

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2025-059

医用聚羟基脂肪酸酯 (PHA) 的生物合成策略及其在人类健康领域的新进展

田英入¹, 黄晓云¹, 刀金威², 李玥昊¹, 徐涛¹, 杨辉¹, 万丹丹¹, 魏岱旭³

(¹ 曲靖健康医学院, 云南 曲靖 655100; ² 德宏师范学院德宏生物医药工程研究中心, 云南 德宏 678400; ³ 成都大学临床医学院与附属医院, 四川 成都 610106)

摘要: 聚羟基脂肪酸酯 (PHA) 是一类具有生物相容性、生物可降解性以及优良材料学性能的生物合成聚酯, 在医药领域展现出巨大的应用潜力。然而, 产能低限制了 PHA 的应用。近年来, 合成生物学的发展为 PHA 的优化生产提供了新途径。本文综述了 PHA 作为医用材料的优势, 包括单体多样性、可控降解性及优异的生物相容性; 探讨了合成生物学在 PHA 生产中的应用, 如 CRISPR/Cas 工具、启动子工程、RBS 优化、微生物细胞形态工程、染色体整合技术等策略, 这些策略可优化合成途径和提高产量, 并且推动工业化制备医用级 PHA 的进展。并进一步阐述了医用级 PHA 近些年在骨修复、皮肤再生、心血管工程等领域取得的显著应用成果。未来, 融合多学科创新有望突破 PHA 的技术壁垒, 使其成为生物医用材料领域的核心选项, 推动再生医学的发展。

关键词: 聚羟基脂肪酸酯 (PHA); 合成生物学; 生物医用材料; 组织工程; 生物相容性; 可降解性

中图分类号: TQ323.4; Q503; R318.08; R329; X171.5 **文献标志码:** A

Biosynthetic strategies of medical polyhydroxyalkanoate (PHA) and their new developments for human health

TIAN Yingru¹, HUANG Xiaoyun¹, DAO Jinwei², LI Yuehao¹, XU Tao¹, YANG Hui¹,
WAN Dandan¹, WEI Daixu³

(¹ Qujing University of Medicine & Health Sciences, Qujing 655100, Yunnan, China; ² Dehong Biomedical Engineering Research Center, Dehong Normal University, Dehong 678400, Yunnan, China; ³ Clinical Medical College and Affiliated Hospital, Chengdu University, Chengdu 610106, Sichuan, China)

Abstract: Polyhydroxyalkanoates (PHAs) represent a versatile class of microbial polyesters with exceptional biocompatibility, tunable biodegradability, and a broad range of mechanical and chemical properties. These

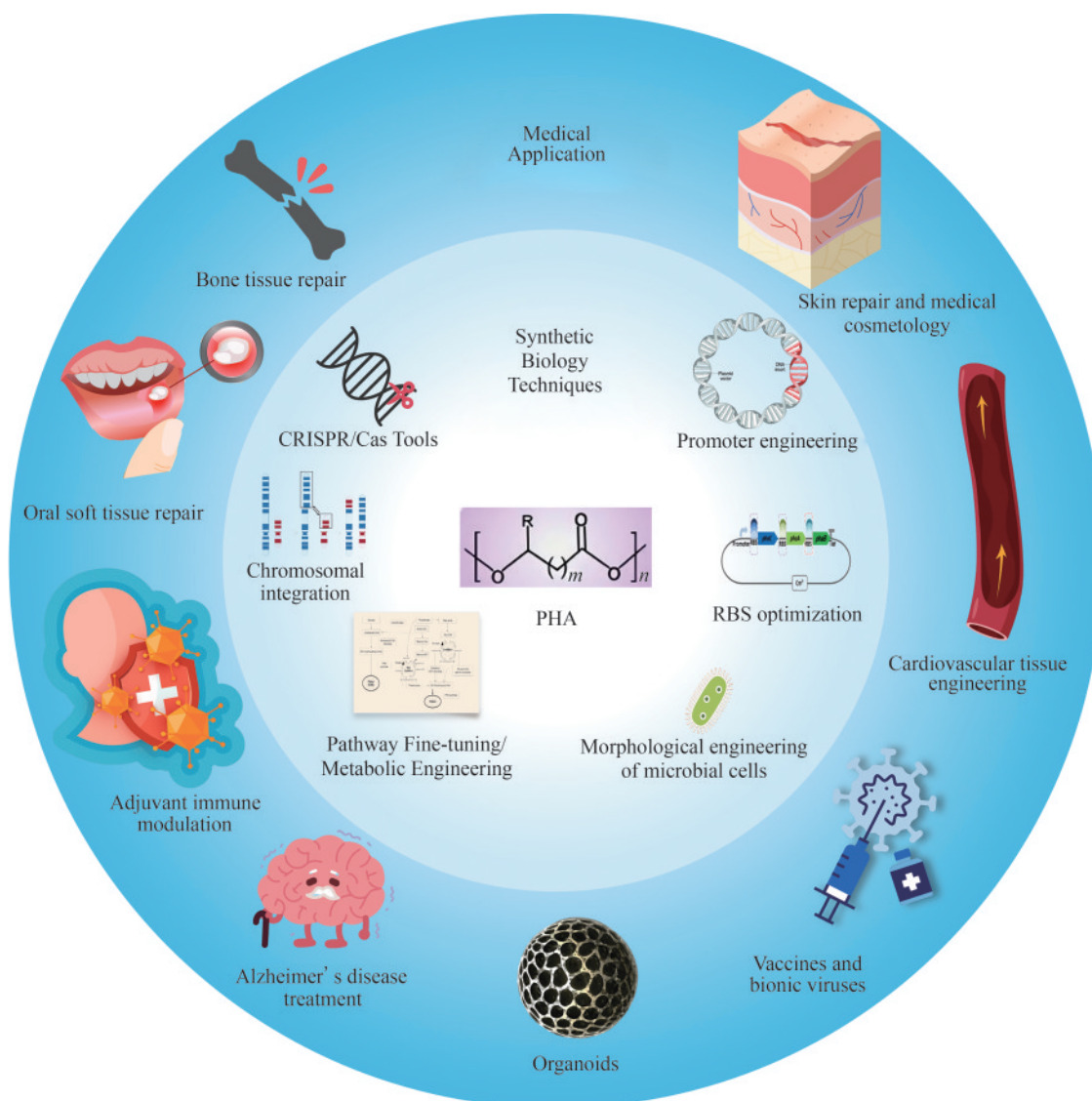
收稿日期: 2025-06-12 修回日期: 2025-11-04

基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科学研究项目 (24WSXT106); 中国陕西省自然科学基金研究计划 (2024JC-YBMS-706); 自贡市重点科技计划 [自贡市中西医结合研究院协同创新类 (2025ZX0101); 自贡市医学大数据与人工智能研究院协同创新类 (2023-YGY-1-02); 自贡市脑科学院协同创新类 (2024-NKY-01-01, 2022ZCNKY07)]; 云南省科学技术厅-云南中医药大学基础研究联合基金 (202101AZ070001-102); 云南省教育厅科学研究基金 (2023J1773); 云南省科技厅科技计划 (202401AZ070001-097); 曲靖健康医学院校级科学研究基金 (2025ZD04)

引用本文: 田英入, 黄晓云, 刀金威, 李玥昊, 徐涛, 杨辉, 万丹丹, 魏岱旭. 医用聚羟基脂肪酸酯(PHA)的生物合成策略及其在人类健康领域的新进展[J]. 合成生物学, 2025, 6(6): 1332-1348

Citation: TIAN Yingru, HUANG Xiaoyun, DAO Jinwei, LI Yuehao, XU Tao, YANG Hui, WAN Dandan, WEI Daixu. Biosynthetic strategies of medical polyhydroxyalkanoate (PHA) and their new developments for human health[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(6): 1332-1348

characteristics make PHA highly suitable for diverse biomedical applications, including tissue engineering scaffolds, targeted drug delivery systems, wound dressings, and implantable devices. Notably, PHA degradation products such as 3-hydroxybutyrate are endogenous metabolites, which minimizes immunogenic responses and enhances long-term biocompatibility compared to conventional synthetic polymers. Recent advances in synthetic biology have significantly improved PHA biosynthesis. Metabolic engineering strategies, including CRISPR/Cas9-mediated genome editing for redirecting carbon flux toward PHA accumulation, CRISPR interference for modulating competing pathways, and optimization of promoter and ribosome-binding site (RBS) libraries, have enabled precise control over monomer composition and polymer properties. Additionally, microbial morphological engineering such as FtsZ-targeted cell elongation has been used to increase intracellular PHA content to over 90% of cellular dry weight. These developments have facilitated the synthesis of tailored PHA variants, ranging from rigid poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) to elastomeric poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) (P34HB). Medical-grade PHA has shown significant translational potential across multiple therapeutic domains. Injectable porous microspheres composed of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-3-hydroxyhexanoate) (PBVHx) have been developed for minimally invasive bone regeneration. Electrospun P34HB scaffolds exhibit simultaneous antibacterial and pro-angiogenic activities, accelerating wound healing. PHA-based nanocarriers enable sustained



drug release for Alzheimer's disease and systemic lupus erythematosus treatment. Furthermore, virus-mimetic PHA particles have been exploited as adjuvant systems to enhance antigen presentation in tuberculosis and COVID-19 vaccine platforms. Future perspectives highlight the convergence of synthetic biology, materials science, and clinical translation to fully realize PHA's biomedical potential. Next-generation industrial biotechnology (NGIB), which uses halophilic microorganisms for continuous fermentation under open conditions combined with advanced downstream purification protocols, is expected to improve the scalability and accessibility of medical-grade PHA. Integration with emerging technologies such as 3D bioprinting and organoid culture systems will expand PHA's utility in complex, patient-specific tissue engineering applications. Collectively, these advances establish PHA as a highly promising foundational biomaterial platform for next-generation regenerative medicine and targeted therapeutic strategies.

Keywords: polyhydroxyalkanoate (PHA); synthetic biology; biomedical materials; tissue engineering; biocompatibility; degradability

聚羟基脂肪酸酯 (PHA) 是一大类主要由微生物合成的聚酯高分子材料^[1]。具有良好的生物相容性、生物可降解性以及材料学性能^[2-3]。在医学领域, PHA 展现出巨大的应用潜力, 可用于制造组织工程支架、药物缓释系统等^[4-6]。其降解产物可被人体代谢, 因此具有优异的生物相容性, 且不易引发炎症和免疫排斥反应^[7-9]。因此, PHA 被视为替代传统合成聚合物的理想材料。然而, 目前 PHA 的产能较低且生产工艺存在诸多不足, 阻碍了其在医学材料领域发挥更大的价值, 亟待通过优化生产工艺、提高产能等手段来突破这一瓶颈, 以推动 PHA 在医学领域的深入研究^[2, 10]。

近年来, 随着合成生物技术的不断发展, 新的合成方法、改性技术和应用领域不断涌现, 这一领域的研究呈现出蓬勃发展的态势。本文系统综述了 PHA 作为医用材料的核心优势, 总结了近年来利用合成生物学策略通过微生物生产 PHA 的研究进展, 并深入探讨了合成生物学在最新 6 年医用级 PHA 生产中的最新应用。随着医用级 PHA 产量的稳步提升, 其在骨修复、皮肤再生、心血管工程、口腔软组织修复及免疫调节等领域取得了显著应用成果, 展现出强大的多功能性, 旨在为 PHA 在医学领域的进一步研发提供理论和实践框架, 并为下一代医用材料的设计提供启示。

1 PHA 作为医学材料的优势

1.1 单体和结构的多样性拓宽 PHA 的材料性能范围

目前商业化的 PHA 有六种, 其英文缩写分别为 PHB、P4HB、PHBV、PHBHHx、P34HB 和 PHBVHHx (也称为 PBVHx)。这些聚合物的单体侧链 R 基团各不相同, 但均为具有一致手性的 R 型 3-羟基脂肪酸。根据聚合单体的类型, PHA 可分为均聚物和共聚物。均聚物由单一单体组成 [如聚 3-羟基丁酸酯 (PHB) 和聚 3-羟基戊酸酯 (PHV)], 而共聚物包含两种或更多单体 [如聚 (3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯) (PHBV)、聚 (3-羟基丁酸酯-co-4-羟基丁酸酯) (P34HB) 和聚 (3-羟基丁酸酯-co-3-羟基己酸酯) (PHBHHx)]。共聚物还可进一步分为无规共聚物和嵌段共聚物。通过调整碳源或改造基因, 微生物可合成多种 PHA 单体, 从而显著提升 PHA 的多样性。近年来, 随着合成生物学的应用, 多种野生型和工程化菌株被用于生产具有不同结构和性质的 PHA, 包括 *Alcaligenes latus*、*Ralstonia eutropha* 和 *Halomonas*、*Aeromonas hydrophila* 和 *Pseudomonas* 等^[11]。

PHA 的多样化结构和组成使其在机械性能和可生物降解性方面具有变异性, 这与聚乳酸 (PLA) 的更均匀特性形成对比^[3]。这种多功能性 (生物相容性、生物可降解性等) 使 PHA 能够更好地适应组织内各种机械和生化微环境^[10]。PHA 的

物理特性由单体组成、链长及R基团与酯键距离决定，可影响PHA的熔点、拉伸强度等特性。如PHB和PHBV具有较高的结晶度表现出刚性；P34HB和PHBVHHx因引入了4-羟基丁酸（4HB）、3-羟基己酸（3HHx）等组分有效改善了材料的韧性，显著提升了断裂伸长率。此外，不同分子量与单体比例体系也能影响PHA的性能^[2]。这些单体和结构多样性增大了材料性能范围（表1）。

1.2 合理且可控的生物降解能力

PHA体内外降解特性对其应用至关重要，研究表明其降解过程严格依赖于脂肪酶^[12]。脂肪酶（特别是三酰甘油酯基水解酶）是催化酯键水解的关键酶，在PHA生物降解过程中发挥不可替代的作用。也有少量报道证实蛋白酶对PHA降解有

作用^[2]。

体外模拟实验中，脂肪酶与PHA材料表面相互作用，催化酯键水解，逐步将高分子量PHA聚合物降解为低分子量寡聚物，进一步转化为羟基脂肪酸单体[如3-羟基丁酸(3HB)]。随后，这些单体被微生物进一步代谢为二氧化碳和水，实现完全降解。体外降解速率受多种因素调控，包括温度、pH、湿度等环境因素，以及PHA材料本身的分子量、结晶度和表面积等特性^[1]。脂肪酶的浓度和活性也对降解速率有显著影响。实验证据表明，缺乏脂肪酶时PHA降解显著减缓或停止，这凸显了脂肪酶在体外降解中的关键作用^[2]。

在体内降解过程中，脂肪酶同样不可或缺。当PHA材料植入体内后，宿主细胞（如巨噬细胞和成纤维细胞）会分泌细胞外脂肪酶，这些酶与PHA材料相互作用，启动水解并将聚合物降解为

表1 PHA物理性质比较概述^[2]

Table 1 Comparative overview of the physical properties of PHA^[2]

PHA	$T_g/^\circ\text{C}$	$T_m/^\circ\text{C}$	R_m/MPa	Y_m/MPa	$E_b/\%$	$X_c/\%$	WCA/ $^\circ\text{C}$	$T_d/^\circ\text{C}$
Commercialized								
PHB	-1.20~4.0	162.0~179.0	18.5~43.0	108.0~554.0	4.5~5.0	60.0~80.0	89.0	212.0
P4HB	-51.0~-48.0	53.0~60.0	50.0	70.0~670.0	1000.0	ND	74.0~80.0	308.5
PHBV	-1.7~5.0	120.0~170.0	2.7	65.8	30.0~123.0	58.1~65.7	69.6~80.8	279.6
PHBHHx	-1.8~4.0	52.0~151.0	4.1	130.4	107.7~270.0	25.0~43.0	85.2~87.2	220.0
P34HB	-4.2~7.4	50.0~166.0	23.1~25.8	902.0	3.7~13.0	80.0~90.3	60.2~96.1	239.6
PHBVHHx	-2.6~-1.2	69.6~152.1	5.1	284.6	276.9~739.7	ND	90.3~90.6	255.5
Uncommercialized								
PHV	-15.0	119.0	31.0	ND	ND	ND	ND	258.0
PHHx	-28.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	211.6
PHP	-20.0	77.0	27.0	300.0	ND	ND	ND	ND
PHO	-35.4	52.8~61.0	6.0~10.0	33.0~41.0	ND	36.7	ND	256.2
PHBHP	-3.1~-2.1	119.8~162.8	ND	ND	ND	ND	ND	150.0
PHBHV4HB	-51.0~-10.0	55.0~131.0	12.8~14.3	30.0~140.0	316.0~937.0	ND	ND	ND

注：PHB—聚3-羟基丁酸酯；P4HB—聚4-羟基丁酸酯；PHBV—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)；PHBHHx—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基己酸酯)；P34HB—聚(3-羟基丁酸酯-co-4-羟基丁酸酯)；PHBVHHx—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯-co-3-羟基己酸酯)；PHV—聚3-羟基戊酸酯；PHHx—聚3-羟基己酸酯；PHP—聚3-羟基丙酸酯；PHO—聚3-羟基辛酸酯；PHBHP—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基丙酸酯)；PHBHV4HB—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯-co-4-羟基丁酸酯)； T_m —熔点； T_g —玻璃化转变温度； R_m —拉伸强度； Y_m —杨氏模量； E_b —断裂伸长率； X_c —结晶度；WCA—水接触角； T_d —降解温度（ $^\circ\text{C}$ ）；ND—无数据。

Note: PHB—poly(3-hydroxybutyrate); P4HB—poly(4-hydroxybutyrate); PHBV—poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate); PHBHHx—poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate); P34HB—poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate); PHBVHHx—poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-3-hydroxyhexanoate); PHV—poly(3-hydroxyvalerate); PHHx—poly(3-hydroxyhexanoate); PHP—poly(3-hydroxypropionate); PHO—poly(3-hydroxyoctanoate); PHBHP—poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxypropionate); PHBHV4HB—poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-4-hydroxybutyrate); T_m —melting temperature; T_g —glass transition temperature; R_m —tensile strength; Y_m —Young's modulus; E_b —elongation at break; X_c —crystallinity; WCA—water contact angle; T_d —degradation temperature ($^\circ\text{C}$); ND—No data.

低分子量片段。部分小分子降解产物可通过内吞作用进入细胞,并在细胞内脂肪酶的催化下进一步代谢。最终降解产物被宿主代谢并以二氧化碳和水的形式排出。尽管体内降解过程更为复杂(因其依赖局部炎症反应、免疫反应和不同类型细胞的代谢活动等生物因素),脂肪酶在这一过程中仍发挥关键催化作用。

1.3 优异的生物相容性

在生物医学应用中,细胞毒性是评估生物材料生物安全性的主要指标。体外细胞毒性评估通常采用原代细胞、细胞系模型或干细胞,通过细胞增殖实验、细胞活力分析和细胞形态观察,评估PHA材料及其降解产物对细胞存活、代谢活性和形态的影响。研究表明,大多数天然PHA在生理浓度范围内通常表现出低细胞毒性,并可能通过调控细胞黏附相关蛋白的表达促进细胞黏附和增殖^[3, 12-14]。

体内组织整合性是决定生物材料临床适用性的关键因素^[15-16]。PHA材料通常与宿主组织表现出良好的整合性,并能诱导细胞外基质重塑和血管生成^[17-18]。然而,PHA降解动力学、材料孔隙结构、表面润湿性和机械性能等因素可能影响组织整合。

2 合成生物学技术加速医用PHA的合成优化

和工业PHA相比,成本对PHA医学应用的影响限制更为明显。通过上游菌株优化、下游发酵及纯化技术提升,皆可降低医用PHA的成本。合成生物技术通过基因编辑、代谢调控、细胞工程等多维度创新,为突破医用PHA产能瓶颈提供了系统性解决方案。以下从基因编辑工具的精准调控、转录水平的启动子工程、翻译水平的RBS优化、合成通路的动态调控策略、微生物细胞形态改造和遗传稳定性提升等方面,综述了近年来合成生物技术在提升PHA产量、优化产物特性及推动工业化生产中的研究进展(表2)。目前,已大规模生产的工业级PHA成本为2.8万~3.6万元/吨,接

近PLA的1.9万~2.2万元/吨,但由于满足植入标准的医用级PHA因纯化等因素,其价格仍高于25美元/kg。

2.1 CRISPR/Cas工具

精确的基因编辑技术能够按需修改特定基因,实现对代谢通路的基因水平调控。作为一种强大的基因组编辑工具,CRISPR/Cas技术彻底改变了PHA合成通路的工程化改造。CRISPR/Cas系统(尤其是CRISPR/Cas9)已广泛应用于大肠杆菌(*E. coli*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)等模式生物,以及贫铜菌(*Cupriavidus necator*)、谷氨酸棒状杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)、蓝生盐单胞菌(*Halomonas bluephagenesis*)等非模式物种^[19, 47]。该技术为基因组编辑提供了精确高效的平台,可实现基因插入、删除和替换^[48]。在大肠杆菌中,CRISPR/Cas9已被成功用于增强PHA合成。Jung等^[20]利用CRISPR/Cas9删除了参与副产物形成的四个基因(*pflB*、*adhE*、*ldhA*和*fnr*),并通过过表达*pntAB*基因促进NADH与NADPH的相互转化,显著提高了细胞生长和PHA产量。CRISPR/Cas9技术还成功用于改造蓝生盐单胞菌,实现了100%的基因编辑效率^[19]。该方法可在约3周内精确插入或删除长达4.5 kb的DNA片段。研究人员利用CRISPR/Cas9靶向删除蓝生盐单胞菌TD01中的*prpC*基因(可编码2-甲基柠檬酸合酶),显著增强了PHBV的合成,使PHBV共聚物中3-羟基戊酸(3HV)的比例增加了16倍。

CRISPR干扰(CRISPRi)作为CRISPR/Cas9系统的一个衍生的基因抑制工具,已成功用于将代谢通量重定向至PHA合成。在*Halomonas sp.* TD01中,其通过靶向抑制*prpC*基因(编码2-甲基柠檬酸合酶),直接抑制甲基柠檬酸循环(MCC循环)这一丙酸代谢竞争途径。当使用针对*prpC6*、*prpC7*的sgRNA或两者组合时,*prpC*基因mRNA表达显著降低,减少MCC循环对丙酰-CoA的消耗,使更多丙酰-CoA流向PHBV合成,让PHBV中3HV单体比例从对照菌株的0.83%~1.29%提升至12%~13%。同时,抑制*gltA*基因(编码柠檬酸合酶)可减少乙酰-CoA在TCA循环中的消耗,

表2 医用PHA合成优化中的合成生物技术

Table 2 Synthetic biology technologies to promote the production of medical PHA

Technology category	Tools/Strategies	Application case	Effects/Advantages
CRISPR/Cas tools	CRISPR/Cas9	<i>prpC</i> gene deletion in <i>Halomonas bluephagenesis</i> Deletion of byproduct genes (<i>pflB</i> etc.) in <i>E. coli</i>	16-fold increase in 3HV proportion in PHBV ^[19] Enhanced cell growth and PHA yield ^[20]
	CRISPRi	Suppression of propionate consumption pathway Inhibition of 4HB competing pathways	Improved substrate to PHB conversion efficiency ^[21] Controlled 3HB/4HB monomer ratio ^[22]
Promoter engineering	Inducible promoter	Activation of PHA biosynthesis genes in <i>Pseudomonas putida</i>	Significantly improved PHA synthesis efficiency ^[23]
	Constitutive promoter	<i>phaC</i> continuous expression in <i>Yarrowia lipolytica</i>	Promoted fatty acid copolymer synthesis ^[24]
	Dual promoter	The dual promoters (T7 and Pporin) act in concert on the <i>phaCAB</i> operon in <i>Halomonas elongata</i> .	27.5% increase in PHB production ^[25-26]
	Promoter library	High-efficiency promoter screening for 4HB transferase gene	Achieved 80% (by mass) P34HB accumulation ^[27]
RBS optimization	RBS library design (computational tools + OLMA)	Optimization of PHA synthase gene translation in <i>Cupriavidus necator</i>	PHB production increased from 0% to 92% of cell dry weight ^[28-30]
	RBS library optimization	PHB production enhancement in <i>E. coli</i>	Yield improvement from 0% to 92% of cell dry weight ^[28-31]
Pathway fine-tuning	Dynamic range control system	Regulation of 4HB synthesis genes in <i>H. bluephagenesis</i>	P34HB production >36 g/L in 7 L culture [16% (by mole) 4HB content] ^[32]
	Protein autoactivation system (<i>PhaR/PhaP1</i>)	Single/dual-copy autoactivation system in <i>H. bluephagenesis</i>	Achieved 97.4 g/L cell density (76.3% PHA of dry weight) ^[33]
	Temperature sensitive bioswitch	PHA monomer ratio control in <i>E. coli</i>	Produced diblock/random copolymers with tunable structures ^[34]
	Toxin-antitoxin stabilization (<i>hbpB/hbpC</i>)	<i>H. bluephagenesis</i> continuous subculture	Maintained stability for 7 days without antibiotics ^[35]
	Multi-inducible system (10 signals)	Coordinated regulation of chromoproteins, lycopene and PHB in <i>H. bluephagenesis</i>	Enhanced cell proliferation and product yield ^[36]
Metabolic Engineering	Gene knockout (<i>fadA/fadB/gabD</i>)	Attenuation of β -oxidation cycle, prevention of SSA loss	Significantly increased PHA accumulation ^[37]
	Cofactor optimization (<i>Udh</i> overexpression)	Enhanced NADH/NADPH supply	Improved PHA synthesis efficiency ^[37-38]
Morphological Engineering	Division ring disruption (<i>ftsZ</i> -GFP)	Cell elongation in <i>Halomonas campaniensis</i> LS21	PHB content increased from 56% (by mass) to 78% (by mass) ^[39]
	Cytoskeleton regulation (<i>mreB</i> knockout + conditional complementation)	Cell rounding/volume increase in <i>Halomonas campaniensis</i> LS21	Achieved 5 μ m cell diameter with significantly improved PHB production ^[40-41]
	Multidivision induction (Δ <i>minCD</i> + <i>ftsQ/Z/mreB</i> overexpression)	Synergistic multidivision and elongation in <i>E. coli</i> JM109	PHB accumulation increased by >80% ^[42-43]
Chromosomal Integration & Membrane Engineering	Chromosomal integration	<i>udhA</i> gene integration in <i>Halomonas</i> TD08 (NADPH-dependent transhydrogenase)	PHB increased from 87% to 92% CDW, glucose conversion efficiency from 30% to 42% ^[44]
	OM-deficient strains	Low-endotoxin strains [e.g., ClearColi TM BL21(DE3)] for PHA production	Reduced endotoxin content, simplified purification, improved biocompatibility ^[45-46]

注：3HV—3-羟基戊酸酯；PHA—聚羟基脂肪酸酯；P34HB—聚(3-羟基丁酸酯-co-4-羟基丁酸酯)；PHB—聚3-羟基丁酸酯；4HB—4-羟基丁酸酯；OLMA—寡核苷酸接头介导的组装。

Note: 3HV—3-hydroxyvalerate; PHA—Polyhydroxyalkanoate; P34HB—poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate); PHB—poly(3-hydroxybutyrate); 4HB—4-hydroxybutyrate; OLMA—Oligo linker mediated assembly

TD-gltA2 菌株 PHB 含量较对照提升约 8% (从 63.80% 至 71.77%)^[21]。在另一项研究中, Lv 等人^[22] 利用 CRISPRi 同时抑制与 4HB 合成存在竞争关系的代谢途径, 将葡萄糖衍生的碳优先导向 4HB 合成, 而且 CRISPRi 介导的抑制程度决定了 4HB 与 3HB 产生的相对比例。此外, 通过改变单导向 RNA (sgRNA) 结合位点可调控 CRISPRi 的抑制强度, 从而调节 3HB 和 4HB 共聚物的单体组成。

目前, 研究人员借助以 CRISPR/Cas9 为代表的基因编辑工具和以 CRISPRi 为核心的基因抑制工具, 成功实现了对 PHA 合成相关基因的精准调控, 有效调节了 PHA 生物合成途径通量、分子量及组成, 使 PHA 积累量得到有效提升^[19, 21-22]。

2.2 启动子工程

启动子工程 (promoter engineering) 是通过在转录水平精确调控基因表达来优化 PHA 合成的核心策略。其关键在于通过启动子筛选与优化实现特定基因的精细表达调控。从调控策略维度, 可分为诱导型启动子和组成型启动子两大体系。一方面, 诱导型启动子可响应特定刺激激活基因表达。在一项研究中, 当以香草酸作为碳源时, 由诱导型启动子 P_{xyIA} 与调控蛋白 XylR 组成的调控系统, 能够显著增强恶臭假单胞菌中 PHA 的生物合成效率^[23]。另一方面, 组成型启动子可驱动基因的持续性稳定表达^[49]。例如, 耶氏酵母中的 P_{TEF} 启动子通过增强 *phaC* 的表达, 有效促进脂肪酸共聚物的合成^[24]。

启动子 P_{porinX} 是蓝生盐单胞菌中驱动孔蛋白表达的强组成型启动子^[25]。为提高盐单胞菌 (*Halomonas elongata*) 中的 PHA 合成, 研究人员基于该启动子的强驱动特性, 开发了多启动子策略。他们设计了一个包含 T7 启动子控制的 *phaCAB* 操纵子的质粒, 并在 T7 启动子下游、*phaCAB* 操纵子上游插入 P_{porinX} 启动子, 这种双启动子结构使 PHB 产量从油酸中提高了 27.5%。然而, 精细调控基因表达通常需要更广泛的启动子强度范围^[26]。为了应对这一挑战, 启动子库 (例如 Shen 等人开发的启动子库^[27]) 提供了宝贵的资源。这个基于

P_{porinX} 启动子核心区域的稳定启动子库提供了广泛的启动子强度范围, 使研究人员能够微调基因表达以实现最佳的 PHA 产量。从该文库中筛选的启动子已成功驱动 4-羟基丁酸辅酶转移酶基因的高效表达, 在蓝生盐单胞菌中实现了 80% (质量分数) P34HB 积累, 其中 4HB 单体含量达 11% (摩尔分数), 显著提升了 PHA 合成效率与产物特性。

2.3 RBS 优化

由于基因转录水平是影响 PHA 生产的关键因素, 核糖体结合位点 (RBS) 和启动子工程对优化 PHA 合成相关基因的转录至关重要^[27]。RBS 序列设计、结合强度和基因调控的优化 (包括合理设计的 RBS 文库) 显著提升了 PHA 产量^[50]。RBS 计算器等工具已用于设计不同强度的 RBS, 从而提高转录速率^[51]。寡核苷酸连接介导组装 (oligo linker mediated assembly, OLMA) 等新技术的开发为构建中等规模文库提供了革命性方法, 该技术已用于开发高效 RBS 文库, 以优化贪铜菌中 PHB 的生产^[51]。优化 RBS 的应用可提高大肠杆菌中 PHB 的产量, 其产量占细胞干重的比例为 0%~92%, 这表明 RBS 文库优化具有显著效果^[28-31]。

2.4 调控合成通路

PHA 合成是由多种酶催化的多步级联反应, 其中 PhaA、PhaB 和 PhaC 是最关键的三种酶。这些酶的结构和生化功能已被解析, 为理解 PHA 合成的分子机制奠定了基础^[28-31]。精确控制级联反应中各关键酶的表达水平对优化能量和底物利用至关重要。代谢过程控制主要通过操纵细胞内代谢通路以最大化 PHA 产量并优化其性能^[52]。包括增强前体供应、过表达关键酶、缓解反馈抑制和应用代谢工程技术^[53]。

为实现 PHA 合成基因的精细调控, 研究者已开发出多种策略 (表 1)。首先, 为了确定 4HB 合成的最佳转录水平, 研究人员将 GFP 介导的转录图谱分析与高分辨率基因表达控制技术相结合, 构建了高动态范围和低动态范围的两种诱导系统。应用该系统后, 重组蓝生盐单胞菌菌株在 7 L 实验室规模的分批补料培养中生产了超过 36 g/L 的

P34HB 共聚物, 其中 4HB 含量为 16% (摩尔分数)^[32]。基于蛋白质自激活机制, Zheng 等^[33] 利用 PHA 合成相关蛋白 PhaR 和 PhaP1, 在蓝生盐单胞菌中构建了自激活调控系统。携带单拷贝或双拷贝该系统的菌株 (*PphaP1-phaAB*) 实现了高密度细胞培养, 分别达到 97.4 g/L 和 89.6 g/L, PHA 含量分别占细胞干重的 76.3% 和 77.1%, 显著优于对照菌株。此外, 温度敏感型生物开关的开发为基因表达调控提供了新途径。该开关具备双向基因表达调控功能, 能够诱导菌落形成独特的年轮状形态。将其应用于重组大肠杆菌后, 成功制备出具有可调单体比例的定制化 PHA, 包括二嵌段和无规共聚物等有序结构^[34]。为解决表达系统稳定性问题, Ren 等^[35] 基于蓝生盐单胞菌天然 *hbpB/hbpC* 毒素-抗毒素系统, 构建了新型稳定表达平台, 其在无抗生素或其他选择压力下可稳定维持 7 天连续传代, 为工业化 PHA 生产提供了可靠保障。最后, 多功能诱导系统的建立进一步拓展了基因表达调控的应用范围。研究人员在蓝生盐单胞菌中开发出可响应 10 种不同化学信号的诱导系统, 该系统不仅能够精确控制色蛋白、番茄红素和 PHB 的合成, 实现颜色分明的细菌排列, 还能显著促进细胞增殖并提升产物产量^[36]。这些调控策略的不断创新, 为 PHA 合成的优化和工业化应用奠定了坚实基础。

在代谢工程策略方面, 通过基因编辑手段定向改造代谢通路同样成效显著。例如, 敲除 *fdA* 和 *fdB* 以削弱 β -氧化循环、敲除 *gabD* 以防止琥珀酸半醛的流失等, 显著提高了 PHA 的积累量^[37]。此外, 使用外膜有缺陷的嗜盐菌株、过表达 NADH (或 NADPH) 合成酶 Udh 以及将 PHA 合成酶整合到染色体中, 也已被证明有助于 PHA 合成^[37-38, 54]。通过重塑细胞代谢流向、优化辅酶供应及稳定合成元件, 也为 PHA 合成效率提升提供了有力支撑, 与基因表达调控策略形成互补, 共同推动 PHA 合成技术向工业化应用迈进。

2.5 形态工程

微生物细胞的有限体积与刚性细胞壁结构是 PHA 下游分离面临的核心挑战。一方面, 细胞体

积限制了胞内 PHA 的积累上限; 另一方面, 细胞壁的高强度特性显著压缩包涵体形成空间, 两者共同作用导致分离成本大幅攀升。特别是对于 PHA 产量占干细胞重量超 50%、工业级生产中积累量超 80% 的工程菌株, 细胞大小已成为阻碍 PHA 产量突破的关键瓶颈。细胞容纳 PHA 的能力决定了细胞内 PHA 的浓度, 因此通过干预扩大细胞体积以增加 PHA 储存可能是提高最终 PHA 含量的途径。此外, 更大的细胞更易于发酵后收获, 从而降低产物分离成本。

细胞体积的增加对提升微生物生产力至关重要, 可通过改变细胞轴向长度和宽度实现。首先, 在改变细胞轴向长度方面, 研究人员通过不同方式实现细胞伸长以提升微生物生产力。Chen 等^[39] 通过用 *ftsZ*-GFP 融合表达替代 *ftsZ*, 破坏了嗜盐细菌 *H. campaniensis* LS21 中分裂环的形成, 实现了细胞伸长, 使 PHB 含量从 56% 提升至 78% (质量分数)。研究人员通过在 TD08 盐单胞菌中过表达 *minCD* 基因, 成功诱导细胞发生轴向伸长, 使胞内 PHA 积累量由 69% 显著提升至 82% (质量分数)^[55]。其次, 杆状细菌宽度的维持依赖于细胞骨架蛋白 MreB, 该蛋白对保持细胞刚性和直径进而保障细胞正常分裂与扩张进程至关重要。通过基因删除或突变破坏 *mreB* 功能可改变这些杆状细胞的极性结构^[40] (表 1)。研究人员在嗜盐细菌 *H. campaniensis* LS21 中借助温度响应型质粒表达系统对 *mreB* 进行条件性补偿表达: 重组体先在 30 °C 生物反应器中正常生长 12 h 达到一定细胞密度, 随后在 37 °C 下因质粒丢失而无法表达 *mreB*, 此时细胞再度变圆、体积扩展 (部分细胞直径达 5 μ m), 最终使 PHB 产量提升 80%^[41]。通过调控细胞形态相关基因, 如 *ftsZ*, 可以改变细胞形状, 也可提高 PHA 的产量^[56]。

在正常情况下, 大多数细菌通过二分裂繁殖。然而, 通过同时删除分裂相关基因 *minC* 和 *minD* 可促使细胞分裂模式由单分裂向多分裂转变, 该基因编辑策略能够诱导细胞在持续延伸过程中, 于胞内形成多个随机分布的 Z 环 (即分裂环)。这些异常定位的 Z 环驱动细胞进行非典型分裂, 最终使单个亲代细胞在分裂时产生两个以上的子代细胞^[42]。此外, 在 JM109 *AminCD* 大肠杆菌中过表

达 *ftsQ*、*ftsZ* 和 *mreB* 等细胞分裂相关基因，可使 PHB 积累量提升 80% 以上。在后续研究证实，大肠杆菌中多分裂模式与伸长细胞结构的协同作用可增强 PHB 生物合成^[43]。

2.6 染色体整合

通过染色体整合技术，将外源关键基因（如 PHA 合成途径基因或辅因子调控基因）稳定插入宿主基因组，避免了质粒丢失问题，可以实现更高的 PHA 积累量^[44]。例如，在嗜盐菌 *Halomonas* sp. TD08 中，通过染色体整合技术将 *udhA* 基因（编码 NADPH 依赖型转氢酶）插入基因组，增强了 NADPH 供应能力，使 PHB 积累量从 87% 提升至 92% 细胞干重，同时葡萄糖转化效率从 30% 增至 42%^[38]。

2.7 细胞膜缺陷

医用级 PHA 的核心挑战在于内毒素（LPS）的严格去除。过去常使用高温和酸碱除去 PHA 中的 LPS，但操作复杂、污染过大，且对 PHA 带来了二次污染或分子量降低的新问题。通过使用外膜有缺陷的菌株（如 OM 缺陷菌株），可以减少 PHA 合成过程中内毒素的含量，这类菌株因外膜结构不完整或 LPS 合成途径缺失，导致内毒素释放减少，从而简化下游纯化流程，提高生物相容性^[40]。目前，商业低内毒素菌株 [如 ClearColi™ BL21(DE3)] 已广泛在医药和食品工业中合成 PHA 颗粒^[45-46]。

3 医用 PHA 在人类健康中的最新应用

随着合成生物技术推动医用级 PHA 产量提升与性能优化，其在人类健康领域的应用边界正不断拓展。以下从组织修复、疾病治疗、生物医学工程等维度，综述近年来医用 PHA 在骨、皮肤、心血管、口腔等组织再生场景，以及免疫调节、疫苗递送、阿尔茨海默病治疗和类器官构建中的突破性应用，展现其从实验室向临床转化的多元潜力与实际价值（表 3）。

3.1 骨修复与航天

过去，PHB、PHBV 和 P34HB 因其高刚性和杨氏模量备受关注，成为骨组织工程的理想选择^[75-77]。传统 3D 打印支架和发泡支架需要开放性手术完成骨组织工程材料的植入。2018 年，Wei 等设计出一种具备开放式多孔结构的 PHBVHx 微球 OPM（即细胞微方舟系统）用于微创注射并完成骨再生。OPM 具有相互连接的内部结构，有效促进细胞的增殖和向内迁移，为干细胞向成骨细胞分化提供空间优势^[18]。类似地，Yuan 等^[57] 采用相同的方法制备了 P4HB-OPM，并证实无需细胞和生长因子即可有效促进骨再生。

近年来，在高分子材料中调控骨生长因子释放成为骨诱导的新方向^[78]。然而，生长因子通常是水溶性蛋白，在 PHA 支架制备所需的有机溶剂环境中难以保持活性^[79]。Wei 等^[12] 提出利用天然生物表面活性剂大豆卵磷脂修饰骨形态发生蛋白 2（BMP2），促进其在生物聚合物中的高负载和缓释，从而增强异位成骨分化。该团队进一步开发了多种 PHA 纳米颗粒（包括 P34HB 和 PHBVHx），在微重力环境下负载 BMP7 和 BMP4，这可能有助于维持未来太空探索中宇航员的骨骼健康^[58-59]。将两种降解率不同的生物聚酯 PLA 和 PHA（为 P34HB）组成的纳米颗粒分别装载早期和晚期骨形态发生蛋白（BMP2 和 BMP7），探索不同的纳米颗粒在微重力刺激下对干细胞的成骨分化刺激^[12]。在体外释放实验中，PLA 纳米粒呈现出 BMP2 的初始突释现象，7 天内即释放出 100% 的 BMP2。相比之下，PHA 纳米粒在最初 24 小时内释放约 30% 的 BMP7 后，进入第二阶段的长效缓释过程，直至第 20 天，仍有超过 15% 的 BMP7 留存于 PHA 纳米粒中。因此，只需一次性添加混合纳米颗粒，干细胞可在 20 天内表现出较高的 ALP 活性和分子表达，其成骨效果和连续提供游离 BMP 蛋白的相似。该系统双纳米颗粒系统大大降低了用药操作难度，是专为航天员在微重力环境下能进行简便的操作而设计。

3.2 皮肤修复与医学美容

目前，已经有多种 PHA 用于皮肤修复，包括

表3 医用PHA在人类健康的应用进展

Table 3 Progress in the application of medical PHA in human health

Application	PHA type	Key findings/Innovations	References
Bone tissue repair & aerospace	PHBVHHx	PHBVHHx OPM enable minimally invasive injection and bone regeneration. Support bone health in microgravity.	[18]
	P4HB	P4HB-OPM promotes bone regeneration without cells/growth factors.	[57]
	P34HB	PHA nanoparticles (P34HB, PHBVHx) loaded with BMPs	[12,58-59]
Skin tissue repair & medical cosmetology	PHB, PHBV	PHB/PHBV has the properties of promoting skin repair, loading drugs or cells, and mimicking the extracellular matrix.	[60]
	P34HB	Electrospun P34HB scaffolds accelerate wound healing with antibacterial/angiogenic properties.	[61]
	PHBVHHx	PHBVHHx nanoparticles enhance microneedle delivery of hair-growth drugs (<i>e.g.</i> , ritlecitinib) for androgenetic alopecia.	[62]
Cardiovascular tissue engineering	PHBHHx	PHBHHx patches for vascular grafts.	[63]
	P34HB	P34HB coatings for coronary stents.	[64]
	PHBV	PHBV/PCL electrospun scaffolds with VEGF improve vascular patency and regeneration.	[65]
	PHB	The composite material of PHB and ePTFE is suitable for cardiovascular sensing.	[66]
Oral soft tissue repair	P34HB	P34HB/ZnO scaffolds with antibacterial properties promote gum regeneration.	[67]
	PHBV	P(HB-50HV) supports high proliferation of gingival fibroblasts.	[68]
Adjuvant immune regulation	PHBVHHx	AZA-loaded PHBVHHx nanoparticles reduce toxicity and enhance efficacy in treating lupus.	[69]
Vaccines & virus mimetics	PHA-based particles	PHA particles simulate viral structures to enhance antigen presentation (<i>e.g.</i> , for TB/COVID-19).	[14]
		Challenges include endotoxin contamination from <i>E. coli</i> .	[70]
Treatment of Alzheimer's disease	PHBVHHx	PHBVHHx microspheres enable sustained release of huperzine A, reducing neurotoxicity.	[71]
Organoid assistance	PHBVHHx	Porous PHBVHHx microspheres support 3D cell growth and mimic extracellular matrix.	[72-74]

注：PHA—聚羟基脂肪酸酯；PHBVHHx—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯-co-3-羟基己酸酯)，又称PBVHx；P4HB—聚4-羟基丁酸酯；P34HB—聚(3-羟基丁酸酯-co-4-羟基丁酸酯)；OPM—开孔多孔微球；PHB—聚3-羟基丁酸酯；PHBV—聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)；PCL—聚己内酯；VEGF—血管内皮生长因子；ePTFE—膨体聚四氟乙烯；ZnO—氧化锌；P(HB-50HV)—聚(羟基丁酸酯-co-50%羟基戊酸酯)；AZA—乙酰唑胺；TB—结核病；COVID-19—2019冠状病毒病；BMP—骨形态发生蛋白。

Note: PHA—Polyhydroxyalkanoate; PHBVHHx—Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-3-hydroxyhexanoate), also known as PBVHx; P4HB—Poly(4-hydroxybutyrate); P34HB—Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate); OPM—Open porous microsphere; PHB—Poly(3-hydroxybutyrate); PHBV—Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate); PCL—Polycaprolactone; VEGF—Vascular endothelial growth factor; ePTFE—Expanded polytetrafluoroethylene; ZnO—Zinc oxide; P(HB-50HV)—Poly(hydroxybutyrate-co-50%hydroxyvalerate); AZA—Acetazolamide; TB—Tuberculosis; COVID-19—Coronavirus Disease 2019; BMP—Bone Morphogenetic Protein.

PHB^[80-82]、P4HB^[83]、PHBV^[84]、PHBVHHx^[85]、PHBHHx^[86]和P34HB^[87]。其中，单一的PHB和PHBV具有促进皮肤修复和负载药物或细胞的特性，并模拟细胞外基质特性^[60]。近些年，P34HB因其机械柔韧性备受关注用于皮肤修复。Li等^[61]利用电纺P34HB纤维支架设计了一种多功能伤口敷料，结合抗菌性能和血管生成能力，加速了小鼠伤口愈合。Guo等^[87]通过微流控3D打印P34HB制备了仿生支架，其优异的机械性能和分层多孔结构有效促进细胞增殖和黏附，加速了大鼠伤口

修复。其可降解性和高生物活性展现了在皮肤再生和组织工程中的巨大潜力。

除了传统的皮肤修复，以雄激素性脱发(AGA)为代表的医疗美容问题也备受关注。Ding等^[62]将一种全新的促毛发药物利特替尼封装于PHBVHHx纳米颗粒，进一步和透明质酸(HA)融合成可吸收微针(V-R-MN)，用于微创治疗。PHBVHHx纳米颗粒结合显著增强了水凝胶微针的机械性能并提高了皮肤穿透效率，实现利特替尼的直接、无痛和持续释放，在AGA模型小鼠中

表现出更快的生长期启动、更优的毛发质量和更大的覆盖面积。

3.3 心血管组织工程

近年来 PHB^[88]、PHBV^[89-90]、PHBHHx^[63] 和 P34HB^[64] 等多种 PHA，已被用于心脏修复和血管组织工程领域。例如，PHBHHx 制成的膜或补片被开发为血管移植导管的材料^[63]。P34HB 可用于冠状动脉支架涂层的生产^[64]。并且生物材料制成的机械瓣膜植入后可支持组织再生，但机械瓣膜和同种异体或自体移植物则不具备这一优势。在大鼠腹主动脉植入电纺支架（PHBV 和聚己内酯 PCL 组成）后能长期保持血管通畅且无明显免疫反应，加入血管内皮生长因子（VEGF）等生物因子可进一步增强支架通畅性并促进新生血管形成^[65]。这些研究成果为治疗心肌梗死这类全球高死亡率的心血管疾病提供了新途径。此外，PHO/P34HB 可制备类天然动脉的自体移植物；PHB 与膨体聚四氟乙烯（ePTFE）的复合材料则适用于心血管传感^[66]。PHA 基材料的多样性与特性赋予其在心血管组织工程领域的独特价值。

3.4 口腔组织修复

Sun 等^[67] 通过相分离法制备了含 P34HB 的多孔抗菌支架，并加入氧化锌纳米颗粒（ZnO NP）以增强支架的抗菌性能，有效促进了口腔软组织再生。该支架具有优化的多孔结构和较低的杨氏模量，提高了患者的舒适度。还对变形链球菌等口腔病原体表现出了优异的生物相容性和抗菌活性。在感染性伤口模型中，该支架可显著促进愈合，表明其在牙龈再生替代材料方面具有良好的应用前景。除软组织修复外，不同 PHA 材料的压缩模量差异显著，其中 P(HB-50HV) 支架在 PHB、P(HB-12HV)、P(HB-50HV) 和 PCL 对比组中表现出的刚度最低，但能支持人牙龈成纤维细胞（HGF）和牙周膜干细胞（PDLSC）的最高增殖率^[68]。

3.5 辅助免疫调节

魏岱旭团队和合作者设计并利用 PHBVHHx 纳

米颗粒封装的免疫抑制剂硫唑嘌呤（AZA）能更加有效地参与到自身免疫性疾病的治疗过程中^[69]。在系统性红斑狼疮（SLE）治疗中，传统给药方式因游离的 AZA 在机体内的药物稳定性差，存在疗效有限且毒性明显的问题。AZA 在 PLA 纳米颗粒的前 30 min 内即出现超过 50% 的初始爆发释放，且在第 4 天几乎从 PLA 纳米颗粒中完全释放；相比之下，PHA 纳米颗粒在前 30 min 仅释放约 20% 的 AZA，无明显爆发释放，随后 15 天释放速度缓慢且相对稳定；到第 4 天时，累积释放量仅为 50%。因此，AZA-PHA 纳米颗粒表现出了缓释特性，递送系统并非直接“杀死”细胞，而是通过延长循环时间和减缓肾脏清除显著提升了 AZA 的体内稳定性，并且在维持免疫抑制效果的同时减轻了传统给药方式的毒副作用（如骨髓抑制等），从而达到治疗系统性红斑狼疮的目的，为基于 PHA 纳米载体的药物递送系统应用于自身免疫性疾病治疗提供了重要依据，也为后续开发更高效、低毒的免疫调节药物递送方案提供了极具价值的参考。

3.6 疫苗和仿生病毒

基于 PHA 的疫苗递送系统在疫苗与仿生病毒领域的研究为传染病防控提供了新思路。其可通过抗原封装、化学偶联和自组装等多种方式负载抗原，可适配不同类型抗原的呈递需求，研究人员利用 PHA 颗粒展示结核分枝杆菌抗原 Ag85A-ESAT6 的实验表明，PHA 颗粒系统激活混合 Th1/Th2 免疫反应的特性具有双重优势：Th1 型应答介导细胞免疫清除胞内感染病原体，Th2 型应答诱导体液免疫产生中和抗体，这种平衡的免疫反应模式对新冠病毒等兼具细胞内复制与体液传播特性的病原体具有重要应用价值^[14]。

PHA 单体具有多样的侧链和序列，可根据不同需求进行化学修饰。Wei 等^[14] 开发的仿病毒样疫苗系统，以 PHA 结合蛋白 PhaP 为“桥梁”，将病原体抗原精准锚定在颗粒表面，模拟天然病毒的核心-壳结构，极大地增强了抗原的免疫原性，突破了传统可溶性抗原易被快速清除、免疫刺激不足的技术局限，为病毒、细菌等病原体疫苗研发提供了全新思路。并且抗原蛋白既可直接从微生

物中提取,也可通过体外配制或使用多种方法将抗原编码基因导入体内来获得,成功克服了可溶性抗原免疫原性不足的缺陷。尽管该技术展现出巨大潜力,但其临床转化仍面临关键障碍——大肠杆菌表达的 PHA 颗粒中残留的脂多糖内毒素可能带来安全风险,这成为限制其人体应用的主要瓶颈^[70]。

3.7 阿尔茨海默病治疗

Wei 等^[71]基于微流控的 PHBVHHx 微球,实现了石杉碱甲(HupA)在治疗阿尔茨海默病时的稳定缓释并降低了神经毒性,在体内持续供药 40 天,并实现超 20 天的乙酰胆碱酯酶抑制作用。该体系不仅通过缓释特性降低了 HupA 直接给药引发的恶心、厌食等毒副作用,还通过较慢的微球降解降低 A β 25-35 神经毒性并且延长乙酰胆碱酯酶的抑制能力,展现出更强的神经元保护能力。在 AD 模型小鼠认知功能改善实验中表现出明显优于传统商业聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)微球的治疗效果。

3.8 类器官

近年来,辅助类器官技术作为再生医学的重要研究方向,医用 PHA 材料(如 PHBVHHx)因其优异的生物相容性、可控降解性及多孔结构而备受关注。开放式多孔结构的 PHA 微球不仅为骨肉瘤 MG63 提供了细胞附着和生长的三维空间,还可以通过其孔隙结构促进细胞间的信号传导和营养物质的交换^[72-73],进一步模拟天然细胞外基质的结构与功能。其开放性孔隙结构为细胞提供了充足的生长空间,不仅促进细胞的附着、浸润和增殖,还显著改善了营养物质的扩散和代谢废物的排出,从而有效维持细胞活性并减少凋亡^[74]。医用 PHA 材料在辅助类器官的构建中具有显著的优势。通过进一步的功能化和优化,PHA 材料在辅助类器官技术的发展中将发挥更加重要的作用,为再生医学和疾病研究提供更加有效的支持。

4 结论、挑战与未来展望

自 1925 年法国微生物学家 Maurice Lemoigne

首次在细菌中发现 PHA 以来,这种由微生物合成的天然聚酯已走过百年探索历程。其独特的生物相容性、可调控的降解性能以及分子结构的多样性,使其成为近些年生物医学领域备受关注的“新”材料。目前,PHB、P4HB、PHBV、PHBHHx、P34HB 和 PHBVHHx 等六种 PHA 已实现工业化生产,并在组织工程支架、药物缓释系统等领域展现出潜力。然而,过去的研究更多聚焦于降低工业级 PHA 的生产成本,而医用级 PHA 的规模化生产与临床应用仍面临诸多瓶颈。站在百年节点上,如何突破技术壁垒、推动 PHA 从实验室走向临床,成为全球生物材料领域的重要命题。

尽管 PHA 在医学领域的潜力已被广泛认可,但其产业化进程仍受限于两大核心问题:

①生产成本偏高 医用级 PHA 需满足极高的纯度标准(如低内毒素、可控分子量分布),这对发酵、提取工艺提出严苛要求。传统生产工艺依赖无菌环境、高纯度碳源和复杂后处理流程,导致成本相较于大宗化工包装应用偏高。相比之下,PLA 等成熟生物材料已形成规模化产业链,价格优势显著。

②性能定制化不足 医学应用对材料的降解速率、力学性能、表面特性等参数要求各异。例如,心血管支架需要数月至一年的可控降解周期,而神经导管则需兼顾柔韧性与支撑性。现有 PHA 生产体系在分子量调控、共聚单体比例优化等方面仍缺乏精准性,限制了其在复杂医疗场景中的应用。

近年来,随着合成生物学的兴起,对工业级甚至医用级 PHA 的降本增效提供了新路径。清华大学陈国强团队提出的“下一代工业生物技术”(NGIB),通过开发耐盐、耐污染的蓝生盐单胞菌,实现了开放环境下的连续发酵。该技术可利用海水替代传统培养基,并兼容废弃油脂、农业副产品等混合碳源,显著降低原料与能源消耗。初步研究表明,此类非无菌发酵工艺可减少 30% 以上的生产成本,为医用级 PHA 的规模化生产奠定基础。进一步借助基因编辑技术(如 CRISPR),研究人员能够定向改造 PHA 合成酶的活性,从而精确控制聚合物的链长、单体组成及结晶度,进一步提升经济性。

医用级 PHA 的加工工艺与临床适配性研究正

在加速推进 PHA 医疗应用。近些年，成都大学的魏岱旭团队针对不同的 PHA 材料特性，设计出多种 PHA 微球、纳米纤维、纳米颗粒和微针，用于促进骨、皮肤等组织的修复，并将 PHA 拓展到医学美容、免疫调节、航空航天、仿生病毒、类器官等医学领域^[2, 11]，这为 PHA 在植入器械中的应用提供了技术保障。

同时，针对不同医学场景，可通过共混改性、复合材料设计等手段拓展 PHA 的功能边界。例如，将 PHA 与 MgO、CaO₂ 等各种无机氧化物复合，可提升骨修复材料的生物活性；通过负载缓释药物或生长因子，PHA 微球可同时作为组织支架与药物递送载体。此类多功能的集成设计，有望推动 PHA 在个性化医疗中的应用。

目前，部分 PHA 医疗用品正在积极进入临床，如 P4HB 的可吸收缝合线和编织补片早于十余年前已经被 FDA 批准，但相关产品至今仍未见临床小规模使用。从工业化生产看，多家企业，如微构工场、蓝晶微生物等正扩大产能，预计 2025~2026 年有大规模产能释放。临床审批上，FDA、CE 认证各有要求，审批周期不同。整体而言，二者时间线有一定匹配度，部分产品如药物载体与敷料能较好衔接，但高风险植入物等因监管壁垒，仍需关注审批进度与产能利用情况。

我们期待并推测，未来十年，通过融合合成生物学、材料科学与临床医学的多学科创新，PHA 有望突破技术壁垒，成为生物医用材料领域的核心选项。这一进程不仅将推动医疗产品的绿色转型，更可能重塑组织修复、再生医学的治疗范式，为人类健康提供可持续的解决方案。

参 考 文 献

- [1] ZHANG S Q, YUAN H Z, MA X, et al. Carbon cycle of polyhydroxyalkanoates (CCP): biosynthesis and biodegradation[J]. *Environmental Research*, 2025, 269: 120904.
- [2] REN Z W, WANG Z Y, DING Y W, et al. Polyhydroxyalkanoates: the natural biopolyester for future medical innovations[J]. *Biomaterials Science*, 2023, 11(18): 6013-6034.
- [3] MI C H, QI X Y, DING Y W, et al. Recent advances of medical polyhydroxyalkanoates in musculoskeletal system[J]. *Biomaterials Translational*, 2023, 4(4): 234-247.
- [4] MI C H, QI X Y, ZHOU Y W, et al. Advances in medical polyesters for vascular tissue engineering[J]. *Discover Nano*, 2024, 19(1): 125.
- [5] LI H R, ZHOU J, ZHOU Y W, et al. Advances in photocrosslinked natural hydrogel-based microspheres for bone repair[J]. *Journal of Polymer Science*, 2024, 62(22): 4966-4992.
- [6] HUANG X Y, QI Z D, DAO J W, et al. Current situation and challenges of polyhydroxyalkanoates-derived nanocarriers for cancer therapy[J]. *Smart Materials in Medicine*, 2024, 5(4): 529-541.
- [7] WEI D X, CHEN Z C. Current situation and challenge of exogenous 3-hydroxybutyrate derived from polyhydroxyalkanoates for elderly health: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 285: 138328.
- [8] XIANG Y, WANG Q Q, LAN X Q, et al. Function and treatment strategies of β -hydroxybutyrate in aging[J]. *Smart Materials in Medicine*, 2023, 4: 160-172.
- [9] WANG B L, WU J F, XIAO D, et al. 3-Hydroxybutyrate in the brain: biosynthesis, function, and disease therapy[J]. *Brain-X*, 2023, 1(1): e6.
- [10] LIU S, YU J M, GAN Y C, et al. Biomimetic natural biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: new biosynthesis methods, recent advances, and emerging applications[J]. *Military Medical Research*, 2023, 10(1): 16.
- [11] XU T, HUANG X Y, DAO J W, et al. Synthetic biology for medical biomaterials[J]. *Interdisciplinary Medicine*, 2025, 3(4): e20240087.
- [12] ZHAO X H, PENG X L, GONG H L, et al. Osteogenic differentiation system based on biopolymer nanoparticles for stem cells in simulated microgravity[J]. *Biomedical Materials*, 2021, 16(4): 044102.
- [13] ZHAO X H, NIU Y N, MI C H, et al. Electrospinning nanofibers of microbial polyhydroxyalkanoates for applications in medical tissue engineering[J]. *Journal of Polymer Science*, 2021, 59(18): 1994-2013.
- [14] PENG X L, CHENG J S Y, GONG H L, et al. Advances in the design and development of SARS-CoV-2 vaccines[J]. *Military Medical Research*, 2021, 8(1): 67.
- [15] FU S Y, DU X Y, ZHU M, et al. 3D printing of layered mesoporous bioactive glass/sodium alginate-sodium alginate scaffolds with controllable dual-drug release behaviors[J]. *Biomedical Materials*, 2019, 14(6): 065011.

- [16] DU X Y, WEI D X, HUANG L, et al. 3D printing of mesoporous bioactive glass/silk fibroin composite scaffolds for bone tissue engineering[J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2019, 103: 109731.
- [17] CHE X M, WEI D X, CHEN G Q. Superhydrophobic polyhydroxyalkanoates: preparation and applications[J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(2): 618-624.
- [18] WEI D X, DAO J W, CHEN G Q. A micro-ark for cells: highly open porous polyhydroxyalkanoate microspheres as injectable scaffolds for tissue regeneration[J]. *Advanced Materials*, 2018, 30(31): 1802273.
- [19] QIN Q, LING C, ZHAO Y Q, et al. CRISPR/Cas9 editing genome of extremophile *Halomonas* spp[J]. *Metabolic Engineering*, 2018, 47: 219-229.
- [20] JUNG H R, YANG S Y, MOON Y M, et al. Construction of efficient platform *Escherichia coli* strains for polyhydroxyalkanoate production by engineering branched pathway[J]. *Polymers*, 2019, 11(3): 509.
- [21] TAO W, LV L, CHEN G Q. Engineering *Halomonas* species TD01 for enhanced polyhydroxyalkanoates synthesis via CRISPRi[J]. *Microbial Cell Factories*, 2017, 16(1): 48.
- [22] LV L, REN Y L, CHEN J C, et al. Application of CRISPRi for prokaryotic metabolic engineering involving multiple genes, a case study: controllable P(3HB-co-4HB) biosynthesis[J]. *Metabolic Engineering*, 2015, 29: 160-168.
- [23] WANG X P, LIN L, DONG J D, et al. Simultaneous improvements of *Pseudomonas* cell growth and polyhydroxyalkanoate production from a lignin derivative for lignin-consolidated bioprocessing[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2018, 84(18): e01469-18.
- [24] RIGOUIN C, LAJUS S, OCANDO C, et al. Production and characterization of two medium-chain-length polyhydroxyalkanoates by engineered strains of *Yarrowia lipolytica*[J]. *Microbial Cell Factories*, 2019, 18(1): 99.
- [25] ZHANG X, LIN Y N, WU Q, et al. Synthetic biology and genome-editing tools for improving PHA metabolic engineering[J]. *Trends in Biotechnology*, 2020, 38(7): 689-700.
- [26] LIU C L, WANG X T, YANG H Y, et al. Biodegradable polyhydroxyalkanoates production from wheat straw by recombinant *Halomonas elongata* A1[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 187: 675-682.
- [27] SHEN R, YIN J, YE J W, et al. Promoter engineering for enhanced P(3HB-co-4HB) production by *Halomonas bluephagenesis*[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2018, 7(8): 1897-1906.
- [28] KIM E J, KIM K J. Crystal structure and biochemical characterization of PhaA from *Ralstonia eutropha*, a polyhydroxyalkanoate-producing bacterium[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 452(1): 124-129.
- [29] KIM E J, SON H F, KIM S, et al. Crystal structure and biochemical characterization of beta-keto thiolase B from polyhydroxyalkanoate-producing bacterium *Ralstonia eutropha* H16[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 444(3): 365-369.
- [30] KIM J, CHANG J H, KIM E J, et al. Crystal structure of (*R*)-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase PhaB from *Ralstonia eutropha*[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 443(3): 783-788.
- [31] WITTENBORN E C, JOST M, WEI Y F, et al. Structure of the catalytic domain of the class I polyhydroxybutyrate synthase from *Cupriavidus necator*[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(48): 25264-25277.
- [32] YE J W, HU D K, YIN J, et al. Stimulus response-based fine-tuning of polyhydroxyalkanoate pathway in *Halomonas*[J]. *Metabolic Engineering*, 2020, 57: 85-95.
- [33] ZHENG S, ZHANG Z H, JIANG P, et al. A self-stimulating system based on a polyhydroxyalkanoates coupled induction mechanism and its applications for *Halomonas*[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2024, 489: 151413.
- [34] WANG X, HAN J N, ZHANG X, et al. Reversible thermal regulation for bifunctional dynamic control of gene expression in *Escherichia coli*[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 1411.
- [35] REN K, ZHAO Y Q, CHEN G Q, et al. Construction of a stable expression system based on the endogenous *hbpB/hbpC* toxin-antitoxin system of *Halomonas bluephagenesis*[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2024, 13(1): 61-67.
- [36] MA Y Y, YE J W, LIN Y N, et al. Flux optimization using multiple promoters in *Halomonas bluephagenesis* as a model chassis of the next generation industrial biotechnology[J]. *Metabolic Engineering*, 2024, 81: 249-261.
- [37] LI Z J, SHI Z Y, JIAN J, et al. Production of poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) from unrelated carbon sources by metabolically engineered *Escherichia coli*[J]. *Metabolic Engineering*, 2010, 12(4): 352-359.
- [38] FU X Z, TAN D, AIBAI DULA G, et al. Development of *Halomonas* TD01 as a host for open production of chemicals [J]. *Metabolic Engineering*, 2014, 23: 78-91.
- [39] CHEN G Q, JIANG X R. Next generation industrial

- biotechnology based on extremophilic bacteria[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2018, 50: 94-100.
- [40] DYE N A, PINCUS Z, FISHER I C, et al. Mutations in the nucleotide binding pocket of MreB can alter cell curvature and polar morphology in *Caulobacter*[J]. *Molecular Microbiology*, 2011, 81(2): 368-394.
- [41] JIANG X R, YAO Z H, CHEN G Q. Controlling cell volume for efficient PHB production by *Halomonas*[J]. *Metabolic Engineering*, 2017, 44: 30-37.
- [42] WU H, FAN Z Y, JIANG X R, et al. Enhanced production of polyhydroxybutyrate by multiple dividing *E. coli*[J]. *Microbial Cell Factories*, 2016, 15(1): 128.
- [43] WU H, CHEN J C, CHEN G Q. Engineering the growth pattern and cell morphology for enhanced PHB production by *Escherichia coli*[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(23): 9907-9916.
- [44] YIN J, CHEN J C, WU Q, et al. Halophiles, coming stars for industrial biotechnology[J]. *Biotechnology Advances*, 2015, 33(7): 1433-1442.
- [45] PAULDINE J R. Assessment of Purification methods for the removal of endotoxins from polymers generated by *E. coli*[D]. Syracuse: State University of New York College of Environmental Science and Forestry, 2016.
- [46] RAN G Q, TAN D, ZHAO J P, et al. Functionalized polyhydroxyalkanoate nano-beads as a stable biocatalyst for cost-effective production of the rare sugar D-allulose[J]. *Bioresource Technology*, 2019, 289: 121673.
- [47] CHEN X B, YU L P, QIAO G Q, et al. Reprogramming *Halomonas* for industrial production of chemicals[J]. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2018, 45(7): 545-554.
- [48] CHEN G Q, HAJNAL I, WU H, et al. Engineering biosynthesis mechanisms for diversifying polyhydroxyalkanoates[J]. *Trends in Biotechnology*, 2015, 33(10): 565-574.
- [49] XU N, WEI L, LIU J. Recent advances in the applications of promoter engineering for the optimization of metabolite biosynthesis[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2019, 35(2): 33.
- [50] LI T, YE J W, SHEN R, et al. Semirational approach for ultrahigh poly(3-hydroxybutyrate) accumulation in *Escherichia coli* by combining one-step library construction and high-throughput screening[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2016, 5(11): 1308-1317.
- [51] SALIS H M, MIRSKY E A, VOIGT C A. Automated design of synthetic ribosome binding sites to control protein expression [J]. *Nature Biotechnology*, 2009, 27(10): 946-950.
- [52] ALI RAZA Z, ABID S, BANAT I M. Polyhydroxyalkanoates: characteristics, production, recent developments and applications [J]. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 2018, 126: 45-56.
- [53] STEINBÜCHEL A, LÜTKE-EVERSLOH T. Metabolic engineering and pathway construction for biotechnological production of relevant polyhydroxyalkanoates in microorganisms [J]. *Biochemical Engineering Journal*, 2003, 16(2): 81-96.
- [54] WANG Z Y, QIN Q, ZHENG Y F, et al. Engineering the permeability of *Halomonas bluephagenesis* enhanced its chassis properties[J]. *Metabolic Engineering*, 2021, 67: 53-66.
- [55] TAN D, WU Q, CHEN J C, et al. Engineering *Halomonas* TD01 for the low-cost production of polyhydroxyalkanoates [J]. *Metabolic Engineering*, 2014, 26: 34-47.
- [56] WANG Y, WU H, JIANG X R, et al. Engineering *Escherichia coli* for enhanced production of poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate) in larger cellular space[J]. *Metabolic Engineering*, 2014, 25: 183-193.
- [57] YUAN S S, SHEN Y, LI Z B. Injectable cell- and growth factor-free poly(4-hydroxybutyrate) (P4HB) microspheres with open porous structures and great efficiency of promoting bone regeneration[J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2021, 4(5): 4432-4440.
- [58] RAHMAN M, PENG X L, ZHAO X H, et al. 3D bioactive cell-free-scaffolds for *in-vitro/in-vivo* capture and directed osteoinduction of stem cells for bone tissue regeneration[J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(11): 4083-4095.
- [59] HUANG X Y, ZHOU X X, YANG H, et al. Directed osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells *via* sustained release of BMP4 from PBVHx-based nanoparticles[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 265(Pt 1): 130649.
- [60] REYHANEH GHAVAMI L, BIAZAR E, TALEGHANI A S, et al. Design of curcumin-loaded electrospun polyhydroxybutyrate mat as a wound healing material[J]. *Nano Biomedicine and Engineering*, 2020, 12(1): 14-20.
- [61] LI J, CHEN J N, PENG Z X, et al. Multifunctional electrospinning polyhydroxyalkanoate fibrous scaffolds with antibacterial and angiogenesis effects for accelerating wound healing[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(1): 364-377.
- [62] DING Y W, LI Y, ZHANG Z W, et al. Hydrogel forming microneedles loaded with VEGF and Ritlecitinib/polyhydroxyalkanoates nanoparticles for mini-invasive

- androgenetic alopecia treatment[J]. *Bioactive Materials*, 2024, 38: 95-108.
- [63] GAO J, HUANG Z Z, GUO H W, et al. Effect of wall structures on mechanical properties of small caliber PHBHHx vascular grafts[J]. *Fibers and Polymers*, 2019, 20(11): 2261-2267.
- [64] JIAN Y H, ZHU Y F. Poly 3-hydroxybutyrate 4-hydroxybutyrate (P34HB) as a potential polymer for drug-eluting coatings on metal coronary stents[J]. *Polymers*, 2022, 14(5): 994.
- [65] ANTONOVA L V, SEVOSTYANOVA V V, MIRONOV A V, et al. *In situ* vascular tissue remodeling using biodegradable tubular scaffolds with incorporated growth factors and chemoattractant molecules[J]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2018, 7(2): 25-36.
- [66] WANG D F, WANG C, BI Z J, et al. Expanded polytetrafluoroethylene/poly(3-hydroxybutyrate) (ePTFE/PHB) triboelectric nanogenerators and their potential applications as self-powered and sensing vascular grafts[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 455: 140494.
- [67] CHEN F F, LIU X Y, GE X Y, et al. Porous polyhydroxyalkanoates (PHA) scaffolds with antibacterial property for oral soft tissue regeneration[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 451: 138899.
- [68] PHUEGYOD S, PRAMUAL S, WATTANAVICHEAN N, et al. Microbial poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) scaffold for periodontal tissue engineering[J]. *Polymers*, 2023, 15(4): 855.
- [69] HU J, WANG M, XIAO X Y, et al. A novel long-acting azathioprine polyhydroxyalkanoate nanoparticle enhances treatment efficacy for systemic lupus erythematosus with reduced side effects[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(19): 10799-10808.
- [70] PARLANE N A, WEDLOCK D N, BUDDLE B M, et al. Bacterial polyester inclusions engineered to display vaccine candidate antigens for use as a novel class of safe and efficient vaccine delivery agents[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2009, 75(24): 7739-7744.
- [71] WEI D X, CAI D F, TAN Y G, et al. Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-3-hydroxyhexanoate)-based microspheres as a sustained platform for Huperzine A delivery for Alzheimer's disease therapy[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 282(Pt 1): 136582.
- [72] MARINO G, ROSSO F, CAFIERO G, et al. Beta-tricalcium phosphate 3D scaffold promote alone osteogenic differentiation of human adipose stem cells: *in vitro* study[J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2010, 21(1): 353-363.
- [73] IM G I, KIM H J, LEE J H. Chondrogenesis of adipose stem cells in a porous PLGA scaffold impregnated with plasmid DNA containing *SOX* trio (*SOX*-5, -6 and -9) genes[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(19): 4385-4392.
- [74] WEI D X, DAO J W, LIU H W, et al. Suspended polyhydroxyalkanoate microspheres as 3D carriers for mammalian cell growth[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2018, 46(sup2): 473-483.
- [75] FU N, MENG Z S, JIAO T J, et al. P34HB electrospun fibres promote bone regeneration *in vivo*[J]. *Cell Proliferation*, 2019, 52(3): e12601.
- [76] MEISCHEL M, EICHLER J, MARTINELLI E, et al. Adhesive strength of bone-implant interfaces and *in-vivo* degradation of PHB composites for load-bearing applications[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 53: 104-118.
- [77] BERND H E, KUNZE C, FREIER T, et al. Poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) patches for covering anterior skull base defects - an animal study with minipigs[J]. *Acta Oto-Laryngologica*, 2009, 129(9): 1010-1017.
- [78] ZHANG X, LI J, CHEN J, et al. Enhanced bone regeneration *via* PHA scaffolds coated with polydopamine-captured BMP2[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, 10(32): 6214-6227.
- [79] ZHANG H N, MIGNECO F, LIN C Y, et al. Chemically-conjugated bone morphogenetic protein-2 on three-dimensional polycaprolactone scaffolds stimulates osteogenic activity in bone marrow stromal cells[J]. *Tissue Engineering Part A*, 2010, 16(11): 3441-3448.
- [80] BARBOSA J L, DE MELO M I A, DA SILVA CUNHA P, et al. Development of a membrane and a bilayer of chitosan, gelatin, and polyhydroxybutyrate to be used as wound dressing for the regeneration of rat excisional wounds[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2024, 112(1): 82-98.
- [81] DAISY E R A C, RAJENDRAN N K, HOURELD N N, et al. Curcumin and *Gymnema sylvestre* extract loaded graphene oxide-polyhydroxybutyrate-sodium alginate composite for diabetic wound regeneration[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2020, 154: 104671.
- [82] SANHUEZA C, HERMOSILLA J, BUGALLO-CASAL A, et al. One-step electrospun scaffold of dual-sized gelatin/poly-3-hydroxybutyrate nano/microfibers for skin regeneration in diabetic wound[J]. *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 2021, 119: 111602.
- [83] PESCHEL G, DAHSE H M, KONRAD A, et al. Growth of

keratinocytes on porous films of poly(3-hydroxybutyrate) and poly(4-hydroxybutyrate) blended with hyaluronic acid and chitosan[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2008, 85A(4): 1072-1081.

- [84] RIVERA-BRISO A L, AACHMANN F L, MORENO-MANZANO V, et al. Graphene oxide nanosheets versus carbon nanofibers: enhancement of physical and biological properties of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) films for biomedical applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 143: 1000-1008.
- [85] JI Y, LI X T, CHEN G Q. Interactions between a poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-3-hydroxyhexanoate) terpolyester and human keratinocytes[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(28): 3807-3814.
- [86] HE Y, HU Z W, REN M D, et al. Evaluation of PHBHHx and PHBV/PLA fibers used as medical sutures[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2014, 25(2): 561-571.
- [87] GUO W T, WANG X C, YANG C Y, et al. Microfluidic 3D printing polyhydroxyalkanoates-based bionic skin for wound healing[J]. *Materials Futures*, 2022, 1(1): 015401.
- [88] BASNETT P, MATHARU R K, TAYLOR C S, et al. Harnessing polyhydroxyalkanoates and pressurized gyration for hard and soft tissue engineering[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2021, 13(28): 32624-32639.
- [89] ANTONOVA L V, KRIVKINA E O, SEVOSTIANOVA V V, et al. Tissue-engineered carotid artery interposition grafts demonstrate high primary patency and promote vascular tissue regeneration in the ovine model[J]. *Polymers*, 2021, 13(16): 2637.
- [90] ANTONOVA L V, MIRONOV A V, YUZHALIN A E, et al. A brief report on an implantation of small-caliber biodegradable vascular grafts in a carotid artery of the sheep[J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(5): 101.



通讯作者: 魏岱旭(1986—),男,博士,教授,博士生导师。主要研究方向为聚羟基脂肪酸酯(PHA)及其酮体衍生物(3HB)的生物学效应及综合利用。曾带领本科生获得2019年和2021年iGEM金奖。
E-mail: weidaixu@cdu.edu.cn



共同通讯作者: 刀金威(1986—),男,博士,副教授。研究方向为生物材料学、医学组织工程学和病原生物学。
E-mail: daojw15@tsinghua.org.cn



第一作者: 田英入(1996—),女,硕士研究生。研究方向为生物材料、合成生物学、组织工程与再生医学、生殖医学、妇产科学、生理学。
E-mail: tianyinrude@163.com



共同第一作者: 黄晓云(1982—),女,副教授。研究方向为小细胞肺癌(NSCLC)的发病机制、治疗药物和智能给药系统等,目标是识别疾病中的关键分子和通路机制,以开发可行的治疗目标和方法用于临床应用。
E-mail: 953614419@qq.com