



微结构可控材料的制备及其在生物医学的应用

丁海波, 刘柯良, 卫孟萧, 郭一君, 顾洪成, 顾忠泽*

东南大学生物科学与医学工程学院, 生物电子学国家重点实验室, 南京 210096

*通讯作者, E-mail: gu@seu.edu.cn

收稿日期: 2021-03-31; 接受日期: 2021-05-14; 网络版发表日期: 2021-05-18

国家重点研发计划(编号: 2017YFA0700500)和国家自然科学基金(编号: 21635001, 52033002, 52003051, 21902024)资助项目

摘要 微结构可控材料是一类利用微观结构调控制体性能的新材料。在不改变材料本身物理化学性质的条件下, 通过控制微结构组成单元的尺寸、几何构型、排列方式提升宏观材料的力学、热学、表界面等性质。在微结构可控材料的研究中, 性能调控的关键在于跨尺度分级结构的精准构筑。本文从制备工艺出发概述了微结构可控材料的最新研究进展, 着重介绍了聚合物、金属及无机材料的跨尺度微纳加工方法对于整体性能的提升作用, 并总结了微结构可控材料在生物医学领域中低密度材料、微液滴操控、微型机器人等方面的应用, 展望了其未来的发展方向。

关键词 微结构可控材料, 跨尺度, 增材制造, 生物医学

1 引言

微结构可控材料是指利用微观结构设计调控制体性能的一类人工材料^[1]。对于这类材料而言, 微结构组成单元的尺寸、几何构型、排列方式等结构参数能够与本体材料的物理化学性质协同增效, 实现宏观性质(如力学、热学、界面等)的精准调控^[2,3]。随着纳米技术研究的深入, 微纳尺度下传统材料的新性能被不断发现。通过组合具有尺寸效应的微纳结构、周期性结构、分级结构以及响应性结构, 微结构可控材料在微机械、微电子以及智能传感等方面具有广泛的应用前景。

一个典型的微结构可控材料是基于金属微晶格的

低密度超强材料^[4]。如图1所示, 该微晶格材料由镍中空管以60度倾角组成, 其中镍中空管的长度为1至4毫米, 管道直径100至500微米, 管道厚度为100至500纳米。这样的结构设计不仅将整体密度降低到每立方厘米0.9毫克, 同时仍然具有良好的机械性能, 能够在压缩50%后恢复原貌。因此, 这种低密度超强材料成为未来航天器件的备选材料。

对于微结构可控材料而言, 其面临的挑战在于成型方法, 不仅需要构筑覆盖厘米-毫米-微米-纳米的跨尺度分级结构, 还要能够精准控制指定聚合物、金属或无机材料的分布。传统的机械加工、模板拓印、化学组装等技术难以应对这样的严苛要求。直到增材制造技术的兴起使得特征尺寸小、复杂度高的结构成型

引用格式: Ding H, Liu K, Wei M, Guo Y, Gu H, Gu Z. Fabrication of controlled microstructural architectures and application in biomedical engineering. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1501–1510, doi: [10.1360/SSC-2021-0073](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0073)

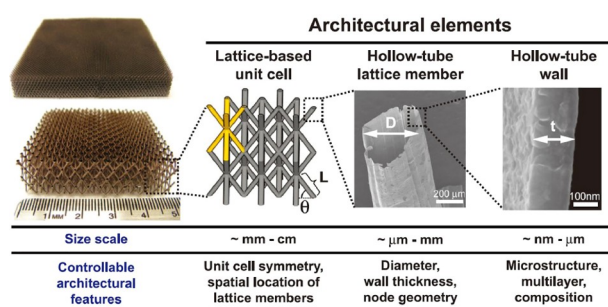


图1 超轻金属微晶格材料实物及微结构表征图^[4] (网络版彩图)

Figure 1 Images of the ultralight metallic microlattices and the detailed microstructures [4] (color online).

成为可能, 有力地推动了微结构可控材料的科学研究和实际应用. 本文中, 我们归纳了微结构可控材料制备中所涉及的跨尺度微纳加工方法, 通过阐述不同工艺的工作原理总结出各自的性能特点和适用目标, 最后介绍了微结构可控材料在生物医学领域的具体应用和前景展望.

2 微结构可控材料的制备

针对微纳结构的制备, 实验室可选用的增材制造技术主要包括熔融沉积、喷墨打印、直接墨水书写、立体光刻、双光子聚合等^[5,6]. 其中, 熔融沉积、喷墨打印、直接墨水书写等技术将融化后的聚合物、金属或液态墨水等材料通过喷头挤出, 在指定位置完成固化成型. 其打印精度受限于喷头口径, 难以达到微米以下; 成型结构依靠位移台的相对移动, 面对三维悬梁结构时需要额外的支架辅助. 上述两点不足使得这类基于墨水成型的增材制造技术无法满足微结构可控材料中复杂结构的制备.

与之相比, 基于光聚合的立体光刻、双光子聚合等增材制造技术具有加工精度高、成型质量好的优点, 可以为不同材料的目标结构提供基本支架. 当目标材料为聚合物时, 通过光聚合原理直接制备相应的聚合物支架; 当目标材料为金属时, 以聚合物支架为模板实施金属沉积并去除聚合物模板; 当目标材料为碳材料时, 以聚合物支架为基础实施高温热处理. 因此, 基于光聚合反应的增材制造技术成为微结构可控材料的首要选择. 制备的聚合物支架保证了人工设计跨尺度分级结构的成型, 后续金属沉积和热处理使得整体

性能产生进一步的提升.

2.1 基于光聚合反应的增材制造

光聚合反应是指曝光产生的自由基分子引起聚合物单体发生的聚合反应. 根据自由基产生过程中, 光敏物质吸收光子数的多少, 可以分为单光子聚合和多光子聚合^[7,8]. 单光子吸收所需的能量较低, 在紫外光源激发下, 曝光区域均会生成大量自由基而发生聚合. 而多光子吸收需要高强激光的激发, 通常只能发生在超快激光的聚焦焦点, 产生的有效聚合区域具有明显的空间限域效应. 聚合反应原理的差异直接决定了实际加工过程和加工效果. 现有文献报道中主要包括基于单光子聚合的自导光聚合、面投影微立体光刻以及基于双光子聚合的三维激光直写.

2.1.1 自导光聚合

对于单光子聚合反应, 通常采用紫外光作为激发光源, 利用掩模版来控制曝光区域以加工不同形状的二维目标. 为了实现三维结构的加工, 大阪大学的Ka-wata等人^[9]开发了一种自导光聚合技术用于周期性网络的加工. 在实施过程中, 一方面利用掩模版控制二维曝光图案, 另一方面通过激发光的传播实现曝光图案在三维空间的延伸(图2). 由于固化后的聚合物材料与尚未固化的光刻胶中间存在折射率差异, 使得入射激光能够保持初始入射角度, 聚合反应能够随着光线传播方向深入到光刻胶内部, 形成网络状固化结构. 图1中超轻金属微晶格材料的聚合物支架正是使用该方法制备. 但是, 由于光线传播方向无法改变, 这种加工方法仅适用于贯穿网络的快速制备, 无法满足复杂构型的结构加工.

2.1.2 面投影微立体光刻

为了解决紫外聚合反应加工复杂三维支架的问题, 面投影微立体光刻应运而生^[10]. 如图3所示, 其具体操作步骤包括: (1) 将加工目标的数字模型按固定厚度分层; (2) 将每一层模型切片对应的入射光投射到光刻胶界面; (3) 利用位移台控制分层的叠加组装; (4) 利用显影液去除未聚合的光刻胶, 完成干燥成型. 与自导光聚合相比, 面投影微立体光刻在三维成型能力和加工精度上得到明显提升. 由于该方法不依赖于实体的光掩模版来控制加工形状, 而是通过数字微镜器件、微

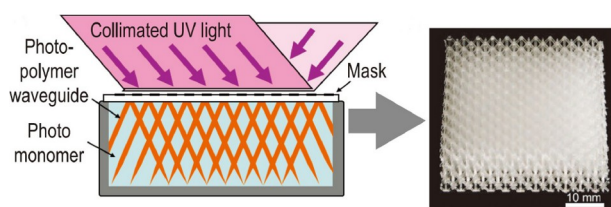


图2 自导光聚合示意图及微结构实物图^[1] (网络版彩图)
Figure 2 Scheme of the self-propagating polymerization and images of the fabricated polymer microstructure ^[1] (color online).

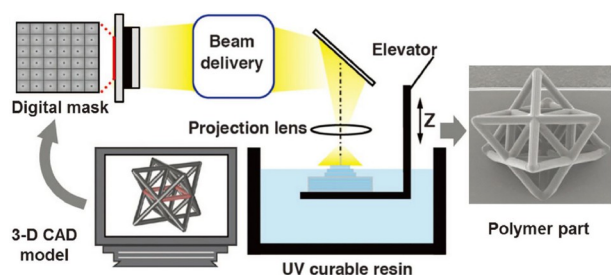


图3 面投影微立体光刻示意图及微结构实物图^[10] (网络版彩图)
Figure 3 Scheme of the projection micro-stereolithography and images of the fabricated polymer microstructure ^[10] (color online).

透镜阵列或空间光调制器等设备直接调制入射光的形状,增加了图案变化的灵活度.同时,在光路中可以通过透镜聚焦控制实际投射图案的大小,能够满足更加复杂、更加精细的聚合加工.

2006年,加州大学洛杉矶分校Zhang等人^[11]确立了以数字微镜器件为动态掩膜的面投影微立体光刻技术.为了提高加工效率,美国Carbon3D公司^[12]开发出连续液体界面制造技术,通过透氧膜调节光刻胶聚合界面处氧气浓度,达到抑制自由基聚合的目的.基于该技术,面投影微立体光刻的加工速度提升了1000倍.为了提高打印体积,美国西北大学Mirkin团队^[13]在光刻胶聚合界面设置一层流动的氟化油来去除光固化过程中热效应累积,防止新生成层与基座的粘连.使用该方法每小时可加工430 mm³的目标,3小时可加工出0.3×0.3×1.2 m³的晶格结构.为了提高加工精度,德国勃兰登堡应用科学大学Regehy团队^[14]基于双色聚合原理控制聚合反应发生在两束激光的交汇处,一方面利用垂直方向光投影调节聚合形状,另一方面利用侧向入射光控制聚合的厚度及位置.由于采用光片聚焦技术控制侧向入射光,因此该方法下加工精度提高至10微米级别.

2.1.3 双光子聚合

受紫外聚合原理的限制,面投影微立体光刻在实际加工中也受到两个限制:(1)加工精度上难以突破亚微米级;(2)加工模式必须依赖于层层堆叠.对于微尺度可控结构而言,这两方面的不足造成一些精细、复杂结构难以实现.

双光子聚合的空间限域特性正好弥补这两方面的不足.由于聚合反应需要达到一定的能量阈值,因此双光子聚合中有效聚合结构的尺寸可以突破衍射极限;另一方面,空间限域效应支持双光子聚合反应在三维空间直写加工,为复杂微结构的构建提供了可能^[15,16].2013年,加州理工大学的Greer团队^[17]首次将双光子聚合技术引入微结构可控材料的制备,其制备的聚合物结构整体尺寸达到100微米以上,最小支架直径达到250纳米.

为了提升微结构可控材料的性能,纳米光子学领域的最新进展被运用于双光子聚合,以提升加工精度和加工效率^[18] (图4).对于加工精度而言,双光子聚合可以通过调节激光能量或者曝光时间的方法控制有效聚合区域的大小.但这样的调节方式往往造成聚合得到的结构聚合度低、机械强度差,难以在显影后保存.为了得到尺寸更加精细且聚合度高的结构,受激发射损耗技术被应用于双光子聚合中^[19,20],增加的抑制光束可以在较强的激发光下进一步缩小有效聚合区域的大小.2013年,顾敏团队^[21]基于该原理实现了最小线宽9纳米、最窄间距52纳米的世界记录.

另一方面,双光子聚合由于采用逐点扫描的成型

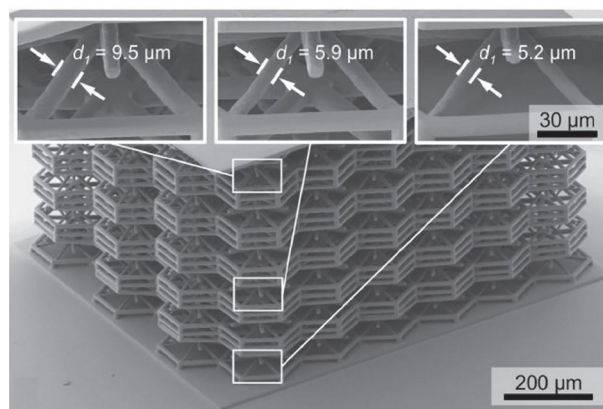


图4 双光子聚合的微结构实物图^[18] (网络版彩图)
Figure 4 Images of the polymer microstructure fabricated by two-photon polymerization ^[18] (color online).

模式, 其加工效率远远低于面投影立体光刻技术. 亚微米级的激光焦点导致加工精度与加工效率难以兼顾、互为矛盾. 针对周期性结构的加工, 基于多焦点阵列的并行激光直写技术被开发^[22,23]. 其中, 微透镜阵列和空间光调制器保证了可编辑、高质量多焦点阵列的生成. 2019年, 美国劳伦斯国家实验室Saha和中国香港大学Shih-Chi Chen的团队^[24]结合时空压缩和多焦点阵列技术, 实现了165×165平方微米范围内最高100万像素点的投影, 单层厚度可达1微米以下, 层间切换时间仅20毫秒. 此外, 利用波前调制技术调控飞秒激光, 使得聚焦光场范围内光强分布按照目标形状形成投影, 从而突破点状高斯分布的限制, 实现指定结构的单次曝光加工, 达到提升加工效率的效果^[25,26].

2.1.4 光聚合加工方法总结

表1总结了跨尺度分级结构制备过程中所常见的三种光聚合加工方法. 通过对比可以总结出不同结构目标最适合的加工方法: (1)面对特征尺寸在微米级以上贯穿周期性结构时, 自导光聚合方法可以满足快速制备; (2)面对特征尺寸在微米级以上的三维构型时, 数字光投影可以提供兼顾精度与效率的加工; (3)面对特征尺寸在微米级以下或复杂三维结构时, 只能选择双光子聚合加工.

2.2 金属镀层

金属、合金或金属氧化物材料对于提升微结构可控材料的力学、电学、热学等性质具有重要作用. 常用的加工方法是采用磁控溅射、原子层沉积、化学镀等方法在制备的聚合物支架表面沉积相关材料, 并通过后续化学腐蚀或者热处理去除聚合物支架. 此外, 金属光还原技术的发展也推动了金属微结构的直写加工.

2.2.1 金属沉积

常用金属镀膜等技术可以在真空或者惰性气体环境下通过加热蒸发、磁控溅射等方法使靶材原子在目标结构表面沉积. 这些方法在宏观尺度下能够实现金属材料大面积快速成膜, 但面对部分微结构可控材料中的精细三维结构时, 容易发生层厚不均匀的问题, 甚至出现加工死角^[27,28].

针对上述缺陷, 近些年兴起的原子层沉积技术通

过气相前驱体在基底材料上化学吸附形成沉积膜(表2). 该方法具有优异的自限制性, 每次反应只能沉积一层原子, 有利于控制沉积膜的成份和厚度. 虽然该方法反应时间长、加工成本高, 但仍然成为高质量样品制备的首选. 在微结构可控材料的研究中, 相关课题组以制备的聚合物支架为模板, 通过原子层沉积法在其表面构筑均匀的氧化铝或氮化钛等陶瓷或合金镀层, 其厚度通过调控反应时间精准控制在纳米级别^[10,17,29].

2.2.2 化学镀

化学镀是一种简便的材料表面金属处理技术. 与金属沉积相比, 化学镀操作过程中需要将加工目标完全浸入反应溶液中, 借助合适的还原剂在非导体的表面发生还原反应, 从而将溶液中金属离子还原成金属以形成致密金属层. 具体实施过程中, 可以在几分钟内实现微米级厚度镍、铜等金属层的加工^[1,10,30]. 针对微结构可控材料的制备, 该方法非常适合在复杂构型的聚合物表面构建完整镀层, 缺陷在于镀膜层厚尚不能控制到纳米尺度.

2.2.3 双光子还原

除了以聚合物为模板间接制备金属结构外, 光子吸收过程中产生的自由基可以用于金属离子的还原, 尤其是双光子吸收效应更是为金属微纳结构的直写加工提供了可能^[31,32]. 具体实施的系统与双光子聚合激

表1 光聚合加工方法总结

Table 1 Summary of the photopolymerization methods

	自导光聚合	面投影立体光刻	双光子聚合
加工方式	沿光线延伸	层层堆叠	逐点扫描
是否需要模板?	是	否	否
加工精度	微米级别	微米级别 最高达到0.6 μm	亚微米级别 最高达到9 nm
加工范围	厘米级	厘米级	毫米级
设备成本	低	中	高

表2 原子层沉积方法总结

Table 2 Summary of the atomic layer deposition methods

镀层材料	前驱体1	前驱体2	反应温度	单层反应时间
Al ₂ O ₃ ^[10]	AlMe ₃	H ₂ O	125℃	90 s
Al ₂ O ₃ ^[29]	C ₃ H ₉ Al	H ₂ O	150℃	40 s
TiN ^[17]	TiCl ₄	N ₂ /H ₂	140℃	20 s

光直写系统相同, 将飞秒激光通过聚焦物镜照射在含有金属离子的溶液或聚合物预聚液, 通过调节激光能量和曝光时间控制还原出的金属结构. 当基本介质为溶液时, 可以通过混入表面活性剂控制金属颗粒成核过程, 防止生成过大的金属颗粒, 达到提高加工分辨率和结构表面平整度的效果. 已有报道中, 该方法可实现160 nm线宽的银线结构^[33].

不过, 受制于局部热效应, 双光子还原得到的金属结构机械性能和导电性能比较差. 针对这一问题, 可以用聚合物前聚体替代溶液作为基本介质, 在飞秒光的焦点处同时开展聚合和还原加工(图5). 该方法下, 还原出的金属得到聚合物网络的支撑, 其机械性能明显增强. 2016年, 德国卡尔斯鲁厄理工学院Christopher Barner-Kowollik团队^[34]以Irgacure 2959为光引发剂, 氯金酸为金属前驱体, 丙烯酸修饰的聚乙二醇为聚合物前聚体配置了新型水溶性光刻胶. 在加工过程中, 通过聚焦波长700 nm的飞秒激光, 同时实施聚合和还原加工, 得到聚合物-金属混合材料. 通过后续热处理(200°C, 10 min)融化混合体系中的金颗粒, 进一步增强金属颗粒的连接, 使得制备结构的导电性能达到块状金的水平.

2.3 热处理

为了得到具有跨尺度三维晶格结构的陶瓷或碳材料, 可以光聚合加工制备相应的基本模板, 通过后续热处理完成目标结构和材料的制备.

2016年, 美国HRL实验室Schaedler团队^[35]报道了一类基于碳化硅陶瓷的晶格材料(图6). 在制备过程中, 他们首先通过自导光聚合或立体光刻技术制备聚合物网格, 随后利用紫外光实现后续固化, 最后通过1000°C的高温处理完成热解. 在热解过程中, 聚合物结构损失42%的质量, 并发生30%的线性收缩. 与相同密度的陶瓷泡沫相比, 经过人工设计与制造得到的具有规则结构的碳化硅晶格陶瓷的力学强度显著增强.

同年, 德国卡尔斯鲁厄理工学院的Bauer团队^[36]则报道了一类碳纳米晶格材料. 基于双光子聚合制备的聚合物晶格在900°C的高温热解后完成碳化. 整体结构发生80%的均匀收缩, 支架直径缩小到直接加工难以达到的200 nm以下, 单个晶格周期降低到1微米. 在碳化过程中, 不仅材料本身发生转变, 其特征尺寸也达到直接加工无法实现的尺度. 使得支架结构的强度提

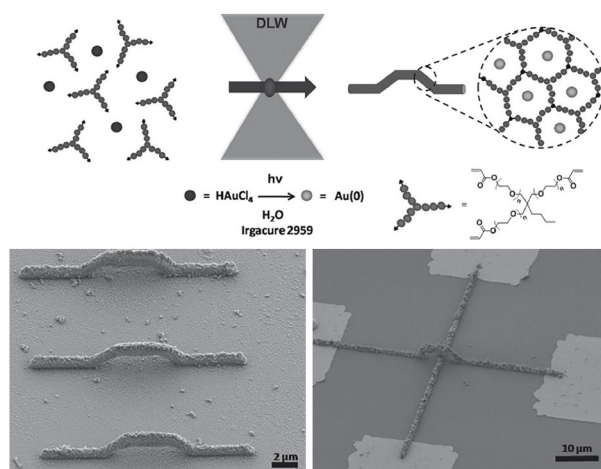


图5 在聚合物基质中还原金属离子的示意图及制备的样品^[34] (网络版彩图)

Figure 5 Scheme of photoreduction of metal ions in a polymeric matrix and an example of the fabricated microarches [14] (color online).

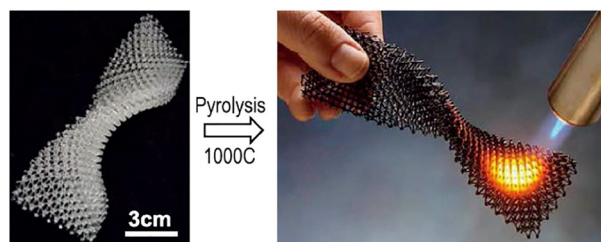


图6 热解制备的碳化硅陶瓷晶格材料样品图^[35] (网络版彩图)

Figure 6 Images of the silicon oxycarbide microlattice fabricated by the pyrolysis of 3D-printed polymeric microlattices [35] (color online).

升至3 GPa, 达到玻璃碳材料的强度理论值. 基于该方法制备的蜂巢结构可以在0.6 g/cm³的低密度条件下具备高达1.2 GPa的压缩强度.

3 微结构可控材料的生物医学应用

随着加工工艺的发展, 微结构可控材料在力学、表面和应激形变方面的性能被发现和优化, 并在细胞外环境构建、扫描探针成像、微液滴操作、微型机器人等方面得到应用. 通过生物医学应用, 不仅可以为微结构可控材料在其他方面的应用提供示范, 还能够为加工方法与结构设计的提升提供用户反馈.

3.1 可控力学材料

可控力学是微结构可控材料发展的初衷. 美国加

州理工大学的Greer、美国劳伦斯国家实验室的Spadaccini和麻省理工学院的Fang等团队^[37-41]围绕降低整体密度、提升机械性能的目的,不断优化微晶格的结构设计与加工方案,实现了弹性模量、剪切模量、泊松比等力学参数的可控调节。

这种基于微晶格结构材料为生物相容性材料的力学性质调节提供了解决方案。为了构建与体内高度类似的培养环境,细胞体外培养实验中不仅需要使用生物相容性良好的材料,还需要进一步控制材料的硬度以保证细胞粘附与生长^[42,43]。目前普遍的化学修饰、纳米材料掺杂等方法在改变聚合物材料力学性质的同时,也引入了不可控的有毒物质。而微晶格方案通过改变晶格类型、晶格大小及周期性层数等参数,不仅可以调控生物相容性材料的整体力学性能,还可以调控空间上的力学性质差异分布,对于构建高仿真细胞外基质、开展细胞诱导生长极具价值。

此外,这类微晶格材料还可以进一步用于微结构的能量吸收与结构保护^[18,44]。作为表征生物样品表面形貌的重要工具,扫描探针成像通过扫描探针与目标样品的交互反馈,描绘目标样品的三维轮廓。然而,柔软的生物样品与坚硬的扫描探针之间存在模量失配的问题,导致探针进针-退针过程中反馈滞后,且多次扫描容易造成样品损坏。针对这一问题,本团队发展了一种基于聚合物微晶格的扫描探针方案(图7)^[45]。在探针设计过程中,选用金刚石结构作为微晶格基本单元,通过控制晶格大小和整体层数调节探针弹性模量。在探针与目标材料接触过程中,探针将自身形变存储部分运动动能,加速系统能量衰减耗散,促使探针快速减速至稳定接触状态,提高了探针力学反馈的灵敏度,防止了过度接触造成的结果失真和样品损坏。为了使得探针与生物样品更加匹配,使用反应离子刻蚀进一步缩小微晶格支架的直径至105 nm,探针顶点直径17 nm,进一步降低探针的弹性系数至0.12 N/m。该探针面对希瓦氏菌MR-1(弹性系数0.02~0.05 N/m)时展现出良好的灵敏度和稳定性,验证了微晶格探针方案的有效性(图7e)。

3.2 可控浸润材料

作为材料的基本性质之一,表界面的浸润性对于液体流动、液滴捕获、油水分离等具有重要意义。在生物医学研究中,调控材料的浸润性有利于保证微流

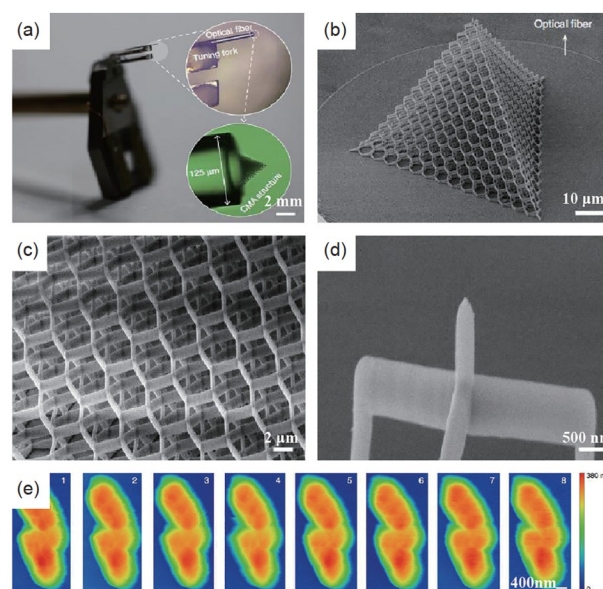


图7 微晶格扫描探针^[45]。(a) 实物图; (b~d) 微晶格扫描电镜图; (e) 希瓦氏菌MR-1的扫描成像图(网络版彩图)

Figure 7 (a) Images of the 3D-printed cellular tips for atomic force microscopy; (b~d) Scanning electron microscopy (SEM) images of the microlattice structures. (e) Height profiles of *Shewanella oneidensis* MR-1 bacterial cells after repetitive scans^[45] (color online).

道内的液体输运,生成高通量分析所需的微液滴阵列以及混合溶液的成分分离。但面对微流控芯片时,传统化学修饰方案难以在微小空间内实现局部改性,以改变指定位置的表面浸润性。

为此,本团队在跳虫皮肤表面的天然结构启发下,设计了一种具有可控浸润性能的凹腔结构阵列用于液滴操控^[46-48]。该聚合物结构可以通过双光子聚合直接制备,无需额外的化学修饰。受边缘效应的作用,人造凹腔结构阵列的临界角受结构本身几何构型与阵列中单元排列的调控。其中,三重凹腔单元阵列比双重凹腔结构阵列具有更大的临界角,不仅表现出超疏水效果,对于低表面张力的有机试剂也表现出明显的排斥效果^[46]。而双重凹腔结构阵列表现出更加灵活的调控性能,可以通过控制微结构单元的中心距实现液滴形貌的调控^[47]。因此,利用三重凹腔结构的超疏水、超疏油性可以构建约束液体输运的开放式流体通道;而在指定位置设置双重凹腔结构阵列,则可以达到锁定液滴位置、调控液滴形貌的效果(图8)。

3.3 可控形变材料

面对活动目标追踪、监测、去除等需求,具有远

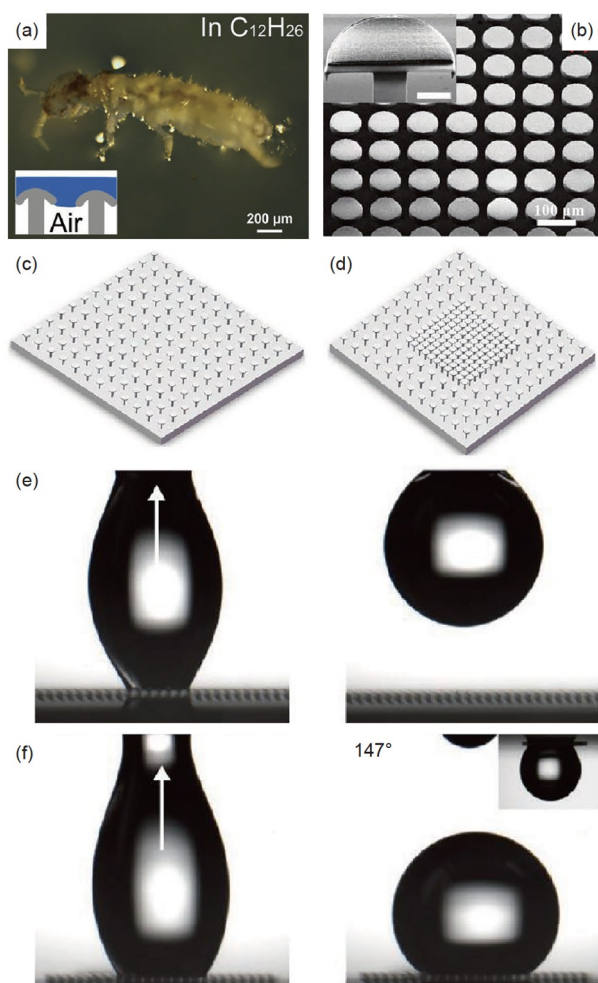


图 8 (a) 跳虫皮肤的浸润效果图^[46]; (b) 制备的双重凹腔结构阵列电镜表征图; (c) 具有疏油能力的均匀阵列示意图; (d) 具有液滴捕获能力的图案化阵列示意图; (e) 疏油效果图; (f) 液滴捕获效果图^[47] (网络版彩图)

Figure 8 (a) Images of *Folsomia candida* in *n*-dodecane [46]; (b) SEM images of the micro doubly re-entrant arrays; (c) Scheme of the doubly re-entrant array with high contact angle; (d) Scheme of the doubly re-entrant array with liquid adhesion; (e) Digital images demonstrate the anti-adhesion behavior of silicone oil on the corresponding array; (f) Digital images demonstrate the adhesion of silicone oil on the corresponding array [47] (color online).

程操作或自主运行能力的微型机器人成为生物医学工程领域研究的热点。而微型机器人的关键在响应执行单元的构建。传统构建方案通过在机器人结构中引入具有电响应、磁响应、热响应材料^[49,50]。而具有可控形变能力的微结构可控材料则为微型机器人提供了一种新型操控方案,不仅可以赋予普通材料特殊的响应形变,还能够增加响应性材料的灵活度。

德国卡尔斯鲁厄理工学院Wegener团队^[51]以手性结构为基本单元开发了具有应力扭转功能的周期性结构。如图9所示,上半部分由左旋结构构成,下半部分由右旋结构构成。当作用力沿竖直方向作用时,整体结构可以在水平方向内发生顺时针扭曲。这一方案发挥了双光子聚合技术在复杂结构成型方面的优势,降低了微执行器中多材料加工的难度。

此外,相关研究团队将微结构设计 with 响应性材料结合实现协同增效,进一步增加微执行单元的灵活度。Duan等人^[52,53]在双光子聚合加工水凝胶材料的基础上,利用微结构网络的组合控制不同响应单元的空间分布,最终可以演示了毫米尺度“汽车人”从“车”到“人”的形状改变。本团队^[54]在双光子聚合加工中引入非对称聚合度,使得加工的微结构能够在液体毛细力作用下发生定向弯曲。将制备的结构单元集成到具有疏水性能的凹腔阵列中,通过可逆形变起到疏水与亲水界面之间的切换。

4 总结与展望

随着更加精细、更加复杂的人工结构被设计与制造,微结构可控材料的力学、表界面、应激响应性能被发现,并在生物医学领域找到合适的应用。本文对已有研究中的加工工艺和应用案例进行综述,目的在于形成标准化工艺流程,推动人体器官芯片这一变革性技术的发展。

人体器官芯片是一种可用于微缩人工组织和器官培养的微流控芯片。通过构建与人体高度类似的体外环境进行细胞培养,可以帮助了解人体器官的工作机

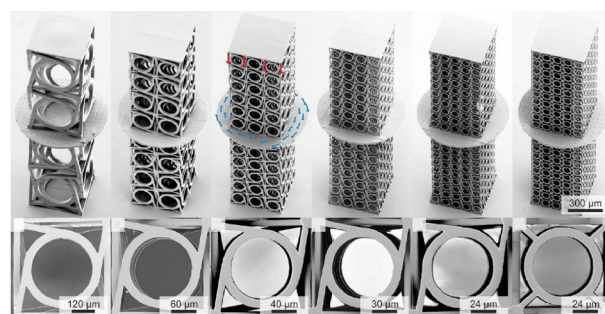


图 9 不同几何参数的基本单元级整体结构的应力形变效果图^[51] (网络版彩图)

Figure 9 Images of the unit cells within different geometric parameters and the corresponding twist under the axial strain [51] (color online).

制及器官之间的相互作用, 为药物筛选和病理模型提供高仿真研究和测试平台. 作为替代动物实验、降低药物研发成本的变革性工具, 人体器官芯片正在成为生物医学领域的“卡脖子”关键技术. 经过十年的发展, 人体器官芯片经历了从简单的微流体通道结构到集成有细胞外支架、仿生血管、原位传感单元等多部件架构的复杂系统. 具有可控力学、浸润及形变能力的微结构可控材料能够与微流体芯片集成, 进一步简化芯片内功能器件的加工难度, 提高人工微器官和相关数据的可靠性(图10).

随着人体器官芯片研究的深入, 微结构可控材料还需要继续优化加工工艺和结构设计:

(1) 高精度、高效率的加工方案. 对于微结构可控材料而言, 双光子聚合在带来亚微米级加工精度的同时, 也造成了加工范围小, 加工效率低的困扰. 虽然已有研究在一定程度上解决了部分问题, 但是与双光子聚合加工配套的精密机械位移装置的工作行程局限在几百微米级别, 面对毫米以上级的加工目标往往需要低精度的大行程位移台实施拼接操作. 这一过程中引入的拼接误差对于整体性能造成巨大损伤. 同时, 逐点扫描的加工模式决定了材料不是一次性成型, 这不仅影响了加工效率, 还容易破坏结构质量. 因此, 解决双光子聚合技术中高精度与大行程、高效率之间矛盾是未来提升微结构可控材料性能的关键, 也是推动微结构可控材料从实验室走向实际应用的基础.

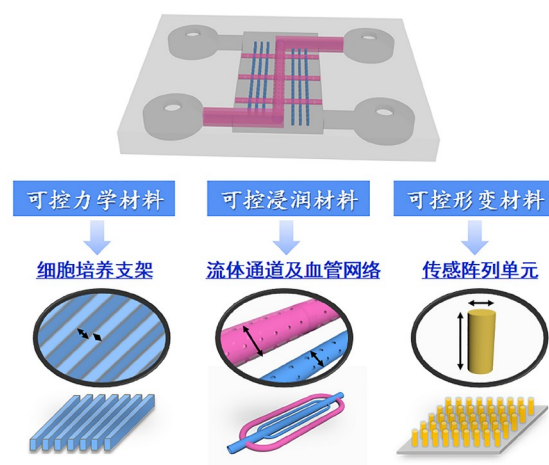


图 10 微结构可控材料在人体器官芯片中的应用示意图 (网络版彩图)

Figure 10 Scheme of the controlled microstructural architectures for organ-on-a-chip (color online).

(2) 多重性能的融合运用. 现有研究中仅研究了材料在机械、表界面、应激形变等方面单一性能. 而实际应用中, 需要考虑材料多种性能的匹配. 例如微型机器人的研究中, 除了要考虑响应单元的灵敏度, 也要考虑特定应用场景下如何维持其机械稳定性、以及生理环境下对于周围液体的排斥与吸附. 因此, 在后续研究中要根据不同应用场景下的实际需求, 组合不同性能的基本结构, 实现结构与性能的多重融合, 确立更加实用的微结构可控材料模型.

参考文献

- Ding H, Zhang Q, Gu H, Liu X, Sun L, Gu M, Gu Z. *Adv Funct Mater*, 2021, 30: 1901760
- Boatti E, Vasios N, Bertoldi K. *Adv Mater*, 2017, 29: 1700360
- MacGregor-Ramiasa MN, Vasilev K. *Adv Mater Interfaces*, 2017, 4: 1700381
- Schaedler TA, Jacobsen AJ, Torrents A, Sorensen AE, Lian J, Greer JR, Valdevit L, Carter WB. *Science*, 2011, 334: 962–965
- Truby RL, Lewis JA. *Nature*, 2016, 540: 371–378
- Zhou LY, Fu J, He Y. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2000187
- LaFratta CN, Fourkas JT, Baldacchini T, Farrer RA. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 6238–6258
- Li L, Fourkas JT. *Mater Today*, 2007, 10: 30–37
- Shoji S, Kawata S. *Appl Phys Lett*, 1999, 75: 737–739
- Zheng X, Lee H, Weisgraber TH, Shusteff M, DeOtte J, Duoss EB, Kuntz JD, Biener MM, Ge Q, Jackson JA, Kucheyev SO, Fang NX, Spadaccini CM. *Science*, 2014, 344: 1373–1377
- Sun C, Fang N, Wu DM, Zhang X. *Sens Actuat A-Phys*, 2005, 121: 113–120
- Tumbleston JR, Shirvanyants D, Ermoshkin N, Januszewicz R, Johnson AR, Kelly D, Chen K, Pinschmidt R, Rolland JP, Ermoshkin A, Samulski ET, DeSimone JM. *Science*, 2015, 347: 1349–1352
- Walker DA, Hedrick JL, Mirkin CA. *Science*, 2019, 366: 360–364

- 14 Regehly M, Garmshausen Y, Reuter M, König NF, Israel E, Kelly DP, Chou CY, Koch K, Asfari B, Hecht S. *Nature*, 2020, 588: 620–624
- 15 Anscombe N. *Nat Photon*, 2010, 4: 22–23
- 16 Bauer J, Hengsbach S, Tesari I, Schwaiger R, Kraft O. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 2453–2458
- 17 Jang D, Meza LR, Greer F, Greer JR. *Nat Mater*, 2013, 12: 893–898
- 18 Li L, Gattass RR, Gershgoren E, Hwang H, Fourkas JT. *Science*, 2009, 324: 910–913
- 19 Frenzel T, Findeisen C, Kadic M, Gumbsch P, Wegener M. *Adv Mater*, 2016, 28: 5865–5870
- 20 Gan Z, Turner MD, Gu M. *Sci Adv*, 2016, 2: e1600084
- 21 Gan Z, Cao Y, Evans RA, Gu M. *Nat Commun*, 2013, 4: 2061
- 22 Kato J, Takeyasu N, Adachi Y, Sun HB, Kawata S. *Appl Phys Lett*, 2005, 86: 044102
- 23 Li X, Cao Y, Tian N, Fu L, Gu M. *Optica*, 2015, 2: 567
- 24 Saha SK, Wang D, Nguyen VH, Chang Y, Oakdale JS, Chen SC. *Science*, 2019, 366: 105–109
- 25 Yang L, Chen X, Wang L, Hu Z, Xin C, Hippler M, Zhu W, Hu Y, Li J, Wang Y, Zhang L, Wu D, Chu J. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1905745
- 26 Wang C, Yang L, Hu Y, Rao S, Wang Y, Pan D, Ji S, Zhang C, Su Y, Zhu W, Li J, Wu D, Chu J. *ACS Nano*, 2019, 13: 4667–4676
- 27 Lee SW, Jafary-Zadeh M, Chen DZ, Zhang YW, Greer JR. *Nano Lett*, 2015, 15: 5673–5681
- 28 Xia X, Afshar A, Yang H, Portela CM, Kochmann DM, Di Leo CV, Greer JR. *Nature*, 2019, 573: 205–213
- 29 Meza LR, Das S, Greer JR. *Science*, 2014, 345: 1322–1326
- 30 Zheng X, Smith W, Jackson J, Moran B, Cui H, Chen D, Ye J, Fang N, Rodriguez N, Weisgraber T, Spadaccini CM. *Nat Mater*, 2016, 15: 1100–1106
- 31 Cao YY, Takeyasu N, Tanaka T, Duan XM, Kawata S. *Small*, 2009, 5: 1144–1148
- 32 Cao Y, Gu M. *Appl Phys Lett*, 2013, 103: 213104
- 33 Tabrizi S, Cao Y, Cumming BP, Jia B, Gu M. *Adv Opt Mater*, 2016, 4: 529–533
- 34 Blasco E, Müller J, Müller P, Trouillet V, Schön M, Scherer T, Barner-Kowollik C, Wegener M. *Adv Mater*, 2016, 28: 3592–3595
- 35 Eckel ZC, Zhou C, Martin JH, Jacobsen AJ, Carter WB, Schaedler TA. *Science*, 2016, 351: 58–62
- 36 Bauer J, Schroer A, Schwaiger R, Kraft O. *Nat Mater*, 2016, 15: 438–443
- 37 Torrents A, Schaedler TA, Jacobsen AJ, Carter WB, Valdevit L. *Acta Mater*, 2012, 60: 3511–3523
- 38 Schaedler TA, Jacobsen AJ, Carter WB. *Science*, 2013, 341: 1181–1182
- 39 Rys J, Valdevit L, Schaedler TA, Jacobsen AJ, Carter WB, Greer JR. *Adv Eng Mater*, 2014, 16: 889–896
- 40 Meza LR, Zelhofer AJ, Clarke N, Mateos AJ, Kochmann DM, Greer JR. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 11502–11507
- 41 Lontas R, Greer JR. *Acta Mater*, 2017, 133: 393–407
- 42 Hollister SJ. *Nat Mater*, 2005, 4: 518–524
- 43 Yang B, Wolfenson H, Chung VY, Nakazawa N, Liu S, Hu J, Huang RYJ, Sheetz MP. *Nat Mater*, 2019, 19: 239–250
- 44 Guell Izard A, Bauer J, Crook C, Turlo V, Valdevit L. *Small*, 2019, 15: 1903834
- 45 Sun L, Gu H, Liu X, Ni H, Li Q, Zeng Y, Chang N, Zhang D, Chen H, Li Z, Zhao X, Gu Z. *Nat Commun*, 2020, 11: 5732
- 46 Liu X, Gu H, Wang M, Du X, Gao B, Elbaz A, Sun L, Liao J, Xiao P, Gu Z. *Adv Mater*, 2018, 30: 1800103
- 47 Liu X, Gu H, Ding H, Du X, He Z, Sun L, Liao J, Xiao P, Gu Z. *Small*, 2019, 15: 1902360
- 48 Liu X, Gu H, Ding H, Du X, Wei M, Chen Q, Gu Z. *Adv Sci*, 2020, 7: 2000878
- 49 Hu W, Lum GZ, Mastrangeli M, Sitti M. *Nature*, 2018, 554: 81–85
- 50 Miskin MZ, Cortese AJ, Dorsey K, Esposito EP, Reynolds MF, Liu Q, Cao M, Muller DA, McEuen PL, Cohen I. *Nature*, 2020, 584: 557–561
- 51 Frenzel T, Kadic M, Wegener M. *Science*, 2017, 358: 1072–1074
- 52 Jin D, Chen Q, Huang TY, Huang J, Zhang L, Duan H. *Mater Today*, 2020, 32: 19–25
- 53 Huang TY, Huang HW, Jin DD, Chen QY, Huang JY, Zhang L, Duan HL. *Sci Adv*, 2020, 6: eaav8219
- 54 Liu X, Wei M, Wang Q, Tian Y, Han J, Gu H, Ding H, Chen Q, Zhou K, Gu Z. *Adv Mater*, 2021, 33: 2100332

Fabrication of controlled microstructural architectures and application in biomedical engineering

Haibo Ding, Kelian Liu, Mengxiao Wei, Yijun Guo, Hongcheng Gu, Zhongze Gu^{*}

State Key Laboratory of Bioelectronics, School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China

**Corresponding author (email: gu@seu.edu.cn)*

Abstract: The artificially designed microstructures and nanostructures with controlled properties could be defined as controlled microstructural architectures (CMAs). The properties of the CMAs arise from the feature size, the geometrical configuration, and the patterns of the specially designed structures rather than the physical or chemical properties of the base materials. The key issue of the CMAs is to realize the architectures with growing structural complexity and multilevel hierarchy. In this review, we focus on the recent progress of the fabrication methods for CMAs. The multi-scale additive manufacturing techniques for polymers and metal coating were highlighted to increase the whole performance. Besides, the biomedical applications of the CMAs were summarized in low-density materials, droplet manipulation, and microrobots. This review also covers some remaining challenges for CMAs, along with future outlooks.

Keywords: controlled microstructural architectures, multi-scale, additive manufacturing, biomedical engineering

doi: [10.1360/SSC-2021-0073](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0073)