

自组装多肽水凝胶的制备、设计、性能及应用研究进展

顾小明, 赵东欣*

河南工业大学化学化工学院, 河南 郑州

收稿日期: 2026年3月27日; 录用日期: 2026年4月22日; 发布日期: 2026年4月27日

摘要

自组装多肽水凝胶是一类由氨基酸通过酰胺键连接构成的功能性超分子材料,具有纯度高、无免疫原性、降解产物无毒、生物相容性优良等特点。其形成过程中,多肽分子通过分子内与分子间的非共价相互作用,发生分级组装,构建出与细胞外基质结构相似的三维网络,因而在生物医学领域具有独特而重要的应用价值。本文梳理了自组装多肽水凝胶的制备方法、分子设计要素与关键性能,阐述了该类材料在抗癌治疗、药物递送、抗菌与伤口愈合、组织工程等方面的代表性应用及其作用机制,展望了其未来可能的发展,期望可以为自组装多肽水凝胶的深入研究与实际应用提供系统而全面的参考。

关键词

自组装多肽, 水凝胶, 设计制备, 生物相容性, 生物医学应用

Progress in the Design, Preparation, Performance and Application of Self-Assembling Peptide Hydrogels

Xiaoming Gu, Dongxin Zhao*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou Henan

Received: March 27, 2026; accepted: April 22, 2026; published: April 27, 2026

Abstract

Self-assembling peptide hydrogel is a class of functional supramolecular materials formed by amino

*通讯作者。

文章引用: 顾小明, 赵东欣. 自组装多肽水凝胶的制备、设计、性能及应用研究进展[J]. 材料化学前沿, 2026, 14(2): 187-199. DOI: [10.12677/amc.2026.142020](https://doi.org/10.12677/amc.2026.142020)

acids linked via amide bonds, which has the characteristics of high purity, no immunogenicity, non-toxic degradation products, and excellent biocompatibility. During its formation, peptide molecules undergo hierarchical assembly through intramolecular and intermolecular noncovalent interactions, constructing a three-dimensional network similar in structure to the extracellular matrix. Therefore, it has unique and important application value in the biomedical field. In this paper, the preparation methods, molecular design elements and key properties of self-assembled peptide hydrogels were reviewed. The representative applications and mechanisms of these materials in anti-cancer treatment, drug delivery, antibacterial and wound healing, tissue engineering and other aspects were described. The possible development direction of self-assembling peptide hydrogels was prospected, with the aim of providing a systematic and comprehensive reference for the in-depth study and practical application of self-assembled peptide hydrogels.

Keywords

Self-Assembling Peptide, Hydrogel, Design and Preparation, Biocompatibility, Biomedical Application

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

自组装是自然界中普遍存在的一种分子有序聚集现象,也是构建功能性超分子材料的重要策略之一[1]。自20世纪90年代科学家发现离子互补型肽和环肽的自组装现象以来,多肽自组装材料凭借其结构可设计性强、生物功能适配性高等特点,逐渐成为生物医学材料领域的研究热点[2][3]。自组装多肽水凝胶是多肽分子在特定条件下通过非共价相互作用自发形成的三维网络结构材料,兼具快速溶胀能力、结构稳定性与柔韧性[4][5]。与传统化学交联水凝胶和天然高分子水凝胶相比,其优势在于组分来源于天然氨基酸,降解产物无毒性,分子设计灵活,可通过调节氨基酸序列或引入功能基团精确控制其结构与性能,所形成的三维网络与细胞外基质高度相似,对外界刺激如pH、温度、离子强度、酶等具有高响应性[6]-[9]。这些特性使自组装多肽水凝胶在药物递送、组织工程、伤口愈合、抗菌治疗等生物医学领域展现出广阔的应用前景[10]-[12]。

近年来,国内外学者围绕自组装多肽水凝胶的分子设计、制备工艺、性能调控及生物医学应用,在分子设计类型、二级结构调控、制备方法优化及应用拓展等方面取得了系列进展[13]-[17]。当前研究正朝着多功能、智能化、规模化制备及临床应用等方向推进,但仍面临机械强度不足、体内稳定性有待提高、复杂环境下的响应精准度有限、临床转化技术尚不成熟等挑战[18][19]。因此,系统梳理自组装多肽水凝胶的研究进展,明确其结构、性能与应用之间的内在关联规律,对于推动该类材料的深入研究和实际应用具有重要的理论意义。本文将从自组装多肽水凝胶的制备方法、分子设计调控、核心性能以及在生物医学应用等方面进行总结,为后续研究提供系统参考。

2. 多肽水凝胶的结构特征

自组装多肽水凝胶的形成过程可以分成几个步骤,如图1所示,先是分子折叠,多肽分子在各种非共价相互作用的作用下,会折叠成 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角等二级结构;然后是这些二级结构作为基本的组装单元,通过进一步的相互作用,聚集在一起形成一维的纳米纤维等;最后是这些结构再相互交织、

缠绕, 最终形成具有宏观三维网络结构的水凝胶。这种网络结构能有效地把水分截留在里面, 所以说水凝胶那种独特的溶胀性能, 其实就是来源于其结构[20] [21]。

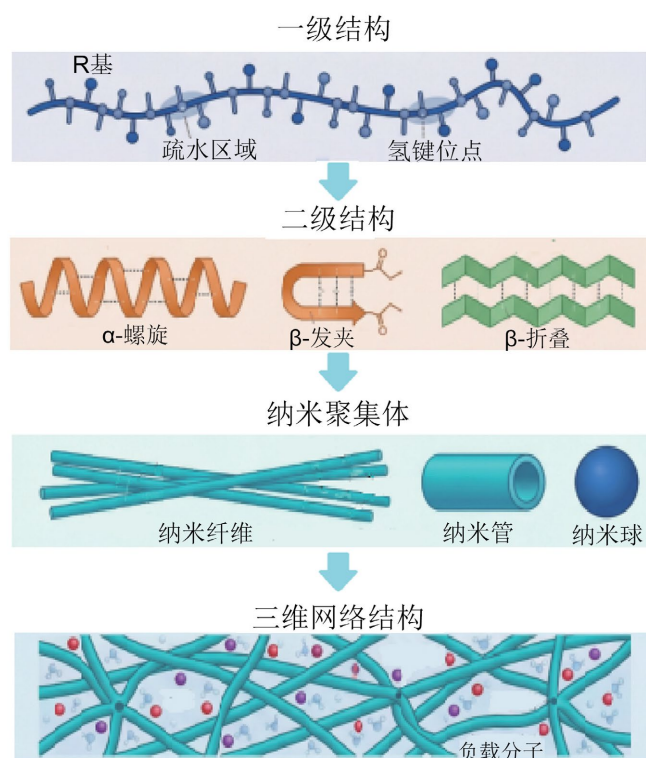


Figure 1. Schematic diagram of peptide self-assembling
图 1. 多肽自组装示意图

水凝胶的二级结构、纤维的粗细、孔径的大小、交联的紧密程度等都会直接影响它的性能。例如, α -螺旋型水凝胶以多肽分子形成的 α -螺旋结构为组装基元, 通过螺旋间的相互作用构建三维网络。该类水凝胶具有良好的力学性能与热稳定性[22]。 β -折叠型水凝胶通过链间或链内氢键形成平行或反平行的片层结构, 进而交联形成水凝胶。该类水凝胶结构稳定、生物相容性优异, 典型代表为 RADA16-I 水凝胶[23]。 β -转角常出现于多肽链回折处, 对整体构象的紧凑性具有重要调节作用, 史俊峰教授团队就设计开发了一条具有 β 转角基序(YPGS)的多肽, 利用巯基与二硫键之间可逆的氧化还原反应使多肽具备可控的构象转变能力, 从而实现多肽水凝胶与溶液的可逆转化[24]。通过调节多肽的序列和组装的条件, 则可以较精准地控制凝胶的三维网络结构参数, 如调控多肽纤维的直径和交联密度, 可以调节凝胶的机械强度、网络结构孔径的大小, 从而影响凝胶网络的动态可逆性、自愈能力、以及细胞或其他物质在凝胶内部的传输等性质[25]-[27]。

3. 多肽水凝胶的制备法

3.1. 物理交联制备法

3.1.1. 氢键驱动组合法

氢键是物理交联水凝胶形成的主要驱动力之一。氮、氧等电负性较强的原子与氢原子之间形成的氢键, 通过协同作用可以促进水凝胶网络结构的构建[28]。Li 等就通过改变 DNA 交联剂的序列长度与错配

位点, 研究了交联稳定性对多肽-DNA 超分子水凝胶流变性能的影响[29]。研究证实, 延长或缩短 DNA 连接子长度、引入错配位点可分别实现水凝胶的增强、软化甚至流态化, 反映了 DNA 碱基配对氢键的稳定性与多肽骨架在保持交联点密度不变中作用的主导关系。该方法的优势在于制备条件温和、生物相容性好, 且无需添加化学交联剂, 其主要不足在于机械强度相对较弱。

3.1.2. 静电相互作用驱动组装法

利用带相反电荷的多肽片段或者离子之间的静电吸引力来形成三维网络, 是制备离子肽水凝胶的一种主要方法。这类基于静电相互作用的水凝胶, 特点是模量比较高、水溶性好、而且可注射性也很不错。Zhai 等通过构建细胞粘附肽与藻酸盐的共组装体系, 利用静电相互作用使复合水凝胶的纳米纤维结构更致密, 机械强度显著提高[30]。Xu 等人报道的多肽-PEDOT:PSS 物理水凝胶体系, 利用带相反电荷组分的静电相互作用, 赋予了材料良好的自愈合能力和可注射性[31]。这类水凝胶还可通过与带相反电荷的药物或蛋白质结合, 实现高效封装与可控释放。

3.1.3. 疏水相互作用驱动组装法

疏水相互作用是物理交联水凝胶形成的主要驱动力之一。在疏水效应的驱动下, 多肽分子中的疏水残基或疏水修饰基团为避免与水分子接触而自发聚集, 形成疏水核心, 同时通过分子间氢键、 π - π 堆积等非共价相互作用协同稳定组装结构, 促进水凝胶三维网络的构建。吉林大学李悦等人利用 Fmoc-FF 水凝胶的剪切稀化特性, 将其应用于秀丽隐杆线虫的温和包埋与生物成像, 证明了疏水相互作用驱动的动态网络在生物相容性材料设计中的独特优势[32]。

3.2. 化学交联制备法

3.2.1. 亚胺键交联法(希夫碱反应)

希夫碱交联是通过醛基和氨基之间的缩合反应形成动态的亚胺键, 从而实现多肽分子的交联。温州医科大学肖健教授开发了一种可促进伤口愈合的水凝胶。该凝胶通过阳离子多肽 ϵ -聚赖氨酸与醛基化透明质酸之间的席夫碱交联反应快速制备而成, 并同时包载了其他功能分子。该凝胶具备时序释放功能, 因而具有出色的粘附性和自愈合特性, 能够适配不规则的伤口, 有效抵抗细菌感染、促进血管生成、适时促进细胞外基质沉积, 并抑制真皮纤维化[33]。

3.2.2. 二硫键交联法

二硫键交联是利用半胱氨酸残基中的巯基氧化形成二硫键来实现交联。二硫键有一个特点, 就是具有氧化还原响应性, 在细胞内的还原环境中可以断裂, 这个特性对水凝胶的生物降解和药物释放很有利。Cao 等人设计了 C 端带有半胱氨酸残基的 PAF26 抗菌肽衍生物(RC7 肽), 该多肽在中性溶液中可发生自组装, 半胱氨酸残基中的巯基被空气氧化形成二硫键, 从而构建出共价交联的抗菌肽水凝胶[34]。研究表明, 该水凝胶具有高度交联的网络结构(含 β -折叠和无规卷曲二级结构), 在外力破坏后可快速恢复; 抗菌实验显示, 该水凝胶对白色念珠菌具有完全杀灭效果, 并能有效抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的生长, 在真菌和细菌引起的感染治疗中具有应用潜力。

3.3. 双交联制备法

物理-化学双交联这种方法, 是把物理交联和化学交联的优势结合到一起, 通过非共价相互作用和共价键协同作用来形成水凝胶。López-Santiago 等人研究发现, 当物理和化学交联同时发生时, 两种机制并非简单叠加而是存在相互影响, 混合凝胶表现出独特的动力学行为[35]。将自组装肽整合到常规水凝胶中, 可通过肽的自组装物理交联增强细胞粘附、促进基质重塑, 并赋予材料抗炎、抗菌等多功能特性。

因此, 在物理 - 化学双交联体系设计中需注意防止化学交联对多肽自组装过程的干扰, 确保两种交联方式的协同作用。

4. 多肽水凝胶的分子设计调控

4.1. 氨基酸序列调控

氨基酸的种类、数目以及排列顺序, 直接决定着多肽的自组装行为。通过改变氨基酸序列, 可以调节多肽的亲疏水性、电荷分布和空间构象, 进而调控水凝胶的结构和性能。Taief 等系统研究了六肽 Fmoc-GFFRDG 中单个氨基酸位置改变对自组装行为的影响, 发现将 Fmoc-GFFRDG 中的 RGD 基序变为 RDG 时, Fmoc-GFFRDG 的凝胶化时间从原先的 2 小时缩短至 10 分钟以内, 最小凝胶化浓度降低 8 倍, 说明序列中带电残基的邻近排列可通过形成分子内盐桥加速自组装过程。更值得注意的是, 将两种序列以 1:1 比例混合制备的杂化水凝胶, 其刚度达到约 3 kPa, 而相同浓度下单独组分的水凝胶刚度均不超过 0.5 kPa, 显示出显著的协同增强效应。并且 Fmoc-GFFRDG 水凝胶可以促进成纤维细胞中 α -平滑肌肌动蛋白的高表达, 证明序列微调可改变细胞微环境特性[36]。而 Kocgozlu 等通过研究聚精氨酸、聚赖氨酸和聚鸟氨酸三种聚阳离子同聚肽与透明质酸组装的逐层涂层, 发现它们通过接触杀灭机制对广谱细菌(包括耐药菌)具有抗菌活性, 且活性随链长增加而增强[37]。其中聚精氨酸涂层不仅抗菌效果优异, 还能促进细胞粘附、血管生成, 且细菌未产生耐药性。这说明通过合理的序列设计, 不仅能够调控水凝胶的物理结构, 还能赋予它特定的生物功能。

4.2. 氨基酸手性调控

除了甘氨酸以外, 天然氨基酸都有 L 型和 D 型两种手性对映体。手性的改变会显著影响多肽的折叠方式和组装行为。Agrawal 等人系统研究了手性对多域肽(MDPs)自组装水凝胶的影响, 比较了由 L-氨基酸组成的 $K_2(SL)_6K_2(K_2)$ 与其全 D-型对映体(D- K_2)在体外和体内的性能差异[38]。研究发现, 尽管两种对映体水凝胶在体外表现出相似的流变性能和抗原扩散速率, 但体内降解行为存在显著差异: 体内 4 周后, K_2 水凝胶仅剩余 $23\% \pm 7\%$, 而 D- K_2 水凝胶仍保留 $94\% \pm 7\%$ 。这一差异归因于 D-型氨基酸赋予的蛋白酶抗性。此外, 两种水凝胶的抗原释放速率(8 天内释放 89%)和抗原特异性体液免疫应答水平相当, 表明手性调控可在不影响抗原释放动力学的前提下有效延长水凝胶的体内驻留时间。该研究证实, 肽的手性改变通过影响酶解抗性显著调控水凝胶的体内稳定性, 而对组装形貌和力学性能的影响相对较小。

4.3. 末端修饰调控

在多肽的 N 端或 C 端引入功能基团, 比如芳香基团、疏水烷基链这些, 可以明显增强多肽的自组装能力。Ibrahim 等人设计合成了两种 Fmoc-N-功能化三肽分子, 它们在 pH 7.0 和 10.0 条件下均可形成水凝胶。通过 NMR、FTIR、X 射线衍射和圆二色光谱等表征, 证实分子间氢键和芳香环间的 π - π 堆积是驱动自组装和水凝胶化的主要作用力。通过末端修饰这种方式, 可以让原本不容易凝胶化的短肽也具备良好的自组装能力[39]。

4.4. 外部环境参数调控

4.4.1. pH 值调控

pH 值主要通过改变氨基酸残基的质子化或去质子化状态, 来影响多肽分子之间的氢键形成、静电相互作用, 以及分子首尾基团的带电性质, 从而调控整个自组装过程。Gentile 等人系统研究了源自人精液凝固蛋白 I 的肽段 Ac-KGSFSIQYTYHVD-CONH₂(KD)的 pH 响应自组装行为[40]。发现 KD 自组装形成

水凝胶主要依赖于组氨酸残基质子化状态的改变。随着组装过程中 pH 的变化, 组氨酸侧链的 pK_a 发生改变, KD 分子组装成 β -折叠纤维并整合进入水凝胶网络。冷冻电镜分析显示, 随时间推移可观察到两种不同的纳米结构形貌: 纤维状结构和扭曲卷曲结构, 且尺寸均一。流变学证实, 随着 pH 变化, 水凝胶的弹性模量显著增加, 展现出动态可调控性。在缓冲条件下, KD 对环境变化具有快速响应能力, 该研究为 pH 可调水凝胶的理性设计提供了重要机制性见解。Ferrer 等人则报道了一种双重 pH 响应的伪肽水凝胶 V-FfFH₂·2Cl (Vermellogen 基团 N-封端的异手性三苯丙氨酸序列 L-Phe-D-Phe-L-Phe) [41]。研究发现, Vermellogen 基团($pK_{a2} = 9$)的质子化状态负责凝胶化行为的触发, 而肽段 C-末端($pK_{a1} = 3.3$)的质子化状态则精细调控水凝胶的纳米结构和粘弹性。在 pH = 1~6 的范围内, V-FfFH₂²⁺/V-FfFH⁺均可形成水凝胶; 当 pH 达到 7 以上时, 分子转变为两性离子整体呈中性状态, 水凝胶可逆解组装。电子显微镜研究表明, C-末端的去质子化程度决定了纳米结构从纳米纤维向单壁/多壁纳米管的逐步演变, 去质子化越完全, 纳米管内径越大。该体系在 5-氟尿嘧啶的控释实验中表现出良好的释放动力学和高细胞相容性, 为 pH 响应水凝胶的多尺度调控提供了典型范例。

4.4.2. 温度调控

温度变化会影响分子间氢键和疏水相互作用的强度, 进而改变多肽的构象以及自组装的稳定性。Jun 等人报道, 由全 D-型氨基酸组成的 d-EAK16 在 25°C 时呈现典型的 β -折叠光谱; 当温度升至 70°C 以上时, 218 nm 处的特征谷向 210 nm 展宽; 超过 80°C 时, d-EAK16 转变为典型的 α -螺旋 CD 光谱, 且未检测到无规卷曲中间态。当温度从 4°C 升至 110°C 再冷却回 4°C 时, 观察到可逆的热致构象转变, 结合 D-型肽对天然酶降解的抵抗性, 为制造检测微环境变化的分子传感器提供了新思路[42]。

4.4.3. 离子强度调控

离子在自组装过程中起到的作用, 主要是通过电荷屏蔽效应来削弱多肽分子之间的静电排斥, 同时增强疏水相互作用, 从而促进多肽分子的聚合与自组装。Roy 等人通过改变离子种类和浓度调控了 N-钙粘蛋白模拟肽(Fmoc-HAVDI)的自组装行为[43]。研究发现, 通过简单地改变生物相关阳离子的性质和浓度, 可以在同一凝胶分子上获得不同的物理和生物学性能, 为调控离子响应型水凝胶提供思路。

4.4.4. 肽浓度调控

当肽浓度达到临界聚集浓度这个阈值之后, 多肽就开始自组装, 形成比较稳定的组装体。随着浓度继续升高, 纳米纤维的数量和交联密度都会增加, 水凝胶的机械强度也会明显增强。Pang 等人设计了一种两亲性多肽, 系统研究了其浓度依赖性自组装行为[44]。研究证实, 该多肽在生理温度和 pH 条件下可自组装形成 β -折叠纳米纤维, 进而形成水凝胶。而肽浓度从 0.3 wt% 开始即可形成弹性凝胶。随着浓度继续升高, 纳米纤维网络的交联密度增加, 水凝胶的机械强度显著增强。该水凝胶还表现出剪切稀化后的自恢复特性, 证明其具有可注射性。

5. 自组装多肽水凝胶的核心性能

5.1. 流变性能

流变性能是评估水凝胶机械特性的关键指标, 主要通过存储模量和损耗模量来表征, 简单说, 存储模量反映的是弹性, 损耗模量反映的是粘性。自组装多肽水凝胶的流变性能有一个很明显的点, 就是浓度依赖性。随着多肽浓度增加, 纳米纤维的尺寸会变大, 交联密度也会提高, 水凝胶的硬度和弹性就会随之增强。Seyedkarimi 等人系统研究了 SPG-178 自组装肽浓度对水凝胶粘弹性能的影响[45]。研究结果表明, SPG-178 水凝胶的储能模量(G')与肽浓度呈正相关——肽浓度越高, 水凝胶的刚性越强。但是除

了浓度, pH 值、温度、离子强度这些环境因素对流变性能的影响也很大。Schneider 等就系统阐明了温度、离子强度和 pH 对 β -发夹结构的 MAX1 肽自组装行为及其水凝胶流变性能的调控机制[46]。发现在低离子强度条件下, 温度是增强疏水相互作用, 调控 MAX1 肽自组装速率和最终力学性能的有效手段; 提高离子强度时, 带电氨基酸之间的静电排斥被屏蔽, 分子折叠成 β -发夹构象, 随后通过疏水塌缩和氢键作用自组装形成三维水凝胶网络, 并且凝胶化速率与离子强度正相关, 水凝胶的储能模量随盐浓度增加而增强; 而在 pH 7.4 时, MAX1 肽中赖氨酸残基带正电荷, 分子间静电排斥使肽呈无规卷曲状态, 当 pH 升高至赖氨酸 pK_a 以上时, 电荷被中和, 分子发生折叠并自组装形成富含 β -折叠的水凝胶网络。这些结果揭示, 温度、离子强度和 pH 分别通过调控疏水相互作用、静电屏蔽效应和电荷中和作用, 成为 β -发夹肽水凝胶性能精准调控的关键参数。

5.2. 生物相容性

生物相容性是自组装多肽水凝胶能否在生物医学领域应用的前提, 主要包括细胞相容性和体内生物相容性两个方面。多肽本身就是天然生物分子, 降解产物是氨基酸, 所以多肽水凝胶的生物相容性很好。Xin 等人系统研究了超分子自组装肽水凝胶支架电荷对 HepG2 细胞活性的影响, 发现负电荷水凝胶(如 E(FKFE)₂)可有效促进肝细胞增殖和球体形成[47]。Taief 等报道的六聚肽水凝胶就具有良好的细胞相容性, 由于肽序中含有 RGD 细胞粘附基序, 能够通过整合素识别促进成纤维细胞的附着和铺展, 细胞在凝胶表面培养后表现出良好的活性和形态[36]。

5.3. 刺激响应性

自组装多肽水凝胶是靠非共价相互作用形成的, 所以对外界环境刺激比较敏感, 响应性很灵敏。根据响应类型的不同, 可以分为 pH 响应、温度响应、酶响应、离子响应等几类。Ye 等人设计合成了具有优异 pH 响应性的多肽序列 IEIHK(IEK) [48]。在生理条件下, 该多肽通过疏水和静电相互作用自组装形成稳定水凝胶, 可有效包封阿霉素(DOX)。当注射到酸性肿瘤微环境后, 赖氨酸质子化程度升高、谷氨酸负电荷减少, 导致静电排斥增强、水凝胶解离, 从而实现药物的靶向释放。Liu 等人系统综述了基质金属蛋白酶(MMPs)触发的自组装肽在生物医学领域的应用[49]。MMPs 在多种疾病和病理状态下表达水平发生改变, 通过引入酶切位点识别序列, 可触发多肽自组装或水凝胶降解, 实现药物的靶向递送和可控释放, 在癌症、炎症、伤口愈合、心肌梗死及中枢神经系统疾病治疗中展现出广阔前景。Ravoo 团队开发了三组分超分子水凝胶, 将光响应肽 AAP-FGDS 与琼脂糖网络及镧系掺杂上转换纳米颗粒(UCNP)相结合[50]。UCNP 可将近红外光(980 nm)转换为高能紫外光, 实现 AAP 基团的光异构化, 在不使用有害紫外光的情况下可逆调控水凝胶网络结构和力学性能, 使其在深部组织药物递送和软组织工程中具有应用潜力。Feng 等人则将自组装肽 RADA16 与抗菌肽偶联, 并引入聚 N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)热响应水凝胶中, 构建了多功能复合水凝胶 PNI/RA-Amps[51]。该体系相变温度约为 32°C, 具有约 23 秒的快速可逆溶胶-凝胶-溶胶转变特性, 使其能够良好贴合不规则创面并避免溶胶扩散。大鼠全层皮肤缺损实验证实, 该水凝胶通过促进上皮化、新生血管生成和胶原纤维形成, 显著加速伤口愈合。

5.4. 自愈性与可注射性

自组装多肽水凝胶的物理交联网络具有动态可逆性, 在受到剪切力破坏后, 可通过非共价相互作用重新形成交联网络, 表现出自愈能力。Yan 的研究系统阐明了这类物理水凝胶在流动过程中的行为: 在足够剪切应力下, 凝胶网络断裂形成大尺寸的凝胶域, 材料呈现低粘度流体状态; 一旦撤去应力, 这些凝胶域迅速重新渗透并立即恢复为固体凝胶[52]。同时, 在高剪切速率下, 物理交联网络可发生可逆破坏,

粘度下降,具备良好的可注射性,剪切力撤除后网络迅速恢复并实现原位凝胶化。Santillán 等人开发的环肽基水凝胶具有优异的可注射性、弹性和自愈合性能,负载万古霉素后能有效抑制 MRSA [53]。自愈性与可注射性使水凝胶能够适应临床微创治疗需求,减少手术创伤,提高治疗效果。

6. 自组装多肽水凝胶的生物医学应用

6.1. 抗癌治疗

传统抗癌药物比如阿霉素、紫杉醇这些,通常存在溶解度低、生物利用度差、毒副作用强等问题。自组装多肽水凝胶作为药物载体,可以比较好地解决这些难题,实现靶向给药和缓释给药,从而提高治疗效果[54]。

pH 敏感水凝胶是抗癌治疗中最常用的一类载体,主要是利用肿瘤微环境偏酸性的特点,让药物在肿瘤部位精准释放。研究者使用 pH 响应的离子互补八肽 FOE 开发了一种用于抗肿瘤药物阿霉素(DOX)的新型可注射给药平台[55]。该肽在中性条件下可自组装形成稳定水凝胶,而在肿瘤微环境(pH 5.8)条件下发生解组装,其微观形貌从纳米纤维转变为纳米球,这一转变显著增强了肿瘤细胞对 DOX 的摄取。通过局部注射,FOE 水凝胶可作为智能药物储库,实现药物的持续释放并提高抗肿瘤疗效。

酶敏感水凝胶则是利用肿瘤部位过度表达的酶来触发药物释放,特异性更强。Hua 等人将 MMP-2 特异性底物片段 PVGLIG 整合到具有自组装特性的六肽中,成功构建了酶响应的超分子药物递送系统 SAMTA7 [56]。该体系可将紫杉醇包裹于自组装形成的疏水空腔中,显著延长药物在血液中的滞留时间。在 MMP-2 高表达的肿瘤微环境中,PVGLIG 片段被特异性切割,触发超分子解组装,实现紫杉醇的靶向释放。体外实验表明,该体系对 MMP-2 高表达的 HT1080 细胞具有显著的选择性抑制作用,而对 MMP-2 不表达的 HEP2 细胞作用较弱。

此外,自组装多肽水凝胶还可以通过激活免疫系统来实现抗肿瘤治疗。Leyva-Aranda 等人系统研究了多结构域肽(MDP)水凝胶作为人 T 细胞 3D 培养支架的可行性[57]。研究发现,非阳离子 MDP(O5 和 D2)中 T 细胞存活率高,而阴离子 MDP(D2)更能维持 T 细胞的抗原特异性和肿瘤反应性。当在 D2 水凝胶中共负载抗 CD3、抗 CD28、IL2、IL7 和 IL15 时,成功观察到 T 细胞增殖,表现为 CD27 和 CD107a 的上调。该研究首次证明,自组装肽水凝胶可作为 T 细胞体外激活、扩增和维持抗原特异性的可行平台,为基于 T 细胞的免疫治疗提供了新工具。

6.2. 药物载体

组装多肽水凝胶的三维网络结构赋予了它良好的药物负载能力,可以负载小分子药物、蛋白质、核酸等多种生物活性分子。而且,通过调节水凝胶的结构和性能,还能实现药物的可控释放[58]。在小分子药物递送方面,这类水凝胶能有效提高药物的溶解度,延长药效作用时间。Pogostin 等人通过在多肽纳米纤维上引入硼酸酯动态共价键,与含有硼酸的药物形成可逆结合,显著延长了药物释放时间[9]。在蛋白质和多肽药物递送方面,自组装多肽水凝胶可以保护药物,避免被蛋白酶降解或被免疫系统清除,从而提高药物的生物利用度。Divanach 等人报道了 Fmoc-FF 二肽水凝胶作为抗癌肽药物硼替佐米(Bortezomib)的递送载体,通过氢键和 π - π 堆积相互作用与药物分子形成稳定的复合物,实现了药物的有效包封和可控释放,显著提高了药物的生物利用度[59]。在基因递送方面,自组装多肽水凝胶可以作为基因载体,提高基因的转染效率和稳定性。Eweje 等人将弹性蛋白样多肽与阳离子内体逃逸肽融合,自组装形成 pH 响应型胶束纳米颗粒,成功实现了 mRNA、DNA、蛋白质形式的 Cre 重组酶和 CRISPR 基因编辑器以及 siRNA 在多种细胞系和原代细胞中的高效递送[60]。

6.3. 抗菌与伤口愈合

伤口愈合过程中, 最大的挑战之一就是微生物入侵引起的感染, 尤其是烧伤和慢性伤口, 感染后往往愈合缓慢, 甚至会让病情加重。自组装多肽水凝胶在这方面很有优势, 它可以利用抗菌肽的阳离子特性、自身的组装结构, 或者通过携带抗菌药物, 来有效杀灭细菌、防止感染, 同时还能促进伤口愈合[61]。像那些富含赖氨酸和精氨酸的阳离子自组装多肽, 表面带有很多正电荷, 对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有不错的抗菌效果。它们的主要作用机制是跟细菌的细胞膜结合, 破坏膜的电位和通透性, 最后导致细菌死亡[37]。Devi 等人设计了银和铜纳米颗粒负载的自组装伪肽硫脲杂化有机-无机凝胶[62]。其交联网络有助于金属纳米颗粒在细菌感染部位的可控和持续释放, 且对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌表现出优异的抗菌性能, 4 小时内细菌活力降低达 95%, 对哺乳动物细胞无毒, 且涂覆的棉织物具有超疏水特性, 可防止细菌粘附。抗菌肽还能帮助纳米颗粒精准靶向细菌, 杀菌效果更好, 同时也有促进伤口愈合的作用。

另外, 自组装多肽水凝胶还可以通过模拟细胞外基质, 给伤口愈合提供一个合适的微环境, 帮助细胞迁移和增殖。Xie 等人报道了一种基因工程多肽水凝胶(ABC/PEM), 具有按需供氧和模拟 ECM-细胞相互作用的功能。在糖尿病伤口模型中, ABC/PEM 水凝胶第 21 天愈合率达 98.83% [63] [64]

6.4. 组织工程

组织工程的核心, 就是构建有生物活性的支架材料, 为细胞的生长、增殖和分化提供支撑, 最终实现受损组织的修复与再生。自组装多肽水凝胶的结构跟细胞外基质很像, 而且生物相容性、生物降解性和可设计性都不错, 是比较理想的组织工程支架材料[65] [66]。在软骨组织工程方面, 通过整合软骨特异性生物活性表位, 自组装多肽水凝胶可为软骨细胞提供合适微环境[67]; 在神经组织工程方面, 自组装多肽水凝胶通过仿生 ECM 结构和神经活性表位促进轴突延伸[65]; 在心肌组织工程方面, Ross 等人开发的多功能肽水凝胶系统在临床相关动物模型中验证了其心脏修复能力[68]。

7. 结论与展望

总的来说, 自组装多肽水凝胶凭借良好的生物相容性、灵活的结构可设计性以及与细胞外基质高度相似的仿生三维网络结构, 在生物医学领域展现出巨大的应用潜力。这类材料能够模拟天然组织微环境, 支持细胞生长与功能调控, 同时具备可注射性、刺激响应性等独特优势, 为药物递送、组织修复、再生医学等方向提供了理想平台。虽然, 仍面临机械强度不足、体内稳定性难以精准控制、规模化制备工艺不成熟以及临床转化进程滞后等挑战, 但随着分子设计策略的不断优化、制备工艺的持续改进以及多功能集成理念的深入发展, 这些问题正在被逐步攻克。研究者们正通过引入多重交联机制、设计功能化多肽序列、建立标准化制备流程等方式, 推动肽水凝胶材料性能的全面提升。通过化学、材料学、生物学与临床医学等多学科的交叉融合, 自组装多肽水凝胶有望在精准医疗、个性化组织工程、靶向药物递送等前沿领域取得重要突破。可以预见, 这类材料将从基础研究走向实际应用, 为人类健康提供更加安全、高效的治疗方案。

基金项目

本研究由河南工业大学横向科研项目(项目编号: 51001089 和 51100363)资助。

参考文献

- [1] Whitesides, G.M. and Grzybowski, B. (2002) Self-Assembly at All Scales. *Science*, **295**, 2418-2421.

- <https://doi.org/10.1126/science.1070821>
- [2] Guo, W., Ma, Y., Hu, L., Feng, Y., Liu, Y., Yi, X., *et al.* (2022) Modification Strategies for Ionic Complementary Self-Assembling Peptides: Taking RADA16-I as an Example. *Polymers*, **14**, Article 5221. <https://doi.org/10.3390/polym14235221>
- [3] Song, Q., Cheng, Z., Kariuki, M., Hall, S.C.L., Hill, S.K., Rho, J.Y., *et al.* (2021) Molecular Self-Assembly and Supramolecular Chemistry of Cyclic Peptides. *Chemical Reviews*, **121**, 13936-13995. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01291>
- [4] Adak, A., Das, G., Barman, S., Mohapatra, S., Bhunia, D., Jana, B., *et al.* (2017) Biodegradable Neuro-Compatible Peptide Hydrogel Promotes Neurite Outgrowth, Shows Significant Neuroprotection, and Delivers Anti-Alzheimer Drug. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 5067-5076. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b12114>
- [5] Zhang, Z., Gao, J., Yuan, L., Duan, B., Yang, H., Ma, L., *et al.* (2025) Self-Assembling Peptide Hydrogels: Design, Mechanisms, Characterization, and Biomedical Applications. *Soft Matter*, **21**, 4771-4791. <https://doi.org/10.1039/d5sm00396b>
- [6] Fu, K., Wu, H. and Su, Z. (2021) Self-Assembling Peptide-Based Hydrogels: Fabrication, Properties, and Applications. *Biotechnology Advances*, **49**, Article ID: 107752. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107752>
- [7] Khine, Y.Y., Nguyen, H., Afolabi, F. and Lin, C. (2024) Fast-Relaxing Hydrogels with Reversibly Tunable Mechanics for Dynamic Cancer Cell Culture. *Biomaterials Advances*, **159**, Article ID: 213829. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213829>
- [8] Frayssinet, A., Petta, D., Illoul, C., Haye, B., Markitantova, A., Eglin, D., *et al.* (2020) Extracellular Matrix-Mimetic Composite Hydrogels of Cross-Linked Hyaluronan and Fibrillar Collagen with Tunable Properties and Ultrastructure. *Carbohydrate Polymers*, **236**, Article ID: 116042. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116042>
- [9] Pogostin, B.H., Wu, S.X., Swierczynski, M.J., Pennington, C., Li, S., Vohidova, D., *et al.* (2025) Nanofibrous Supramolecular Peptide Hydrogels for Controlled Release of Small-Molecule Drugs and Biologics. *Nature Nanotechnology*, **20**, 1502-1513. <https://doi.org/10.1038/s41565-025-01981-6>
- [10] Dong, Y., A, S., Rodrigues, M., Li, X., Kwon, S.H., Kosaric, N., *et al.* (2017) Injectable and Tunable Gelatin Hydrogels Enhance Stem Cell Retention and Improve Cutaneous Wound Healing. *Advanced Functional Materials*, **27**, Article ID: 1606619. <https://doi.org/10.1002/adfm.201606619>
- [11] Wei, D., Dong, H., Huang, W., Xie, W., Chen, S., Zhang, G., *et al.* (2026) Microcrystalline-Infused Peptide Hydrogel Enables Sustained Tacrolimus Delivery to Prolong Survival and Prevent Rejection in Kidney Transplantation. *Advanced Materials*, **38**, e72590. <https://doi.org/10.1002/adma.72590>
- [12] Najafi, H., Jafari, M., Farahavar, G., Abolmaali, S.S., Azarpira, N., Borandeh, S., *et al.* (2021) Recent Advances in Design and Applications of Biomimetic Self-Assembled Peptide Hydrogels for Hard Tissue Regeneration. *Bio-Design and Manufacturing*, **4**, 735-756. <https://doi.org/10.1007/s42242-021-00149-0>
- [13] Zhang, J., Zou, J. and Ren, J. (2025) Recent Advances in Glycopeptide Hydrogels: Design, Biological Functions, and Biomedical Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **13**, Article 1577192. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1577192>
- [14] Wang, X., Meng, R., Zhang, H. and Li, W. (2025) Colloidal Supramolecular Cross-Linkers: A Versatile Platform for Physical Condensation of Oligopeptide Segments into All-Underwater Adhesives. *Nano Letters*, **25**, 10528-10535. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5c02173>
- [15] Karavasili, C. and Fatouros, D.G. (2021) Self-assembling Peptides as Vectors for Local Drug Delivery and Tissue Engineering Applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **174**, 387-405. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.04.024>
- [16] Wang, R., Wang, Z., Guo, Y., Li, H. and Chen, Z. (2019) Design of a RADA16-Based Self-Assembling Peptide Nanofiber Scaffold for Biomedical Applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, **30**, 713-736. <https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1605868>
- [17] Yang, Z., Wang, Y. and Zhu, H. (2025) Emerging Self-Assembled Peptide Hydrogels for Enhanced Wound Healing. *Nanomedicine*, **20**, 2217-2236. <https://doi.org/10.1080/17435889.2025.2544535>
- [18] Yu, D., Han, N., Son, H., Kim, S.J. and Kweon, S. (2026) Functional Peptide-Based Biomaterials for Pharmaceutical Application: Sequences, Mechanisms, and Optimization Strategies. *Journal of Functional Biomaterials*, **17**, Article 37. <https://doi.org/10.3390/jfb17010037>
- [19] Dong, S., Han, Y., Wang, Y., Ding, Q., Ding, C., Chen, S., *et al.* (2025) Multifunctional Hydrogel Scaffolds Loaded with Peptides in Promoting Wound Healing: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules*, **330**, Article ID: 148128. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.148128>
- [20] Luo, Y., Liu, X., Dong, Z. and Song, Y. (2025) Molecular-Level Design Principles and Strategies of Peptide Self-Assembly Nanomaterials: From Sequence Engineering to Functional Applications. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 15277-15312. <https://doi.org/10.2147/ijn.s569237>

- [21] Zhou, P., Xing, R., Li, Q., Li, J., Yuan, C. and Yan, X. (2023) Steering Phase-Separated Droplets to Control Fibrillar Network Evolution of Supramolecular Peptide Hydrogels. *Matter*, **6**, 1945-1963. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2023.03.029>
- [22] Scott, D.A., Wasmuth, A., Abelardo, E., Hudson, K.L., Thomson, A.R., Birchall, M.A., *et al.* (2024) Modular Tunable α -Helical Peptide Hydrogels for Neuronal Cells. *Advanced Functional Materials*, **35**, Article ID: 2410333. <https://doi.org/10.1002/adfm.202410333>
- [23] Zhang, S. (2017) Discovery and Design of Self-Assembling Peptides. *Interface Focus*, **7**, Article ID: 20170028. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2017.0028>
- [24] Dong, H., Wang, M., Fan, S., Wu, C., Zhang, C., Wu, X., *et al.* (2022) Redox-Regulated Conformational Change of Disulfide-Rich Assembling Peptides. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202212829. <https://doi.org/10.1002/anie.202212829>
- [25] Sirma Tarım, B., Tamburacı, S., Uysal, B. and Top, A. (2025) Integration of Leu-Asp-Val Cell Attachment Motif into Self-Assembling Peptide Sequences for Nanofibrillar Hydrogel Formation in Wound Healing. *ACS Applied Nano Materials*, **8**, 5302-5314. <https://doi.org/10.1021/acsanm.4c06408>
- [26] Silva, D., Natalello, A., Sani, B., Vasita, R., Saracino, G., Zuckermann, R.N., *et al.* (2013) Synthesis and Characterization of Designed Bmhp1-Derived Self-Assembling Peptides for Tissue Engineering Applications. *Nanoscale*, **5**, 704-718. <https://doi.org/10.1039/c2nr32656f>
- [27] Siddiqui, Z., Sarkar, B., Kim, K.K., Kumar, A., Paul, R., Mahajan, A., *et al.* (2021) Self-Assembling Peptide Hydrogels Facilitate Vascularization in Two-Component Scaffolds. *Chemical Engineering Journal*, **422**, Article ID: 130145. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.130145>
- [28] Das, A., Vaghela, D., Gupta, S., Bhatia, D. and Biswas, A. (2025) Self-Assembly of Short Peptides and DNA-Based Materials in Precision Biomedical Applications. *Supramolecular Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.supmat.2025.100123>
- [29] Li, C., Zhou, X., Shao, Y., Chen, P., Xing, Y., Yang, Z., *et al.* (2017) A Supramolecular Hydrogel with Identical Cross-Linking Point Density but Distinctive Rheological Properties. *Materials Chemistry Frontiers*, **1**, 654-659. <https://doi.org/10.1039/c6qm00176a>
- [30] Zhai, Z., Xu, K., Mei, L., Wu, C., Liu, J., Liu, Z., *et al.* (2019) Co-Assembled Supramolecular Hydrogels of Cell Adhesive Peptide and Alginate for Rapid Hemostasis and Efficacious Wound Healing. *Soft Matter*, **15**, 8603-8610. <https://doi.org/10.1039/c9sm01296f>
- [31] Xu, Y., Yang, X., Thomas, A.K., Patsis, P.A., Kurth, T., Kräter, M., *et al.* (2018) Noncovalently Assembled Electroconductive Hydrogel. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 14418-14425. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01029>
- [32] An, L., Wang, S., Liao, B., Liu, J., Jin, X., Cai, Y., *et al.* (2025) Living Organisms Growth and Release Immobilized in an Assembled Dipeptide Hydrogel. *Journal of Colloid and Interface Science*, **686**, 462-470. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2025.01.217>
- [33] Zhang, F., Zhang, H.J., Wang, S.F., Gao, M.Y., Du, K.Y., Chen, X.Y., *et al.* (2025) A Dynamically Phase-Adaptive Regulating Hydrogel Promotes Ultrafast Anti-Fibrotic Wound Healing. *Nature Communications*, **16**, Article ID: 3738. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58987-w>
- [34] Cao, F., Ma, G., Mei, L., Zhu, G., Song, M., Qin, Q., *et al.* (2021) Development of Disulfide Bond Crosslinked Antimicrobial Peptide Hydrogel. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **626**, Article ID: 127026. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127026>
- [35] López-Santiago, R.F., Delgado, J. and Castillo, R. (2024) Competition among Physical, Chemical, and Hybrid Gelation Mechanisms in Biopolymers. *Soft Matter*, **20**, 2518-2531. <https://doi.org/10.1039/d3sm01682j>
- [36] Taief, K.A., Nemeč, S., Middleton, I.A., Kilian, K.A. and Thordarson, P. (2025) Scrambled RGD Hexameric Peptide Hydrogel Supports Efficient Self-Assembly and Cell Activity. *Chemistry—A European Journal*, **31**, e202404410. <https://doi.org/10.1002/chem.202404410>
- [37] Kocgozlu, L., Mutschler, A., Tallet, L., Calligaro, C., Knopf-Marques, H., Lebaudy, E., *et al.* (2024) Cationic Homopolypeptides: A Versatile Tool to Design Multifunctional Antimicrobial Nanocoatings. *Materials Today Bio*, **28**, Article ID: 101168. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101168>
- [38] Agrawal, A., Euliano, E.M., Pogostin, B.H., Yu, M.H., Swain, J.W.R., Hartgerink, J.D., *et al.* (2024) Probing the Effects of Chirality on Self-Assembling Peptides: Hydrogel Formation, Degradation, Antigen Release, and Adjuvancy. *Cellular and Molecular Bioengineering*, **17**, 441-451. <https://doi.org/10.1007/s12195-024-00806-1>
- [39] Ibrahim, M.I.A., Bodiguel, J., Pickaert, G., Stefan, L., Matsuo, K. and Averlant-Petit, M. (2025) Supramolecular Hydrogels Derived from 2 : 1-[α / α]-Pseudopeptides: Design, Structural Analysis and Self-Assembly in Solution, Solid, and Gel States. *Journal of Materials Chemistry B*, **13**, 7437-7448. <https://doi.org/10.1039/d4tb02288b>
- [40] Gentile, L., Frohm, B., Malmendal, A., Åkerfeldt, K.S., Olsson, U. and Linse, S. (2025) Charge Regulation in Peptide

- Self-Assembly and Hydrogelation. *Journal of Colloid and Interface Science*, **700**, Article ID: 138615. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2025.138615>
- [41] Blanco-Gómez, A., Barravecchia, L., Scarel, E., De Zorzi, R., Colomina-Alfaro, L., Bandiera, A., *et al.* (2026) Dual Ph-Responsive Pseudopeptide: Hydrogelation and Self-Assembly into Single- and Multi-Walled Nanotubes. *Nanoscale*, **18**, 3365-3376. <https://doi.org/10.1039/d5nr04076k>
- [42] Luo, Z., Zhao, X. and Zhang, S. (2008) Structural Dynamic of a Self-Assembling Peptide D-EAK16 Made of Only D-Amino Acids. *PLOS ONE*, **3**, e2364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002364>
- [43] Mohanty, S. and Roy, S. (2025) Fabricating N-Cadherin Mimetic Peptide-Based Diverse Self-Assembled Hydrogels in the Presence of Biologically Relevant Cations. *Biomacromolecules*, **26**, 2238-2255. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.4c01579>
- [44] Pang, Y., Zhang, W., Zhao, Y., Hao, H., Wang, H. and Liang, J. (2024) A Self-Assembling Peptide Nanofiber Hydrogel for Biomaterials with Rapid Stimulation Response to Naturally Positively Charged Group Substances. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **684**, Article ID: 133118. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.133118>
- [45] Seyedkarimi, M., Mirzadeh, H., Mohammadi, A. and Bagheri-Khoulenjani, S. (2020) Mechanical Characteristics of SPG-178 Hydrogels: Optimizing Viscoelastic Properties through Microrheology and Response Surface Methodology. *Iranian Biomedical Journal*, **24**, 110-118. <https://doi.org/10.29252/ibj.24.2.110>
- [46] Larsen, T.H., Branco, M.C., Rajagopal, K., Schneider, J.P. and Furst, E.M. (2009) Sequence-Dependent Gelation Kinetics of B-Hairpin Peptide Hydrogels. *Macromolecules*, **42**, 8443-8450. <https://doi.org/10.1021/ma901423n>
- [47] Xin, Y., Ligorio, C., O'Brien, M., Collins, R., Dong, S., Miller, A.F., *et al.* (2024) Effect of Supramolecular Peptide Hydrogel Scaffold Charge on HepG2 Viability and Spheroid Formation. *Journal of Materials Chemistry B*, **12**, 12553-12566. <https://doi.org/10.1039/d4tb01701c>
- [48] Ye, G., Luo, S., Zafar, H., Ge, H., Liu, B., Wang, N., *et al.* (2024) pH-Sensitive Supramolecular Self-Assembled Peptide Hydrogel for the Treatment of Esophageal Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1453422. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1453422>
- [49] Liu, Z., Yu, C., Li, Z., Wang, X., Shang, D. and Dong, W. (2025) Matrix Metalloproteinase-Triggered Self-Assembling Peptides for Biomedical Applications. *Journal of Materials Chemistry B*, **13**, 8298-8334. <https://doi.org/10.1039/d5tb00625b>
- [50] Rosenbusch, I., Mählmann, D. and Ravoo, B.J. (2025) Near-Infrared Responsive Three-Component Supramolecular Hydrogels of Peptide, Agarose and Upconversion Nanoparticles. *Faraday Discussions*, **260**, 377-388. <https://doi.org/10.1039/d4fd00203b>
- [51] Feng, T., Wu, H., Ma, W., Wang, Z., Wang, C., Wang, Y., *et al.* (2022) An Injectable Thermosensitive Hydrogel with a Self-Assembled Peptide Coupled with an Antimicrobial Peptide for Enhanced Wound Healing. *Journal of Materials Chemistry B*, **10**, 6143-6157. <https://doi.org/10.1039/d2tb00644h>
- [52] Yan, C., Mackay, M.E., Czymmek, K., Nagarkar, R.P., Schneider, J.P. and Pochan, D.J. (2012) Injectable Solid Peptide Hydrogel as a Cell Carrier: Effects of Shear Flow on Hydrogels and Cell Payload. *Langmuir*, **28**, 6076-6087. <https://doi.org/10.1021/la2041746>
- [53] Santillán, F., Shamiya, Y., Chakraborty, A., Zahid, A.A., Veliz, L., Laguné-Labarthe, F., *et al.* (2026) Cyclic Peptide-Based Shear-Thinning and Self-Healing Hydrogels as Injectable Nanotherapeutics. *Biomaterials Science*, **14**, 1411-1417. <https://doi.org/10.1039/d5bm01544h>
- [54] Aleem, A.R., Ali, W., Pan, H., Xia, C., Liu, C., Yan, Z., *et al.* (2025) Multifunctional Peptide- and Natural Polymer-Based Smart Biomaterials: Synthetic Approaches and Cancer Treatment Applications. *Coordination Chemistry Reviews*, **544**, Article ID: 216980. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2025.216980>
- [55] Li, J., Wang, Z., Han, H., Xu, Z., Li, S., Zhu, Y., *et al.* (2022) Short and Simple Peptide-Based pH-Sensitive Hydrogel for Antitumor Drug Delivery. *Chinese Chemical Letters*, **33**, 1936-1940. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.10.058>
- [56] Gong, M., Hua, D., Kong, W., Zheng, X., Zhou, Z., Yu, B., *et al.* (2014) Potent Tumor Targeting Drug Release System Comprising MMP-2 Specific Peptide Fragment with Self-Assembling Characteristics. *Drug Design, Development and Therapy*, **8**, 1839-1849. <https://doi.org/10.2147/dddt.s67305>
- [57] Leyva-Aranda, V., Singh, S., Telesforo, M.J., Young, S., Yee, C. and Hartgerink, J.D. (2024) Nanofibrous Multidomain Peptide Hydrogels Provide T Cells a 3D, Cytocompatible Environment for Cell Expansion and Antigen-Specific Killing. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **10**, 1448-1460. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01617>
- [58] Heremans, J., Ballet, S. and Martin, C. (2025) The Versatility of Peptide Hydrogels: From Self-Assembly to Drug Delivery Applications. *Journal of Peptide Science*, **31**, e3662. <https://doi.org/10.1002/psc.3662>
- [59] Divanach, P., Noti, A., Vouvopoulos, P., Athanasiou, T., Kountourakis, N., Harmandaris, V., *et al.* (2025) FmocFF Peptide Hydrogel Is a Promising Matrix for Encapsulation and Controlled Release of the Anticancer Peptide Drug

- Bortezomib. *Biomolecules*, **15**, Article 839. <https://doi.org/10.3390/biom15060839>
- [60] Eweje, F., Ibrahim, V., Shajii, A., Walsh, M.L., Ahmad, K., Alrefai, A., *et al.* (2025) Self-Assembling Protein Nanoparticles for Cytosolic Delivery of Nucleic Acids and Proteins. *Nature Biotechnology*. <https://doi.org/10.1038/s41587-025-02664-2>
- [61] Wei, X., Wang, Z., Yue, L., Xu, F. and Zhang, H. (2025) Advances in Research of Polypeptide Nanozyme Hydrogels in Promoting Wound Healing: A Review. *Materials & Design*, **260**, Article ID: 115171. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2025.115171>
- [62] Devi, R., Singh, G., Singh, A., Singh, J., Kaur, N. and Singh, N. (2024) Silver and Copper Nanoparticle-Loaded Self-Assembled Pseudo-Peptide Thiourea-Based Organic–inorganic Hybrid Gel with Antibacterial and Superhydrophobic Properties for Antifouling Surfaces. *ACS Applied Bio Materials*, **7**, 4162-4174. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00476>
- [63] Xie, X., Gao, C., Tan, L., Chen, L., Fan, J., Xiong, W., *et al.* (2025) Gene-Engineered Polypeptide Hydrogels with On-Demand Oxygenation and ECM-Cell Interaction Mimicry for Diabetic Wound Healing. *Biomaterials*, **316**, Article ID: 122984. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122984>
- [64] Laigle, C., Buffier, M., Clémens, E., Sankar, S. and Rousselle, P. (2026) Self-Assembled Peptide RADA16 Hydrogel Supports Wound Epithelialization by a Laminin-332-Dependent Binding Mechanism. *Acta Biomaterialia*, **209**, 194-210. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.09.055>
- [65] Li, W., Li, L., Hu, J., Zhou, D. and Su, H. (2025) Design and Applications of Supramolecular Peptide Hydrogel as Artificial Extracellular Matrix. *Biomacromolecules*, **25**, 6967-6986. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.4c00971>
- [66] Ma, T., Yu, Y., Gao, Y., Jiang, S., Ge, W., Zeng, Y., *et al.* (2025) Smart Self-Assembled Peptide-Based Hydrogels: Mechanism, Design and Biomedical Applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **253**, Article ID: 114704. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114704>
- [67] Su, X., Yang, B., Chen, L., Liu, Q., Liu, A., Tan, M., *et al.* (2026) Peptide-Based Co-Assembling Materials: Bridging Fundamental Science and Versatile Applications. *Progress in Materials Science*, **156**, Article ID: 101562. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2025.101562>
- [68] Ross, A., Guo, X., Salazar, G.A.M., Schejtman, S.D.G., El-Hage, J., Comtois-Bona, M., *et al.* (2024) Multipurpose On-the-Spot Peptide-Based Hydrogels for Skin, Cornea, and Heart Repair. *Advanced Functional Materials*, **34**, Article ID: 2402564. <https://doi.org/10.1002/adfm.202402564>