自驱动技术与植入式心脏电子医疗器件

吴礼1.2,罗瑞增2,薛子傲1,吴钰祥1.2*,李舟2.3*

1. 江汉大学体育学院, 武汉 430056

2. 中国科学院北京纳米能源与系统研究所,北京 101400

3. 中国科学院大学纳米科学与技术学院,北京 100049

摘要 传统的植入式心脏电子医疗器件电池寿命有限,难以为患者提供长期、不间断的监测 和治疗,自驱动技术的出现解决了这一难题。介绍了自驱动技术的类型和原理,从供能、传 感和电刺激3个方面回顾了自驱动技术在植入式心脏电子医疗器件中的应用,从自驱动植入 式心脏电子医疗器件能源的收集和存储管理、植入物的长期生物相容性、电刺激的生物学效 应3个方面展望了自驱动技术与植入式心脏电子医疗器件未来的发展方向。 关键词 自驱动技术;植入式心脏电子设备;纳米发电机;传感;电刺激

心血管系统对于机体的新陈代谢和生命活动 的维持起着关键作用,而心脏在心血管系统中扮演 着重要角色。心脏是一个由心肌组织和瓣膜结构 组成的、具有自主节律性的器官,它包括左右心房 和左右心室。在心肌自主收缩过程中,将血液从左 心室射入主动脉,通过各级动脉送至全身,与组织 进行物质交换后,由静脉输送回右心房和右心室, 在心脏收缩过程中,房室的收缩不仅将血液射入主 动脉进行体循环,还同时把静脉血射入肺动脉,进 行肺循环。窦房结产生的兴奋沿着房室束传递到 普通心肌细胞,引起心脏的节律性收缩,当窦房结 或者房室束传导功能紊乱时,心脏的自主节律便会

受到影响,甚至危及生命。

心脏疾病的监测和治疗往往比较困难,自20 世纪50年代Paul Zoll发明了第一台电源供电的心 脏起搏器以来,得益于电子、生命和材料等学科的 迅速发展,心脏起搏器的体积越来越小。1958年, 晶体管的发展推动心脏起搏器进入可植入时代^{III}, 直至今日,多款无引线心脏电子设备也已获批上 市。现有的心脏电子设备主要有植入式心脏起搏 器、植入式心脏除颤器、植入式心脏监护仪等,虽然 这些设备可以对心脏病患者进行稳定持续的监测 并及时的诊断和治疗,保证患者的正常生活和工 作。然而电池有限的寿命是一个不可回避的问题,

收稿日期:2022-05-20;修回日期:2022-06-10

- 作者简介:吴礼,硕士研究生,研究方向为血流限制训练、经颅直流电刺激的生物学效应,电子信箱:wuli2130@163.com;吴钰祥(通信作者), 教授,研究方向为主动健康与可穿戴器件、运动训练的无损监测,电子信箱:yxwu@jhun.edu.cn;李舟(共同通信作者),研究员,研 究方向为生物电子器件、植人/穿戴的电子医疗器件、生物传感器、可降解器件、细胞生物力学,电子信箱:zli@binn.cas.cn
- 引用格式:吴礼,罗瑞增,薛子傲,等. 自驱动技术与植入式心脏电子医疗器件[J]. 科技导报, 2022, 40(12): 53-65; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2022.12.005

基金项目:国家自然科学基金项目(82071970,61875015);江汉大学科技创新专项基金项目(2021kjzx008)

这极大地限制了心脏电子设备的发展。目前临床 治疗所使用的心脏起搏器电池寿命大概在7~8年, 患者往往需要二次手术来更换电池或起搏器,这导 致患者出现依从性差和易感染等问题。因此,需要 有可持续的能源供应,以保证植入式心脏电子医疗 器件可以为患者提供长期、不间断的监测和治疗。 自驱动技术的出现解决了这一问题,这类技术可以 将机械能、太阳能、热能及生化能量转化为电能,来 为设备供电。

1 自驱动技术

在生物系统中可用的能量来源主要是肌肉收 缩、血流、穿过组织的红外光和声波。对于植入式 电子医疗器件的自驱动技术,目前已经探索出两种 实现途径,一种是通过换能器件将环境中的能量转 化成电能为设备供电,另一种是通过换能器件将生 物体中的物理能/化学能转化成电能。现有的自驱 动技术包括压电纳米发电机^[2](piezoelectric nanogenerator, PENG)、摩擦纳米发电机^[3](triboelectric nanogenerator, TENG)、太阳能收集器^[4]、热释电纳 米发电机^[5]、生物燃料电池^[6](图1)。



图1 自驱动技术的类型

1.1 压电纳米发电机

PENG 是利用压电效应在纳米尺度下收集微小机械能并将其转化为电能的一种纳米发电机。

压电效应是材料在应力作用下产生内部电势的一种现象。以ZnO为例(图2(a)),ZnO具有纤锌矿结构,其中Zn²⁺与O²⁻呈四面体分布。正负电荷中心 重叠,当受到沿C轴施加的外部机械力时,正负电 荷中心将产生偏移,并形成偶极矩。宏观上每个晶 体单元的偶极矩的叠加在表面形成了"压电势"。 当压电材料ZnO连接到外部电路时,"压电势"驱动 电子通过外部电路达到新的平衡状态。因此, PENG通常由外部负载、可产生压电势的压电材料 和柔性基板组成。

常见的压电材料有氧化锌(ZnO)、锡酸锌(Zn-SnO₃)、钛酸钡(BaTiO₃)、锆钛酸铅(PZT)、聚偏氟乙 烯(PVDF)、聚偏氟乙烯共聚物P(VDF-TrFE)等。 PENG具有功耗低、设计简单、柔韧性和机械稳定 性好等优点,但其输出相对较低。PENG的输出大 小主要取决于压电材料的压电系数和应变量。因 此,研究者通常会通过材料复合增加界面诱导效 应,从而增强压电性能,如在PVDF基体中掺杂高 介电常数、高压电常数的陶瓷填料、碳基材料或金 属纳米颗粒来提高β相的含量,从而增强PVDF的 压电性能^[7-10]。改良结构设计也可以增强压电性 能,比如多层聚合物纳米复合材料可以通过介电/ 电极和介电/介电界面合成来抑制电荷注入和迁 移,提高击穿强度,从而增强能量密度^[11-12]。

1.2 摩擦电纳米发电机

TENG 是基于摩擦电效应和静电感应所设计 的纳米发电机^[13-15]。摩擦电效应是生活中一种非 常常见的现象。由于不同的材料对电子的捕获特 性不同,当2种具有不同电子捕获特性的材料表面 相摩擦或接触时,电荷在材料间转移,在两种材料 因外力产生分离后,其表面会携带不同的电荷。静 电感应现象是指带电荷的物体靠近不带电导体时, 导体由于静电感应携带相反电荷的现象。TENG 有4种不同的工作模式:垂直接触-分离模式、水平 滑动模式、单电极模式和独立层模式^[16]。

垂直接触-分离模式的TENG^[17-18](图2(b))一 般分为3个部分:摩擦层、电极层、外部负载。2个 摩擦层在接触和分离的过程中将机械能转化为电 能。由于2个摩擦层对电子捕获能力不同,在接触 后,材料表面带等量的相反电荷。分离后,静电荷 也随之发生分离并在材料背面的电极上产生感应 电势差,接入外部负载时,感应电势差驱动电荷流 动以平衡电势差,形成电流。在重复的外力作用 下,垂直接触分离模式的TENG不断接触和分离, 并持续在外部负载中产生电流。这种模式的优点 在于结构设计和制作简单、瞬时输出功率高、易实 现多层集成等,常用在间隔物结构^[17]、拱形结构^[19]、 弹簧支撑结构^[20]的能量收集器中。

水平滑动模式的TENG^[21](图2(c))是由上下2 块摩擦层及其背部的电极组成。当2个摩擦层水 平移动时,其接触面积发生改变,并在接触面产生 电荷。产生的电荷在背部电极形成感应电荷,当有 外部电路接入时,感应电势差驱动电子流动产生电 流。这种模式的优点是瞬时输出功率高而且有多 种结构变式,其中水平滑动结构^[21]设计简单,可以 通过多层结构提升输出的电流;栅状电极结构^[23]性 价比高、伸缩性强,可以通过提升滑动速度、电极大 小和介电层厚度来优化能量转化效率;液态金属结 构具有接触面积大,能量转化率高的优势^[24]。单电 极模式的TENG^[25](图2(d))由2个介电层组成,其 中1个介电层的电极接地。2个介电层接近或远 离,接地的电极的局部电场分布发生变化,电子在 电极和大地之间流动,在外部负载产生电流。尽管 这种模式输出较低,但是由于其中1个摩擦面不需 要连接导线,所以它的应用也非常广泛。不仅可以 收集微风、雨滴等机械能,还可以应用于触觉、速 度、角度、压力及人体健康监测等传感器^[26-29]。

独立层模式的TENG^[30](图2(e))的2个电极水 平并排放置于介电层下方,两电极通过负载和导线 相连。当介电层在移动时,在两电极之间产生不均 匀的电荷分布,正电荷便会在两电极和负载间来回 转移,以平衡电势分布,介电层在周而复始的运动 中会使能量输出的效率变高。另外,介电层的移动 不一定需要直接和电极进行接触,这样就可以降低 材料表面的磨损,增加TENG的耐久性。因此,这 种模式可以广泛应用于转轮式、栅极整列式、滑动 式等不同结构的能衡量收集器及蓝色海洋能量收 集^[31]。



图2 纳米发电机的原理

1.3 热释电纳米发电机

热释电纳米发电机^[32]是利用具有热释电效应 的纳米材料把温度变化转化为电能的一种能量收 集器。在温度恒定时,热诱导的电偶极子会在各自 的对称轴上进行一定程度的随机摆动,材料自发极 化的总平均强度没有变化,因此不会产生电流。当 温度升高时,电偶极子摆动加剧,材料总自发极化 程度会降低,电极上的感应电荷量减少,连接外部 负载时,便会产生电流。当温度降低时,电偶极子 的摆动强度会降低,自发极化程度增强,电极上的 电荷量增加,外部负载中产生反向流动的电流^[33] (图 3)。常用的热释电材料有 ZnO、PZT、BTO、 PVDF 及其复合材料等。热释电纳米发电机具有 耐用性高、环境适用性强、灵活等优点,其输出大小 受材料的热释电系数和温度变化的影响,通常用于 火灾预警、热传感、热成像、污染监测等领域^[34-36]。





1.4 生物燃料电池

生物燃料电池^[37]是从生物体、生物环境中获取 生化能量产生电能的一种能量收集器。在生物燃 料电池中阳极一侧放置合适的生物燃料和催化剂, 在阴极使用氧进行还原并产生电能(图4)。其电 化学反应过程如下^[38]:

阳极: $C_6H_{12}O_6 + 2OH^- \rightarrow C_6H_{12}O_7 + H_2O + 2e^-$ 阴极: $1/2O_2 + H_2O + 2e^- \rightarrow 2OH^-$

整体: $C_6H_{12}O_6 + 1/2O_2 \rightarrow C_6H_{12}O_7$

根据催化剂类型的不同,可将生物燃料电池分 为微生物燃料电池、酶燃料电池、光催化燃料电池 等,不同类型生物燃料电池的应用也有所区别,如:



图4 生物燃料电池原理

微生物燃料电池和光催化燃料电池被广泛用于污水处理和发电^[39-40]、酶燃料电池常用作生物传感^[41-42]。其中酶的负载能力和电子转移速率是影响电池输出性能的关键因素,研究者通常采取结构设计和材料合成的方法来改善电池性能,但还是很 难解决输出功率低、使用寿命短的难题。

1.5 太阳能电池

太阳能电池是利用半导体的光伏效应,将光能转化为电能的能量收集器(图5)。在半导体硅分别掺入磷原子和硼原子可以形成P型半导体和N型半导体。两种半导体结合一起可以形成P-N结, 当太阳光照射在半导体中的P-N结时,可形成与势 全方向相反的光生电场,使P型半导体带正电,N 型半导体带负电,连接外部电路时便可产生电流^[43]。随着光伏技术的发展,研究者逐渐开发出了 单晶硅、多晶硅、钙钛矿、无铅钙钛矿等类型的太阳 能电池^[44]。由于太阳能电池具有永久性、灵活性以 及清洁性,被广泛用于通信、交通、气象等领域的供 电。



56

2 自驱动技术在植入式心脏电子 医疗器件中的应用

自驱动技术可以从身体及周围环境中收集能 量为电子器件供能,在植入式心脏电子医疗器件的 设计和应用中具有巨大的潜力,因此,大量研究者 探索了不同的供能方法,如:使用太阳能电池为商 用心脏起搏器供能[45-46];通过振荡器收集心脏跳动 的能量来为植入式心脏电子医疗器件供能[47-48];利 用葡萄糖在体内氧化还原反应产生的电能[49],为植 人式心脏电子医疗器件供能。但是每一种方法都 有其适用范围和局限性,并不是所有自驱动技术都 适用于植入式心脏电子医疗器件的供能和传感。 其中,热释电纳米发电机需要有较大温度差才能产 生电荷转移,由于人体内体温波动范围极小,因此 不适合用于体内植入^[50];太阳能电池的能量转化效 率深受植入深度的影响,存在着皮下光利用、小型 化、生物相容性和舒适性等挑战^[51];葡萄糖生物燃 料电池虽然可以满足植入式心脏电子医疗器件的 需求,但还存在输出功率较低、稳定性差等问题^[37]。 而TENG、PENG具有形状可调节、参数可控、体积 小、生物相容性好、输出高、灵敏度高、成本低、简单 易获得等特点,已有不少研究者利用这些优异的特 性将其应用到各个领域,如机械能、风能和海洋能 的能源收集器[52-55],运动、速度和生理信号传感 器[56-59],用于组织修复、细胞调节及心脏起搏的刺 激器等[60-64]。基于纳米发电机的植入式心脏电子 医疗器件的开发无疑为心脏疾病的监测和诊疗提 供了一种可行的方案。接下来将主要介绍基于 TENG、PENG的自驱动技术在植入式心脏电子医 疗器件中的应用。

2.1 设备供能

人体在日常工作和生活中会产生大量的机械 能,如呼吸、心跳、行走、摆臂等,这些能量并未得到 合理的利用。自中国科学院院士王中林提出纳米 发电机以来,研究人员为了解决植入式心脏电子设 备的能源供给问题,根据不同植入部位和设备供能 要求,开发了各种结构、模式及材料的纳米发电机, 将人体运动和维持生命活动所产生的微小机械能 转化为设备所需的电能。

2010年,Li等165将ZnO纳米发电机植入生物体 内进行能量收集,并证明ZnO具有良好的生物相容 性。该研究使用的氧化锌纳米线的直径为100~ 800 nm,长度为100~500 µm。通过涂覆银浆将纳 米线两端固定在柔性聚酰亚胺基板表面的同时使 引线与其相连,连接处会产生肖特基势全⁶⁶⁶。利用 ZnO纳米线的机电耦合效应与界面处肖特基触点 的压电效应相结合,从而产生电流。该纳米发电机 可以植入到老鼠的心脏表面,收集心脏搏动产生的 机械能,并产生3 mV的开路电压和30 pA的短路 电流(图6(a))。此后,大量研究人员利用ZnO的压 电特性和良好的生物安全性将其运用到植入式电 子设备的供能中。Jin 等¹⁶⁷将 ZnO 纳米阵列有效的 集成在软体材料上用以构建柔性可拉伸且生物相 容性好的能量收集器。在该项研究中,在掺杂碳纳 米管的聚二甲基硅氧烷(PDMS)基质中生长和嵌入 ZnO纳米阵列,并使用PDMS封装器件(图 6(b))。 封装后的器件具有优异的弹性模量(3.3 MPa),手 部的运动可以产生9.2 V开路电压,足以为LED灯 供电。将其植入到大型动物(猪)的右心室中可以 输出0.3 V的开路电压,但是该电压较小,无法在体 为植入式器件供能。除了压电单晶体外,研究人员 也将压电陶瓷这类常见的压电材料纳入了 PENG 材料选择范围。

Dagdeviren等^[89]将PZT压电陶瓷用于制备柔性 压电纳米发电机(图6(c)),在周期性弯曲的变形 中可产生100 nA的短路电流。在植入到牛心脏上 时,器件的功率密度可达1.2 µW/cm²,足以驱动商 用心脏起搏器。此外,压电高分子材料因其可控的 尺寸、良好的柔韧性和生物相容性也广泛应用于植 入式电子器件的供电设备。Dong等^[99]将PVDF与 PDMS按照自包裹螺旋结构设计了一款能量收集 器(图6(d)),该器件利用心脏跳动的机械能来为 商用心脏起搏器供电,并且可以延长商用心脏起搏 器电池的使用寿命,但其输出较低,植入体内后仅 可产生0.5 V左右的开路电压。为了解决PVDF输 出低的问题,该团队将PVDF换成P(VDF-TrFE)薄 膜,植入猪右心室内后,6层多孔P(VDF-TrFE)器 件可在心脏跳动时产生2V的开路电压^[70]。为了更 有效地提升PVDF的输出性能,Dong等^[71]又将该多 孔的P(VDF-TrFE)薄膜与弯曲梁阵列进行结合, 该能量收集器的峰值开路电压可达4.5V,峰值短 路电流可达200 nA。

为了简单且有效提升压电纳米发电机的能量 收集效率,其材料的使用原则不仅仅局限于单一无 机或有机压电材料,不少研究者开始从无机和有机 压电材料的复合入手,解决单一无机压电材料输出 较低的问题。Xu等¹⁷²将ZnO和多壁碳纳米管(MW-CNTs)混合到微孔P(VDF-TrFE)薄膜中,得到了一 种用于心脏能量收集复合压电薄膜(图6(e)),其 输出比普通微孔 P(VDF-TrFE)薄膜高46倍,该输 出可为商用心脏起搏器实时供电。Sara等为解决 这一问题提出了新的策略。由于 PVDF 具有较高 的介电常数和低的杨氏模量,使其可以很好的与其 他材料结合,该团队将 ZnO 和石墨烯(rGO)掺杂到 PVDF 中制备了一种电纺纳米纤维 PENG,多种压 电材料的协同效应增强了 PENG 的输出性能(图6 (f)),将其缝合在心包上可产生 0.487 μJ 的电能, 并在 323 min 内将 100 μF 的电容充电至 3.5 V,可 以有效驱动商用起搏器^[73]。



(a) 附着在老鼠心脏上的单根ZnO纳米发电机及其输出^[65];(b) 基于ZnO纳米阵列的能量收集器在体内植入及猪心跳的血压和输出^[67]; (c) 基于PZT-MEH的柔性压电纳米发电机实物图及输出功率^[68];(d) 基于PVDF的螺旋压电能量收集器缠绕在起搏器的导线上及单层 PVDF和多层结构的输出对比^[69];(e) 附着在起搏器引线上的能量收集器和有无PDMS填充的多孔纳米薄膜输出对比^[72];(f) 自供电起搏 器在体内的演示及压电纳米发电机的输出^[73];(g) 植入式摩擦纳米发电机的结构图、实物图及附着在活鼠隔膜上的iTENG^[74];(h) 惯性 驱动的摩擦纳米发电机的示意图及堆叠后电流波形的叠加^[75];(i) 共生心脏起搏器系统示意图,植入式摩擦电纳米发电机(iTENG)结构 示意图及干预心律失常过程中心电图、股动脉压力、起搏器电容的电压变化情况^[62]

图6 纳米发电机为植入式心脏电子设备供能

垂直接触-分离模式摩擦纳米发电机可以很 好地采集生物运动产生的微小机械能,如心脏跳 动、呼吸过程中膈肌的运动等,这为植入式电子器 件的能源供给提供了一种新的策略。Zheng等^[74]首 次将TENG植入生物体内,将呼吸产生的机械能转 化为电信号,存储在电容器中用于驱动心脏起搏 器,并成功调节了大鼠的心率(图6(g))。该团队 将PDMS涂敷在图案化的硅晶圆上以制造金字塔 形的阵列,用来增加摩擦层的接触面积,图案化的 PDMS 和面处理过的铝箔作为摩擦层可以显著提 高iTENG的输出,具有生物相容性的PDMS用来封 装器件,以保证器件稳定的工作环境。iTENG被植 入在大鼠的隔膜和肝脏之间,可以将呼吸产生的机 械能转化为3.73 V的开路电压和0.14 μA 短路电 流,并储存在电容器中为起搏器供能。还有研究者 利用重力惯性基于聚乙烯醇(PUA-NH)和PFA设 计了一种接触分离式摩擦纳米发电机(图6(h)), 该器件采用堆叠式分布可以实现电流波形的叠加, 植入大鼠体内可在24h内产生约144mW的电能, 在心率低于正常值时,心脏起搏器会立即启动调节 心率^[75]。Ouyang等^[62]同样利用具有纳米结构的聚 四氟乙烯(PTFE)作为器件(iTENG)的摩擦层结合 商用心脏起搏器制作了一款共生心脏起搏器,可以 利用心脏跳动在190 min 内为100 µF 的电容充入 3.55 V的电能(图6(i))。与前述工作不同的是,为 了提高器件结构的稳定性和高输出,该工作在 iTENG的制作中采用了核壳结构和龙骨结构,并且 当iTENG植入的部位在成年猪的心脏和心包之间 时,通过收集心脏跳动产生的机械能转化为心脏起 搏器调节心脏节律所需的电能。

2.2 心功能传感

纳米发电机不仅可以为植入式医疗器件供电, 还可以采集微弱的机械形变通过电信号的形式实 现传感监测,且不需要外部能源的供应,可以完全 实现自驱动。纳米发电机在作为生物医学传感器 的研究中表现出了较高的灵敏度、快速的响应时间 和优异的稳定性等优异的特点。本节重点回顾植 入式纳米发电机在心脏传感方面的研究进展。

心率和心律分别是可以简单评价心脏跳动速

度和节律的极为重要的生命体征指标。纳米发电 机可以将心脏跳动转化为电脉冲,电脉冲的频率可 以体现出心脏跳动的速度,电脉冲的间隔可以提示 心脏的节律。Ma等^{rej}基于TENG设计了一种植入 式自驱动摩擦电主动传感器(iTEAS),可用于心率 在体监测(图7(a)),其电压输出值与心电图的R波 高度同步,准确率达到99%。Zhao等四通过利用原 位间隙生成装置制造了一种无间隔摩擦电纳米发 电机(NSTENG)(图7(b))。NSTENG植入大鼠的 心脏前壁,可以在心脏的跳动过程中产生0.11 V的 开路电压,其输出信号与心脏的R波同步,精确度 高达99.73%。另有研究工作也使用TENG设计了 一种龙骨结构的心率传感器(图7(c)),该器件利 用心脏的周期节律性跳动可以产生高达14 V的开 路电压及5 μA 的短路电流,这些电信号与心率的 同步率良好[78]。植入式压电纳米发电机因其制备 简单也常用作心率传感,图7(d)展示了一种基于 压电单晶的高效柔性压电能量收集器,植入猪心 后,该器件可以产生1.75 µA的短路电流和17.8 V 的开路电压,并用于监测猪的心率[79]。基于压电聚 合物 PVDF 的植入式纳米发电机(i-NG)也可用于 心率监测。该器件(图7(e))植入在猪的心外膜可 以稳定工作至少2个月,并产生3.6 V的输出(心率 120次/min),输出的电信号与心率的相关性良好 (相关系数R²=95%)^[80]。

植入心脏或心包的纳米发电机不仅可用于监测心率,还可以用来监测血压。心内压的升高会增加心脏负荷,引发心衰、脑卒中等,常用侵入性心导管监测心内压,但在长时间、连续性的监测中心导管具有局限性。因此,Liu等^[81]利用摩擦纳米发电机高灵敏度、小型化、柔性、自供电的特点,设计了一款心内膜压力传感器(图7(f)),可以将心腔内的血液流动的能量转化为电能,以实时监测心内膜压力的变化、心室颤动和室性早搏。该器件与用于微创植入的外科导管集成植入在猪的左心室和右心房展现了超灵敏、实时监测和良好的机械稳定性(*R*²=0.997,灵敏度为1.195 mV/mmHg),还可以根据心内压的突然变化及时发现危及生命的心律失常。术后护理的血压监测通常为4~10 d,体外的血

压监测无法反映实际脉管和心脏的血压情况,而现 在常用的植入式血压传感器无法降解,需二次手术 取出。为了解决这一问题,Ouyang等^[82]利用聚乳 酸-壳聚糖(PLA/C)设计了一款生物可吸收摩擦电 传感器(BTS)。该设备在狗的体内可以成功识别 异常血管闭塞和心律失常,且使用寿命达5d。 BTS 不仅具有出色的灵敏度(11 mV/mmHg)、线性 度(R²=0.993)和良好的耐用性(45万次循环),同时 还具有良好的抗菌性能(图7(g))。



(a) iTEAS的结构图及电压输出的波形与心电图 R 波一致^[76];(b) NSTENG 的实物图及监测心血管系统的 NSTENG^[77];(c) 采用龙骨结构 的植入式摩擦纳米发电机结构图及输出与心电图的比较^[78];(d) 柔性 PMN-PZT 能量收集器照片与心跳产生的输出与心电图^[79];(e) 柔 性植入式纳米发电机的原理图及在 30 d 内的长期稳定性评估^[80];(f) 通过微创手术将器件植入约克郡猪的心脏,传感器检测到的早搏 信号^[81];(g) BTS运用在大型动物心脏监测实验图像,对应于 BTS输出信号的心律失常事件的代表性血压^[82]

图7 植入式纳米发电机作为心脏电子设备的传感器

2.3 电刺激

窦房结作为"心脏起搏点",其激动时间或激动 位置异常均会引起心律失常。心律失常会影响心 脏泵血功能,进而导致各器官的供血不足,因此在 监测心率的同时需要及时的干预,维持心脏的自主 性节律。随着材料的发展及纳米发电机结构的优 化,纳米发电机的输出性能也逐渐上升,不仅可以 为商用心脏起搏器供能,还可以释放电脉冲直接对 心脏的细胞和支配心脏的神经进行电刺激。 Hwang等^[83]基于PMN-PT薄膜设计了一种柔性、灵 活高效的能量收集器(图8(a))。该器件在周期性 的弯曲过程中能够产生145μA和8.2V的输出,植 入在大鼠心脏内可以进行实时功能性电刺激,改善 心脏收缩的动作电位。有些心脏手术过后,可能会 出现一段时间的心动过缓,患者在几天或几周内需 要进行心脏起搏,可降解的心脏起搏器可作为一种 补充。Choi等¹⁸⁴¹报告了一种可降解、无引线、自供 能的植入式心脏起搏器(图8(b)),该设备通过无 线感应功率传输接收功率和控制命令,并在植入体 内后7周内完全被生物降解。小鼠、大鼠和犬类等 动物模型中均证明其具有治疗房室结性传导阻滞 的能力和生物降解可吸收的能力。心迷走神经是 支配心脏活动的主要神经之一,不少研究者通过刺 激迷走神经来调控心脏的活动。Sun等^[85]利用压电 材料 PVDF 和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)薄膜设 计了一种压电、摩擦电混合纳米发电机(图8(c)), 并基于混合发电机设计了一款闭环式自驱动低水 平迷走神经刺激系统(LL-VNS),可实时传感、信号 处理和治疗。大鼠的体内实验证明,LL-VNS具有 良好的生物相容性,并且在体内可产生5~15 μA的 峰值电流,该电流直接作用于迷走神经极大地缩短 了心房颤动持续时间并缓解了心房颤动症状。



(a)PET基板上柔性PMN-PT薄膜能量收集器的照片,在活鼠身上进行刺激心脏的医学实验和起搏器工作峰值信号^[83]; (b)无引线可降解的自供能心脏起搏器,植入到心室的心外膜^[84];(c)混合纳米发电机(H-NG)的结构及基于H-NG的闭 环自供电LL-VNS系统示意^[85]

图8 植入式纳米发电机在心脏刺激中的应用

3 结论

心脏疾病的监测和诊疗一直是临床医生关注 的重点,相比于可穿戴心脏电子设备,植入式电子 设备对生理信号的监测更加准确,治疗更及时。近 些年来,植入式心脏电子设备的供能瓶颈问题也因 自驱动技术的发展得以解决。其中植入式自驱动 电子设备的性能也在随着传统材料的改良、新兴材 料的应用和结构设计的优化得到巨大提升,更加趋 向于小型化、轻量化,基于自驱动技术的植入式心 脏电子设备在心脏疾病的诊疗中展现出了巨大潜 力。基于纳米发电机的自驱动技术在心脏电子设备中的应用主要体现在供能、传感和电刺激3个方面。基于纳米发电机的心脏电子设备虽然在大动物体上进行了大量的研究,但未来仍有以下3个关键问题需要探索:

 1)能源的收集和储存管理。纳米发电机是将 低频的机械能转化为电能,由于人体的机械运动 (如心跳和呼吸)频率较低,所以纳米发电机的能量 收集效率相较于无线传输等方式仍处于低水平。 而且纳米发电机的阻抗与储能电容的阻抗不一致, 因此在充电过程中,能量存储效率不高。如何利用 结构设计、材料优化、工程技术提高植入式纳米发 电机的能量收集和存储的效率是下一步需要研究 的方向之一。

2) 植入物的长期生物相容性。在人体表面和 组织内部存在很多感知内部或外部变化的感受器, 较大的植入物会引起机体的排异反应。为了提高 生物相容性,不少研究者已经进行了多年研究,通 过使用生物相容性好的材料、器件小型化等方式降 低机体的排异反应。未来应用到人体时还需更多 关注植入式电子器件的安全性、器件体液环境下运 行的稳定性。

3)电刺激的生物学效应。目前大量植入式心脏电子设备主要集中在传感和为商用设备的供能两大方向,这使得纳米发电机对心脏功能的恢复仍是间接的。尽管已有研究人员探究了纳米发电机对心肌和支配心脏的迷走神经进行直接电刺激来一定程度上改善心脏的功能,但仍有一些刺激参数、生物学机制和其他的生物学效应未进行探究。未来可以考虑使用纳米发电机所产生的独特电流(高电压,低电流)对心肌和支配心脏的神经实施精准和个性化的电刺激和电调控。

基于自驱动技术的植入式心脏电子设备具有 很高的临床使用价值,面对上述挑战,未来需要结 合生物学、临床医学、材料学、电子学和机械工程等 学科的前沿技术手段,设计和开发更适用于临床诊 疗的自驱动植入式心脏电子设备。

参考文献(References)

- Mulpuru S K, Madhavan M, Mcleod C J, et al. Cardiac pacemakers: Function, troubleshooting, and management: part 1 of a 2-part series[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 69(2): 189-210.
- [2] Wang Z L, Song J H. Piezoelectric nanogenerators based on zinc oxide nanowire arrays[J]. Science, 2006, 312 (5771): 242–246.
- [3] Fan F R, Tian Z Q, Wang Z L. Flexible triboelectric generator[J]. Nano Energy, 2012, 1(2): 328–334.
- [4] Haeberlin A, Zurbuchen A, Walpen S, et al. The first batteryless, solar-powered cardiac pacemaker[J]. Heart Rhythm, 2015, 12(6): 1317-1323.
- [5] Ryu H, Kim S W. Emerging pyroelectric nanogenerators

to convert thermal energy into electrical energy[J]. Small, 2021, 17(9): e1903469.

- [6] Chen H F, Ru X L, Wang H, et al. Construction of a cascade catalyst of nanocoupled living red blood cells for implantable biofuel cell[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(24): 28010–28016.
- [7] Wong C P, Marinis T, Qu J M, et al. A precise numerical prediction of effective dielectric constant for polymer-ceramic composite based on effective-medium theory[J]. IEEE Transactions on Components and Packaging Technologies, 2000, 23(4): 680–683.
- [8] Guan X C, Zhang Y D, Li H, et al. PZT/PVDF composites doped with carbon nanotubes[J]. Sensors and Actuators A: Physical, 2013, 194: 228–231.
- [9] Huang S, Tang G, Huang H L, et al. Enhanced piezo-response in copper halide perovskites based PVDF composite films[J]. Science Bulletin, 2018, 63(19): 1254–1259.
- [10] Sutradhar S, Saha S M, Javed S. Shielding effectiveness study of Barium hexaferrite-incorporated, β-phase-improved poly(vinylidene fluoride) composite film: A metamaterial useful for the reduction of electromagnetic pollution[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11 (26): 23701-23713.
- [11] Li Y H, Su X X, Liang K, et al. Multi-layered BTO/ PVDF nanogenerator with highly enhanced performance induced by interlaminar electric field[J]. Microelectronic Engineering, 2021, 244–246: 111557.
- [12] Shi K M, Chai B, Zou H Y, et al. Interface induced performance enhancement in flexible BaTiO₃/PVDF-TrFE based piezoelectric nanogenerators[J]. Nano Energy, 2021, 80: 105515.
- [13] Wang Z L. Triboelectric nanogenerators as new energy technology for self-powered systems and as active mechanical and chemical sensors[J]. ACS Nano, 2013, 7 (11): 9533-9557.
- [14] Wang Z L, Chen J, Lin L. Progress in triboelectric nanogenerators as a new energy technology and self-powered sensors[J]. Energy & Environmental Science, 2015, 8(8): 2250–2282.
- [15] Chen J, Huang Y, Zhang N N, et al. Micro-cable structured textile for simultaneously harvesting solar and mechanical energy[J]. Nature Energy, 2016, 1: 16138.
- [16] Niu S M, Wang S H, Lin L, et al. Theoretical study of contact-mode triboelectric nanogenerators as an effective power source[J]. Energy & Environmental Science, 2013, 6(12): 3576-3583.
- [17] Zhu G, Pan C F, Guo W X, et al. Triboelectric-generator-driven pulse electrodeposition for micropatterning[J]. Nano Letters, 2012, 12(9): 4960–4965.
- [18] Wang S H, Lin L, Wang Z L. Nanoscale triboelectric-ef-

62

- [19] Zou Y, Liao J W, Ouyang H, et al. A flexible selfarched biosensor based on combination of piezoelectric and triboelectric effects[J]. Applied Materials Today, 2020, 20: 100699.
- [20] Chen H M, Yang W, Zhang C, et al. Performance-enhanced and cost-effective triboelectric nanogenerator based on stretchable electrode for wearable SpO2 monitoring[J]. Nano Research, 2022, 15(3): 2465-2471.
- [21] Wang S H, Lin L, Xie Y N, et al. Sliding-triboelectric nanogenerators based on In-plane charge-separation mechanism[J]. Nano Letters, 2013, 13(5): 2226–2233.
- [22] Feng H Q, Bai Y, Qiao L, et al. An ultra-simple charge supplementary strategy for high performance rotary triboelectric nanogenerators[J]. Small, 2021, 17(29): e2101430.
- [23] Zhu G, Zhou Y S, Bai P, et al. A shape-adaptive thinfilm-based approach for 50% high-efficiency energy generation through micro-grating sliding electrification [J]. Advanced Materials, 2014, 26(23): 3788-3796.
- [24] Wu Y X, Li Y S, Zou Y, et al. A multi-mode triboelectric nanogenerator for energy harvesting and biomedical monitoring[J]. Nano Energy, 2022, 92: 106715.
- [25] Yang Y, Zhang H L, Chen J, et al. Single-electrodebased sliding triboelectric nanogenerator for self-powered displacement vector sensor system[J]. ACS Nano, 2013, 7(8): 7342-7351.
- [26] Chen Y L, Li D Q, Xu Y L, et al. Surface-microstructured cellulose films toward sensitive pressure sensors and efficient triboelectric nanogenerators[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 208: 324-332.
- [27] Xie X K, Chen Y F, Jiang J X, et al. Self-powered gyroscope angle sensor based on resistive matching effect of triboelectric nanogenerator [J]. Advanced Materials Technologies, 2021, 6(10): 2170060.
- [28] Lu X H, Li H C, Zhang X S, et al. Magnetic-assisted self-powered acceleration sensor for real-time monitoring vehicle operation and collision based on triboelectric nanogenerator[J]. Nano Energy, 2022, 96: 107094.
- [29] Ren Z W, Nie J H, Shao J J, et al. Fully elastic and metal-free tactile sensors for detecting both normal and tangential forces based on triboelectric nanogenerators[J]. Advanced Functional Materials, 2018, 28(31): 1802989.
- [30] Wang S H, Xie Y N, Niu S M, et al. Freestanding triboelectric-layer-based nanogenerators for harvesting energy from a moving object or human motion in contact and

non-contact modes[J]. Advanced Materials, 2014, 26 (18): 2818-2824.

- [31] Khan U, Kim S W. Triboelectric nanogenerators for blue energy harvesting[J]. ACS Nano, 2016, 10(7): 6429– 6432.
- [32] Yang Y, Guo W X, Pradel K C, et al. Pyroelectric nanogenerators for harvesting thermoelectric energy[J]. Nano Letters, 2012, 12(6): 2833–2838.
- [33] Lee J H, Ryu H, Kim T Y, et al. Thermally induced strain-coupled highly stretchable and sensitive pyroelectric nanogenerators[J]. Advanced Energy Materials, 2015, 5(18): 1500704.
- [34] Yang Y, Zhou Y S, Wu J M, et al. Single micro/nanowire pyroelectric nanogenerators as self-powered temperature sensors[J]. ACS Nano, 2012, 6(9): 8456–8461.
- [35] Wang X F, Dai Y J, Liu R Y, et al. Light-triggered pyroelectric nanogenerator based on a pn-junction for selfpowered near-infrared photosensing[J]. ACS Nano, 2017, 11(8): 8339-8345.
- [36] Zhao T T, Jiang W T, Niu D, et al. Flexible pyroelectric device for scavenging thermal energy from chemical process and as self-powered temperature monitor[J]. Applied Energy, 2017, 195: 754-760.
- [37] Zebda A, Alcaraz J P, Vadgama P, et al. Challenges for successful implantation of biofuel cells[J]. Bioelectrochemistry, 2018, 124: 57–72.
- [38] Dagdeviren C, Li Z, Wang Z L. Energy harvesting from the animal/human body for self-powered electronics[J]. Annual Review of Biomedical Engineering, 2017, 19: 85-108.
- [39] Palmore G T R, Whitesides G M. Microbial and enzymatic biofuel cells[M]//ACS Symposium Series. Washington, D. C.: American Chemical Society, 1994: 271–290.
- [40] Higgins S R, Lau C, Atanassov P, et al. Hybrid biofuel cell: Microbial fuel cell with an enzymatic air-breathing cathode[J]. ACS Catalysis, 2011, 1(9): 994–997.
- [41] Deng L, Chen C G, Zhou M, et al. Integrated self-powered microchip biosensor for endogenous biological cyanide[J]. Analytical Chemistry, 2010, 82(10): 4283-4287.
- [42] Wang T, Milton R D, Abdellaoui S, et al. Laccase inhibition by arsenite/arsenate: Determination of inhibition mechanism and preliminary application to a self-powered biosensor[J]. Analytical Chemistry, 2016, 88(6): 3243-3248.
- [43] Liu W, Ma H L, Walsh A. Advance in photonic crystal solar cells[J]. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 2019, 116: 109436.
- [44] Park N G. Methodologies for high efficiency perovskite solar cells[J]. Nano Convergence, 2016, 3(1): 1–13.

- [45] Haeberlin A, Zurbuchen A, Schaerer J, et al. Successful pacing using a batteryless sunlight-powered pacemaker [J]. EP Europace, 2014, 16(10): 1534–1539.
- [46] Bereuter L, Williner S, Pianezzi F, et al. Energy harvesting by subcutaneous solar cells: A long-term study on achievable energy output[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2017, 45(5): 1172-1180.
- [47] Zurbuchen A, Pfenniger A, Stahel A, et al. Energy harvesting from the beating heart by a mass imbalance oscillation generator[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2013, 41(1): 131–141.
- [48] Zurbuchen A, Haeberlin A, Pfenniger A, et al. Towards batteryless cardiac implantable electronic devices—The Swiss way[J]. IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, 2017, 11(1): 78–86.
- [49] Cinquin P, Gondran C, Giroud F, et al. A glucose biofuel cell implanted in rats[J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10476.
- [50] Olivo J, Carrara S, de Micheli G. Energy harvesting and remote powering for implantable biosensors[J]. IEEE Sensors Journal, 2011, 11(7): 1573–1586.
- [51] Sun L, Cheng C L, Wang S, et al. Bioinspired, nanostructure-amplified, subcutaneous light harvesting to power implantable biomedical electronics[J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 12475-12482.
- [52] Liu Z, Zheng Q, Shi Y, et al. Flexible and stretchable dual mode nanogenerator for rehabilitation monitoring and information interaction[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2020, 8(16): 3647–3654.
- [53] Yang W Q, Chen J, Zhu G, et al. Harvesting energy from the natural vibration of human walking[J]. ACS Nano, 2013, 7(12): 11317–11324.
- [54] Meng X S, Zhu G, Wang Z L. Robust thin-film generator based on segmented contact-electrification for harvesting wind energy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2014, 6(11): 8011–8016.
- [55] Zhu G, Su Y J, Bai P, et al. Harvesting water wave energy by asymmetric screening of electrostatic charges on a nanostructured hydrophobic thin-film surface[J]. ACS Nano, 2014, 8(6): 6031–6037.
- [56] Bhatta T, Maharjan P, Salauddin M, et al. A battery-less arbitrary motion sensing system using magnetic repulsion -based self-powered motion sensors and hybrid nanogenerator[J]. Advanced Functional Materials, 2020, 30(36): 2003276.
- [57] Li X D, Li Y, Zhang M J, et al. Carbon nano thorn arrays based water/cold resisted nanogenerator for wind energy harvesting and speed sensing[J]. Nano Energy, 2021, 90: 106571.
- [58] Tan P C, Han X, Zou Y, et al. Self-powered gesture rec-

ognition wristband enabled by machine learning for full keyboard and multicommand input[J]. Advanced Materials, 2022, 34(21): e2200793.

- [59] Wang C, Qu X C, Zheng Q, et al. Stretchable, self-healing, and skin-mounted active sensor for multipoint muscle function assessment[J]. ACS Nano, 2021, 15(6): 10130-10140.
- [60] Li Z, Feng H Q, Zheng Q, et al. Photothermally tunable biodegradation of implantable triboelectric nanogenerators for tissue repairing[J]. Nano Energy, 2018, 54: 390– 399.
- [61] Lu Y F, Li H S, Wang J, et al. Engineering bacteria-activated multifunctionalized hydrogel for promoting diabetic wound healing[J]. Advanced Functional Materials, 2021, 31(48): 2105749.
- [62] Ouyang H, Liu Z, Li N, et al. Symbiotic cardiac pacemaker[J]. Nature Communications, 2019, 10: 1821.
- [63] Luo R Z, Dai J Y, Zhang J P, et al. Accelerated skin wound healing by electrical stimulation[J]. Advanced Healthcare Materials, 2021, 10(16): e2100557.
- [64] Yu B, Qiao Z G, Cui J J, et al. A host-coupling bionanogenerator for electrically stimulated osteogenesis[J]. Biomaterials, 2021, 276: 120997.
- [65] Li Z, Zhu G A, Yang R S, et al. Muscle-driven in vivo nanogenerator[J]. Advanced Materials, 2010, 22(23): 2534–2537.
- [66] Zhao L M, Li H, Meng J P, et al. Combining triboelectric nanogenerator with piezoelectric effect for optimizing Schottky barrier height modulation[J]. Science Bulletin, 2021, 66(14): 1409–1418.
- [67] Jin C R, Dong L, Xu Z, et al. Skin-like elastomer embedded zinc oxide nanoarrays for biomechanical energy harvesting[J]. Advanced Materials Interfaces, 2021, 8(10): 2100094.
- [68] Dagdeviren C, Yang B D, Su Y W, et al. Conformal piezoelectric energy harvesting and storage from motions of the heart, lung, and diaphragm[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(5): 1927–1932.
- [69] Dong L, Closson A B, Oglesby M, et al. In vivo cardiac power generation enabled by an integrated helical piezoelectric pacemaker lead[J]. Nano Energy, 2019, 66: 104085.
- [70] Dong L, Closson A B, Jin C R, et al. Multifunctional pacemaker lead for cardiac energy harvesting and pressure sensing[J]. Advanced Healthcare Materials, 2020, 9 (11): e2000053.
- [71] Dong L, Wen C S, Liu Y, et al. Piezoelectric buckled beam array on a pacemaker lead for energy harvesting[J]. Advanced Materials Technologies, 2019, 4(1):

1800335.

- [72] Xu Z, Jin C R, Cabe A, et al. Flexible energy harvester on a pacemaker lead using multibeam piezoelectric composite thin films[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12(30): 34170-34179.
- [73] Azimi S, Golabchi A, Nekookar A, et al. Self-powered cardiac pacemaker by piezoelectric polymer nanogenerator implant[J]. Nano Energy, 2021, 83: 105781.
- [74] Zheng Q, Shi B J, Fan F R, et al. *In vivo* powering of pacemaker by breathing-driven implanted triboelectric nanogenerator[J]. Advanced Materials, 2014, 26(33): 5851-5856.
- [75] Ryu H, Park H M, Kim M K, et al. Self-rechargeable cardiac pacemaker system with triboelectric nanogenerators[J]. Nature Communications, 2021, 12: 4374.
- [76] Ma Y, Zheng Q, Liu Y, et al. Self-powered, one-stop, and multifunctional implantable triboelectric active sensor for real-time biomedical monitoring[J]. Nano Letters, 2016, 16(10): 6042-6051.
- [77] Zhao D N, Zhuo J T, Chen Z T, et al. Eco-friendly in situ gap generation of no-spacer triboelectric nanogenerator for monitoring cardiovascular activities[J]. Nano Energy, 2021, 90: 106580.
- [78] 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.

- [79] Kim D H, Shin H J, Lee H, et al. In vivo self-powered wireless transmission using biocompatible flexible energy harvesters[J]. Advanced Functional Materials, 2017, 27(25): 1700341.
- [80] Li J, Hacker T A, Wei H, et al. Long-term *in vivo* operation of implanted cardiac nanogenerators in swine[J]. Nano Energy, 2021, 90: 106507.
- [81] Liu Z, Ma Y, Ouyang H, et al. Transcatheter self-powered ultrasensitive endocardial pressure sensor[J]. Advanced Functional Materials, 2019, 29(3): 1807560.
- [82] Ouyang H, Li Z, Gu M, et al. A bioresorbable dynamic pressure sensor for cardiovascular postoperative care[J]. Advanced Materials, 2021, 33(39): e2102302.
- [83] Hwang G T, Park H, Lee J H, et al. Self-powered cardiac pacemaker enabled by flexible single crystalline PMN-PT piezoelectric energy harvester[J]. Advanced Materials, 2014, 26(28): 4880-4887.
- [84] Choi Y S, Yin R T, Pfenniger A, et al. Fully implantable and bioresorbable cardiac pacemakers without leads or batteries[J]. Nature Biotechnology, 2021, 39(10): 1228– 1238.
- [85] Sun Y, Chao S Y, Ouyang H, et al. Hybrid nanogenerator based closed-loop self-powered low-level vagus nerve stimulation system for atrial fibrillation treatment [J]. Science Bulletin, 2022, 67(12): 1284–1294.

Self-powered technology and implantable cardiac electronic medical devices

WU Li^{1,2}, LUO Ruizeng², XUE Ziao¹, WU Yuxiang^{1,2*}, LI Zhou^{2,3*}

- 1. School of Physical Education, Jianghan University, Wuhan 430056, China
- 2. Beijing Institute of Nano-Energy and Systems, Chinese Academy of Sciences, Beijing 101400, China
- 3. School of Nanoscience and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract As the main component of the human circulatory system, the cardiovascular system plays an important role in maintaining the normal life activities of the human body. Limited by the battery life of the traditional implantable cardiac electronic medical devices, it is difficult to achieve the long-term, uninterrupted monitoring and treatment. The newly developed self-powered technology solves this problem. In this paper, we review the types and the principles of the self-powered technology, and the application of the self-powered technology in the implantable cardiac electronic medical devices from three aspects: the energy supply, the sensing and the electrical stimulation. The development of the self-powered implantable cardiac electronic medical devices is discussed from the perspectives of the energy collection and storage management, the long-term biocompatibility of the implants, and the biological effects of the electrical stimulation.

Keywords self-powered technology; implantable cardiac electronics; nanogenerators; sensing; electrical stimulation



(责任编辑 刘志远)