

蛋白水凝胶在肝脏疾病治疗与再生医学中的应用研究

李 帅¹, 田风云¹, 王媛媛¹, 刘佳荣¹, 郭相高财郎¹, 程军胜^{2*}

¹西北民族大学医学部, 甘肃 兰州

²甘肃省第二人民医院(西北民族大学附属医院)普外科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月12日

摘 要

肝脏作为人体拥有合成、解毒、免疫、消化等多项功能的最大实质性器官, 在维持人体正常运转中不可缺少, 但肝脏疾病却也并不少见, 并且面临着药物治疗靶向差、系统毒性大, 肝移植存在免疫排斥、费用高昂; 蛋白水凝胶卓越的生物相容性与可降解性, 能够高度模拟肝细胞的天然生长微环境, 在各种肝脏疾病治疗中已有应用。本文就常见的几种蛋白水凝胶在治疗肝脏疾病的应用做出汇总, 并就蛋白水凝胶的应用提出局限与难题, 最后展望未来的研究方向, 以期蛋白水凝胶的临床应用治疗提供新的思路 and 参考。

关键词

蛋白水凝胶, 肝脏疾病, 再生医学

Research on the Application of Protein Hydrogel in the Treatment of Liver Diseases and Regenerative Medicine

Shuai Li¹, Fengyun Tian¹, Yuanyuan Wang¹, Jiarong Liu¹, Xianggaocailang Guo¹, Junsheng Cheng^{2*}

¹Department of Medical, Northwest Minzu University, Lanzhou Gansu

²General Surgery Department, Gansu Provincial Second People's Hospital (Affiliated Hospital of Northwest Minzu University), Lanzhou Gansu

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 12, 2026

*通讯作者。

文章引用: 李帅, 田风云, 王媛媛, 刘佳荣, 郭相高财郎, 程军胜. 蛋白水凝胶在肝脏疾病治疗与再生医学中的应用研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1013-1018. DOI: 10.12677/acm.2026.161133

Abstract

As the largest substantive organ with many functions such as synthesis, detoxification, immunity, digestion and so on, the liver is indispensable in maintaining the normal operation of the human body, but liver diseases are not uncommon, and it faces poor drug targeting, great systemic toxicity, immune rejection and high cost in liver transplantation. Protein hydrogel has excellent biocompatibility and biodegradability, which can highly simulate the natural growth microenvironment of hepatocytes and has been used in the treatment of various liver diseases. In this paper, the application of several common protein hydrogels in the treatment of liver diseases is summarized, and the limitations and problems of the application of protein hydrogels are put forward. Finally, the future research direction is prospected, in order to provide new ideas and references for the clinical application and treatment of protein hydrogels.

Keywords

Protein Hydrogel, Liver Diseases, Regenerative Medicine

Copyright © 2026 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——肝脏疾病的临床挑战与蛋白水凝胶的兴起

肝脏是人体内最大的一对实质性器官，是人体代谢的重要中心，在人体内负责合成、解毒、免疫、消化等重要功能；然而，肝脏亦是诸如病毒性肝炎、药物或酒精性肝损伤、肝纤维化/肝硬化、原发性肝癌(肝细胞癌等)等高发病率和致死率疾病的靶器官[1]。现有的肝脏疾病的临床治疗中仍然存在较大挑战：肝脏疾病的靶向药物治疗具有靶位选择性不佳、生物利用度低、系统毒性大等缺点；肝移植虽然是治疗终末期肝病唯一彻底的方法，但供体严重缺乏、免疫排斥反应和高昂费用是限制其应用的关键问题；肝癌病人肝切除术后易复发，对放化疗不敏感。因此，再生医学与生物材料学的结合将为肝脏疾病治疗提供新的方法，作为由蛋白质单体交联构成的亲水性三维网络高分子材料，蛋白水凝胶凭借特殊性成为该领域的研究热点。

蛋白水凝胶的核心优势在于：卓越的生物相容性与可降解性：源于生物体的蛋白质(如胶原、丝素蛋白、纤维蛋白、玉米蛋白等)本身是生命体的组成部分，其降解产物通常无毒副作用，可被机体安全吸收或代谢；高度模拟细胞外基质(ECM)：蛋白水凝胶的三维多孔结构[2]、适宜的含水量和力学性能，能够高度模拟肝细胞的天然生长微环境，为细胞提供粘附、增殖、分化和功能表达的物理与化学信号[3]；可编程的物理和化学性能：可通过对分子的编程使制备的水凝胶拥有更加精准的孔隙率、弹性模量(刚度)、降解速度和对外界的刺激(如pH值、酶、温度)的响应等，达到“按需合成”。高效的多功能负载与控释能力：其三维网络可以作为“仓库”，负载并保护小分子化学药物、蛋白质/多肽类药物(如生长因子、抗体)、核酸(如siRNA、mRNA)、外泌体乃至活细胞，并能实现从数小时到数月的持续、可控释放。

本综述在于简要回顾近10年蛋白水凝胶在肝病应用研究中的主要内容、基本机制、关键技术的研究进展等；并阐述蛋白水凝胶在肝病中的应用前景和困难、挑战。

2. 蛋白水凝胶的构建与功能化设计策略

在深入探讨应用之前，理解蛋白水凝胶的构建与功能化策略至关重要。近十年的研究在材料选择和

交联技术上都取得了显著进展。

2.1. 核心蛋白质材料库

胶原与明胶：胶原是肝脏 ECM 的主要成分，因此胶原基水凝胶能为肝细胞提供最天然生物信号。明胶是胶原的部分水解产物，保留了精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)细胞粘附序列，且水溶性更好，易于加工。

丝素蛋白[4]：丝素蛋白是从蚕丝中提取而来，力学性能优异、降解可控、生物相容性好。其片层结构可通过对 β -片层的控制来调节从溶胶到凝胶状态及其降解速度。纤维蛋白：来源于血液凝固过程中的纤维蛋白原，具有良好的止血性能和促进组织再生的能力，常用于术中止血和组织粘合。

玉米蛋白：一种植物蛋白，具有良好的生物可降解性和疏水性，特别适合作为疏水性药物的递送载体。

重组蛋白：如 SpyCatcher 与 SpyTag 蛋白，由携带目的基因的质粒导入大肠杆菌进行诱导合成[5]。

2.2. 先进的交联与功能化技术

物理交联：采用氢键、疏水性、离子相互作用等方法生成凝胶，温和，对环境敏感。如：超声诱导丝素蛋白凝胶化、热响应壳聚糖/ β -甘油磷酸钠凝胶体系。

化学交联：通过酶(转谷氨酰胺酶)、京尼平、戊二醛等作为交联剂，构成稳定的共价键网络，力学性能更佳，需要控制交联剂的细胞毒性。目前，低毒或无毒交联剂的开发(比如基因编码的 SpyTag-SpyCatcher 共价对接系统[6])是研究的热点。

智能响应性设计：pH 响应：在肝癌或炎症区域的酸性微环境中，含有 pH 敏感化学键(如胺键、缩醛键)的水凝胶会裂解，实现靶向释药[7]；酶响应：在肝纤维化区域，基质金属蛋白酶(MMPs)高表达，设计 MMPs 底物肽段交联的水凝胶，可在病灶部位被特异性降解，释放药物；氧化还原响应：利用肿瘤细胞内高浓度的谷胱甘肽(GSH)，设计二硫键交联的水凝胶，实现肿瘤特异性的药物释放。

3. 蛋白水凝胶在各类肝脏疾病中的具体应用研究

3.1. 急性肝损伤的修复与再生

急性肝衰竭(ALF)等疾病导致肝细胞大量坏死，修复的核心在于及时提供支持性微环境并促进肝细胞再生。蛋白水凝胶在其中扮演了“可注射的再生微环境”角色，首先注入肝内的水凝胶填充坏死区域，为残留肝细胞提供三维支撑，防止组织塌陷；其次水凝胶负载肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子(EGF)等，实现局部长效缓释，持续刺激肝细胞增殖；水凝胶可以负载抗炎因子或细胞，调节局部过度的炎症反应，为再生创造有利条件。

比如丝素蛋白电纺丝支架：VEGF、HGF 共同负载丝素蛋白纳米纤维支架，VEGF 促进血管生成，缺血、缺氧的改善；HGF 直接刺激肝细胞生长。其“双因子序贯释放”在大鼠 ALF 模型中能提高存活率、促进肝组织结构与功能修复；氧化果胶/胶原自愈水凝胶：体系通过氧化果胶中的醛基和胶原中的氨基进行席夫碱交联反应形成动态可逆的共价交联，使水凝胶表现出自愈性，在植入体内过程中可以有效抵御外界机械损伤后的快速回复，保障了后期较长时间的物理支撑。而且氧化果胶中的半乳糖残基可以与肝细胞上的去唾液酸糖蛋白受体(ASGPR)特异性作用，主动吸引肝细胞并表达其肝细胞功能，在小鼠模型中加快了肝细胞的修复。

3.2. 肝纤维化/肝硬化的逆转治疗

肝纤维化是慢性肝损伤后瘢痕组织过度沉积的结果，核心治疗靶点是活化的肝星状细胞(HSCs)。利

用增强的渗透和滞留(EPR)效应, 纳米尺度的水凝胶颗粒或胶束更容易在纤维化肝脏中富集; 通过对水凝胶表面进行功能化修饰(如接枝 HA), 使其特异性识别并结合活化的 HSCs, 实现细胞水平的精准给药; 如: 蛋白水凝胶保护易降解的疏水药物(如水飞蓟宾)在胃肠道和循环系统中的稳定性, 并通过口服等便捷途径实现高效肝靶向。

HA-DOCA 修饰的玉米蛋白纳米胶囊(HDZN) [7]: 这是口服靶向递药的典范。将疏水的药物水飞蓟宾包载到玉米蛋白纳米粒中, 再以 DOCA 和 HA 对其进行表面修饰。DOCA 促进纳米胶囊通过肠道上皮的胆汁酸转运体吸收进入循环系统; 进入肝脏后, HA 选择性地与 HSCs 表面高表达的 CD44 受体结合实现“肠道吸收-肝脏富集-星状细胞靶向”的级联靶向递药。动物实验表明, 该递药系统能显著提高水飞蓟宾的生物利用度, 诱导 HSCs 的显著凋亡, 缓解纤维化。

3.3. 肝癌的综合治疗

蛋白水凝胶在肝癌治疗中扮演着“局部药物仓库”和“免疫调节剂”的双重角色。

比如注射式白蛋白水凝胶递送紫杉醇已实现区域化疗[8]: 通过瘤内注射或皮下注射, 可在局部维持高药物浓度数周, 直接促进肿瘤细胞凋亡同时极大降低了对心脏、肾脏等其他器官与组织的毒性。pH 双响应水凝胶联合免疫治疗防止术后复发: 针对肝癌窄切缘术后的高复发情况, 设计了一种喷涂式智能凝胶以应用于手术切缘。在该凝胶上层材料于生理 pH 值环境时具有较高的稳定性, 喷涂到伤口后能够快速止血、封闭伤口; 下层则对肿瘤局部低 pH 环境响应, 持续释放碳酸氢钠类似物用于中和乳酸、改善免疫抑制性肿瘤微环境, 释放 DNaseI 酶用于降解中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NETs), 有研究表明 NETs 能够促进肿瘤复发。采用凝胶和 NK 细胞免疫疗法进行联合治疗的动物模型研究表明, 能够局部激活抗肿瘤免疫, 对术后残存的病灶进行清除, 因此能够降低最低手术后复发率。

3.4. 肝脏组织工程与体外疾病模型构建

蛋白水凝胶具有三维多孔结构, 适宜含水量, 故可以模拟肝脏天然 ECM: 提供与体内相似的生化 and 物理信号, 维持肝细胞的极性、聚集性和特异性功能(如白蛋白分泌、尿素合成、药物代谢)。其次水凝胶可同时封装肝细胞、肝窦内皮细胞、星状细胞等, 重建肝小叶的基本结构和细胞间通讯, 实现更复杂的功能。

比如细胞移植用微胶囊: 将原代肝细胞或肝干细胞包埋于藻酸盐-半乳糖壳聚糖水凝胶微胶囊之中[9], 通过添加胶原进一步提高细胞功能活性, 微胶囊同时能有效防止细胞被宿主免疫系统攻击, 且营养物质与代谢废物能够自由进出微胶囊, 移植后可在体内进行长期存留并发挥其功能, 为肝功能衰竭提供一种潜在的细胞替代疗法。供药物筛选的 3D 类器官: 肝癌细胞(HepG2)在明胶-透明质酸水凝胶中培养所产生的 3D 肿瘤球[10], 其在基因表达、药物代谢和化疗药物反应性方面, 要比传统的二维培养更贴近人体真肿瘤, 对于高通量药物筛选以及个体化给药指导提供了更加可靠的模型。

3.5. 围手术期管理——高效止血

肝实质血供丰富, 手术中出血控制是巨大挑战, 而蛋白水凝胶可作为高效的可喷涂止血密封剂。其通过模拟天然凝血过程的最后阶段, 形成纤维蛋白 clot 凝块, 迅速封闭创面血管。比如纳米纤维化的纤维蛋白-琼脂糖复合水凝胶(NFAH) [11]: 纤维蛋白能很好地促进凝血, 在一些出血情况如肝切除术、肝穿刺活检时, 需要快速、有效止血。NFAH 通过纤维蛋白优良的促凝血性能和琼脂糖的机械特性形成坚实的纳米纤维网, 对血小板和凝血因子高可结合性, 能够在创口处迅速粘合形成强物理密封效果, 其性能甚至可以超越部分商业可用止血材料, 并且生物安全性良好。

4. 当前面临的挑战与瓶颈

尽管前景广阔,蛋白水凝胶从实验室走向临床并广泛应用,仍需跨越数个关键障碍:

远期生物安全性和免疫反应:蛋白材料具有生物相容性的特点,但是蛋白在体内长时间滞留是否会造成慢性炎症反应、纤维包衣或免疫异位反应尚需进一步的长时间系统评价。如果通过化学修饰或者基因工程等方式改性的蛋白,应该重视其免疫原性的评价。

规模化生产质量把控的问题:实验室制备毫克、克级水凝胶与工业生产千克级、GMP 标准的医用级产品还存在很大的距离,保证批间的一致性(孔径、机械性能、降解速率、负载药物量的一致性)是临床转化的关键。

精准适配个体的治疗:同一种疾病、不同分期肝脏微环境(硬度、酶谱、pH)的异质性,如何基于患者的需求,在最短时间内经济地提供适合的配方和最适释放动力学的水凝胶制剂,是精准适配个体化治疗的挑战。

体内的复杂环境及对功能的持久性:肝脏具有双血供的血流,血流极为丰富,同时也是机体处理药物代谢的主要场所。对此植入的蛋白水凝胶不仅要承受着血流的冲刷、酶的解离、细胞的吞噬等多种考验,还要求水凝胶本身对肝细胞与组织无损伤。这对蛋白水凝胶的生物相容性与粘附能力提出更高的要求。此外,在高血流带来的损伤因子和免疫细胞释放的炎症因子持续刺激下,星状细胞被激活为肌成纤维细胞,大量分泌以胶原蛋白为主的细胞外基质(ECM),一方面堆积的 ECM 会压迫和扭曲肝血窦与中央静脉,这不但会破坏肝小叶结构,还会大幅增加门静脉血流阻力,形成门静脉高压,另一方面当细胞外基质达到一定程度还会活化其他星状细胞,形成恶性循环。这不但阻碍肝细胞再生,还会促进肝纤维化微环境的形成,成为肝癌(HCC)孵育的温床。了解并打断这一连续反应才是攻克肝脏疾病的关键。因此要求水凝胶在复杂的生理环境下保持一定的结构稳定性并能以活化的肝星状细胞(HSCs)作为治疗靶点,这对于材料设计的要求很高。

5. 未来展望与发展趋势

展望未来,蛋白水凝胶的研究将朝着更智能、更集成、更个性化的方向发展:

多重响应和智能反馈体系。新型水凝胶不会仅仅是一个响应,而是可对 pH、酶、ROS、特异性抗原等多个信号复合物进行感知并作出逻辑决定的“AND”或“OR”门控药物释放体系,智能化和精准性将媲美微型机器人。

多功能一体化集成治疗平台:一个水凝胶系统将同时集成多种治疗模块:如既负载抗纤维化药物(如索拉非尼)抑制 HSCs,又携带生长因子(如 HGF)促进肝细胞再生,同时还封装免疫调节剂(如 PD-1 抗体)激活抗肿瘤免疫,实现对复杂肝脏疾病的“一站式”综合治疗。

基于患者特异性细胞的个性化组织工程:结合诱导性多能干细胞(iPSC)技术,从患者体细胞重编程获得 iPSC,再分化为肝细胞,并将其与个性化的蛋白水凝胶支架结合,构建“患者专属”的肝脏类器官,用于自体移植、疾病建模或个体化药物敏感性测试,这将是再生医学的终极目标之一。

与先进制造技术的结合:3D 生物打印技术可将细胞和水凝胶作为“生物墨水”,直接打印具有复杂血管网络的、仿生功能性的肝组织,将功能不同的蛋白水凝胶作为不同“墨水”可以制造出高度仿生的肝脏芯片或移植组织块。

6. 结论

总之,过去十多年时间中,国内外研究已经证明蛋白水凝胶具有可设计性高、多功能的优势,在肝脏疾病治疗、肝脏再生与修复、肝脏疾病诊断、肝脏基础研究等方面有望取得革命性突破。从肝脏急性

损伤组织再生、肝脏纤维化特异性干预到肝癌的联合治疗、肝脏手术后抗疤痕,应用范围不断得到扩展,后续长期有效性、规模化生产、临床转化等难关依然存在,但随着材料、生物学、医学、工程等多学科的深入结合和密切互动,具备智能化、一体化优势的蛋白水凝胶体系必将为攻克肝脏疾病这一全球重大疾病,贡献前所未有的利器,从而实现肝脏疾病治疗策略从“支持、干预”到“再生、重建”的重大转变。

参考文献

- [1] 李煦颖. 青藤碱的肠吸收特性及药动学研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [2] 肖陈然, 沈陟, 康顺吉, 等. 水凝胶伤口敷料的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2024, 41(4): 18-24.
- [3] Willems, C., Qi, F., Trutschel, M. and Groth, T. (2024) Functionalized Gelatin/Polysaccharide Hydrogels for Encapsulation of Hepatocytes. *Gels*, **10**, Article 231. <https://doi.org/10.3390/gels10040231>
- [4] Wang, Q., Peng, Y., Chai, L. and Ding, W. (2023) Antimicrobial Effect of Sorbic Acid-Loaded Chitosan/Tripolyphosphate Nanoparticles on *Pseudomonas Aeruginosa*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **226**, 1031-1040. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.220>
- [5] Sun, F., Zhang, W.B., Mahdavi, A., Arnold, F.H. and Tirrell, D.A. (2014) Synthesis of Bioactive Protein Hydrogels by Genetically Encoded Spytag-Spycatcher Chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 11269-11274. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401291111>
- [6] Reddington, S.C. and Howarth, M. (2015) Secrets of a Covalent Interaction for Biomaterials and Biotechnology: SpyTag and SpyCatcher. *Current Opinion in Chemical Biology*, **29**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.10.002>
- [7] Wen, L., Wu, J.J., Zhao, Y.X., Sun, Z.H., et al. (2025) Oral Delivery of Silybin via HA-DOCA-Functionalized Zein Nanocolloids for Amelioration of Liver Fibrosis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **334**, Article 149042. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.149042>
- [8] Qian, H., Liu, Q., Li, R., Yu, L. and Liu, B. (2017) Delivery of Paclitaxel-Loaded Erythrocytes-Based Nanoparticles Using Injectable Albumin Hydrogel for Regional Chemotherapy. *Annals of Oncology*, **28**, v13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx361.046>
- [9] Wani, S.U.D., Ali, M., Mehdi, S., Masoodi, M.H., Zargar, M.I. and Shakeel, F. (2023) A Review on Chitosan and Alginate-Based Microcapsules: Mechanism and Applications in Drug Delivery Systems. *International Journal of Biological Macromolecules*, **248**, Article 125875. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125875>
- [10] Demirel, G., Cakıl, Y.D., Koltuk, G., Aktas, R.G. and Caliskan, M. (2024) The Use of Hyaluronic Acid in a 3D Biomimetic Scaffold Supports Spheroid Formation and the Culture of Cancer Stem Cells. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 19560. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69047-6>
- [11] Campos-Cuerva, R., Fernández-Muñoz, B., Farfán López, F., et al. (2019) Nanostructured Fibrin Agarose Hydrogel as a Novel Haemostatic Agent. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **13**, 664-673. <https://doi.org/10.1002/term.2831>