

## 摩擦纳米发电机控制的药物递送系统用于肝癌治疗研究

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)

**摘要:** 癌症已经成为严重威胁人类健康的高发病症, 关于肿瘤治疗的药物递送系统近年来成为研究热点。本研究的目的是建立靶向病灶部位的可控药物递送系统, 以提高杀死肿瘤细胞的效率并减少毒副作用。本研究完成了植入式磁铁摩擦纳米发电机的研制, 并将其用于控制装载阿霉素的红细胞膜对肿瘤细胞部位的药物释放, 实现了对肝癌细胞在二维肿瘤细胞和三维肿瘤球团的高效肿瘤治疗效果。摩擦纳米发电机产生的高压电场对载药红细胞膜具有高效的控制释放作用: 在电场存在时, 药物加速释放; 而在电场消失后, 药物释放速度迅速下降, 从而实现药物的可控释放。摩擦纳米发电机具有微型化和高电压低电流输出的特点, 便携性和安全系数高, 因此该药物递送系统可作为穿戴式或植入式电子医疗系统, 应用于临床医疗场景, 为肿瘤治疗提供新的解决方案。

**关键词:** 肿瘤治疗, 摩擦纳米发电机, 药物递送系统, 红细胞

中图分类号: R735.7 文献标识码: A DOI: 10.11967/2021190206

## Highly Efficient Cancer Therapy by Triboelectric Nanogenerator Controlled Drug Delivery System

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 Science, Beijing 101400, China)

**Abstract:** The drug delivery system for cancer therapy has become a hot research topic in recent years. The aim of this research is to establish a controlled drug delivery system, in order to improve the efficiency of tumor therapy and reduce the toxicity and side effects. In this study, an implantable magnet triboelectric nanogenerator was developed, which was used to control the drug release, achieving effective tumor therapy effects at 2D liver tumor cells and 3D tumor sphere. The electric field provided by the implantable magnet triboelectric nanogenerator had a precisely controllable release of doxorubicin. When the electric field was applied, the drug release speed was accelerated. However, when the electric field disappeared, the drug release speed quickly returned to the background value, showing a controllable drug release mode. Based on the triboelectric nanogenerator with high voltage and low current, this drug delivery system can be safely used as wearable or implantable power source in practical medical scenarios, proving a new solution for controllable drug delivery system and tumor treatment.

**Key Words:** Tumor therapy, Drug delivery system, Triboelectric nanogenerator, Red blood cells

[CLC Number] R735.7 [Document Code] A DOI: 10.11967/2021190206

### 引言

随着科技工业的发展以及老龄化社会的来临, 癌症已经成为严重威胁人类健康的高发病症之一。化学治疗是适用范围最广的肿瘤治疗手

段, 但仍然具有很多的问题, 包括严重的毒副作用和较低的治疗效果。如作为化疗明星药物的阿霉素 (DOX), 已被临床用来治疗各种实体瘤和血液流<sup>[1]</sup>。与此同时, 阿霉素也常常会引起包括

收稿日期: 2020-11-09; 修回日期: 2020-11-30

资助项目: 国家自然科学基金 (61875015, 82001981), 北京市自然科学基金 (2182091), 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2019A1515110639), 国家万人计划“青年拔尖”项目, 中央高校基本科研业务费专项资金和佛山科学技术学院高建经费 (Gg07164, Gg07247)

作者简介: 赵超超, 男, 博士, 特聘教授, 工作单位: 佛山科学技术学院医学院; 中国科学院北京纳米能源与系统研究所, E-mail: zhaochaochao@binn.cas.cn; 李舟 (通讯作者), 男, 博士, 研究员, 单位: 中国科学院北京纳米能源与系统研究所, E-mail: zli@binn.cas.cn。

心脏中毒、黏膜炎、秃头以及抑制骨髓生长等一系列的毒副作用<sup>[2]</sup>。因此，为了缓解化疗药物的问题，具有靶向肿瘤部位的药物递送系统（DDS）成为近些年研究关注的热点<sup>[3, 4]</sup>。DDS的设计目标为增加靶向能力以提高药物输送到病灶部位的能力，提高对肿瘤细胞的杀伤效率并减少毒副作用的发生。

为了增加药物在病灶位置的释放，同时减少在非病灶部位的释放，刺激响应性的DDS成为了新的发展趋势。以细胞囊泡为基础的DDS具有得天独厚的优势<sup>[5]</sup>。其中，红细胞（RBC）具有长达120天的体内循环时间、良好的稳定性和伸缩性、无外移植物的免疫原性等诸多优点，是一种很好的肿瘤药物递送载体<sup>[6]</sup>。载药RBC膜粒径减少，同时具有良好伸缩性能，可以在肿瘤部位通过高透过性和滞留（EPR）效应富集，并且可以通过磁性纳米颗粒和表面配体修饰等提高DDS的靶向能力<sup>[7, 8]</sup>。基于RBC的DDS可以对包括电场、近红外光、磁场和超声做出响应性释放<sup>[9]</sup>。其中，电场具有得天独厚的优势，更易实现微创甚至无创操作，同时可达病灶组织、易于操作且费用低廉。但传统高压电源设备体积庞大、安全系数低、患者无法自主操作，这些因素阻碍了电场控制式DDS在肿瘤治疗中的应用。因此急需发展一种新型的安全性高、特异性好、疗效显著且可控释放的DDS。

目前，基于纳米发电机的自驱动能量源有了飞速的发展<sup>[10, 11]</sup>。其中，摩擦纳米发电机（TENG）制备方法简单，且容易实现小型化、柔性化，并且在外部机械力作用下可以产生高达上千伏的电压<sup>[12, 13]</sup>。TENG已经被广泛用来作为穿戴式能源器件收集身体运动能量<sup>[14, 15]</sup>。并且一些更为前沿的工作也已经证实了TENG可以作为植入式生物医疗器件<sup>[16-18]</sup>。因此，植入式TENG

（iTENG）为电场控制式DDS提供了新的思路，可以为其提供源源不断的能量。

在本研究中，我们构建了基于iTENG的可控DDS用于肿瘤治疗。首先，我们首次制备了矩形形状的磁铁iTENG，有望取代传统矩形iTENG结构中摩擦层两侧的垫片结构，提高iTENG的输出。同时iTENG可以控制载药RBC膜释放阿霉素，用于肝癌的治疗。在TENG提供电场刺激时，阿霉素释放速度明显增加，而当电场消失后，释放速度迅速回落。这种TENG控制的DDS不仅在传统的二维（2D）细胞水平表现出很好的肝癌细胞（Hepal-6）杀伤能力，并在在三维（3D）细胞球层面实现了优异的肝癌肿瘤球生长抑制效果。

## 1、材料和方法

### 1.1 材料

聚四氟乙烯（PTFE），铝（Al）片，聚酰亚胺（Kapton）胶带，铜（Cu）靶，聚二甲基硅氧烷（PDMS），石英玻璃，医用不锈钢微针购自于北京华力德有限公司，光刻胶SUN-115P，显影液SUN-238D，去胶液SUN-80R购于潍坊星泰克有限公司，DOX、parylene C、DiD染料购自于Sigma公司，DMEM培养基，青霉素-链霉素，胎牛血清为Gibco公司生产。其他实验化学试剂购自国药集团化学试剂北京有限公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 iTENG的制备

iTENG的制备采用经典的接触分离模式。通过电感耦合等离子（ICP）刻蚀的方法在PTFE表面构建纳米结构。将高电负性PTFE膜和高功函金属材料Al片作为两个摩擦层，PTFE背面通过磁控溅射的方式形成200 nm的铜电极层。器件采用PTFE和Kapton胶带封装。最后用PDMS封装后的器件采用6514静电计和斯坦福测试系统进行电学

信号测量。

### 1.2.2 装载DOX的RBC膜 (D@RBC) 制备

将DOX装载入RBC膜内采用的是低渗透析的方法。RBC用PBS溶液2500 rpm离心5 min清洗三次，分散于PBS溶液中。1 mL含200  $\mu\text{g/mL}$  DOX的低渗溶液加入到200  $\mu\text{L}$  RBC悬液中。透析过程在4  $^{\circ}\text{C}$ 孵育50 min。2500 rpm离心5 min后RBC重悬于与原始RBC膜等渗溶液中，静置50 min。多余的DOX通过PBS离心清洗四次去除。

### 1.2.3 2D刺激装置的制备

光刻胶旋涂于柔性Kapton膜上，转速2000 rpm，时间25 s，在95  $^{\circ}\text{C}$ 热台上处理60 s后，在叉指掩模版下紫外曝光15 s。之后95 $^{\circ}\text{C}$ 后烘60 s后用显影液显影15 s。将Kapton通过磁控溅射方式在表面溅射200 nm的铜电极，最后通过去胶液去除剩余的光刻胶形成柔性叉指电极，电极表面采用PDMS封装。

### 1.2.4 3D肿瘤球培养

小鼠肝癌细胞 (Hepal-6) 培养于DMEM培养基中 (含10%胎牛血清和1%的青霉素-链霉素)，放于37  $^{\circ}\text{C}$ ，5%CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中。3D肿瘤球的制备：大约2500个Hepal-6细胞接种于琼脂糖基底的96孔板中。生长4 d后直径达到400  $\mu\text{m}$ ，用于电场和载药RBC膜处理。

### 1.2.5 D@RBC进入3D肿瘤球内部

为了便于荧光观察，D@RBC采用DiD染料染色15 min。3D肿瘤球与染色D@RBC共孵育12 h，PBS清洗掉未进入肿瘤球内部的D@RBC，通过荧光显微镜观察。

### 1.2.6 3D刺激装置的制备

实验采用100  $\mu\text{m}$ 直径的不锈钢微针电极进行电场刺激，微针电极采用parylene C封装。

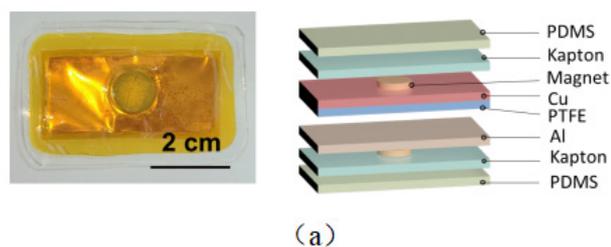
### 1.2.7 3D肿瘤球的生长观察

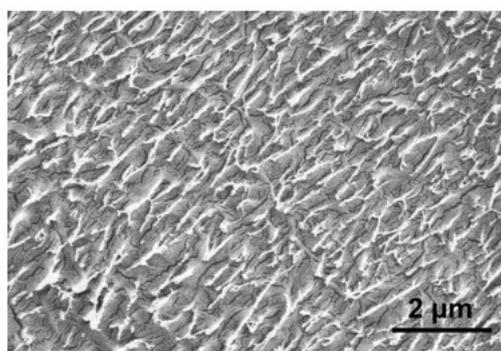
在第0天1  $\mu\text{g/mL}$ 的DOX以游离形式或者D@RBC形式用于3D肿瘤球治疗。DOX加入12 h后电场刺激20 min。3D肿瘤球生长抑制实验：采用明场显微镜观察，球大小计算方法为： $V=4/3 \times \pi \times (d/2)^3$ 。

## 2、结果

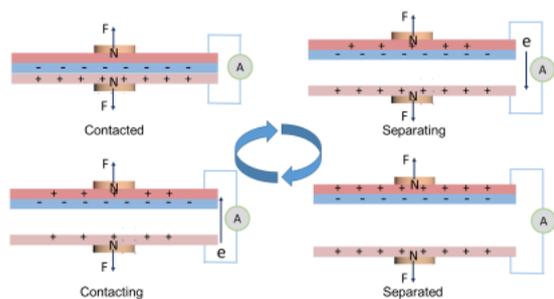
### 2.1 iTENG的制备和表征

图1a分别为iTENG的照片和结构图。现有的iTENG采用垫片和龙骨结构来实现摩擦层的接触和分离，垫片结构会减少摩擦层的实际接触面积，同时封装过程会减弱摩擦层的分离能力从而减小输出，且长时间使用后龙骨结构的回弹力会明显下降，大大降低iTENG的循环稳定性。本文采用磁铁互斥结构的纳米发电机可有效利用摩擦层面积，且保证器件接触后的分离过程，从而使TENG在封装后保持高性能稳定输出。PTFE表面通过等离子体刻蚀技术构建微纳结构，以提高摩擦层的接触面积，增加iTENG的输出性能 (图1b)。其工作原理为，由于磁铁的作用，iTENG摩擦层处于分离状态。在外力作用下，PTFE和Al片逐渐接触，在接触摩擦过程中会在摩擦层接触表面产生等量的异种电荷，而外力消失以后，摩擦层分离后正负电荷产生的电势差会驱使电子在外部电路中流动从而产生电流 (图1c)。封装后3 cm  $\times$  5 cm大小的iTENG可产生高达125 V的电压输出 (图1d)。器件在封装 (图1e) 和植入到大鼠皮下部位后 (图1f) 输出仍保持稳定不降。以上结果表明磁铁iTENG适合作为植入式能量源用于医学应用。

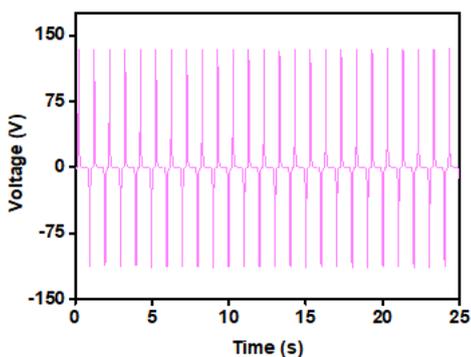




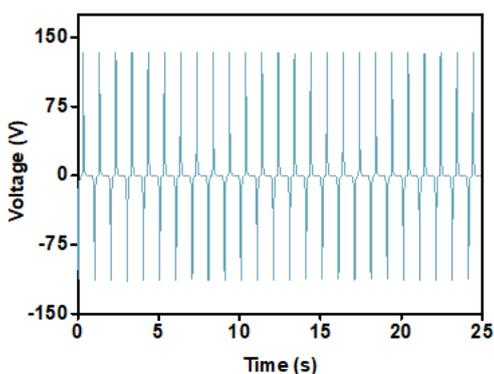
(b)



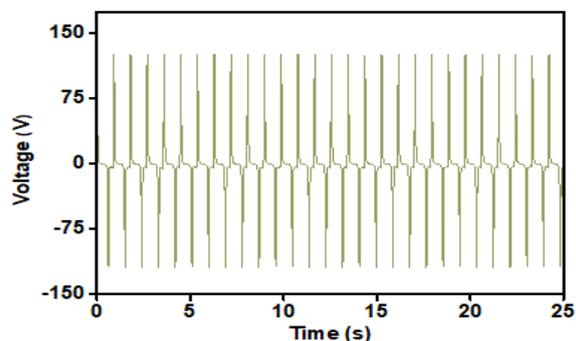
(c)



(d)



(e)



(f)

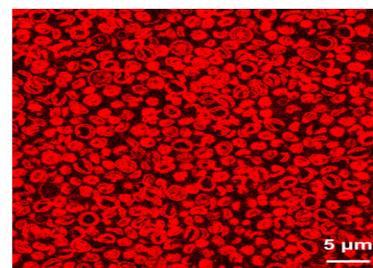
图1 iTENG的结构和输出性能。(a) iTENG照片和结构示意图；(b) PTFE表面微结构；(c) iTENG工作原理；(d) iTENG封装前电压输出；(e) iTENG封装后电压输出；(f) iTENG植入后电压输出

Fig.1 Device structure and output performance of the iTENG. (a) Digital image and the schematic diagram of the iTENG; (c) Working principle of The iTENG; (d) Voc of the iTENG before encapsulation; (e) Voc of the iTENG after encapsulation; (f) Voc of the iTENG after implantation

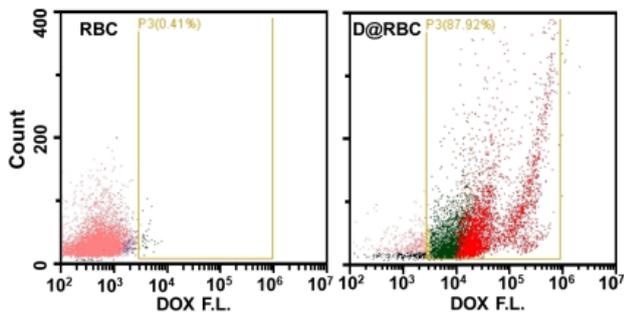
## 2.2 D@RBC的制备和表征

接下来，实验采用低透析的方法将抗肿瘤药物DOX装载入从昆明小鼠中提取的RBC膜内。首先，将RBC悬浮液与浓度为200 μg/mL的DOX在4 °C共孵育，然后将膨胀的RBC转移到高渗透压的缓冲溶液中恢复正常渗透压，使细胞膜恢复。在此过程中加入还原性谷胱甘肽和（GSH）和三磷酸腺苷（ATP）保持细胞膜结构的稳定。

通过共聚焦显微镜以及流式观察到结构完好的装载DOX的RBC（D@RBC）（图2a），装载率高达87.92%（图2b）。通过荧光强度定量分析可知，1 mL RBC悬液装载大约144 μg DOX，即每个RBC装载大约7.45 ×10<sup>7</sup>个DOX分子。



(a)



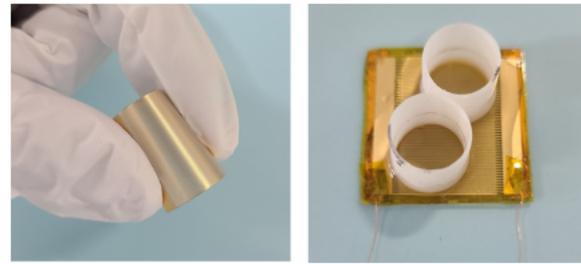
(b)

图2 D@RBC的制备及表征。(a) D@RBC共聚焦图片；(b) D@RBC的流式数据

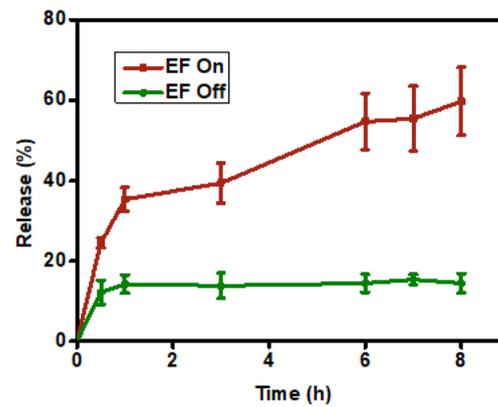
Fig.2 The preparation and characterization of D@RBC. (a) The confocal picture of D@RBC; (b) Flow cytometry of D@RBC

### 2.3 iTENG控制D@RBC药物释放

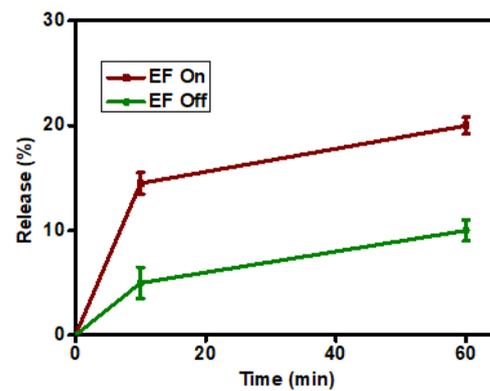
进一步将iTENG与叉指电极结合用于制备2D刺激装置。装置底部为间距100 μm、线宽100 μm的叉指电极。大约20 μm的PDMS悬涂于叉指电极上用于封装，具有良好生物相容性的聚乳酸（PLA）材料通过3D打印的方式形成储液槽，采用PDMS固定于叉指电极上（图3a）。如图3b所示，在iTENG产生的电场刺激30 min后，大约24%的DOX从RBC中释放出来，明显高于不加电场组，并且释放量在8 h后达到60%。相对而言，不加电场刺激的对照组，只有14.5%的DOX从RBC中释放出来（图3b）。之后首先使用iTENG刺激10 min，可以观察到3倍高于本底值的DOX释放，而电场消失后，再接下来的50 min里，释放量迅速回归本底值，验证了DOX只有在电场存在时会加速释放（图3c）。通过扫描电子显微镜观察到，原始RBC（图3d）和D@RBC（图3e）保持了完整的膜结构，D@RBC中DOX通过缓慢的自释放过程向外扩散。而在电场刺激后的RBC膜上观察到了纳米孔，如图3f白色圈位置，表明DOX可以通过纳米孔向外扩散，从而大大增加了药物递送效率，电场消失后纳米孔也随之消失（图3g），DOX递送速率迅速回归到本底值。



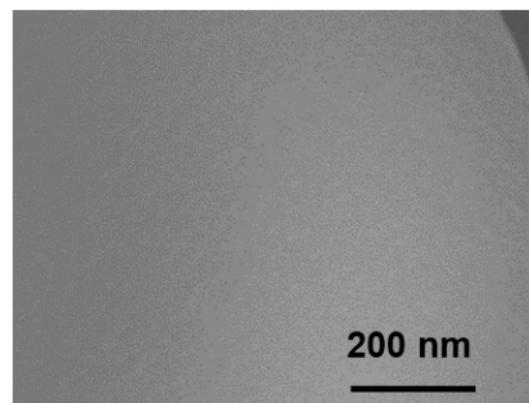
(a)



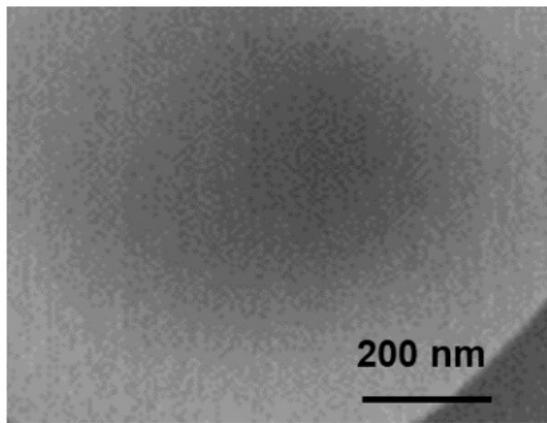
(b)



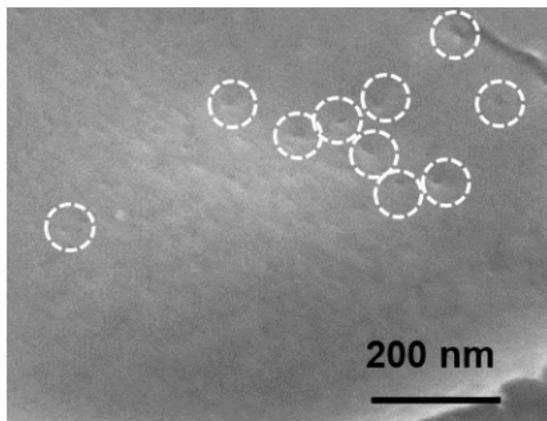
(c)



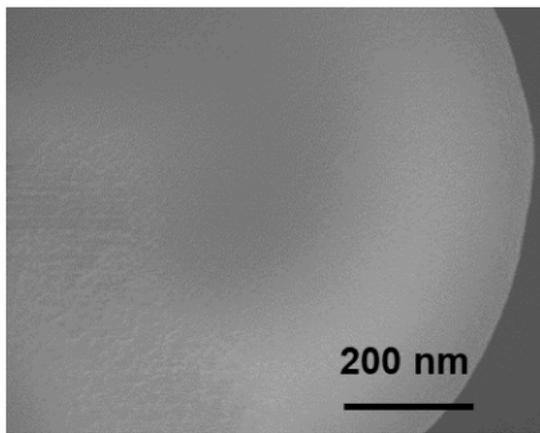
(d)



(e)



(f)

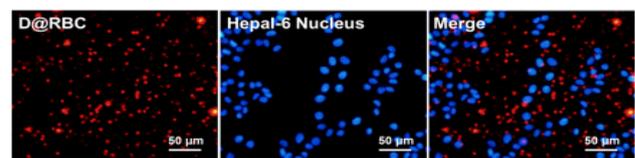


(g)

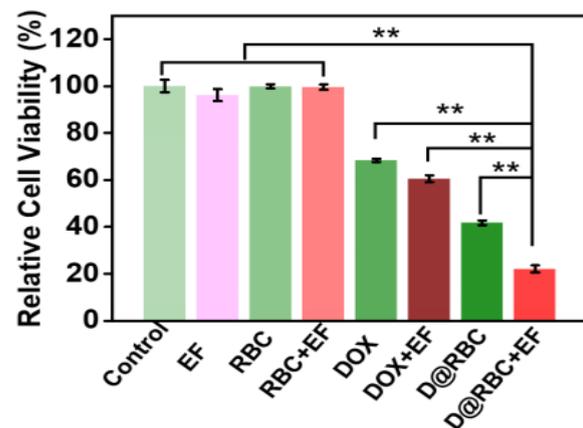
图3 iTENG控制D@RBC药物释放。(a) 2D刺激装置；(b, c) iTENG控制药物释放动力学曲线；(d-g) RBC, D@RBC, D@RBC加电场及电场消失后的SEM  
Fig.3 The iTENG controlled release of D@RBCs. (a) 2D stimulation devices; (b, c) Kinetics of iTENG controlled drug release. (d - g) SEM images of innate RBC, D@RBC, D@RBC+EF, and D@RBC after EF

## 2.4 iTENG控制的DDS用于治疗2D Hepal-6 细胞

接下来，实验中采用2D刺激装置验证在2D Hepal-6肿瘤细胞层面的可行性。首先Hepal-6细胞过夜生长贴壁，D@RBC在加入30 min后沉降在与Hepal-6细胞到达同一平面后(图4a)，iTENG刺激60 min，之后将Hepal-6细胞与载药RBC继续培养24 h，通过cck-8实验测定肿瘤细胞杀伤能力。TENG具有低电流的特点，产热低，生物安全性高。单纯TENG产生的电场(EF)、不载药RBC(RBC)以及电场和不载药RBC同时作用组(RBC+EF)均与对照组(Control)相同，不会对Hepal-6细胞活性产生影响。0.1 μg/mL游离的DOX使细胞活性下降到68.3%，DOX与iTENG的电场作用组(DOX+EF)的杀伤性稍有提高，达到60.5%。采用相同DOX总量的D@RBC组使得细胞活性降到41.8%，得到比单纯DOX更有效的肝癌细胞杀伤效果。通过iTENG刺激后的D@RBC组(D@RBC+EF)Hepal-6细胞活性迅速下降到22.1% (图4b)。以上数据表明了iTENG控制的DDS在2D细胞层面的可行性。



(a)



(b)

图4 iTENG控制载药RBC的DDS在2D Hepal-6细胞层面的应用。(a) D@RBC和Hepal-6细胞共定位;(b)对照组、EF、RBC、RBC+EF组肝癌细胞活性相同,而DOX、DOX+EF、D@RBC和D@RBC+EF组肝癌细胞活性逐渐降低

Fig.4 iTENG controlled DDS to treat Hepal-6 cells in 2D culture. (a) The co-localization of the RBC and Hepal-6 cells; (b) The viabilities of Hepal-6 cells in the control, EF, RBC, and RBC+EF groups were the same. However, the viabilities of Hepal-6 cells in the DOX, DOX+EF, D@RBC and D@RBC+EF groups decreased obviously

### 2.5 iTENG控制的DDS用于治疗肝癌3D 肿瘤球

2D细胞培养体系被广泛用于研究DDS的抗肿瘤能力,但是这在一定程度上忽略了实体瘤生长的时间和空间复杂性,因此,我们采用了更加先进的3D肿瘤细胞球体系模拟真实的肿瘤生长,再使用iTENG结合微针电极实施电场刺激(图5a)。构建3D肿瘤球时首先考察了细胞接种数量对肿瘤球大小和形状的影响。1000个Hepal-6细胞接种后,在4天时肿瘤球直径约200 μm,相对较小;2500个细胞在4天接种后达到400 μm,呈规则肿瘤球;5000个细胞会使肿瘤球形状改变,因此最后选用2500个细胞接种用于制备3D肿瘤球(图5b)。将D@RBC与3D肿瘤球共孵育后,使用荧光显微镜观察到载药RBC可以有效的进入3D肿瘤球内部,很好的符合了实体瘤的EPR效应(图5c)。最后,3D肿瘤团生长曲线表明,DOX+EF组肿瘤细胞球八天后生长到原体积的200%,D@RBC组略低为176%,DOX组生长到原体积300%,对照组和RBC+EF组生长到约500%,而D@RBC+EF实验组在最开始几天便停止生长(图5d),证明了iTENG控制的DDS在3D肝癌肿瘤球层面同样具有高效的肿瘤抑制效果。

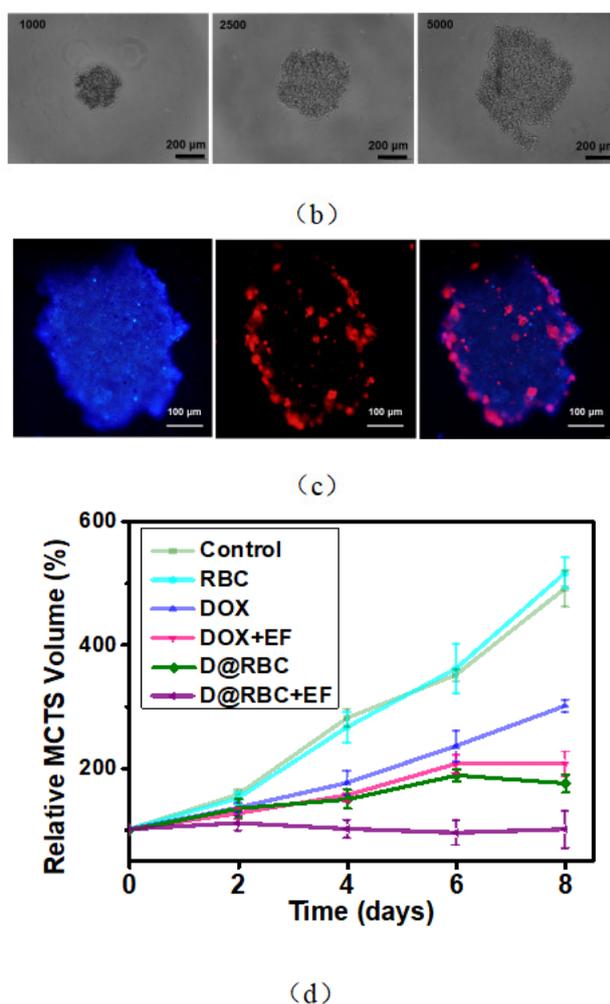
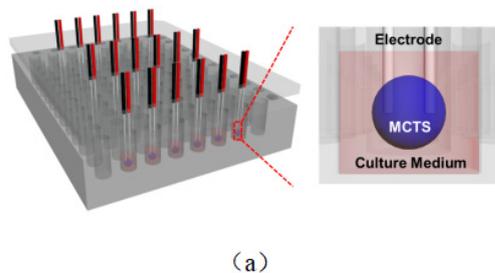


图5 iTENG控制载药RBC的DDS在3D肿瘤细胞球层面的评价。(a) 3D电穿孔装置;(b) 3D肿瘤球Hepal-6细胞接种数量与体积、形状的关系;(c) Hepal-6 细胞3D肿瘤球和D@RBCs的共定位;(d) 不同组的3D肿瘤球生长抑制效果

Fig.5 Evaluation of the antitumor ability of EF-controlled RBC DDS using the 3D liver tumor sphere. (a) Schematic diagram of 3D electroporation device; (b) The relationship between the number of Hepal-6 cell and the volume and shape of 3D tumor; (c) Colocation of Hepal-6 cells and D@RBCs; (d) The inhibitory effect of different treatments on the size growth of 3D tumor sphere in 8 d

### 3、讨论

化疗药物会作用于所有快速增殖的细胞抑制DNA合成,干扰细胞分裂,对包括骨髓、皮肤和胃肠道粘膜等正常细胞产生一些列严重的副作用,因此开发DDS显得尤为重要。简单地说,DDS应该能够到达并且进入到肿瘤内部。此外,它们应该能够在最佳位置和时间释放药物。RBC是最受欢迎的药物载体之一,电场也被证明具有

诱导RBC释放药物的能力。然而，由于传统电场提供设备具有体积大等缺点，阻碍了电场控制式DDS在体内的临床应用。另外，许多肿瘤位于体内深处，电场难以从外部传递到这些部位。

在本研究中，我们成功地研制出一种自驱动的iTENG控制的基于RBC的DDS。iTENG能够有效地保证在封装和植入后两个摩擦层实现接触后的分离过程，从而提供较高且稳定的电学产出。iTENG的电场输出成功地增加RBC中DOX的释放，并且可以抑制肿瘤细胞和体内体外肿瘤的生长。这些结果证明了iTENG可以控制RBC中药物释放，增强抗肿瘤能力。

我们考察了iTENG在体内进行抗肿瘤治疗的可行性，我们需要将微针电极插入肿瘤部位与DOX@RBCs协同作用完成治疗的效果，这可能需要手术，或许一场手术就可以完成肿瘤切除。然而，肿瘤是非常复杂的疾病，手术治疗对早期肿瘤的治疗效果明显。有些癌症，比如鼻咽癌，胰腺癌和扁桃体癌，由于部位的特殊性以及不确定的分界，肿瘤很难通过手术切除。除此之外，晚期癌症患者常常会出现贫血、脱水和代谢紊乱，又不能承受手术和放射治疗造成的负担。这种情况下，通过小型的手术将微针电极和小型的iTENG植入会是一个不错的选择。而对于表皮癌，比如黑色素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌，手术过后往往仍会有复发和肿瘤转移。在这方面，iTENG可作为可穿戴设备，无需进行手术。我们只需要把电极的小尖端插入表面肿瘤，其创伤可以忽略，并且只需通过拍打iTENG，就可以通过导线将电场传送到肿瘤部位。

因此，我们的iTENG控制的DDS具有很好的应用前景。iTENG与微针或柔性电极的集成系统可完全植入体内，实现降低药物剂量的同时达到肿瘤治疗的作用。

#### 4、结论

在这项工作中，我们成功地建立了自驱动电场控制的DDS用于肝癌治疗。iTENG可以有效地

保证接触和分离过程，实现长期稳定的高功率输出。D@RBC具有较低的自释放速率，iTENG提供电场可以有效的促进DOX的释放，而电场消失后，释放效率随之下降，表现出可控的药物释放模式。电场控制的DDS在较低抗癌药物浓度下分别从体外和体内实现了高效的肿瘤细胞杀伤能力。这些结果显示了iTENG电场控制的DDS具有很大的应用前景。

#### 参考文献:

- [1]Chen C, Xu W, Wang C M. Combination of celecoxib and doxorubicin increases growth inhibition and apoptosis in acute myeloid leukemia cells[J]. *Leukemia Lymphoma*, 2013, 54: 2517-2522.
- [2]Calvo E, Moreno V, Flynn M, *et al.* Antitumor activity of lurbinectedin (pm01183) and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer: Results from a phase i study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28: 2559-2566.
- [3]Tan M L, Friedhuber A M, Dunstan D E, *et al.* The performance of doxorubicin encapsulated in chitosan-dextran sulphate microparticles in an osteosarcoma model[J]. *Biomaterials*, 2010, 31: 541-551.
- [4]Yue Z G, Wei W, You Z X, *et al.* Iron oxide nanotubes for magnetically guided delivery and ph-activated release of insoluble anticancer drugs[J]. *Adv Funct Mater*, 2011, 21: 3446-3453.
- [5]Wong C, Stylianopoulos T, Cui J A, *et al.* Multistage nanoparticle delivery system for deep penetration into tumor tissue[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 2426-2431.
- [6]Gao W W, Hu C M J, Fang R H, *et al.* Surface functionalization of gold nanoparticles with red blood cell membranes[J]. *Adv Mater*, 2013, 25: 3549-3553.
- [7]Sun X Q, Wang C, Gao M, *et al.* Remotely controlled red blood cell carriers for cancer targeting and near-infrared light-triggered drug release in combined photothermal-chemotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 2386-2394.
- [8]Rao L, Cai B, Bu L L, *et al.* Microfluidic electroporation-facilitated synthesis of erythrocyte membrane-coated magnetic nanoparticles for enhanced imaging-guided cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11:

3496-3505.

[9]Kinosita K, Tsong T Y. Formation and resealing of pores of controlled sizes in human erythrocyte-membrane[J]. Nature, 1977, 268: 438-441.

[10]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: 5851-5856.

[11]Zhao L M, Zheng Q, Ouyang H, *et al.* A size-unlimited surface microstructure modification method for achieving high performance triboelectric nanogenerator[J]. Nano Energy, 2016, 28: 172-178.

[12]Jiang Q W, Jie Y, Han Y, *et al.* Self-powered electrochemical water treatment system for sterilization and algae removal using water wave energy[J]. Nano Energy, 2015, 18: 81-88.

[13]Qin Y, Wang X D, Wang Z L. Microfibre-nanowire hybrid structure for energy scavenging[J]. Nature, 2008, 451: 809-U805.

[14]Lee S, Wang H, Shi Q F, *et al.* Development of battery-free neural interface and modulated control of tibialis anterior muscle via common peroneal nerve based on triboelectric nanogenerators (tengs) [J]. Nano Energy, 2017, 33: 1-11.

[15]Chen H T, Song Y, Guo H, *et al.* Hybrid porous micro structured finger skin inspired self-powered electronic skin system for pressure sensing and sliding detection[J]. Nano Energy, 2018, 51: 496-503.

[16]Zheng Q, Zou Y, Zhang Y L, *et al.* Biodegradable triboelectric nanogenerator as a life-time designed implantable power source[J]. Sci Adv, 2016, 2: e1501478 .

[17]Song P Y, Kuang S Y, Panwar N, *et al.* A self-powered implantable drug-delivery system using biokinetic energy[J]. Adv Mater, 2017, 29: 1605668.

[18]Ouyang H, Tian J J, Sun G L, *et al.* Self-powered pulse sensor for antidiastole of cardiovascular disease[J]. Adv Mater, 2017, 29: 1703456-1703466.