

形状记忆聚合物在生物医学应用中的研究进展

李浩哲^{1,2}, 王琳^{1,2*}

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院再生医学交叉与转化湖北省重点实验室, 湖北 武汉

²华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科, 湖北 武汉

收稿日期: 2025年3月2日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月20日

摘要

形状记忆聚合物(SMPs)作为新一代智能响应材料, 在外源性刺激下(温度、光照、磁场、电场、水溶液等)可呈现可编程形变特性与精准形状恢复能力, 在生物医学领域展现出广阔的应用前景。SMPs的作用机理依赖于聚合物交联网络与可逆单元的协同作用, 不同的驱动方式适用于不同的临床场景中。当前, SMPs已成功用于动态组织工程支架的构建、靶向药物递送系统的开发、智能创面管理及微创介入治疗等领域, 通过其独特的动态适配调节功能与时空可控性显著提升了临床疗效。然而, 材料降解动力学与组织再生过程不匹配、匹配性、外源性刺激源的潜在毒副作用、4D打印精度不足等问题仍制约着SMPs的临床转化进程。未来需融合多功能设计(如内源性刺激响应)与先进制造技术, 通过跨学科协同创新推动SMPs从实验室迈向精准医疗, 为智能诊疗提供革新性工具。

关键词

形状记忆聚合物, 生物医学应用, 外源性刺激, 组织工程, 药物递送, 4D打印

Research Progress of Shape Memory Polymers in Biomedical Applications

Haozhe Li^{1,2}, Lin Wang^{1,2*}

¹Hubei Key Laboratory of Regenerative Medicine and Multi-Disciplinary Translational Research, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Department of Clinical Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Mar. 2nd, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 20th, 2025

Abstract

As a new generation of intelligent responsive materials, shape memory polymers (SMPs) exhibit

*通讯作者。

文章引用: 李浩哲, 王琳. 形状记忆聚合物在生物医学应用中的研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(3): 489-501.

DOI: 10.12677/hjbm.2025.153057

programmable deformation characteristics and precise shape recovery capabilities under exogenous stimuli (temperature, light, magnetic fields, electric fields, aqueous solutions, etc.), demonstrating broad application prospects in the biomedical field. The mechanism of SMPs relies on the synergistic interaction between polymer cross-linked networks and reversible units, with different actuation methods suitable for diverse clinical scenarios. Currently, SMPs have been successfully applied in constructing dynamic tissue engineering scaffolds, developing targeted drug delivery systems, intelligent wound management, and minimally invasive interventions. Their unique dynamic adaptation regulation and spatiotemporal controllability have significantly enhanced clinical efficacy. However, challenges such as the mismatch between material degradation kinetics and tissue regeneration processes, potential toxic side effects of exogenous stimuli sources, and insufficient 4D printing precision continue to hinder clinical translation. Future development requires integration of multifunctional designs (such as endogenous stimuli-responsive mechanisms) with advanced manufacturing technologies, promoting interdisciplinary collaboration to advance SMPs from laboratory research towards precision medicine, thereby providing revolutionary tools for intelligent diagnosis and treatment.

Keywords

Shape Memory Polymers, Biomedical Application, Exogenous Stimuli, Tissue Engineering, Drug Delivery, 4D Printing

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 形状记忆聚合物(Shape memory polymers, SMPs)作为一种新型智能材料, 凭借其独特的刺激响应特性和可编程形变能力, 在生物医学领域正受到越来越多的关注。这类材料能够在外界刺激(温度、光、磁、电、溶剂等)触发下从临时形状恢复到预设的原始形状, 从而能够实现传统生物材料所无法进行的动态操作功能。本综述将对 SMPs 的相关概念、作用机理、与外界刺激响应下的驱动原理进行系统阐述, 介绍了其在生物医学领域的应用, 并展望未来的发展方向。

2. 形状记忆聚合物的介绍

2.1. 形状记忆聚合物的概念

受到自然界中生物体响应环境条件而做出形状变化现象的启发, 研究人员对于能够响应不同刺激的形状记忆材料(Shape Memory Materials, SMMs)产生了浓厚的兴趣, 这些材料具有形状记忆效应(Shape Memory Effect, SME)。其中, SMPs 是一类新型聚合物材料, 在外力和刺激的协调作用下, 它可以将其原始形状改变为任何所需要的临时形状。然后, SMPs 可以在再次受到刺激时恢复其初始形状, 完成形状记忆循环。

根据是否经过形状记忆编程来确定聚合物是否属于 SMP。SMP 的编程过程可以概括为形状变形、形状固定和外部应力的释放三个阶段[1]。在编程之前, 聚合物需要在外加应力和加热的作用下进行变形。聚合物变形成所需的临时形状后, 随着温度的降低而固定, 并通过外力保持。最后, 可以在冷却后获得临时形状, 并且不会随着外部应力的撤销而改变。这种临时形状可以在没有外界刺激的情况下保持很长时间。当材料受到适当的外部刺激时, 聚合物将恢复为原来的形状。SMP 可以具有不同的临时形状, 但

只有一个永久形状[1]。

2.2. 形状记忆聚合物的作用机理

SME 与 SMP 的分子结构有关, SMP 包括两个基本组成部分: 交联网络和可逆单元。可逆单元一般是指聚合物中能发生相变的组分, 如玻璃化转变、熔融和结晶等。可逆单元用于控制聚合物的宏观形状, 而交联网络为形状恢复提供动力并赋予其初始形状[2]。当交联网络在物理上交联时, SMPs 是热塑性的, 常见的热塑性 SMP 如聚乳酸(Polylactic Acid, PLA)、聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)、热塑性聚氨酯(Polyurethane, PU)等。当发生化学交联时, SMP 是热固性的: 常见的热固性 SMPs 包括环氧树脂、氰酸盐树脂、热固性 PU、聚酰亚胺、聚苯乙烯等[3]。

热固性和热塑性 SMPs 在其形状记忆过程中具有相同的结构分子变化。当温度低于转变温度(T_{trans})时, 材料内部的可逆单元和交联网络均处于冻结状态, 维持其永久形状。升温至 T_{trans} 以上时, 可逆单元链段运动活跃化, 材料在外部应力下可被任意变形(编程阶段)。降温后, 可逆单元冻结锁定临时形状(固定阶段), 移除外力仍能保持变形。再次升温超过 T_{trans} 时, 可逆单元解冻, 通过内应力释放和分子运动驱动材料恢复初始形状(恢复阶段)[4]。由于不同的交联形式, 热塑性和热固性 SMP 在性能上存在差异。热固性 SMP 具有很强的形状记忆, 但是可返工性降低, 并且它们的永久形状无法重新定义。热塑性 SMP 可以重新定义其永久形状, 但其形状记忆性能较差[3]。

从微观角度来看, 热粘弹性理论和相变理论可以用来解释形状记忆效应的原因。热粘弹性理论模型可用于解释 SMP 中的热力学行为[1]。聚合物中的分子在室温下是随机排列的, 因此聚合物有较高的熵。当温度升高时, 分子迁移率增加, 聚合物表现出热粘弹性, 这时可以通过外力拉伸和定向这些分子链对齐, 并降低聚合物的熵。如果温度降低而不改变外力, 分子运动减弱, 分子链无法恢复原状, 应力以弹性势能的形式储存起来。当温度再次升高时, 聚合物分子链重新获得热粘弹性, 释放储存的弹性势能。

相变理论认为, SMP 的物相组成可分为冷冻相(硬相)和活性相(软相)两部分[5]。在冷冻相中, 材料内部构象固定, 分子无法移动, 材料保持固定形状。活性相由动态键组成, 在活性相中, 分子可以旋转、伸长和压缩。当温度升高, 聚合物从玻璃态转变为橡胶态时, 部分冻结相转变为活性相。在编程过程中, 外力产生的内部应力会被暂时储存。随着温度的降低, 活性相转变为冻结相, 此时的应力不足以产生足够的焓来驱动形状恢复过程。当温度再次升高时, 冻结相变为活性相, 储存的应力被释放[5]。冻结相和活性相的转变体现了热力学循环中的玻璃化转变行为, 并解释了形状记忆过程中应力的储存和释放过程。

2.3. 形状记忆聚合物的分类

基于不同的分类方法, SMPs 可以分成各种不同的类别, 例如前文中所提及的根据物理或化学的交联方式可分为热塑性和热固性 SMPs; 根据对不同外界刺激的响应方式可以分为热响应 SMPs、电响应 SMPs、磁响应 SMPs、光响应 SMPs 以及溶液响应 SMPs 等等(将在下一节具体介绍)。在本节中, 根据形状记忆编程过程中临时形状的数量, 可将 SMP 分为单向 SMP、双向 SMP 和多重 SMP。

单向 SMP 是指只有一次 SME 效应的 SMP, 单向 SMP 从临时形状转变为原始形状的这一过程是不可逆的, 需要重新进行形状记忆编程来激活其形状记忆能力。根据触发 SME 的条件, 单向 SME 可进一步分为基于相变的单向 SMP 和基于可逆开关的 SMP。传统的 SMP 通常由具有不同运动状态的聚合物链组成, 对于结晶(半结晶)和非晶相聚合物, 其 T_{trans} 分别与结晶(半结晶)聚合物的熔融温度(T_m)和非晶相聚合物的玻璃化转变温度(T_g)有关[6]。最原始的单向 SMPs 源于非晶相变行为(具体可参考上一部分的相变理论内容)。对于结晶型和半结晶型聚合物来说, 熔融温度(T_m)是引发形状记忆行为的关键因素[6]。这种现象在结晶聚合物与其他无形状记忆效应的聚合物或嵌段共聚物共混时很常见。结晶聚合物在共混物中

充当软区, 而无形状记忆效应的聚合物充当刚性区, 当加热至高于 T_m 时, 结晶部分软化, 从而能够改变聚合物的形状[6]。与结晶聚合物相比, 无形状记忆效应的聚合物具有更高的 T_m , 这使得共混聚合物能够保持一定的固体形状。目前, 基于相变的单向 SMPs 因其机理相对简单、生产成熟而在生物医学领域方面广泛应用。

基于可逆开关的 SMPs 是另一类单向 SMPs, 其形状记忆效应主要由可逆的共价键或者非共价键触发。Lendlein 等人的工作证明在聚合物中加入光敏单元可以产生形状记忆效应。将光可逆的[2+2]环加成基团(肉桂酸和肉桂基乙酸)接枝到永久聚合物网络上, 在不同波长光的触发下实现可逆反应, 并产生形状记忆效应。该聚合物在 $\lambda > 260\text{ nm}$ 的紫外光照射下变形为临时形状, 而在 $\lambda < 260\text{ nm}$ 的光照射下恢复为永久形状。与热触发 SMP 相比, 这些聚合物在 50°C 下保持稳定, 但需要较长的形状固定和恢复时间(每个过程约 1.5 小时), 并显示出较低的形状固定率(R_f) [7]。之后的工作探索了基于偶氮苯和香豆素基团的形状记忆恢复, 进一步研究了基于光可逆共价键的形状恢复能力[8] [9]。

双向 SMP 是指在一个形状记忆循环中, 初始形状和临时形状能够在外界刺激下发生可逆的转换。双向 SMPs 包括基于半晶体网络的双向 SMPs、基于液晶弹性体(Liquid Crystalline Elastomers, LCEs)的双向 SMPs、由两个单向形状记忆聚合物复合的双向 SMPs 以及基于弹性体和结晶聚合物互穿网络的双向 SMPs [10]。进一步发展的多重 SMP 是指在一个形状记忆循环中具有两个及以上临时形状的 SMP, 这种现象来源于聚合物的阶跃转变行为。多重 SMP 中不同临时形状的固定需要在相应的间隔转变温度下进行变形, 该过程称为多步编程。例如, 对于具有两个临时形状的三重 SMP, 需要两步编程。根据上述相同的原理, 该概念可以扩展到不同的多重 SMP。基于不同的机制和分子结构, 可将多 SMP 分为三大类: 基于分离相变的多重 SMP、基于单一宽相变的多重 SMP 和基于分子开关的多重 SMP [6]。

3. 不同驱动方式的形状记忆聚合物

直接加热是驱动 SMP 形状记忆效应的最传统的方法。然而, 对于热导率低的 SMP, 可能会消耗大量的资源 and 时间, 并且响应率也不如预期。因此, 在直接加热的基础上, 研究人员开发了各种间接加热的驱动方式, 包括电、磁场, 以及其他的非热驱动方式, 如前文中描述的基于可逆光交联反应的光驱动方式和基于溶剂的驱动方式。

3.1. 电驱动的电驱动 SMPs

电驱动的电驱动 SMPs 主要通过将各种导电材料如石墨、石墨烯、碳纳米管(Carbon Nanotube, CNT), 导电金属颗粒以及导电聚合物嵌入 SMP 基体来实现的。这些填料可以改变 SMP 基体材料的导电性, 从而利用通电产生的焦耳热实现了形状记忆效应的远程驱动, 更有利于体内应用。在导电填料中, 碳填料是导电聚合物复合材料开发中最常用的填料。李梦等人通过将 CNT 整合到 PU 网络中, 实现了电刺激形状恢复。CNT 网络增强了聚合物复合材料的力学性能和形状恢复应力[11]。万雪和同事将 CNT/聚(D, L-丙交酯-共三甲基碳酸酯) [Poly(D,L-Lactide-cotrimethylcarbonate), PLMC]生物墨水通过 4D 打印以形成液体传感器, 其形状记忆性能有助于传感器保持高精度的液体检测[12]。此外, 已经通过碳纳米纤维和石墨烯填充来制造电驱动 SMP, 并证明了其在增强 SMP 聚合物复合材料的导电性及其机械性能方面的有效性 [13]-[15]。

通过将金属颗粒掺入 SMP 也可以实现电驱动的电驱动 SMP。相关研究已经证明了基于 Ni 和 TiO_2 的金属颗粒与 SMP 聚合物的整合能够实现电驱动的形状记忆恢复[16] [17]。与碳填料相比, 金属颗粒通常具有更好的导电性。然而, 由于金属与聚合物的不相容性, 基于金属颗粒合成导电 SMP 的应用受到了巨大挑战。导电聚合物如聚吡咯(Polypyrrole, PPy)与 SMP 基体的整合则可能是解决这一挑战的可能策略之一。

在张风华等人的工作中, 将导电 PPy 涂覆到静电纺丝制成的 PLA 纤维膜表面, 膜的良好导电性能实现在 2 V 电压下 30 s 内的形状记忆恢复[18]。

3.2. 磁场驱动的 SMPs

磁场驱动的 SMPs 主要基于将磁性粒子嵌入到 SMPs 基体中, 它们可以在磁场下产生焦耳热, 从而导致形状恢复。已经通过将 Fe_3O_4 整合到 PCL/PCL-PU 基质中, 成功实现了磁场驱动下的形状记忆恢复[19]-[21]。在之后的研究中也探索了其他金属作为磁性响应材料的应用[22]-[24]。另外, Testa 及其同事基于乳液程序将磁流变流体液滴封装到 PDMS 基质中, 进一步证明了磁性流体作为磁性材料的使用。在磁场下通过微结构转变来驱动热、可逆和快速的形状记忆行为[25]。与电驱动 SMPs 相比, 磁驱动 SMPs 可以便捷地实现对深部位置的形状记忆触发, 但所需要的磁场可能对人体产生伤害, 限制了其应用。

3.3. 光驱动的 SMPs

光驱动 SMPs 包括两种激活方式, 基于可逆光反应的 SMPs 和基于光热效应的 SMPs, 前者在 1.3 节中已经有过描述, 这里主要介绍后者。基于光热效应的 SMPs 是将光热填料加入 SMP 基体中, 从而利用光热效应产生的热能激活形状记忆过程。在将少量 Au 颗粒与聚环氧乙烷(Polyethylene Oxide, PEO)网络交联后, 张宏基及其同事合成了具有光触发形状记忆效应和自我修复特性的 SMP [26]。在 $\lambda = 532 \text{ nm}$ 波长的激光照射下, 由 Au 粒子的光热转换引起的温度升高驱动了形状记忆恢复。在 Herath 等人的工作中, 编织碳纤维被用作形状记忆环氧树脂复合材料的光热填料和增强填料, 从而实现增强的机械性能, 并在近红外光(Near Infrared, NIR)照射下表现出良好的形状记忆能力[27]。在最近的一项研究中, 李冠霖等人将导电 Ag 纳米粒子与具有形状记忆性能的丙烯酸酯环氧化大豆油(Acrylates Epoxy Soybean Oil, AESO)材料结合, 通过 3D 打印技术制造了一种新型骨修复支架。该支架的压电常数与骨组织接近, 在 NIR 照射下实现光热效应诱导的快速形状恢复, 在骨缺损的治疗中具有良好的效果[28]。随着波长进一步增加, 通过微波也能遵循类似的原理触发形状记忆效应[29]-[31], 具有广阔的应用前景。

3.4. 基于溶液驱动的 SMPs

溶液可以通过溶剂、改变 pH 以及离子浓度驱动形状记忆效应。溶剂触发 SMPs 的形状记忆效应的机制主要是降低 SMPs 的 T_g 。水是最常见的溶剂, 水分子可以渗透到聚合物的无定形相中, 导致聚合物链迁移率的提高, 从而导致 T_g 的降低[31]。常见的水响应性 SMPs 包括 PU、聚乙烯醇(Polyvinyl Alcohol, PVA)和聚乙二醇(Polyethylene Glycol, PEG)等。2005 年, 黄伟明等人报道了 PU 丝基于水触发的形状记忆现象[32]。PU 在室温下浸入水中 30 min 后通过塑化效应可以恢复原状。在浸泡过程中, 水分子被聚合物链吸收, 通过氢键软化聚合物链中的分子相互作用, 进而引发溶胀过程, 降低聚合物 T_g , 实现形状记忆恢复过程。之后的工作也证明了基于聚乙烯醇和聚乙二醇的复合材料在水诱导下的形状记忆行为[33]-[36]。改变 pH 和离子浓度通过相似的机制导致可逆反应, 从而使聚合物在 pH 或离子浓度改变的情况下相应地进行形状记忆编程和恢复的过程, 相关的工作已经进行了研究[37]-[40]。

4. 形状记忆聚合物的生物医学应用

前文所述的不同驱动方式的 SMPs 本质上服务于不同应用场景的特定需求。在生物医学领域, 刺激源的选择需要与人体生理环境高度兼容, 既要确保生物安全性, 又要实现精准的时空调控。这种材料响应特性与临床应用要求的深度适配, 使得 SMPs 从实验室走向临床转化成为可能, 产生出包括动态组织支架、智能药物递送系统、智能伤口敷料、微创植入器械等在内的应用。

4.1. 生物支架

组织工程旨在制造具有多种功能的生物医学支架, SMPs 以其可编程的形变响应性和良好的生物相容性, 为组织工程提供了动态仿生的全新策略。通过温度、湿度或光等外界刺激触发, SMPs 支架能够从临时形态恢复至预设结构, 精准匹配缺损组织的复杂几何形状, 同时促进细胞定向迁移与分化。这种特性不仅优化了传统静态支架的植入适配性, 更在心脏、骨和软骨、神经、血管等组织再生中展现出动态调控微环境的潜力, 为构建功能性人工组织开辟新路径。

SMPs 在心脏组织工程中的应用已经得到广泛探索。苗实达等人使用天然脂质大豆油环氧化丙烯酸酯作为墨水材料来制造生物相容性、4D 动态变形组织支架。当浸入乙醇中 10 min 时, 打印的薄膜支架弯曲或自组装成滚动结构。支架为有效调节 hMSC 的行为提供了大面积的稳定表面结构, 同时表现出优异的生物相容性, 使 hMSC 能够沿着发育的微模式积极生长, 从而产生不间断的细胞片。测定 hMSCs 的心肌分化显示标志物表达水平显著增加, 这意味着其在心脏组织工程应用中的巨大潜力。在另外的工作中, 通过 4D 打印设计具有形状记忆特性的心脏补片或构建体, 能够动态适应心脏的生理环境, 模拟心肌组织的力学行为, 并支持心肌细胞的定向生长和功能化[41][42]。这些特性使其成为心肌再生和修复的理想材料, 为治疗心肌梗死等心脏疾病提供了新的解决方案。

SMPs 在骨组织工程应用中也具有巨大的潜力。在鲍敏等人的工作中, 利用静电纺丝制备聚(D, L-丙交酯-共三三亚甲基碳酸酯)仿生纤维支架, 通过调节单体比例优化纤维直径与玻璃化转变温度, 实现快速形状恢复并支持成骨细胞黏附和矿化[43]; 进一步地, 王玉仁等人开发了可生物降解 PU 基 3D 打印支架, 结合超顺磁性氧化铁纳米颗粒(Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, SPIO)增强成骨诱导, 实现形状记忆与骨再生的协同。为了解决临床中不规则骨缺损治疗的问题, 王翀等人通过 4D 打印构建光热响应型 β -磷酸三钙/聚乳酸-三三亚甲基碳酸酯支架, 利用近红外光触发形状重构, 精准贴合不规则骨缺损并促进修复[44]。此外, 在骨组织工程中, 为了实现最佳的骨骼修复, 需要对干细胞进行多尺度精确的调控。尤东琦等人设计了一种 4D 打印双层变形膜, 结合 SMP 层(动态调控干细胞增殖和分化过程)与水凝胶层(与骨骼形状适配), 显著提升了成骨效率[45]。这些研究共同推动了 SMP 在骨修复中的应用, 为复杂骨缺损的个性化修复与微创治疗提供了智能解决方案。

在神经组织工程领域, SMPs 也被用于开发神经引导导管以促进周围神经再生。苗实达等人基于立体光固化 4D 打印技术构建的多响应智能石墨烯混合神经导管, 利用光诱导应力与溶剂诱导松弛实现自发形状变换和形状记忆能力, 能够实现动态提供物理引导、化学提示、动态自插管和无缝集成的功能, 在神经再生中具有极大的应用潜力[46]。而方仁虹等人设计的电磁碳纳米饼干(Nanocookies, NCs)修饰的神经导管可触发磁电转化并控制生长因子释放, 增强神经元分化和轴突导向[47]。在此基础上, 王静等人成功利用可降解聚丙交酯-共三三亚甲基酯静电纺丝纤维构建温度响应的自成型多通道神经导管, 其平面纳米纤维垫在体温触发下恢复管状结构, 简化细胞均匀负载过程, 显著提升了在大鼠长间隙周围神经缺损模型中的修复效果[48]。这些技术共同凸显了 SMPs 在构建仿生、刺激响应及动态适配的神经再生平台中的核心优势, 为复杂神经修复提供了多模式协同解决方案。

一些研究探索了 SMPs 在构建人工血管组织方面的应用。赵启龙等人制造了一种纳米纤维 PCL 和甲基丙烯酸明胶膜, 将人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs)在室温下以临时平面形状随机接种到支架上。放入 37°C 培养箱中进行细胞培养后, 平面支架能够恢复其永久的 3D 管状形状, 并保留良好的细胞活力和理想的细胞附着[49]。SMPs 结合形状记忆特性与纳米纤维结构, 实现了从简单 2D 操作到复杂 3D 功能结构的无缝转化。Alina Kirillova 等人利用甲基丙烯酸酯化藻酸盐和透明质酸水凝胶, 通过钙离子调控实现了可自折叠的微血管结构打印, 其直径接近真实血管, 维持了至少 7 天的细胞活力, 为人工血管制造提供了新方案[50]。在张成等人的研究中, 开发了新型温敏形状记忆材料聚

十二酸甘油酯丙烯酸酯[Poly(glycerol dodecanoate) Acrylate, PGDA], 能在体温环境下(20℃~37℃)实现 4D 打印, 材料可在 0.4 s 内实现快速变形, 且柔韧性接近生物组织, 并通过复杂支架验证了在血管移植等临床场景的应用潜力[51]。这些研究为构建人工血管组织提供了高效、可控且临床转化潜力高的新策略。

在肌肉组织工程中, SMPs 被制造为各种具有动态调控能力的支架。苗实达及其同事通过熔融沉积建模(Fused Deposition Modeling, FDM)结合表面涂层技术(Surface Coating Technique, FCT), 成功制备了 2D/3D/4D 各向异性支架。通过层叠涂层和 SMPs 实现形状固定与恢复功能, 赋予支架动态调控能力。同时利用 FDM 的“阶梯缺陷”转化为定向拓扑线索, 引导 hMSCs 的排列和成肌分化基因表达[52]。另一项研究中, 研究人员结合甲基丙烯酸化海藻酸 3D 挤出打印、PCL 纤维熔融电写制造可编程折叠的卷轴状结构。通过调控钙离子浓度、环境介质和几何形状, 实现可控形变。支架内表面通过折叠形成定向纤维图案, 显著促进小鼠 C2C12 细胞的定向排列[53]。Juan Uribe-Gomez 等人制造了一种具有形状记忆能力的双层支架, 从而允许排列的骨骼肌细胞生长[54]。透明质酸水凝胶提供生物相容性和柔软性, 模拟细胞外基质(ECM)微环境; 热塑性 PCL-聚氨酯弹性体纤维提供弹性力学支撑, 并在浸入水中时发生可控的形状记忆形变, 使细胞被封装于折叠结构内部, 形成多层管状构造, 支持肌肉组织的空间再生需求。基于 SMPs 的材料制造策略, 在肌肉组织工程中展现出独特的动态调控优势, 为下一代智能生物制造提供了重要方向。

4.2. 药物递送

药物治疗是治疗疾病的主要方法之一。口服给药和透皮给药是两种常见且患者依从性较高的给药方式。由于药物的稳定性和溶解性较差, 如何提高药物的生物利用度是目前药物递送面临的主要挑战。SMPs 的刺激响应行为与药物释放动力学的结合, 实现了从被动扩散到主动靶向的转变。通过设计 SMPs 载体的 T_g 或化学交联网络, SMPs 能够在外界刺激下精确调控药物释放的速率和位置, 例如通过形变触发载药结构的物理重构, 或在局部微环境(如 pH、酶活性)变化下梯度释放药物分子。这种时空可控性不仅提升了药物的生物利用度, 还能够降低非靶向区域的毒副作用。

最近的工作展示了 SMPs 在制造药物递送系统方面的优势。Christian Wischke 等人基于星形共聚酯四聚物无定形寡聚[(rac-丙交酯)-共-乙交酯]四聚醇(oligo[(rac-lactide)-co-glycolide]tetrol, oLG), 通过二异氰酸酯交联构建生物降解网络 N-LG。他们的工作表明, 非晶态 N-LG 网络在生理温度附近表现出优异的形状记忆效应[55]。N-LG 体系成功集成生物降解性、形状记忆与可控释药功能, 为智能植入器械开发提供新思路。Anand Utpal Vakil 等人通过将氧化铁磁性纳米颗粒(mnps)掺入 PU 中, 制备了磁响应聚合物复合材料[56]。这些材料在恒定药物负载下制备, 并通过热固定应变临时形状来限制药物扩散。暴露于交变磁场后, mnp 激活并释放药物。通过改变聚合物化学和 mnp 浓度, 可以控制形状恢复率和药物释放的变化。这种系统能够在多个时间点递送单个药物或从同一植入物的指定区域释放双重药物, 从而降低对周围组织和器官的潜在风险。Yulia Yuts 等人开发了一种基于聚(β -氨基酸酯)(poly(β -aminoesters), PBAE)和 C18-丙烯酸酯混合的乳胶状材料, 在接近 37℃ 的转变温度下表现出热形状记忆特性。通过调整聚合物的分子量或各组分比率, 可以微调其热机械性能[57]。这种材料在生理条件下迅速降解, 并显示出良好的细胞相容性; 同时可以灵活地制造各种形状的装置, 方便装入传统或肠溶胶囊中, 最大限度地降低了应力引起的胶囊外壳损坏的风险。此外, 在最近的一项工作中, 吴晓彤及其团队基于海藻酸钠-g-聚(N-异丙基丙烯酰胺)[sodium alginate-g-poly(N-isopropylacrylamide), SA-g-PNIPAM]核壳微针(MN)与 PCL/CS 纳米纤维膜的复合结构, 开发了具有温度响应性的微针贴片(TMN) [58]。通过 PNIPAM 的热相变特性实现药物按需释放, 同时 PCL/CS 纳米纤维膜增强力学性能并抑制感染。该体系通过温度调控药物释放动力学, 提升药物利用效率, 在糖尿病足溃疡等慢性伤口治疗中展现出临床应用潜力。总的来说, SMPs 在药物递送系统

中的核心优势在于通过结合材料的形状记忆能力与药物释放动力学实现药物释放的时空精准控制及其与病灶的适配性, 未来在个性化医疗、微创介入治疗等场景的应用前景广阔。

4.3. 智能创面敷料

皮肤创伤可破坏表皮、真皮层和结缔组织的完整性, 导致局部炎症和潜在感染。皮肤创面愈合是一个持续的生理过程, 包括纤维蛋白凝块的形成、炎症细胞的募集和创面的再上皮化。有必要用非细胞毒性材料对伤口进行早期治疗, 以防止伤口恶化和组织破坏。形状记忆特性可以赋予聚合物伤口敷料在外力下保持其原始形状的性能, 并通过形状恢复辅助闭合破裂的伤口, 有利于伤口愈合的初始阶段。这提示了 SMPs 作为伤口敷料在促进皮肤伤口愈合过程中的潜力。

已经基于 SMPs 开发了伤口敷料用于伤口愈合的治疗中[59]-[61], 并取得了良好的治疗效果, 而最近的研究则聚焦于实现伤口敷料的多功能化应用。Georgios Theocharidis 及其同事设计了一种应变程序贴片, 由两部分组成: 基于 N-羧基琥珀酰亚胺接枝聚(丙烯酸) [poly(acrylic acid) grafted with N-hydroxysuccinimide, PAA-NHS] 和壳聚糖交联网络的生物粘附层, 以及基于亲水性聚氨酯的弹性体背衬。该贴片通过水合作用触发形状记忆, 从而通过机械收缩主动闭合糖尿病伤口, 促进再上皮化和血管生成, 在多种糖尿病伤口模型中实现了良好的治疗效果[62]。孙彩霞等人从杏鲍菇中去除蛋白质与水溶性葡聚糖, 并在 Ca^{2+} 作用下形成多孔交联网络, 从而制备了一种具有快速形状记忆的新型 3D 多孔止血海绵。通过水触发的形状记忆恢复实现高效止血, 并加速凝血和胶原合成[63]。此外, 在最近的一项研究中, 刘涛及其团队成员使用甲基丙烯酸羟乙酯(hydroxyethyl methacrylate, HEMA)和聚乙二醇二丙烯酸酯[poly(ethylene glycol) diacrylate, PEGDA]制备了热诱导多步形状记忆支架, 并进一步与光热剂鞣酸铁(FeTA)结合以产生 NIR 光诱导的形状记忆特性。通过改变每个片段中的成分比例, 该支架可以在不同的 NIR 照射周期下进行逐步恢复, 从而完全填充伤口缺损部分, 有利于伤口部位的组织再生, 通过 NIR 的光热疗法进一步提高抑菌效果, 实现协同抗菌以及组织修复多功能应用[64]。上述研究展示了 SMPs 在伤口愈合领域的应用逐步向多功能化、多元化方向发展, SMPs 的智能化响应特性使其成为优化创面微环境、加速组织修复并降低并发症的理想选择。

4.4. 微创介入设备

在医疗设备领域, SMPs 的核心功能表现为形态可编程性与微创操作的深度融合。通过预设形变阈值, SMPs 器械可在体温或体液环境刺激下从柔性暂态转变为刚性功能态, 从而简化植入过程并降低手术创伤。这些基于 SMPs 的植入器件主要用于心脑血管疾病的介入治疗中。

早前的工作已经利用 SMPs 设计血凝块去除装置, 在缺血性脑卒中的治疗中进行了探索[65]-[67]。一般来说, 对于血管内的血栓, 通过微导管将 SMPs 制成的介入装置输送至血栓所在区域, 而后释放的 SMPs 装置会在环境刺激下发生形状记忆恢复, 从而膨大成线圈或者伞状, 并能够结合血栓, 从而将血栓凝块拉回微导管而去除。类似的工作也被用于促进动脉瘤闭塞而达到治疗效果[68] [69]。另外, SMPs 也被用于制造血管内介入支架, 用于维持动脉畅通。相比于不锈钢或其他金属合金材料, SMPs 具有更强的灵活性和适应性。之前的工作证明了 SMPs 血管支架良好的力学支撑与持续的药物释放功能[70] [71]。而在最近的一项研究中, 石硕等人使用纤维素构建了一种双向形状记忆的血管支架, 通过水或者酒精等温和溶液可触发形状记忆恢复[72]。该血管支架具有良好的生物相容性和力学支撑能力, 在开放状态下能够支撑冠状动脉或冠状动脉左主干, 可为天然高分子基血管支架提供新范式。SMPs 设计的自扩张支架、可折叠导管等设备, 能够动态适应人体解剖结构的个体化差异, 在未来或进一步结合生物传感功能实现实时生理信号监测与反馈, 推动诊疗一体化工具的革新。

5. 形状记忆聚合物应用面临的挑战与未来展望

已有的研究表明, SMPs 作为一种新型的智能生物材料, 因其独特的形状记忆性能以及与形状记忆合金或是其他无机材料相比更优越的生物相容性和灵活性, 在生物医学领域展现了从组织修复到微创治疗的广阔前景。但在实际应用过程中, 仍面临着一些问题与挑战, 需要在未来的应用中加以改进和解决。

部分 SMPs (如热固性环氧树脂)虽具有优异的形状记忆性能, 但不可降解或降解产物可能具有毒性, 限制了其在体内的长期应用, 需要考虑开展形状记忆性能、降解性能与生物相容性俱佳的新型 SMPs。另外, 部分可降解 SMPs (如 PLA、PCL)的降解速率与组织再生速度不匹配, 可能导致力学支撑过早丧失或者额外的炎症反应, 在未来的应用中也需进一步测试优化材料选择。

传统的热响应 SMPs 依赖外部加热, 所需的温度可能造成局部组织的额外损伤; 而对于间接加热方式, 光/磁响应需要高能量输入(如强激光或磁场), 可能对深部组织产生副作用, 在未来的应用中应考虑选择对组织伤害更小的 SMPs 材料。溶剂响应的(如水)触发方式刺激较温和, 且对组织伤害小, 是目前开发 SMPs 应用的新趋势。然而, 其触发方式依赖环境渗透效率, 响应速度较慢, 且难以精准控制, 需要进一步深入研究以提高材料的响应效率, 或是探索新的触发方式, 如内源性刺激(特定酶、炎症因子)响应的 SMPs。

在 3D 打印上进一步发展的 4D 打印技术是 SMPs 制造的常用工艺之一, 可以结合材料的形状记忆能力和生物相容性实现复杂结构设计, 并对设计的装置进行动态调节。但目前 4D 打印技术在打印精度、材料均匀性及多材料集成等方面仍面临挑战。4D 打印的核心在于材料在刺激下的动态形变, 但形变路径的不可控性可能导致最终结构与目标偏离。另外, 打印设备的分辨率较低以及环境因素的波动对形变恢复的影响也是造成 4D 打印效果不如预期的可能原因。而对于多材料体系的 SMPs, 需要考虑协调各材料打印参数以及不同材料之间可能的响应冲突。在未来应融合先进制造技术, 进一步发展分辨率 4D 生物打印技术, 以及探索微流控、仿生自组装等策略, 实现 SMPs 微纳结构的精确调控。

如前所述的大量工作展现了 SMPs 通过制造各种微型器械而在不同临床场景中具有优秀的应用价值。然而, 绝大多数的研究基于小鼠、大鼠等小动物模型, 其血管直径、骨骼尺寸与人体存在量级差异, 导致相应的 SMPs 血管支架、骨修复支架即便在小动物中表现优异, 但也难以直接放大至人体。另外, 小动物体内环境与人体环境的实际差异也导致基于 SMPs 的设计在临床转化的过程中具有更多不确定性, 进一步限制了其应用, 未来的研究需扩展应用范围, 深入研究相应的材料设计在大动物甚至人体的应用情况。对于心脏, 肺等动态器官, 仅具有有限次形状记忆能力的 SMPs 装置在长期应用时可能面临机械摩擦而引起的装置脱落问题, 未来研究需考虑结合传感系统实现相应的动态调节, 以及开发仿生弹性 SMPs 材料, 以适配相应器官组织的动态特性。总而言之, SMPs 在生物医学领域展现了巨大的应用潜力, 未来研究需聚焦“材料-结构-功能”一体化设计, 结合跨学科创新, 推动 SMPs 从实验室向临床的跨越, 最终实现精准医疗与智能诊疗的革命性进步。

参考文献

- [1] Xia, Y., He, Y., Zhang, F., Liu, Y. and Leng, J. (2020) A Review of Shape Memory Polymers and Composites: Mechanisms, Materials, and Applications. *Advanced Materials*, **33**, Article 2000713. <https://doi.org/10.1002/adma.202000713>
- [2] Ariano, P., Accardo, D., Lombardi, M., Bocchini, S., Draghi, L., De Nardo, L., et al. (2015) Polymeric Materials as Artificial Muscles: An Overview. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, **13**, 1-9. <https://doi.org/10.5301/jabfm.5000184>
- [3] Yan, S., Zhang, F., Luo, L., Wang, L., Liu, Y. and Leng, J. (2023) Shape Memory Polymer Composites: 4D Printing, Smart Structures, and Applications. *Research*, **6**, Article ID: 0234. <https://doi.org/10.34133/research.0234>
- [4] Wang, L., Zhang, F., Liu, Y. and Leng, J. (2022) Shape Memory Polymer Fibers: Materials, Structures, and Applications. *Advanced Fiber Materials*, **4**, 5-23. <https://doi.org/10.1007/s42765-021-00073-z>

- [5] Liu, Y., Gall, K., Dunn, M.L., Greenberg, A.R. and Diani, J. (2006) Thermomechanics of Shape Memory Polymers: Uniaxial Experiments and Constitutive Modeling. *International Journal of Plasticity*, **22**, 279-313. <https://doi.org/10.1016/j.ijplas.2005.03.004>
- [6] Hu, J., Zhu, Y., Huang, H. and Lu, J. (2012) Recent Advances in Shape-Memory Polymers: Structure, Mechanism, Functionality, Modeling and Applications. *Progress in Polymer Science*, **37**, 1720-1763. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.06.001>
- [7] Lendlein, A., Jiang, H., Jünger, O. and Langer, R. (2005) Light-Induced Shape-Memory Polymers. *Nature*, **434**, 879-882. <https://doi.org/10.1038/nature03496>
- [8] Wang, W., Shen, D., Li, X., Yao, Y., Lin, J., Wang, A., *et al.* (2018) Light-Driven Shape-Memory Porous Films with Precisely Controlled Dimensions. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 2139-2143. <https://doi.org/10.1002/anie.201712100>
- [9] Liu, X., Wu, J., Tang, Z., Wu, J., Huang, Z., Yin, X., *et al.* (2023) Correction to “Photoreversible Bond-Based Shape Memory Polyurethanes with Light-Induced Self-Healing, Recyclability, and 3D Fluorescence Encryption”. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 53174-53175. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c14883>
- [10] Zare, M., Prabhakaran, M.P., Parvin, N. and Ramakrishna, S. (2019) Thermally-Induced Two-Way Shape Memory Polymers: Mechanisms, Structures, and Applications. *Chemical Engineering Journal*, **374**, 706-720. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.05.167>
- [11] Li, M., Chen, K., Zhang, D., Ye, Z., Yang, Z., Wang, Q., *et al.* (2024) Wet-Spinning Carbon Nanotube/Shape Memory Polymer Composite Fibers with High Actuation Stress and Predesigned Shape Change. *Advanced Science*, **11**, Article 2404913. <https://doi.org/10.1002/advs.202404913>
- [12] Wan, X., Zhang, F., Liu, Y. and Leng, J. (2019) CNT-Based Electro-Responsive Shape Memory Functionalized 3D Printed Nanocomposites for Liquid Sensors. *Carbon*, **155**, 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.08.047>
- [13] Wei, H., Cauchy, X., Navas, I.O., Abderrafai, Y., Chizari, K., Sundararaj, U., *et al.* (2019) Direct 3D Printing of Hybrid Nanofiber-Based Nanocomposites for Highly Conductive and Shape Memory Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **11**, 24523-24532. <https://doi.org/10.1021/acsami.9b04245>
- [14] Guo, F., Zheng, X., Liang, C., Jiang, Y., Xu, Z., Jiao, Z., *et al.* (2019) Millisecond Response of Shape Memory Polymer Nanocomposite Aerogel Powered by Stretchable Graphene Framework. *ACS Nano*, **13**, 5549-5558. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b00428>
- [15] Li, C., Qiu, L., Zhang, B., Li, D. and Liu, C. (2015) Robust Vacuum-/Air-Dried Graphene Aerogels and Fast Recoverable Shape-Memory Hybrid Foams. *Advanced Materials*, **28**, 1510-1516. <https://doi.org/10.1002/adma.201504317>
- [16] Liu, W., Chen, H., Ge, M., Ni, Q. and Gao, Q. (2018) Electroactive Shape Memory Composites with TiO₂ Whiskers for Switching an Electrical Circuit. *Materials & Design*, **143**, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2018.02.005>
- [17] Leng, J.S., Huang, W.M., Lan, X., Liu, Y.J. and Du, S.Y. (2008) Significantly Reducing Electrical Resistivity by Forming Conductive Ni Chains in a Polyurethane Shape-Memory Polymer/Carbon-Black Composite. *Applied Physics Letters*, **92**, Article 204101. <https://doi.org/10.1063/1.2931049>
- [18] Zhang, F., Xia, Y., Wang, L., Liu, L., Liu, Y. and Leng, J. (2018) Conductive Shape Memory Microfiber Membranes with Core-Shell Structures and Electroactive Performance. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 35526-35532. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b12743>
- [19] Gong, T., Li, W., Chen, H., Wang, L., Shao, S. and Zhou, S. (2012) Remotely Actuated Shape Memory Effect of Electrospun Composite Nanofibers. *Acta Biomaterialia*, **8**, 1248-1259. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.12.006>
- [20] Cai, Y., Jiang, J., Zheng, B. and Xie, M. (2012) Synthesis and Properties of Magnetic Sensitive Shape Memory Fe₃O₄/Poly(ϵ -Caprolactone)-Polyurethane Nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science*, **127**, 49-56. <https://doi.org/10.1002/app.36849>
- [21] 李金绒, 赵坤, 李龙, 杨光, 丁珊, 龚韬, 周绍兵, 傅荣, 等. 磁致型聚己内酯/纳米三氧化二铁形状记忆复合电纺纤维的制备与表征[J]. 化工新型材料, 2014, 42(7): 169-171.
- [22] Zeng, M., Or, S.W. and Chan, H.L.W. (2010) Dc- and Ac-Magnetic Field-Induced Strain Effects in Ferromagnetic Shape Memory Composites of Ni-Mn-Ga Single Crystal and Polyurethane Polymer. *Journal of Applied Physics*, **107**, 09A942. <https://doi.org/10.1063/1.3357408>
- [23] Leng, J.S., Lan, X., Liu, Y.J., Du, S.Y., Huang, W.M., Liu, N., *et al.* (2008) Electrical Conductivity of Thermoresponsive Shape-Memory Polymer with Embedded Micron Sized Ni Powder Chains. *Applied Physics Letters*, **92**, Article 014104. <https://doi.org/10.1063/1.2829388>
- [24] Golbang, A. and Kokabi, M. (2010) Magnetic Field Actuation of Shape Memory Nanocomposites. *Advanced Materials Research*, **123**, 999-1002. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/amr.123-125.999>
- [25] Testa, P., Style, R.W., Cui, J., Donnelly, C., Borisova, E., Derlet, P.M., *et al.* (2019) Magnetically Addressable Shape-memory and Stiffening in a Composite Elastomer. *Advanced Materials*, **31**, Article 1900561.

- <https://doi.org/10.1002/adma.201900561>
- [26] Zhang, H. and Zhao, Y. (2013) Polymers with Dual Light-Triggered Functions of Shape Memory and Healing Using Gold Nanoparticles. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **5**, 13069-13075. <https://doi.org/10.1021/am404087q>
 - [27] Herath, H.M.C.M., Epaarachchi, J.A., Islam, M.M., Al-Azzawi, W., Leng, J. and Zhang, F. (2018) Structural Performance and Photothermal Recovery of Carbon Fibre Reinforced Shape Memory Polymer. *Composites Science and Technology*, **167**, 206-214. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2018.07.042>
 - [28] Li, G., Li, Z., Min, Y., Chen, S., Han, R. and Zhao, Z. (2023) 3D-Printed Piezoelectric Scaffolds with Shape Memory Polymer for Bone Regeneration. *Small*, **19**, Article 2302927. <https://doi.org/10.1002/smll.202302927>
 - [29] Zhang, F., Zhou, T., Liu, Y. and Leng, J. (2015) Microwave Synthesis and Actuation of Shape Memory Polycaprolactone Foams with High Speed. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 11152. <https://doi.org/10.1038/srep11152>
 - [30] An, S., Lim, Y. and Jun, Y.C. (2023) Rapid and Selective Actuation of 3D-Printed Shape-Memory Composites via Microwave Heating. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 18179. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45519-z>
 - [31] Yu, K., Liu, Y. and Leng, J. (2014) Shape Memory Polymer/CNT Composites and Their Microwave Induced Shape Memory Behaviors. *RSC Advances*, **4**, 2961-2968. <https://doi.org/10.1039/c3ra43258k>
 - [32] Huang, W.M., Yang, B., An, L., Li, C. and Chan, Y.S. (2005) Water-Driven Programmable Polyurethane Shape Memory Polymer: Demonstration and Mechanism. *Applied Physics Letters*, **86**, Article 114105. <https://doi.org/10.1063/1.1880448>
 - [33] Yang, G., Liu, X., Tok, A.I.Y. and Lipik, V. (2017) Body Temperature-Responsive Two-Way and Moisture-Responsive One-Way Shape Memory Behaviors of Poly(Ethylene Glycol)-Based Networks. *Polymer Chemistry*, **8**, 3833-3840. <https://doi.org/10.1039/c7py00786h>
 - [34] Melocchi, A., Inverardi, N., Ubaldi, M., Baldi, F., Maroni, A., Pandini, S., *et al.* (2019) Retentive Device for Intravesical Drug Delivery Based on Water-Induced Shape Memory Response of Poly(Vinyl Alcohol): Design Concept and 4D Printing Feasibility. *International Journal of Pharmaceutics*, **559**, 299-311. <https://doi.org/10.1016/j.iupharm.2019.01.045>
 - [35] Zhang, F., Xiong, L., Ai, Y., Liang, Z. and Liang, Q. (2018) Stretchable Multiresponsive Hydrogel with Actuatable, Shape Memory, and Self-Healing Properties. *Advanced Science*, **5**, Article 1800450. <https://doi.org/10.1002/advs.201800450>
 - [36] Salvekar, A.V., Huang, W.M., Xiao, R., Wong, Y.S., Venkatraman, S.S., Tay, K.H., *et al.* (2017) Water-Responsive Shape Recovery Induced Buckling in Biodegradable Photo-Cross-Linked Poly(Ethylene Glycol) (PEG) Hydrogel. *Accounts of Chemical Research*, **50**, 141-150. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00539>
 - [37] Kang, Y., Walish, J.J., Gorishnyy, T. and Thomas, E.L. (2007) Broad-Wavelength-Range Chemically Tunable Block-Copolymer Photonic Gels. *Nature Materials*, **6**, 957-960. <https://doi.org/10.1038/nmat2032>
 - [38] Chen, H., Li, Y., Liu, Y., Gong, T., Wang, L. and Zhou, S. (2014) Highly PH-Sensitive Polyurethane Exhibiting Shape Memory and Drug Release. *Polym. Chem.*, **5**, 5168-5174. <https://doi.org/10.1039/c4py00474d>
 - [39] Li, Y., Chen, H., Liu, D., Wang, W., Liu, Y. and Zhou, S. (2015) PH-Responsive Shape Memory Poly(Ethylene Glycol)-Poly(ϵ -Caprolactone)-Based Polyurethane/Cellulose Nanocrystals Nanocomposite. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **7**, 12988-12999. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b02940>
 - [40] Huang, L., Jiang, R., Wu, J., Song, J., Bai, H., Li, B., *et al.* (2016) Ultrafast Digital Printing toward 4D Shape Changing Materials. *Advanced Materials*, **29**, Article 1605390. <https://doi.org/10.1002/adma.201605390>
 - [41] Cui, H., Liu, C., Esworthy, T., Huang, Y., Yu, Z., Zhou, X., *et al.* (2020) 4D Physiologically Adaptable Cardiac Patch: A 4-Month *in Vivo* Study for the Treatment of Myocardial Infarction. *Science Advances*, **6**, Article 2103920. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb5067>
 - [42] Wang, Y., Cui, H., Wang, Y., Xu, C., Esworthy, T.J., Hann, S.Y., *et al.* (2021) 4D Printed Cardiac Construct with Aligned Myofibers and Adjustable Curvature for Myocardial Regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 12746-12758. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c17610>
 - [43] Bao, M., Lou, X., Zhou, Q., Dong, W., Yuan, H. and Zhang, Y. (2014) Electrospun Biomimetic Fibrous Scaffold from Shape Memory Polymer of PDLLA-co-TMC for Bone Tissue Engineering. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **6**, 2611-2621. <https://doi.org/10.1021/am405101k>
 - [44] Wang, C., Yue, H., Liu, J., Zhao, Q., He, Z., Li, K., *et al.* (2020) Advanced Reconfigurable Scaffolds Fabricated by 4D Printing for Treating Critical-Size Bone Defects of Irregular Shapes. *Biofabrication*, **12**, Article 045025. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/abab5b>
 - [45] You, D., Chen, G., Liu, C., Ye, X., Wang, S., Dong, M., *et al.* (2021) 4D Printing of Multi-Responsive Membrane for Accelerated *in Vivo* Bone Healing via Remote Regulation of Stem Cell Fate. *Advanced Functional Materials*, **31**, Article 2103920. <https://doi.org/10.1002/adfm.202103920>

- [46] Miao, S., Cui, H., Nowicki, M., Xia, L., Zhou, X., Lee, S., *et al.* (2018) Stereolithographic 4D Bioprinting of Multiresponsive Architectures for Neural Engineering. *Advanced Biosystems*, **2**, Article 1800101. <https://doi.org/10.1002/adbi.201800101>
- [47] Fang, J., Hsu, H., Hsu, R., Peng, C., Lu, Y., Chen, Y., *et al.* (2020) 4D Printing of Stretchable Nanocookie@Conduit Material Hosting Biocues and Magnetoelectric Stimulation for Neurite Sprouting. *NPG Asia Materials*, **12**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1038/s41427-020-00244-1>
- [48] Wang, J., Xiong, H., Zhu, T., Liu, Y., Pan, H., Fan, C., *et al.* (2020) Bioinspired Multichannel Nerve Guidance Conduit Based on Shape Memory Nanofibers for Potential Application in Peripheral Nerve Repair. *ACS Nano*, **14**, 12579-12595. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03570>
- [49] Zhao, Q., Wang, J., Cui, H., Chen, H., Wang, Y. and Du, X. (2018) Programmed Shape-Morphing Scaffolds Enabling Facile 3D Endothelialization. *Advanced Functional Materials*, **28**, Article 1801027. <https://doi.org/10.1002/adfm.201801027>
- [50] Kirillova, A., Maxson, R., Stoychev, G., Gomillion, C.T. and Ionov, L. (2017) 4D Biofabrication Using Shape-Morphing Hydrogels. *Advanced Materials*, **29**, Article 1703443. <https://doi.org/10.1002/adma.201703443>
- [51] Zhang, C., Cai, D., Liao, P., Su, J., Deng, H., Vardhanabhuti, B., *et al.* (2021) 4D Printing of Shape-Memory Polymeric Scaffolds for Adaptive Biomedical Implantation. *Acta Biomaterialia*, **122**, 101-110. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.12.042>
- [52] Miao, S., Nowicki, M., Cui, H., Lee, S., Zhou, X., Mills, D.K., *et al.* (2019) 4D Anisotropic Skeletal Muscle Tissue Constructs Fabricated by Staircase Effect Strategy. *Biofabrication*, **11**, Article 035030. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab1d07>
- [53] Constante, G., Apsite, I., Alkhamis, H., Dulle, M., Schwarzer, M., Caspari, A., *et al.* (2021) 4D Biofabrication Using a Combination of 3D Printing and Melt-Electrowriting of Shape-Morphing Polymers. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **13**, 12767-12776. <https://doi.org/10.1021/acsmami.0c18608>
- [54] Uribe-Gomez, J., Posada-Murcia, A., Shukla, A., Ergin, M., Constante, G., Apsite, I., *et al.* (2021) Shape-Morphing Fibrous Hydrogel/Elastomer Bilayers Fabricated by a Combination of 3D Printing and Melt Electrowriting for Muscle Tissue Regeneration. *ACS Applied Bio Materials*, **4**, 1720-1730. <https://doi.org/10.1021/acsbam.0c01495>
- [55] Wischke, C., Neffe, A.T., Steuer, S. and Lendlein, A. (2009) Amorphous Polymer Networks Combining Three Functionalities-Shape-Memory, Biodegradability, and Drug Release. *MRS Proceedings*, **1190**, Article No. 1134. <https://doi.org/10.1557/proc-1190-nn11-34>
- [56] Vakil, A.U., Ramezani, M. and Monroe, M.B.B. (2022) Magnetically Actuated Shape Memory Polymers for On-Demand Drug Delivery. *Materials*, **15**, Article 7279. <https://doi.org/10.3390/ma15207279>
- [57] Yuts, Y., McCabe, R., Krell, M., Bohley, M. and Leroux, J. (2025) 4D Printing of Biodegradable Intestinal Drug Delivery Devices with Shape-Memory Effect. *International Journal of Pharmaceutics*, **669**, Article 125051. <https://doi.org/10.1016/j.iipharm.2024.125051>
- [58] Wu, X., Xia, D., Shi, T., Li, B., Wang, D., Liang, C., *et al.* (2025) Thermo-Responsive Microneedles Patch for Transdermal Drug Delivery via Squeezing in Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Materials Science & Technology*, **205**, 299-314. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2024.03.068>
- [59] Jang, L.K., Fletcher, G.K., Monroe, M.B.B. and Maitland, D.J. (2020) Biodegradable Shape Memory Polymer Foams with Appropriate Thermal Properties for Hemostatic Applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **108**, 1281-1294. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36901>
- [60] Hu, J., Xie, J., Peng, T., Shi, Q., Pan, C., Tan, H., *et al.* (2024) Fabrication of a MXene-Based Shape-Memory Hydrogel and Its Application in the Wound Repair of Skin. *Soft Matter*, **20**, 4136-4142. <https://doi.org/10.1039/d4sm00157e>
- [61] Beaman, H.T., Shepherd, E., Satalin, J., Blair, S., Ramcharran, H., Serinelli, S., *et al.* (2022) Hemostatic Shape Memory Polymer Foams with Improved Survival in a Lethal Traumatic Hemorrhage Model. *Acta Biomaterialia*, **137**, 112-123. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.005>
- [62] Theocharidis, G., Yuk, H., Roh, H., Wang, L., Mezghani, I., Wu, J., *et al.* (2022) A Strain-Programmed Patch for the Healing of Diabetic Wounds. *Nature Biomedical Engineering*, **6**, 1118-1133. <https://doi.org/10.1038/s41551-022-00905-2>
- [63] Sun, C., Yue, P., Chen, R., Wu, S., Ye, Q., Weng, Y., *et al.* (2022) Chitin-Glucan Composite Sponge Hemostat with Rapid Shape-Memory from *Pleurotus eryngii* for Puncture Wound. *Carbohydrate Polymers*, **291**, Article 119553. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119553>
- [64] Liu, T., Liu, J., Zhu, Q., Mu, W., Chen, L., Weng, L., *et al.* (2025) NIR Responsive Scaffold with Multistep Shape Memory and Photothermal-Chemodynamic Properties for Complex Tissue Defects Repair and Antibacterial Therapy. *Biomaterials*, **313**, Article 122794. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122794>
- [65] Metzger, M.F., Wilson, T.S., Schumann, D., Matthews, D.L. and Maitland, D.J. (2002) Mechanical Properties of

- Mechanical Actuator for Treating Ischemic Stroke. *Biomedical Microdevices*, **4**, 89-96. <https://doi.org/10.1023/a:1014674912979>
- [66] Maitland, D.J., Metzger, M.F., Schumann, D., Lee, A. and Wilson, T.S. (2002) Photothermal Properties of Shape Memory Polymer Micro-Actuators for Treating Stroke. *Lasers in Surgery and Medicine*, **30**, 1-11. <https://doi.org/10.1002/lsm.10007>
- [67] Small, W., Wilson, T.S., Buckley, P.R., Benett, W.J., Loge, J.M., Hartman, J., *et al.* (2007) Prototype Fabrication and Preliminary *in Vitro* Testing of a Shape Memory Endovascular Thrombectomy Device. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **54**, 1657-1666. <https://doi.org/10.1109/tbme.2007.892921>
- [68] Metcalfe, A., Desfaits, A., Salazkin, I., Yahia, L., Sokolowski, W.M. and Raymond, J. (2003) Cold Hibernated Elastic Memory Foams for Endovascular Interventions. *Biomaterials*, **24**, 491-497. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(02\)00362-9](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(02)00362-9)
- [69] Hampikian, J.M., Heaton, B.C., Tong, F.C., Zhang, Z. and Wong, C.P. (2006) Mechanical and Radiographic Properties of a Shape Memory Polymer Composite for Intracranial Aneurysm Coils. *Materials Science and Engineering: C*, **26**, 1373-1379. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2005.08.026>
- [70] Yang, C., Wu, H., Sun, J., Hsiao, H. and Wang, T. (2013) Thermo-Induced Shape-Memory PEG-PCL Copolymer as a Dual-Drug-Eluting Biodegradable Stent. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **5**, 10985-10994. <https://doi.org/10.1021/am4032295>
- [71] Yakacki, C.M., Shandas, R., Lanning, C., Rech, B., Eckstein, A. and Gall, K. (2007) Unconstrained Recovery Characterization of Shape-Memory Polymer Networks for Cardiovascular Applications. *Biomaterials*, **28**, 2255-2263. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.01.030>
- [72] Shi, S., Cui, M., Sun, F., Zhu, K., Iqbal, M.I., Chen, X., *et al.* (2021) An Innovative Solvent-Responsive Coiling-Expanding Stent. *Advanced Materials*, **33**, Article 2101005. <https://doi.org/10.1002/adma.202101005>