩擦层背部电极之间产 生电势差。在机械力作用下摩擦层做往返运动,电 势差会驱动电子在电极之间周期性流动产生电流。 水平滑动模式可以实现更高效的电荷转移,滚筒、 转盘和圆柱<sup>[18]</sup>等结构的TENG设计更容易实现较 大电压和电流的输出。

1.2.2 垂直接触分离模式 垂直接触分离模式是 2012 年被发明的 TENG 的工作模式<sup>[11]</sup>。其特点是 2 种具 有不同介电常数的高分子膜面对面堆叠,并在背部 设置有金属电极层。由于电子亲和势的不同,在机 械力的作用下,摩擦层表面会在接触时产生异种电 荷,随后在外力作用下摩擦层分离,异种电荷产生 的电势差会驱动电子通过外部电路流动。当 2 个摩 擦层重新闭合,电子开始反向流动。这种工作模式 的 TENG 具有制备工艺简单、易于封装及摩擦层材 料损耗较小的优点。

1.2.3 单电极模式 单电极模式的 TENG 可自由移动, 独立工作,它可以从自由移动物体上收集能量,很 好地弥补了水平滑动模式和垂直接触分离模式的不 足。该模式的 TENG 包括 1 个接地电极和 1 个自由 移动物体,当上层自由移动物体接近或远离底部电 极时,会改变局部电场,产生电势差,驱动电荷在 电极和大地之间流动产生电流。水平滑动模式和垂 直接触分离模式均可通过更改电路的连接方式设计 成单电极模式<sup>[19]</sup>。

1.2.4 独立层模式 独立层模式 TENG 由 1 个可自由 运动的摩擦层和 2 个背部含有电极的摩擦层组成, 其中底部摩擦层与自由运动摩擦层之间并不完全接 触。通过摩擦预处理使自由运动摩擦层产生电荷, 当其向底部摩擦层接近或远离时,会改变原有摩擦 层电荷的对称分布,从而产生电势差,进而驱动电 荷在 2 个电极间流动产生电流。这种不完全接触的 工作模式可以显著延长器件的使用寿命<sup>[20]</sup>。

#### 1.3 热释电纳米发电机

PYENG 是利用热释电效应将环境中的热能转 化为电能的器件。热释电效应是指当某些晶体被加 热时其极性随温度的变化而变化,导致晶体表面的 束缚电荷发生变化的现象<sup>[21]</sup>。当温度保持恒定时,

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net 资学进表 2021年4月 第45卷 第4期 Prog Pharm Sci Apr. 2021 Vol. 45 No. 4

晶格极性不发生变化,没有电流产生。然而一旦材料的温度随时间而增加,内部自发性极化强度也会随之增加,当材料连接外部电路时,就会产生电子流动;当温度上升到最高点后,温度和材料极化不再发生改变,电流随之消失(见图 1c)。此时降低

晶体温度,晶体极化增加会使电流再次产生,如此 往复,PYENG可以实现持续的电流输出。PYENG 具有温度敏感性的特点,在温控型闭环药物释放系 统中具有巨大的应用潜力。



图13种纳米发电机的工作原理

Figure 1 Working mechanism of 3 types of nanogenerators

## 2 纳米发电机的材料和结构研究

目前, PENG 的材料和结构得到不断改进, 由 最初的单根氧化锌纳米线<sup>99</sup>、发展到纳米复合物 ZnSnO<sub>3</sub>和 BaTiO<sub>3</sub><sup>[22]</sup>,再到无机薄膜材料 NaKNO<sub>3</sub>、 (1-x) Pb  $(Mg_{1/3}Nb_{2/3})$  O<sub>3-x</sub>PbTiO<sub>3</sub> (PMN-PT)聚偏氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF)、 Pb (ZrxTi<sub>1-x</sub>) O<sub>3</sub> (PZT)<sup>[23]</sup>等,这些改进使 PENG 在输出性能、稳定性和生物安全性等方面有了很大 程度的提升,为自驱动医疗系统在生物医学领域的 应用提供了新的解决思路。TENG 具有取材广泛、 制备简单、价格低廉、质量轻、电压高等优点,在 生产成本、灵敏度、输出性能、生物安全性上更具 有优势<sup>[24]</sup>;另外,压电、摩擦耦合结构发电机的提 出进一步促进了自驱动技术的发展<sup>[25]</sup>。与 PENG 结 构类似, PYENG 通常固定在支撑薄膜材料上, 如聚 酰亚胺(polymide, PI)、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET)等,并且需要聚

二甲基硅氧烷 (polydimethysiloxane, PDMS) 等生 物相容性好的材料作为封装层来保证器件的柔性和 生物安全性, PYENG 特有的对温度敏感的性质为温 控型智能药物释放系统提供了新的思路。在实际应 用研究中,由于纳米发电机在收集体内生物能量方 面具有巨大的潜力,部分研究已经取得了重大的突 破。笔者课题组<sup>[26]</sup>于 2010年首次成功地将单根氧 化锌纳米线植入到大鼠中用于收集心跳和呼吸能量。 2014年,笔者课题组<sup>[27]</sup>发明了植入式 TENG 用于 收集正常呼吸的能量,并且实现了利用收集到的能 量驱动心脏起搏器工作。之后笔者课题组<sup>[28]</sup>率先 实现了 TENG 在大型动物荷兰猪的体内植入。2019 年,笔者课题组<sup>[29]</sup>又成功地实现通过收集心脏跳动 产生的能量来驱动心脏起搏器工作,研发出"一次 心跳,一次起搏"的共生型心脏起搏器。另有研究 发明了生物可降解的 TENG 及复合型 TENG 用于机 械能及热能的收集<sup>[30]</sup>。相信随着研究的不断深入,

TENG、PENG、PYENG 作为自驱动能源,将为药物释放系统提供更多的新选择。

## 3 自驱动技术在药物释放中的应用

## 3.1 自驱动微针经皮给药技术

微针阵列是通过微电子机械工艺技术(MEMS) 制作加工而成的精细复杂的微米级针状结构,可根 据实际病灶位置和治疗需求来个性化定制微针形状、 大小和针尖长度,其采用的材料多为金属、硅基及 高分子聚合物,属于通过物理方法促进药物释放和 渗透的方法之一。微针经皮给药的机制为:微米级 针尖可以穿透表皮的角质层,到达一定深度的皮下 部位,穿刺过程会产生微小的透皮通道,一些大分 子的药物如抗原等可以借此通道在皮下指定位置释 放并进入体内循环,因而大大提高药物的生物利用 度。研究显示,微针技术可以穿透皮肤角质层,到 达真皮层的毛细血管,防止皮肤角质层阻碍药物的 吸收和利用<sup>[31]</sup>。胃肠道首过效应严重影响药物的治 疗效果,微针经皮给药系统可以有效避免这一负面 效应,同时改善患者的顺应性问题<sup>[32]</sup>。此外,与传 统的透皮释药方式比较,微针继承了中医针灸学、 经皮给药和穴位疗法的优势,将透皮给药和注射给 药有效地结合,具有治疗效果稳定的优点,由于未 触及神经组织,疼痛感弱,患者更易接受,可自主 实施给药,因此微针是传统透皮给药的有效替代方 式。目前,根据微针种类的不同可分为装载药物的 多孔微针、空心微针,以及表面有药物涂层的不可 溶微针和内部含有药物的可溶性微针。微针给药系 统易于自主实施,减轻疼痛,但需要精确控制给药 剂量,目前的普通微针难以实现该目的。

2015年, Wang 等<sup>[33]</sup>提出了一种由可弯曲微针 阵列、接触分离模式 TENG、胰岛素药物储存池及 微泵装置和干胶集成的可拉伸柔性微针贴片,该贴 片可粘附在平坦的皮肤表面和关节部位以实现药物 的递送(见图 2a);单个可弯曲微针由 PDMS 构成 的四梁柱底座和 SU-8 光刻胶形成的刚性尖头组成, 在保证较高皮肤穿透率的同时又具有一定的体积变 形性,能够有效避免皮肤穿刺后针头断裂的问题; 通过按压或者弯曲贴片部位可产生电压输出,前者 为 26 V,后者为 28 V;大鼠体内实验证实了该微 针贴片可以有效地降低血糖水平。2016 年,该课 题组<sup>[34]</sup>又开发了一种精确控制胰岛素输送量的装 置,通过手指拍打聚合物微泵实现药物的输送释放 (见图 2b):单电极工作模式的 TENG 被集成到 SU-8 型光刻胶制备的微针阵列上形成皮肤贴片,整 个贴片通过摩擦纳米发电机制成的液体体积传感器 来监测药物输送量;该贴片通过手指拍打可产生约 30 V 电压输出,具有精准控制药物释放量的优势。

2018年,Bok等<sup>[35]</sup>将基于鲑鱼脱氧核糖核酸 (salmon deoxyribonucleic acid,SDNA)的可溶性 微针与TENG组合开发的新装置可促进药物的透皮 释放(见图2c):将该装置植入到离体猪肉的皮肤 组织中后TENG的输出电压可达约95V;在体外 罗丹明B药物释放模型实验中,均采用2Hz和0.2 MPa的外部机械力,60s内有摩擦发电机装置和 无此摩擦发电机装置药物释放量分别约为225和 50 ng,证实了TENG可加速药物的释放。

## 3.2 自驱动膜控释药技术

膜控缓释制剂是将药物颗粒、片剂或粉末包被 于具有良好机械性能和成膜性能的高分子聚合物薄 膜结构内部,以膜两侧的浓度差作为释药的扩散推 动力,通过薄膜结构的性质控制药物的释放行为和 释放速率<sup>[36]</sup>。传统的膜控经皮给药系统实现了一定 程度上的定时、定位药物释放,然而同微针经皮技 术一样,其药物释放速度同样不能实现精确控制。

2019年,Ouyang 等<sup>[37]</sup>提出了一个由TENG 驱动的可控经皮给药系统,可精确按需控制药物释 放剂量,该系统由经皮贴片(药物贴片和离子导 入贴片电极)、TENG和电源管理电路组成(见图 3a):TENG采用独立层工作模式中的转盘结构, 摩擦层材料为聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)和铜(Cu);该给药系统可通过离子导入 作用控制地塞米松磷酸钠或 6-羟基荧光素的透皮给 药;体外实验证实,与传统的经皮给药相比,这种 基于 TENG 的药物传递系统的性能提高了 50%。

2019年, Wu 等<sup>[38]</sup>提出了一种由可穿戴 TENG 和离子导电水凝胶基贴片组成的基于自驱动离子电 渗疗法的膜控经皮给药系统,可用于闭环的运动和

疾病监测治疗(见图 3b):可穿戴 TENG 采用接触 分离模式,摩擦层材料为 PTFE 和铝(Al)片,可 产生 1 200 V 的高压输出; TENG 可以根据实际情 况设计成各种形状,安装在身体的不同部位,并通 过离子导入作用加速贴片上罗丹明 6G(rhodamine, R6G)的经皮给药速率。

2020年,Liu 等<sup>[39]</sup>开发了一种由TENG驱动的柔性药物释放系统,用于精确控制小分子药物的释放(见图3c):整个系统包括接触分离模

式 TENG、能量管理模块和药物释放装置, TENG 摩擦层材料为氟化乙烯丙烯(fluorinated ethylene propylene, FEP)和Cu,亚格力板为背部支撑层, 该 TENG 可以产生 600 V的电压输出,聚 3-己基噻 吩 [poly(3-hexylthiophene),P3HT]薄膜在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水 溶液中可切换润湿性的特性,该装置可通过调节这 一特性间接控制药物释放装置中小分子的释放行为, 具有结构灵活、自驱动的优点,可以实现小分子亚 甲蓝、荧光素钠、R6G 和水杨酸的精确可控释放。



#### TENG: 摩擦纳米发电机 图 2 纳米发电机应用于微针经皮给药系统<sup>[33-35]</sup>

Figure 2 Nanogenerators applied in drug release system integrated with microneedles<sup>[33–35]</sup>



Figure 3 Nanogenerators applied in self-powered membrane controlled drug release system<sup>[37–39]</sup>

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net Prog Pharm Sci Apr. 2021 Vol. 45 No. 4 
PPS 
G学进奏 2021年4月 第45卷 第4期

### 3.3 自驱动电穿孔技术

脉冲电场可以对细胞膜形成电穿孔效应,其作 用机制是当外加电脉冲宽度为微秒至毫秒量级,电 场强度达到 10<sup>5</sup> V·m<sup>-1</sup> 的量级时,细胞膜出现大量 微孔,产生结构变化,从而增加细胞膜的通透性, 增加对各种药物、脂质体、蛋白质、基因物质等大 分子的吸收。由电穿孔效应发展出的电穿孔技术, 通过产生特定脉冲宽度、频率、电压值的高压设备 与平板或者针状电极相结合,将高压脉冲输送到细 胞悬液或机体组织中,通过一定数量的电脉冲击穿 细胞膜,增加细胞膜对药物的吸收或对药物分子的 释放。目前,临床和科学研究中的电穿孔仪往往质 量或体积庞大,通常由高压脉冲发生器、电极及相 应的导线构成,高压脉冲发生器可以输出几百到几 千伏特的直流电压,并且可以通过高频开关控制脉 冲的频率;储能电容器和输出回路中阻抗值的大小 决定了脉冲的宽度,高压脉冲发生器输出的脉冲通 过正负间距为几厘米或几毫米的铂电极施加到作用 对象上,但庞大的体积严重限制了其在植入式脉冲 药物释放装置中的应用<sup>[40]</sup>。同时,电极的设计和布 置也是电穿孔技术研究的热点之一。

控制载药红细胞膜在肿瘤部位定点释放的磁性 互斥结构摩擦纳米发电机(magnet triboelectric nanogenerator, MTENG)(见图4a): MTENG采用 接触分离模式,摩擦层材料为钛(Ti)片和PTFE, 可产生70V的电压输出,磁铁同极斥力结构的优 点在于可使 MTENG 在封装和植入后仍然能够保 持长久稳定的电能输出; MTENG 产生的电场对装 载阿霉素的红细胞膜具有精准的释放控制作用,将 MTENG 与叉指电极或微针电极结合,其在二维肿 瘤细胞、三维肿瘤球以及小鼠体内的实体肿瘤 3 个 层面均实现了低浓度给药下的优异肿瘤治疗效果。

2019年,Liu等<sup>[42]</sup>开发了一种将TENG与硅 纳米针阵列电极相结合的电穿孔系统,并制备了适 合于体外水平滑动转盘模式和体内接触分离模式的 TENG,摩擦层材料为PTFE和Cu,电压输出为20V, 在体内外实验中其均能够在细胞损伤较小的情况下实 现高效的细胞内药物释放(见图4b);该集成系统 可最大限度地减少电穿孔过程中对细胞的损伤,降低 质膜流动性并促进分子的内流,可将外源物质碘化丙 啶、葡聚糖和小分子干扰核糖核酸(small interfering RNA, siRNA)有效地递送到人乳腺癌细胞、人宫颈 癌细胞和鼠骨髓间充质干细胞等不同类型的细胞中。



Figure 4 Nanogenerators applied in self-powered electroporation-based drug release system<sup>[41-42]</sup>

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net奇学进展 2021年4月 第45巻 第4期Prog Pharm Sci Apr. 2021 Vol. 45 No. 4

2019年, 笔者课题组<sup>[41]</sup>设计了一种可用于

#### 3.4 自驱动微流控技术

微流控技术涵盖了化学、流体物理、微电子、 新材料、生物学和生物医学工程等多种交叉学科, 是 20 世纪 80 年代兴起的一种精确操控微尺度液体 的技术,在药物递送、化学分析、打印技术等方面 有着广泛的应用<sup>[43]</sup>。为了精确有效地控制微流道中 液体的位置与移动速度,开发有效的液体操作方法 尤为重要,其中电润湿技术尤为行之有效。电润湿 技术是通过改变液滴与绝缘基板之间的电压来改变 液滴在基板上的接触角,从而使微流体发生形变和 位移。该技术具有能耗低、影响时间短、稳定性好 等优势,有利于对微米级别的系统进行操控。然而,

在实际的电润湿技术应用中,通常采用绝缘介电薄 膜分离电极和流体,因此需要很高的电压来完成对 液体的操控。在大多数研究中,它需要至少200 V 的高压来获得接触角的显著变化。这种应用于微流 体的高强电压通常需要通过高压电源来提供,而且 需要复杂的控制电路来调节电压输出强度,从而实 现对微流体运动距离和速度的控制。高压电源和控 制电路会增加系统的复杂性,而且安全性能较差, 同时庞大的电源电路严重阻碍了该技术在生物医学 系统中的进一步推广应用。自驱动微流控系统的成 功研制可以省去电源和控制电路,增强了系统在临 床用药物释放系统中运用的可行性。

2018年, Nie 等<sup>[44]</sup>利用 TENG 结合电润湿技

术开发出了微流控药物输送释放系统(见图 5a)。 在这个系统中,TENG 采用独立层模式,摩擦层采 用顶部自由移动的 PI 薄膜和底部的 AI 膜,可产生 高达±3000V的脉冲电压输出。在TENG的驱动下, 可实现将含有银纳米颗粒等纳米药物的液滴送到指 定位置, 10g-L<sup>-1</sup>的液滴最远输送距离可达 16 mm, 同时还可以实现液滴在水平和垂直平面上的移动。 此外,用最小体积70~80 nL的4个液滴上运载一 个 6 mm×8 mm 的托盘,可以在 TENG 驱动下运 输一部分微小的物体。独立层模式 TENG 展现了 卓越的微观流体操纵能力,可以同时提供托盘运动 的电源和控制信号,其中托盘运载的最大负载可达 500 mg,最高控制速度可达 1 m·s<sup>-1</sup>。自驱动微流控 技术不仅可以在药物释放系统有极大的应用潜力, 在微固体/液体机械手、微机器人和人机交互等领域 同样具有广阔的应用前景。

2019年,Nie 等<sup>[45]</sup>利用 TENG 和光可控黏附 性质的材料研制了智能微流体系统,可以实现长距 离微米 / 纳米液滴的输运(见图 5b)。TENG 同样 采用独立层模式,摩擦层分别为 Al 和 PI 膜,电压 输出大小约为 ±3 000 V,该输出可以驱动微滴移动 距离最大至 640 mm(最大距离 / 直径比为 300), 并且 TENG 还可以在 2 mm 厚度以内的介电层下操 纵微滴移动,因此基于 TENG 的智能微流控系统在 药物释放等领域表现出很好的适用性。



Figure 5 Nanogenerators applied in self-powered microfluidics-based drug release system<sup>[44-45]</sup>

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net Prog Pharm Sci Apr. 2021 Vol. 45 No. 4 
PPS 
G学进奏 2021 年 4 月 第 45卷 第 4 期

#### 3.5 自驱动电化学技术

电化学是研究带电界面上所发生现象的科学, 电化学反应过程中常伴随着电极表面析氢、析氧和 析氯等电极反应,这些析出的气体会以气泡形式吸 附于电极表面,从而造成电极活性面积减少、电极 表面电位和电流密度的微观分布不均,产生电极极 化。这种电化学反应中气体的产生会使密闭反应器 中反应物体积发生改变,进而可以用来推动和调控 药物的释放。

2017年, Song 等<sup>[46]</sup>首先提出了基于 TENG 的 植入式给药系统,该系统由 TENG 和药物输送系统 组成(见图 6):转盘结构的 TENG 由 2 层带有栅 格结构的 Cu 层和中间的 PTFE 层组成,连接变压 器和整流桥后可以输出 12~16 V 的电压;药物输送 系统包括药物储存器、微管和硅衬底上的一对 Au 电极;当 TENG 发生旋转时,旋转体上的 Cu 栅沿 PTFE 薄膜进行滑动摩擦,产生自由移动的电子, 进而通过电化学反应产生气体,从而对药物存储装 置进行加压,使得药物通过微管被挤出,实现给药, 药物的释放速度由 TENG 的旋转速度决定,在不同 转速下实现了 5.3~40 μL·min<sup>-1</sup> 的包括荧光素分子 在内的药物释放流量;离体猪眼实验结果显示,基 于 TENG 的自驱动植入式给药系统成功实现了巩膜 给药。



图 6 纳米发电机应用于自驱动电化学药物释放系统<sup>[46]</sup> Figure 6 Nanogenerators applied in self-powered drug release system using electrochemical reaction<sup>[46]</sup>

#### 4 结语

人体及其他动物身上蕴藏着化学能、热能及机 械能等很多种能量。研究者提出了多种策略对不同 形式的能量进行收集,进而构建自驱动药物释放系 统,这些研究对可穿戴、可植入医疗器件的发展具 有重要意义。包括 PENG、TENG、PYENG 在内的 一系列基于纳米发电机的自驱动系统可以有效地收 集以上能量,并在药物释放系统、生物传感、语音 识别、生物监测等领域有了重要应用。本文主要聚 焦通过纳米发电机从人体及动物体运动中收集机械 能,用于药物释放系统的研究,包括微针经皮药物 释放、膜控型药物释放、电穿孔药物释放、微流控 药物释放及电化学药物释放等方向。但是,这些应 用只是自驱动药物释放系统这一新兴研究领域的开 端,为了充分合理利用自驱动技术并向实现最终的 临床应用目标发展,还需要更多更深入的研究。首先, 对于可植入场景,纳米发电机应更加小型化和柔性 化,并且具有自适应性以减少其在身体的特定腔室 中,由于生命活动及运动带来的形变导致的异物感 和不良影响。由于植入式器件需二次手术取出,因 此材料的生物降解性和可吸收性以及耐用性也需要 着重研究;对于可穿戴纳米发电机,小型化、耐用性、 封装及电学输出的问题也是今后的研究重点。其次, 发电机输出性能的优化及电源管理模块的设计及电 极等配套设施的研究需要进一步优化以符合实际临 床要求。最后,考虑到未来智慧型药物输送释放体 系,温度、湿度、血氧饱和度、血药浓度等的传感

## [参考文献]

- Vanhoorne V, Vervaet C. Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms[J/OL]. Int J Pharm, 2020, 579: 119194[2020-08-02]. https://www.sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S0378517320301782. DOI: 10.1016/ j.ijpharm.2020.119194.
- Xiong Q R, Lim Y, Li D, et al. Photoactive nanocarriers for controlled delivery[J/OL]. Adv Funct Mater, 2020, 30(2): 1903896[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ full/10.1002/adfm.201903896. DOI:10.1002/adfm.201903896.
- Sarode A, Annapragada A, Guo J L, et al. Layered self-assemblies for controlled drug delivery: a translational overview[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 242: 119929[2020-08-02]. https://www. sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961220301757. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119929.
- 4] Mela I, Vallejo-Ramirez P P, Makarchuk S, et al. DNA nanostructures for targeted antimicrobial delivery[J]. Angew Chem Int Edi, 2020, 59(31): 12698–12702.
- [5] Qindeel M, Khan D, Ahmed N, et al. Surfactant-free, self-assembled nanomicelles-based transdermal hydrogel for safe and targeted delivery of methotrexate against rheumatoid arthritis[J]. ACS Nano, 2020, 14(4): 4662–4681.
- [6] Arzi R S, Sosnik A. Electrohydrodynamic atomization and spraydrying for the production of pure drug nanocrystals and cocrystals[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 131: 79–100[2020-08-02]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/ S0169409X18301789. DOI: 10.1016/j.addr.2018.07.012.
- [7] Kwon I C, Bae Y H, Kim S W. Electrically erodible polymer gel for controlled release of drugs[J]. *Nature*, 1991, 354(6351): 291–293.
- [8] Li C, Wang J, Wang Y, et al. Recent progress in drug delivery[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(6): 1145–1162.
- [9] Wang Z L. Piezoelectric nanogenerators based on zinc oxide nanowire arrays[J]. *Science*, 2006, 312(5771): 242–246.
- [10] Guan X Y, Xu B G, Gong J L. Hierarchically architected polydopamine modified BaTiO3@P(VDF-TrFE) nanocomposite

反馈及自调节药物释放需要协同完成,因此发展基于 TENG、PENG 及对温度敏感的 PYENG 的耦合 式自驱动释放系统具有重要意义。

fiber mats for flexible piezoelectric nanogenerators and selfpowered sensors[J/OL]. *Nano Energy*, 2020, 70: 104516[2020-08-02]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/ S2211285520300732. DOI: 10.1016/j.nanoen.2020.104516.

- [11] Fan F R, Tian Z Q, Wang Z L. Flexible triboelectric generator[J]. Nano Energy, 2012, 1(2): 328–334.
- [12] Jiang D Y, Su Y P, Wang K, et al. A triboelectric and pyroelectric hybrid energy harvester for recovering energy from low-grade waste fluids[J/OL]. Nano Energy, 2020, 70: 104459[2020-08-02]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/ S221128552030015X. DOI: 10.1016/j.nanoen.2020.104459.
- [13] Xu S, Qin Y, Xu C, et al. Self-powered nanowire devices[J]. Nat Nanotechnol, 2010, 5(5): 366–373.
- Wang Z L. On Maxwell's displacement current for energy and sensors: the origin of nanogenerators[J]. *Mater Today*, 2017, 20(2): 74–82.
- [15] Sun J Y, Yang A P, Zhao C C, et al. Recent progress of nanogenerators acting as biomedical sensors in vivo[J]. Sci Bull, 2019, 64(18): 1336–1347.
- [16] Wang Z L, Yang R S, Zhou J, *et al*. Lateral nanowire/nanobelt based nanogenerators, piezotronics and piezo-phototronics[J]. *Mat Sci Eng R*, 2010, 70(3/4/5/6): 320–329.
- Feng H Q, Zhao C C, Tan P C, et al. Nanogenerator for biomedical applications[J/OL]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(10): 1701298[2020-08-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388350/. DOI: 10.1002/adhm.201701298.
- [18] Bai P, Zhu G, Liu Y, *et al.* Cylindrical rotating triboelectric nanogenerator[J]. ACS Nano, 2013, 7(7): 6361–6366.
- [19] Wang L Y, Daoud W A. Highly flexible and transparent polyionicskin triboelectric nanogenerator for biomechanical motion harvesting[J/OL]. *Adv Energy Mater*, 2019, 9(5): 1803183[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aenm.201803183.
- [20] Xia X, Fu J J, Zi Y L. A universal standardized method for output capability assessment of nanogenerators[J]. *Nat Commun*, 2019,

```
10(1): 1-9.
```

- [21] Uchida K, Takahashi S, Harii K, et al. Observation of the spin seebeck effect[J]. Nature, 2008, 455(7214): 778–781.
- [22] Wang Y P, Zhang X, Guo X B, et al. Hybrid nanogenerator of BaTiO<sub>3</sub> nanowires and CNTs for harvesting energy[J]. J Mater Sci, 2018, 53(18): 13081–13089.
- [23] Wang A C, Liu Z, Hu M, et al. Piezoelectric nanofibrous scaffolds as in vivo energy harvesters for modifying fibroblast alignment and proliferation in wound healing[J/OL]. Nano Energy, 2018, 43: 63– 71[2020-08-02]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/ pii/S2211285517307036. DOI: 10.1016/j.nanoen.2017.11.023.
- [24] Xu W, Huang L B, Wong M C, et al. Environmentally friendly hydrogel-based triboelectric nanogenerators for versatile energy harvesting and self-powered sensors[J/OL]. Adv Energy Mater, 2017, 7(1): 1601529[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/ doi/abs/10.1002/aenm.201601529. DOI:10.1002/aenm.201601529.
- [25] He W, Qian Y, Lee B S, *et al.* Ultrahigh output piezoelectric and triboelectric hybrid nanogenerators based on ZnO nanoflakes/ polydimethylsiloxane composite films[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, 10(51): 44415–44420.
- [26] Li Z, Zhu G A, Yang R S, et al. Muscle-driven in vivo nanogenerator[J]. Adv Mater, 2010, 22(23): 2534–2537.
- [27] Zheng Q, Shi B J, Fan F R, et al. In vivo powering of pacemaker by breathing-driven implanted triboelectric nanogenerator[J]. Adv Mater, 2014, 26(33): 5851–5856.
- [28] Zheng Q, Zhang H, Shi B J, et al. In vivo self-powered wireless cardiac monitoring via implantable triboelectric nanogenerator[J]. ACS Nano, 2016, 10(7): 6510–6518.
- [29] Ouyang H, Liu Z, Li N, et al. Symbiotic cardiac pacemaker[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1–10.
- Jiang W, Li H, Liu Z, et al. Fully bioabsorbable natural-materialsbased triboelectric nanogenerators[J/OL]. Adv Mater, 2018, 30(32): 1801895[2020-08-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29947102/. DOI: 10.1002/adma.201801895.
- [31] Schoellhammer C M, Blankschtein D, Langer R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(3): 393–407.
- [32] Moffatt K, Wang Y J, Singh T R R, *et al.* Microneedles for enhanced transdermal and intraocular drug delivery[J/OL]. *Curr*

*Opin Pharmacol*, 2017, 36: 14–21[2020-08-02]. https://www. sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489217300826. DOI: 10.1016/j.coph.2017.07.007.

- [33] Wang H, Pastorin G, Lee C. Toward self-powered wearable adhesive skin patch with bendable microneedle array for transdermal drug delivery[J/OL]. *Adv Sci*, 2016, 3(9): 1500441[2020-08-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27711262/. DOI: 10.1002/ advs.201500441.
- [34] Wang H, Xiang Z L, Giorgia P, et al. Triboelectric liquid volume sensor for self-powered lab-on-chip applications[J/OL]. Nano Energy, 2016, 23: 80–88[2020-08-02]. https://www.sciencedirect. com/science/article/abs/pii/S2211285516300064. DOI: 10.1016/ j.nanoen.2016.02.054.
- [35] Bok M, Lee Y, Park D, et al. Microneedles integrated with a triboelectric nanogenerator: an electrically active drug delivery system[J]. Nanoscale, 2018, 10(28): 13502–13510.
- [36] Yang C L, Ji X C, Pan W L, et al. Paliperidone ascending controlled-release pellets with osmotic core and driven by delayed osmotic pressure[J/OL]. J Drug Deliv Sci Tec, 2018, 48: 193– 199[2020-08-02]. https://www.sciencedirect.com/science/article/ abs/pii/S177322471830491X. DOI:10.1016/j.jddst.2018.09.018.
- [37] Ouyang Q L, Feng X L, Kuang S Y, et al. Self-powered, ondemand transdermal drug delivery system driven by triboelectric nanogenerator[J/OL]. Nano Energy, 2019, 62: 610–619[2020-08-02]. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/ S221128551930463X. DOI: 10.1016/j.nanoen.2019.05.056.
- [38] Wu C S, Jiang P, Li W, et al. Self-powered iontophoretic transdermal drug delivery system driven and regulated by biomechanical motions[J/OL]. Adv Funct Mater, 2020, 30(3): 1907378[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ adfm.201907378. DOI:10.1002/adfm.201907378.
- [39] Liu G X, Xu S H, Liu Y Y, *et al.* Flexible drug release device powered by triboelectric nanogenerator[J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(12): 1909886[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley. com/doi/10.1002/adfm.201909886. DOI:10.1002/adfm.201909886.
- [40] Hofmann G A, Dev S B, Nanda G S. Electrochemotherapy: transition from laboratory to the clinic[J]. *IEEE Eng Med Biol*, 1996, 15(6): 124–132.
- [41] Zhao C C, Feng H Q, Zhang L J, et al. Highly efficient in vivo cancer

therapy by an implantable magnet triboelectric nanogenerator[J/ OL]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(41): 1808640[2020-08-02]. https:// onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adfm.201808640.

- [42] Liu Z R, Nie J H, Miao B, et al. Self-powered intracellular drug delivery by a biomechanical energy-driven triboelectric nanogenerator[J/OL]. Adv Mater, 2019, 31(12): 1807795[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ adma.201807795. DOI:10.1002/adma.201807795.
- [43] Atencia J, Beebe D J. Controlled microfluidic interfaces[J]. Nature, 2005, 437(7059): 648–655.
- [44] Nie J H, Ren Z W, Shao J J, et al. Self-powered microfluidic

transport system based on triboelectric nanogenerator and electrowetting technique[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1491–1499.

- [45] Nie J H, Ren Z W, Bai Y, et al. Long distance transport of microdroplets and precise microfluidic patterning based on triboelectric nanogenerator[J/OL]. Adv Mater Technol, 2019, 4(1): 1800300[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/admt.201800300. DOI:10.1002/admt.201800300.
- Song P Y, Kuang S Y, Panwar N, *et al.* A self-powered implantable drug-delivery system using biokinetic energy[J/OL]. *Adv Mater*, 2017, 29(11): 1605668[2020-08-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/ doi/full/10.1002/adma.201605668. DOI:10.1002/adma.201605668.



[专家介绍]赵超超:佛山科学技术学院医学院特聘教授,硕士生导师,佛山市生物医学工程学会副秘书长, 主要从事自驱动生物医学系统和纳米能源器件的研究,包括自驱动药物递送系统研究和微纳能源器件用于肿 瘤治疗及神经组织工程修复。

赵超超教授目前已发表 SCI 论文 20 余篇,其中 ESI 高被引论文 5 篇,总引用次数超过 740 次。申请中国专利 6 项。获得中国生物医学与康复工程论坛学术报告一等奖 1 项。获得国家自然科学基金,广东省基础与应用基础联合基金等 4 项基金支持。



[专家介绍]李舟:中科院北京纳米能源与系统研究所研究员,博士生导师,现任纳米能源所生物与环境平台主任、研究室主任,中国生物医学工程学会青委会副主任委员、中国生物工程学会青委会委员、中国生物电子学会青年副主任委员。入选国家万人计划"青年拔尖"人才、北京市杰出青年人才、教育部"新世纪优秀人才"、北京市"高创计划"青年拔尖人才和北京市"科技新星"。李舟研究员在 Nature Communications, Science Advances 等期刊上发表论文 130 余篇。获北京市科学技术奖、国际医学与生物工程联合会(IFMBE)青年科学家奖、富士 Visual Sonics 青年科学家奖、中国发明协会金奖和生物医学工程大会青年论文竞赛一等奖等。担任 Nano Select 副主编, Smart Materials in Medicine 副主编, Science Bulletin 编委、

《生命科学仪器》编委、Sensors and Actuators Report 的编委、Advanced Functional Materials 和 InfoMat 杂志的 Guest Editor-in-Chief 和 CFDA 创新医疗器械特别评审专家等,同时担任 70 多个期刊的审稿人。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net Prog Pharm Sci Apr. 2021 Vol. 45 No. 4 
PPS 
G学进 & 2021 年 4 月 第 45卷 第 4 期