

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002777

磁调控微/纳米机器人的理化性质及其医学应用现状和进展

邹卫娟¹, 吴建荣², 郑元义¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院超声影像研究所, 重庆 400010; 2. 上海交通大学附属第六人民医院超声科, 上海 200030)

【摘要】体内靶向递送一直是临床医学迫切希望攻克的难题。磁调控微/纳米机器人具有远程控制移动、无束缚接触、精确的靶向能力和对生物物质不敏感等优点而受到研究者的青睐。其应用范围涉及靶向给药、精准手术、细胞操作、疾病诊疗等, 在多种生物医学应用方面具有巨大的潜力。近年来关于磁调控微/纳米机器人的研究取得了一定进展。本文就磁调控微/纳米机器人的磁性和可操作性、生物医学、可视化追踪及生物安全性 4 个方面的研究和应用进展进行综述。

【关键词】磁调控微/纳米机器人; 生物医学应用; 可视化追踪; 生物安全性

【中图分类号】R454

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-09-09

Physicochemical properties of magnetically controlled micro/nano robot and its current situation and prospects

Zou Weijuan¹, Wu Jianrong², Zheng Yuanyi¹

(1. Institute of Ultrasound Imaging, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Ultrasound, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】Targeted delivery *in vivo* has always been a difficulty that clinical medicine is eager to overcome. Magnetically controlled micro/nano robots are favored by researchers because of their advantages, such as remote control of movement, unbound contact, accurate targeting ability and insensitivity to biological substances. Its application range involves targeted drug delivery, precision surgery, cell operation, disease diagnosis and treatment, etc., which has great potential in a variety of biomedical applications. In recent years, some progress has been made in the research of magnetically controlled micro/nano robots. This review focuses on the magnetism, maneuverability, biomedical application, visual tracking and biosafety of magnetically controlled micro/nano robots.

【Key words】magnetically controlled micro/nano robots; biomedical application; visual tracking; biosafety

近年来, 纳米技术和材料科学的飞速发展使纳米材料可以应用于生物医学的各个领域, 微/纳米尺度上推进机器人系统小型化对于各种疾病的诊治具有极大的推动作用^[1-2]。已有研究证明微/纳米机器人在定向给药、精准手术、医学诊断等方面表现出良好的应用前景^[1-3]。当物体的尺寸缩小到微米或纳米范围时, 惯性力与黏滞力的比值(雷诺数)变得非常小, 以至于惯性力可以忽略不计, 因此必须不断提供动力来推动小型机器人^[4]。目前, 已有各种研究为微纳米粒子提供动

力, 驱动策略大致可分为 3 类: 内部自驱动、外部驱动和生物混合驱动, 其优缺点总结于表 1^[5-12]。与燃料驱动和其他外部推进相比, 磁性微型机器人既不需要有害的化学试剂, 也不需要电力系统, 磁调控微/纳米机器人具有远程控制移动、无束缚接触、精确的靶向能力、对生物物质不敏感等优点^[13-14]。本文针对磁控微/纳米机器人在生物医学领域的研究进展及磁控微/纳米机器人的功能应用、磁控微/纳米机器人的生物安全性和可视化追踪问题的研究进展进行综述。

作者简介: 邹卫娟, Email: 975309061@qq.com,

研究方向: 磁调控纳米机器人、超声医学。

通信作者: 郑元义, Email: zhengyuanyi@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金重点国际合作资助项目(编号: 81720108023); 国家重点研发计划资助项目(编号: 2018YFC0115200); 上海全脑神经联接图谱与克隆猴模型计划资助项目(编号: 2018SHZDZX05)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210412.1726.008.html>
(2021-04-13)

1 磁性和可操作性

磁调控微/纳米机器人是指基于磁性微/纳米材料制备, 由外部永磁体或电磁线圈系统驱动的小型机器人, 其首要条件是具有磁性, 磁性可分为逆磁性、顺磁性、铁磁性和超顺磁性^[4, 12, 15]。磁性材料有镍(Ni)、钕铁硼(NdFeB)、氧化铁(Fe₂O₃)、四氧化三铁(Fe₃O₄)等^[15-18]。此外, 镍、钴和其他磁性材料也可

以作为纳米膜涂层溅射在机器人的外表面^[19],利用外部永磁体或电磁线圈系统对磁性微型机器人本体施加拉力或旋转磁力矩来达到驱动目的^[20]。目前磁调控微/纳米机器人已经研究出不同形态特征,包括螺旋游泳器、微夹持器、刚性/软性微粒子、二维/三维磁操纵系统^[18-19,21,22],按形状可分为 U 形^[22]、线形^[17]、螺旋形^[19]、管状^[23]、鱼样^[24]、三维多孔六面体和圆柱形等^[25]。图 1 显示了不同形状磁性微型机器人在旋转磁场(图 1A)、震动磁场(图 1B)、梯度磁场(图 1C)下进行驱动^[4]。Schamel D 等^[26]使用嵌段共聚物胶束光刻法制备的金纳米点,沉积覆盖镍层,使二氧化硅微螺旋桨具有磁性,并能在黏度约为 0.025 Pa·s 的溶液中推进。通过将其与微流控芯片或紫外光交联集成,将细胞包裹在水凝胶中并与磁性颗粒结合,可以控制和运输细胞。外部磁场驱动的 U 形铁磁微型机器人可以自动控制细胞和微珠^[22]。具有螺旋和管状脂质结构的微机器人被用作具有高效率推进的细胞传递平台并发挥靶向运输功能^[19,27]。Zhang L 等^[28]报道了一种人工细菌鞭毛(artificial bacterial flagella, ABF),由螺旋纳米带自卷动形成的类似天然鞭毛的螺旋状尾巴和由 Cr/Ni/Au 叠加薄膜构成的软磁头组成,

通过低强度的旋转磁场进行无线控制,能够在液体中控制自由运动。此外,还有自然界存在的微生物、细菌^[28-30]也是重要的材料,借助它们的特性与磁场结合,实现相应功能。

磁场推进是微机械最常用的运动之一,因为它可以进行远程和无线操作,可以通过定向运动进行引导,并且可以可视化操作全程^[11]。磁偶极子可以是感应的(如顺磁、反磁、反铁磁或超顺磁材料),也可以是永久的(如铁磁或铁磁性材料)。在均匀磁场中,磁性物体不会受到梯度力,所以它不能以这种方式移动。但是,如果偶极子与外加磁场的方向不一致,就会对磁偶极子施加力矩,使磁性物体旋转,直到偶极子的方向与磁场一致。因此,要驱动磁性小型机器人,必须施加非均匀磁场或交变磁场^[18]。大多数微纳米结构的磁性推进和导向研究都是利用铁磁和顺磁纳米颗粒来完成的。最重要的原因是它们对磁场的响应相对强于抗磁物质。利用均匀、非均匀、旋转和振荡磁场实现运动控制^[12]。可以通过翻滚运动、旋转和平动来推动和操纵纳米微珠双线,沿微通道壁向上或向下控制游动,在任意方向的表面附近游动。这种翻滚运动通过无线操作方法在均匀旋转磁场驱动下推动磁性纳米结

表 1 按驱动策略分类的微纳米机器人及其优缺点

分类	原理	优点	缺点
自驱动	化学驱动	发生化学反应推动运动	低成本、运动速度快、不需要其他设备辅助运动
	酶驱动	酶从催化反应中转移化学能引起动力学运动	生物相容性好、底物浓度依赖性运动
外部驱动	磁场驱动	外部磁场控制运动,与磁场的大小和驱动频率有关	远程无线操作、对生物体无害
	电场驱动	电泳、电解质扩散电泳、热电泳	浓度依赖性、微/无创操作
	超声驱动	外部声波控制运动	推进力强、生物相容性好、无创
	光驱动	通过调控光强度,频率,偏振和传播方向控制运动	可再生、提供各种波长范围(紫外线(10~400 nm),可见光(400~700 nm),红外光(700 nm~1 mm))。
生物混合驱动	基于细菌/真核细胞的驱动	周围微环境响应性驱动	生物相容性好、天然载体
			制备及保存困难、寿命较短

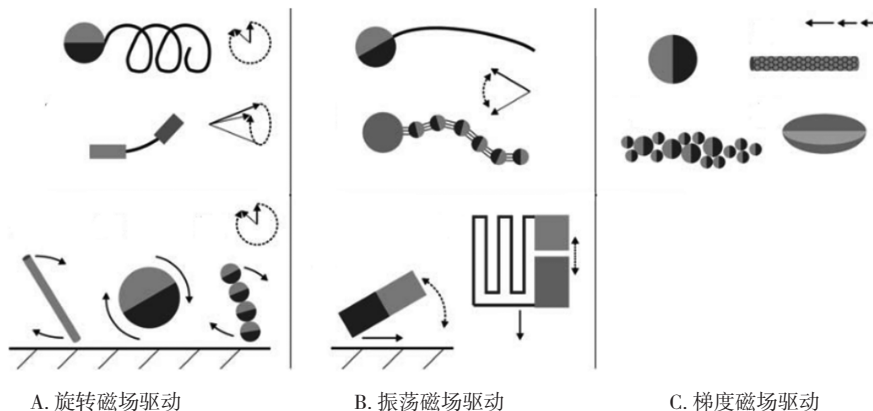


图 1 磁性微型机器人的类型及其驱动方式示意图

构的游动和胶体负载物的递送^[17]。Martel S 等^[18]模拟了人体血管状况,并通过专用成像软件进行显示,显示了球体的实时位移。最近有研究者提出了一种具有可调结构的磁驱动机器人^[32],以实现对液滴的可编程多次操纵。可调节结构重新分配了来自液滴前端和后端的阻力,进而决定液滴的行为。可以使用机器人来进行运输、分裂、释放和旋转液滴。适用于水、油和气等流体。但是目前大多数研究仅限于体外运动,磁场调控微/纳米机器人在人体血流的复杂环境中受控运动仍需大量动物实验进行验证。

2 生物医学应用

磁性微/纳米材料在生物医学领域应用引起了研究者的极大兴趣,图 2 展示了其在靶向药物递送、显微手术、细胞操作等应用中有相当广泛的应用前景,为进一步向临床疾病治疗、手术等方面提供了新方法。

2.1 靶向药物递送

靶向药物递送是目前的研究热点,也是临床医学诊疗中迫切需要进一步发展的方向,尤其是在肿瘤靶向治疗方面。磁性微/纳米材料与药物通过表面改性的方式结合,使其具有磁性,再通过外部磁场驱动具有磁性的药物载体到达指定部位释放药物。Chen XZ 等^[33]制备了 FeGa@P(VDF-TrFE) 核壳型磁电纳米线(图 2A),经聚多巴胺(polydopamine, PDA)预处理,在其表面引入大量氨基和羟基。紫杉醇被吸附在核-壳纳米机器人的表面。利用恒定大小的旋转磁场,通过调整螺

旋角改变运动方向,将纳米线移动到目标病灶。当药物传递系统暴露于交变磁场时,磁电效应引起的极化状态的瞬时变化打破了药物分子与 PDA 的相互作用(如氢键、范德华力等),从而释放药物杀死肿瘤细胞。Hoop M 等^[23]提出了一种智能型多功能药物递送纳米机器人,用于靶向药物递送。该纳米机器人由磁性镍(Ni)纳米管组成,该纳米管的内腔中含有 pH 响应的壳聚糖水凝胶。壳聚糖作为基质,可以选择性地在弱酸性环境中释放药物。镍管的外面镀了一层金,荧光素异硫氰酸酯(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的硫醇-单链是一种生物探针,通过化学反应将其偶联在其表面,使其可以实时进行监测。该纳米结构整合了不同的功能元素,可以用于携带分子药物偶联和靶向治疗。Mhanna R 等^[34]证明了一种脂质体功能化人工细菌菌落的批量制备方法。功能化的螺旋磁微机能够在体外将亲水性药物钙黄绿素递送至小鼠肌细胞(图 2B),通过外部磁场进行控制,在体外实现单细胞靶向药物递送。

2.2 微创手术

微/纳米机器人的尺寸与它们需要治疗的小型生物实体的尺寸一致,为高精度、微创手术提供了条件,在微创手术方面有很大的优势。这些移动的微型纳米机器人由多种能源驱动,带有纳米级手术器械,能够直接穿透或获取细胞组织,从而进行精确手术。与大型机器人不同的是,这些微型机器人可以通过人体最细的毛细血管进行导航,并执行细胞级的操作。Wang X 等^[35]证明了磁性微匕首可以创建一个细胞切口,然后释放药物以促进精确局部给药。他们还证明可以通过旋

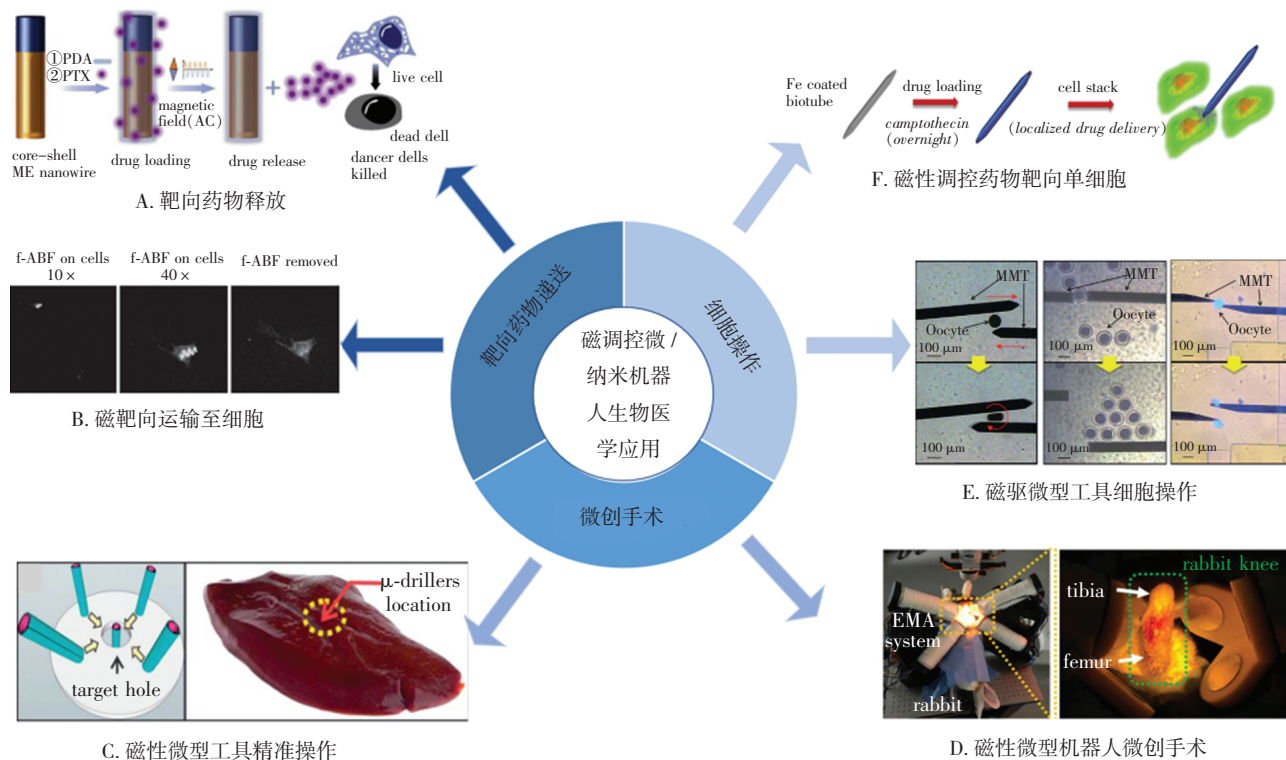


图 2 生物医学功能应用示意图

转磁场远程控制,具有锋利末端的自折叠磁性微工具用于在类似于血液粘度的液体中进行组织的体外钻孔和相关切口操作(图 2C)。

最近一篇文章报道了一种基于人类脂肪的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的医用微型机器人系统^[36]。微机器人是通过在聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] 微支架表面吸附磁性微团簇制备的,EMA (电磁驱动)系统通过无束缚运动将 MSC 精确地转运到缺陷部位。通过微型机器人的针头注射,靶向和固定设备的协同作用,实现包含微创手术的靶向 MSC 递送(图 2D)。将其用于膝关节软骨的再生,采用兔膝关节软骨缺损模型验证治疗效果,实验结果表明,该微型机器人系统的兔膝关节软骨再生可以通过微型机器人上的细胞培养,使用靶向装置进行细胞输送,并用固定装置安全地固定细胞来实现。微型机器人、靶向和固定设备之间的协同效应增强了干细胞药物的靶向递送,改善了膝关节软骨再生中干细胞的靶向治疗效果。

2.3 细胞操作

机器人的细胞操作作为现有医学技术提供了新思路,包括细胞抓取、微注射和细胞力测量。磁性镊子(magnetic tweezers, MTW)研究中使用的磁粒子主要是超顺磁(superparamagnetic, SPM)或弱铁磁粒子。它能够施加力矩,与一系列强大的光学显微镜成像模式完全集成,MTW 能够精确的将机械应力传递给分子,机械应力会对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的组成和结构产生显著的影响,从而实现对单个细胞和生物分子的可视化和非侵入性操作^[37]。Hagiwara M 等^[38]提出了一种通过微流控芯片在永磁体驱动片上机器人的驱动方法。采用压电陶瓷对微流控芯片进行超声振动,高频振动显著降低了微流控芯片的有效摩擦。利用这种高精度、高速、大功率的微机器人,在微流控芯片中实现了猪卵母细胞的操作(图 2E)。Srivastava SK 等^[21]提出的“双作用微匕首”的概念,从龙血树中提取了钙化的多孔微针,将抗癌药物喜树碱加载到这些钙化的生物管,通过电子束沉积法在钙化生物管上涂覆铁钛层以实现磁性控制。实验证明这种生物混合微马达具有针对单个细胞的非侵入性手术的潜力以及促进药物释放的能力(图 2F)。Zhang L 等^[39]利用旋转镍纳米线在旋转磁场驱动下,分别在固体表面对聚苯乙烯微球进行推、拉和旋转试验,同时演示了生物样品的定向传递,结果表明,旋转磁性纳米线是在低雷诺数水环境中处理细胞和亚细胞物体的良好工具,具有单细胞操作的潜力。尽管磁调控微/纳米机器人在细胞操作方面显示出良好的潜力,但仍有许多迫切需要解决的问题,如毫米级的机器人与体内环境的适应性、环境反馈与操作方法。应该进一步加强无栓微型机器人的细胞操作能力以实现更多的应用。

3 可视化追踪

为了促进微/纳米机器人的生物医学应用,特别是在体内的应用,对其进行实时成像和跟踪是至关重要的。到目前为

止,已经探索了多种成像技术(图 3),包括在大鼠皮下(上方两图)及胃内注入(下方两图)磁化链霉菌的浓度依赖性对比 T2 加权横截面磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)(图 3A)^[40]、纳米球注射后肾脏实质加强超声(ultrasound, US)显影(图 3B)^[41]、磁化链霉菌于裸鼠皮下组织中的荧光成像(fluorescence imaging, FI)(图 3C)^[40]、计算机断层成像(computed tomography, CT)和正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)PET-CT 显像下管状微粒的实时运动轨迹图(图 3D)^[42]。由于成像和运动的协同作用,合成的微/纳米级机器人不仅可以在体外甚至体内实时跟踪,还可以通过基于视觉的控制,在指定的位置实现有针对性的投放或治疗。Yan X 等^[40]以螺旋形微藻为原料,采用磁铁矿(Fe_3O_4)悬浮液浸涂法制备生物混合螺旋纳米粒。超顺磁性 Fe_3O_4 纳米粒作为一种常见的 T2 磁共振成像造影剂,可以通过 MRI 进行实时体内观察。荧光的微/纳米机器人因其高灵敏度、高选择性、方便性、多样性和非破坏性等特点,在各种研究中应用广泛。荧光成像材料主要包括自体荧光^[43]、有机染料^[44]和量子点(quantum dot, QD)^[45]材料及一些半导体材料。最初的微型/纳米机器人是通过传统的光刻技术制备的,利用了具有固有荧光的有机分子,可以将荧光元素整合到微型/纳米机器人中。由于存在诸如 NAD(P)H、叶绿素、卟啉和胶原蛋白之类的荧光生物分子,在主要器官和体液中存在自体荧光,这可能会影响实际的体内应用。因此越来越多的有机染料应用于微/纳米结构的设计中。但有机染料的荧光在酸、盐和碱性介质中不稳定,并且在高浓度下容易猝灭。其中, QD 功能化的微型/纳米机器人显示出大小可调的吸收和发射波长,即使在近红外波长下也具有很高的荧光量子产率^[46],这就为其在荧光成像中灵敏度的提高提供了条件。吖啶青绿(Indocyanine green, ICG)是最常用的近红外(near infrared, NIR)染料之一,广泛用于近红外生物成像、光热和光动力治疗。Yeroslavsky G 等^[47]利用 IR-1061 对 ICG 的光保护作用,将两种染料包裹至生物相容性聚(乙二醇)-嵌段-聚(ϵ -己内酯)[poly(ϵ -caprolactone)-polyethylene glycol, PCL-PEG]胶束中,实验结果表明该胶束在超过 1 000 nm 的近红外区域显示出明亮的荧光,从而可以观察到血管和内部器官,并增强了荧光材料的稳定性,有望将其用于癌症的治疗和诊断。这些成像技术实现了微/纳米机器人体内成像追踪,为其在体内应用打下了坚实的基础。

4 生物安全性

在体内应用中,这些微/纳米机器人的生物相容性不可忽视,它们可以被免疫系统识别,引发一系列特异性和非特异性的宿主反应,包括蛋白吸附和血小板活化等。其生物安全性问题主要是通过生物相容性和可降解性 2 个方面来解决,我们对其策略方法进行了总结(表 2)。聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)涂层增加了血液循环时间,可以在一定程度

上解决这一难题^[48],钛涂层也使得微/纳米材料具有生物相容性^[25]。研究者们还利用无毒的微藻类微生物^[49],人体自身细胞(红细胞、精细胞)^[50-51]作为原材料制备微/纳米颗粒来提高其生物安全性。Alcantara CCJ 等^[52]提出了一种利用模板辅助电沉积技术在 3D 打印微模具中可靠地制造铁微机器人的方法。通过与人类大肠癌(HCT116)细胞培养评估铁微机器人的细胞毒性,结果表明它们具有良好的生物相容性。生物混合型微/纳米材料可能是一个解决生物相容性问题的方向。

磁纳米结构在体内发挥功能后的代谢及排泄是我们迫切关注的问题。上文提及的研究者以螺旋形藻微藻为原料,采用 Fe_3O_4 悬浮液浸涂法制备螺旋纳米机器人^[40]。微藻固有的荧光性质允许在体内成像,而不需要进一步表面修饰。此外,此螺旋纳米机器人具有生物降解性能,并对癌细胞表现出选择性的细胞毒性。Ceylan H 等^[53]报道了一种可生物降解的水凝胶微机器人,通过对基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)酶的环境感应,降解构成细胞外基质主要结构的各种类型的胶原蛋白,在组织重塑过程中发挥重

要作用。且明胶包含 MMP2 的裂解位点,可进行生物降解。Bozuyuk U 等^[54]报道的磁动力和外部光线刺激双螺旋纳米机器人按需释放化疗药物,且在生理条件下,微/纳米材料在 24 h 内可以被溶菌酶降解为无毒物质。Peters C 等^[48]研发了一种可降解的超顺磁性聚合物复合材料,该复合材料由 Fe_3O_4 纳米颗粒、高聚乙二醇双丙烯酸酯[poly(ethylene glycol) diacrylate, PEG-DA]和季戊四醇三丙烯酸酯(pentaerythritol-triacrylate, PE-TA)组成。超顺磁水凝胶复合材料可以通过单光子和双光子聚合(two-photon polymerization, TPP)进行交联,吸附和释放生物相关物质,并在生理环境中裂解酯基,产物具有较低的细胞毒性。磁铁矿纳米颗粒(nano-particles, NPs)组成的多孔空心螺旋微机器人,在体内实现主动靶向递送治疗剂/显像剂,并且可以被超声引起的局部冲击波分解^[55]。制备微/纳米机器人结合仿生材料或无毒的酯类高分子聚合物使降解产物具有低细胞毒性和人体排泄的途径,将可降解的超顺磁性材料或生物混合性材料作为原材料是未来磁纳米生物医学研究的趋势。

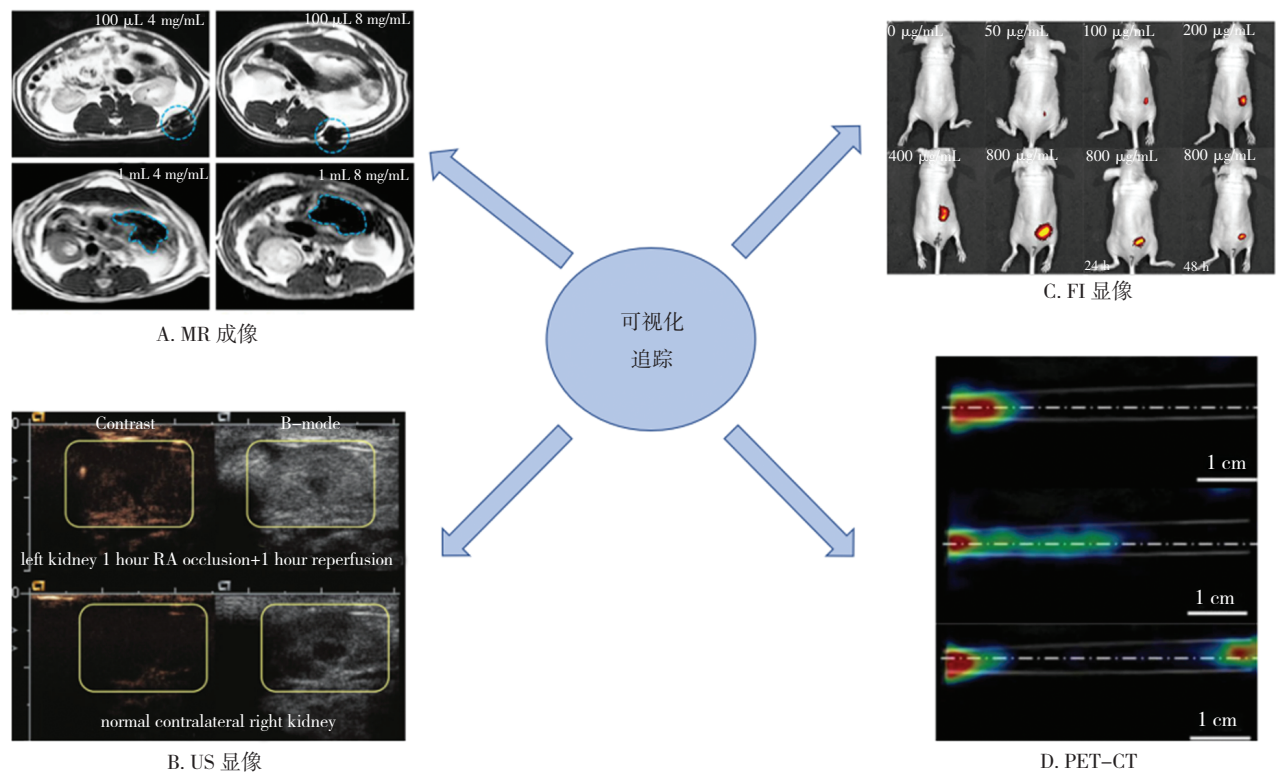


图 3 不同成像方式示意图

表 2 纳米机器人的生物安全性原理及策略

生物相容性		可降解性	
基本原理	策略	基本原理	策略
覆盖生物相容性物质,使其不被免疫系统识别,延长血液循环时间	聚乙二醇(PEG)	使大分子的微/纳米粒子分解成为小分子便于排泄	酶解型
	体内细胞		可降解水凝胶
	细菌		可降解微藻
	无毒微藻		外部触发(超声、光)
	生物相容性金属(钛/铁)		

5 小结与展望

磁调控微/纳米机器人有以下优势:①可以通过选择磁性材料的类型来改变响应,从铁磁性,顺磁性到反磁性。②对于每种磁性材料,磁场强度和方向可以在空间,时间或两者上变化或保持恒定。可以区分出均匀磁场(磁场强度和方向在空间和时间上恒定)、不均匀磁场(强度随位置而变化,而不随时间变化)、旋转磁场(方向随时间变化)和振荡磁场(强度随时间变化)。③磁场是一种非侵入性的操纵方式,具有实现微/无创操作的潜能。④当使用磁场进行推进时,不会发生燃料消耗。尽管对于磁调控微/纳米材料,我们已经研究了针对不同应用的多种材料,实现了在低雷诺数的液体中进行定向可视化操作,为今后的应用奠定了基础。但为了实现临床应用,我们还面临很多挑战。在各种功能应用中,微/纳米材料与细胞之间的作用机制还不清楚。在磁场控制方面,可能更深的身体部位,基于磁梯度的拉动对驱动微型机器人无效,将生物细胞推进与基于磁场的微型机器人操纵相结合是可行的驱动方式之一,同时将复杂功能集成在单个独立结构上可能是很好的研究方向。随着超声造影与人工智能技术的结合,基于微气泡追踪的微血流超分辨率成像技术逐渐兴起^[56-57]是未来超声发展的重要方向,可与微/纳米材料结合应用,有望实现诊疗一体化。如何提高微/纳米机器人的渗透能力、靶向能力、载药能力,使微/纳米材料在血流循环中有足够长的时间,同时不会被网状内皮系统破坏或清除。这些因素可能需要进一步研究来改善,比如通过改变机器人的尺寸,对小机器人进行表面修饰或改性来实现微/纳米机器人的优化。最重要的是,我们研究的目的是应用于临床疾病的治疗,但目前大多数研究仅限于体外。基于人体内流体的复杂环境,未来在该领域还应该有更多体内研究。结合材料科学、纳米工程、机器人技术、生物学和临床医学的研究人员之间的密切合作可以解决这些困难。总之,基于磁调控微/纳米机器人强大的功能应用前景,有望在多个学科中实现联合应用,进一步提高疾病的诊疗效果。

参 考 文 献

- [1] Nelson BJ, Kaliakatsos IK, Abbott JJ. Microrobots for minimally invasive medicine[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2010, 12: 55–85.
- [2] Wang J, Gao W. Nano/microscale motors: biomedical opportunities and challenges[J]. *ACS Nano*, 2012, 6(7): 5745–5751.
- [3] Li J, de ávila BEF, Gao W, et al. Micro/nanorobots for biomedicine: delivery, surgery, sensing, and detoxification[J]. *Sci Robot*, 2017, 2(4): eaam6431.
- [4] Peyer KE, Zhang L, Nelson BJ. Bio-inspired magnetic swimming microrobots for biomedical applications[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(4): 1259–1272.
- [5] Esteban-Fernández de ávila Berta, Pavimol A, Ramírez-Herrera Doris E, et al. Hybrid biomembrane-functionalized nanorobots for concurrent removal of pathogenic bacteria and toxins[J]. *Science Robotics*, 2018, 3(18): eaat0485–.
- [6] Wang J, Xiong Z, Zheng J, et al. Light-driven micro/nanomotor for promising biomedical tools: principle, challenge, and prospect[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(9): 1957–1965.
- [7] Garcia-Gradilla V, Orozco J, Sattayasamitsathit S, et al. Functionalized ultrasound-propelled magnetically guided nanomotors: toward practical biomedical applications[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(10): 9232–9240.
- [8] Wang W, Duan W, Ahmed S, et al. Small power: autonomous nano- and micromotors propelled by self-generated gradients[J]. *Nano Today*, 2013, 8(5): 531–554.
- [9] Patiño T, Arqué X, Mestre R, et al. Fundamental aspects of enzyme-powered micro- and nanoswimmers[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(11): 2662–2671.
- [10] Safdar M, Khan SU, Jänis J. Progress toward catalytic micro- and nanomotors for biomedical and environmental applications[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2018, 30(24): e1703660.
- [11] Halder A, Sun Y. Biocompatible propulsion for biomedical micro/nano robotics[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 139: 111334.
- [12] Rikken RS, Nolte RJ, Maan JC, et al. Manipulation of micro- and nanostructure motion with magnetic fields[J]. *Soft Matter*, 2014, 10(9): 1295–1308.
- [13] Sitti M, Ceylan H, Hu W, et al. Biomedical applications of untethered mobile milli/microrobots[J]. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng*, 2015, 103(2): 205–224.
- [14] You M, Chen C, Xu L, et al. Intelligent micro/nanomotors with Taxis[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(12): 3006–3014.
- [15] Dehvari K, Chen Y, Tsai YH, et al. Superparamagnetic iron oxide nanorod carriers for paclitaxel delivery in the treatment and imaging of colon cancer in mice[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(9): 1734–1745.
- [16] Kim Y, Yuk H, Zhao R, et al. Printing ferromagnetic domains for untethered fast-transforming soft materials[J]. *Nature*, 2018, 558(7709): 274–279.
- [17] Zhang L, Petit T, Lu Y, et al. Controlled propulsion and cargo transport of rotating nickel nanowires near a patterned solid surface[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(10): 6228–6234.
- [18] Hu W, Lum GZ, Mastrangeli M, et al. Small-scale soft-bodied robot with multimodal locomotion[J]. *Nature*, 2018, 554(7690): 81–85.
- [19] Tottori S, Zhang L, Qiu F, et al. Magnetic helical micromachines: fabrication, controlled swimming, and cargo transport[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2012, 24(6): 811–816.
- [20] Sitti M, Wiersma DS. Pros and cons: magnetic versus optical microrobots[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2020, 32(20): e1906766.
- [21] Srivastava SK, Medina-Sánchez M, Koch B, et al. Medibots: dual-action biogenic microdagger for single-cell surgery and drug release[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2016, 28(5): 832–837.
- [22] Tasoglu S, Diller E, Guven S, et al. Untethered micro-robotic coding of three-dimensional material composition[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3124.
- [23] Hoop M, Mushtaq F, Hurter C, et al. A smart multifunctional drug delivery nanoplatfor for targeting cancer cells[J]. *Nanoscale*, 2016, 8

- (25):12723–12728.
- [24] Li T, Li J, Zhang H, et al. Magnetically propelled fish-like nanoswimmers[J]. *Small*, 2016, 12(44):6098–6105.
- [25] Kim S, Qiu F, Kim S, et al. Fabrication and characterization of magnetic microrobots for three-dimensional cell culture and targeted transportation[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2013, 25(41):5863–5868.
- [26] Schamel D, Mark AG, Gibbs JG, et al. Nanopropellers and their actuation in complex viscoelastic media[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(9):8794–8801.
- [27] Medina-Sánchez M, Schwarz L, Meyer AK, et al. Cellular cargo delivery: toward assisted fertilization by sperm-carrying micromotors[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(1):555–561.
- [28] Zhang L, Abbott JJ, Dong L, et al. Characterizing the swimming properties of artificial bacterial flagella[J]. *Nano Lett*, 2009, 9(10):3663–3667.
- [29] Felfoul O, Mohammadi M, Taherkhani S, et al. Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions[J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11):941–947.
- [30] Zhuang J, Park BW, Sitti M. Propulsion and chemotaxis in bacteria-driven microswimmers[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2017, 4(9):1700109.
- [31] Martel S, Felfoul O, Mathieu JB, et al. MRI-based medical nanorobotic platform for the control of magnetic nanoparticles and flagellated bacteria for target interventions in human capillaries[J]. *Int J Rob Res*, 2009, 28(9):1169–1182.
- [32] Li A, Li H, Li Z, et al. Programmable droplet manipulation by a magnetic-actuated robot[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(7):eaay5808.
- [33] Chen XZ, Hoop M, Shamsudhin N, et al. Hybrid magnetoelectric nanowires for nanorobotic applications: fabrication, magnetoelectric coupling, and magnetically assisted *in vitro* targeted drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(8):1605458.
- [34] Mhanna R, Qiu F, Zhang L, et al. Artificial bacterial flagella for remote-controlled targeted single-cell drug delivery[J]. *Small*, 2014, 10(10):1953–1957.
- [35] Xi W, Solovov AA, Ananth AN, et al. Rolled-up magnetic micro-drillers: towards remotely controlled minimally invasive surgery[J]. *Nano-scale*, 2013, 5(4):1294–1297.
- [36] Go G, Jeong SG, Yoo A, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-based medical microrobot system for knee cartilage regeneration *in vivo*[J]. *Sci Robot*, 2020, 5(38):eaay6626.
- [37] Kilinc D, Lee GU. Advances in magnetic tweezers for single molecule and cell biophysics[J]. *Integr Biol (Camb)*, 2014, 6:27–34.
- [38] Hagiwara M, Kawahara T, Yamanishi Y, et al. On-chip magnetically actuated robot with ultrasonic vibration for single cell manipulations[J]. *Lab Chip*, 2011, 11(12):2049–2054.
- [39] Zhang L, Petit T, Peyer KE, et al. Targeted cargo delivery using a rotating nickel nanowire[J]. *Nanomedicine*, 2012, 8(7):1074–1080.
- [40] Yan X, Zhou Q, Vincent M, et al. Multifunctional biohybrid magnetite microrobots for imaging-guided therapy[J]. *Sci Robot*, 2017, 2(12):eaag1155.
- [41] Olson ES, Ortac I, Malone C, et al. Ultrasound detection of regional oxidative stress in deep tissues using novel enzyme loaded nanoparticles[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6(5):1601163.
- [42] Vilela D, Cossio U, Parmar J, et al. Medical imaging for the tracking of micromotors[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2):1220–1227.
- [43] Pai JH, Wang Y, To' A Salazar G, et al. Photoresist with low fluorescence for bioanalytical applications[J]. *Anal Chem*, 2007, 79(22):8774–8780.
- [44] Carr JA, Franke D, Caram JR, et al. Shortwave infrared fluorescence imaging with the clinically approved near-infrared dye indocyanine green[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(17):4465–4470.
- [45] Jurado-Sánchez B, Escarpa A, Wang J. Lighting up micromotors with quantum dots for smart chemical sensing[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51(74):14088–14091.
- [46] Wang B, Zhang Y, Zhang L. Recent progress on micro- and nanorobots: towards *in vivo* tracking and localization[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8(5):461–479.
- [47] Yeroslavsky G, Umezawa M, Okubo K, et al. Stabilization of indocyanine green dye in polymeric micelles for NIR – II fluorescence imaging and cancer treatment[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(8):2245–2254.
- [48] Peters C, Hoop M, Pané S, et al. Degradable magnetic composites for minimally invasive interventions: device fabrication, targeted drug delivery, and cytotoxicity tests[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2016, 28(3):533–538.
- [49] Wang X, Cai J, Sun L, et al. Facile fabrication of magnetic microrobots based on spirulina templates for targeted delivery and synergistic chemo-photothermal therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(5):4745–4756.
- [50] Han X, Wang C, Liu Z. Red blood cells as smart delivery systems[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(4):852–860.
- [51] Magdanz V, Sanchez S, Schmidt OG. Development of a sperm-flagella driven micro-bio-robot[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2013, 25(45):6581–6588.
- [52] Alcantara CCJ, Kim S, Lee S, et al. 3D fabrication of fully iron magnetic microrobots[J]. *Small*, 2019, 15(16):e1805006.
- [53] Ceylan H, Yasa IC, Yasa O, et al. 3D-printed biodegradable microswimmer for theranostic cargo delivery and release[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(3):3353–3362.
- [54] Bozuyuk U, Yasa O, Yasa IC, et al. Light-triggered drug release from 3D-printed magnetic chitosan microswimmers[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9):9617–9625.
- [55] Yan X, Zhou Q, Yu J, et al. Magnetite nanostructured porous hollow helical microswimmers for targeted delivery[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(33):5333–5342.
- [56] Roy HS, Zuo G, Luo Z, et al. Direct and doppler angle-independent measurement of blood flow velocity in small-diameter vessels using ultrasound microbubbles[J]. *Clin Imaging*, 2012, 36(5):577–583.
- [57] Zheng Y, Krupka T, Wu H, et al. Direct measurement of blood flow velocity in small diameter vessels using contrast-enhanced ultrasound[J]. *Ultras Med Biol*, 2009, 35(8S):S16.

(责任编辑:唐秋姗)