

多肽水凝胶的可设计性、刺激响应性与生物医学应用研究

徐凯利, 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8日; 录用日期: 2026年4月1日; 发布日期: 2026年4月13日

摘要

多肽水凝胶是多肽分子间通过共价与非共价作用自组装而形成的具有三维网络结构的凝胶材料, 其三维多孔网络结构可有效模拟细胞外基质, 为细胞黏附、增殖与生长提供理想的仿生微环境。除了具有高含水量、低毒性、生物相容性与生物可降解性外, 多肽水凝胶还具有高度可设计性, 许多多肽水凝胶还具有pH、温度、酶、金属离子、氧化还原等多重刺激响应能力, 因此多肽水凝胶在药物递送、抗菌材料、组织工程与细胞培养、智能传感、神经再生等方面有巨大的应用潜力。本文综述了多肽水凝胶的可设计性、刺激响应性及其在生物医学中的主要应用, 分析了其实际应用中的关键挑战, 并展望了多功能水凝胶的未来发展方向, 希望能为多功能智能生物医用材料的设计与开发提供参考。

关键词

多肽水凝胶, 可设计性, 刺激响应性, 生物医学材料

Studies on the Designability, Stimulus Responsiveness and Biomedical Applications of Peptide Hydrogels

Kaili Xu, Dongxin Zhao*

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

Received: March 8, 2026; accepted: April 1, 2026; published: April 13, 2026

Abstract

Peptide hydrogels are gel materials with a three-dimensional network structure, self-assembled by

*通讯作者。

文章引用: 徐凯利, 赵东欣. 多肽水凝胶的可设计性、刺激响应性与生物医学应用研究[J]. 材料科学, 2026, 16(4): 100-109. DOI: 10.12677/ms.2026.164077

peptide molecules through covalent and non-covalent interactions. Their three-dimensional porous network can effectively mimic the extracellular matrix, providing an ideal biomimetic micro-environment for cell adhesion, proliferation and growth. In addition to high water content, low toxicity, biocompatibility and biodegradability, peptide hydrogels exhibit high designability. Moreover, many peptide hydrogels possess multiple stimulus-responsive properties toward pH, temperature, enzymes, metal ions, redox and other stimuli. Therefore, peptide hydrogels show great application potential in drug delivery, antibacterial materials, tissue engineering and cell culture, intelligent sensing, nerve regeneration and other fields. This paper reviews the designability, stimulus responsiveness and main biomedical applications of peptide hydrogels, analyzes the key challenges in practical applications of peptide hydrogels, and looks forward to the future development direction of multifunctional hydrogels, hoping to provide a reference for the design and development of multifunctional intelligent biomedical materials.

Keywords

Peptide Hydrogel, Designability, Stimulus Responsiveness, Biomedical Materials

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

多肽水凝胶是天然高分子水凝胶的一种, 它是由天然氨基酸之间通过脱水缩合形成多肽链, 再通过多肽链间共价与非共价相互作用进行有序自组装, 最终形成具有多孔结构的三维网络[1]。形成过程见图1。这种三维网络能够高效捕获并稳定结合大量水分子, 使多肽水凝胶具备高含水量、高柔韧性、类固体力学特征, 类似细胞外基质的物理性质, 为细胞黏附、增殖与分化提供了理想的仿生微环境[2]。

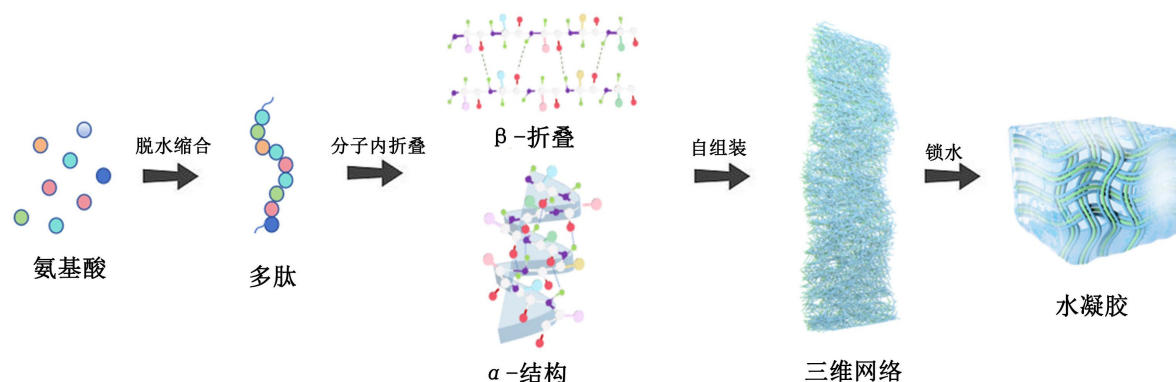


Figure 1. Formation process of polypeptide hydrogel

图1. 多肽水凝胶形成过程

同时, 多肽水凝胶的理化性质、组装行为与宏观功能高度依赖于氨基酸的种类、序列、手性及侧链结构[3]。通过合理设计氨基酸组成、调控亲疏水残基比例、引入功能性基团, 可精准调控凝胶的凝胶化能力、力学强度、降解速率与微观结构, 使其具备可设计、可调控、可功能化的突出优势。此外, 部分多肽分子可对外界环境刺激产生灵敏响应, 在 pH、温度、酶、金属离子等条件变化下实现可逆的溶胶-凝

胶转变, 进一步赋予其智能响应与可控释放的独特功能。

凭借低毒性、优异生物相容性、可生物降解以及结构灵活可调等特点, 多肽水凝胶在生物医学领域展现出巨大的应用潜力, 尤其在药物递送、组织工程支架、抗菌创面修复、肿瘤微环境响应治疗以及三维细胞培养等方面受到广泛关注, 已成为当前生物材料领域极具发展前景的研究方向[4]。基于其独特的结构优势与功能特性, 本文将重点阐述多肽水凝胶的可设计性、刺激响应性, 并系统梳理其在生物医学中的应用及研究进展。

2. 多肽水凝胶的可设计性

2.1. 序列可设计性

多肽链是由天然氨基酸经脱水缩合形成的, 最常用且最基础的天然氨基酸有 20 种, 每个氨基酸都有其独特的侧链结构, 赋予了氨基酸不同的极性、电荷、官能团和空间位阻。因此不同的氨基酸在多肽链中具有不同且不可替代的功能。我们可根据实际应用需求, 选择适宜的氨基酸对多肽序列进行理性设计, 从而制备出满足不同应用场景的功能性多肽水凝胶。带电荷氨基酸(如谷氨酸、天冬氨酸等)能够借助静电相互作用调节组装行为, 并赋予凝胶 pH 响应及抗菌等功能, 亲水性氨基酸(如丝氨酸、苏氨酸等)可改善多肽水溶性与生物相容性, 芳香性氨基酸(如苯丙氨酸、色氨酸等)可以提供 π - π 堆积作用增强肽链相互作用力, 使得凝胶网络更加稳定[5]。例如, 杨玉敏课题组制备了一种含 π - π 堆积的多肽双网络杂化水凝胶 PEGDA/FFK。通过在肽序列中加入苯丙氨酸引入 π - π 堆积作用有效改善了传统双网络水凝胶易软化、抗疲劳性差的问题, 并赋予水凝胶剪切变稀行为, 同时体外实验证实其具有良好的生物降解性与生物相容性[6]。

2.2. 二级结构可设计性

多肽链在静电、氢键、疏水性等相互作用共同驱动下可形成多种二级结构, 如 α -螺旋、 β -折叠等, 并进一步组装成纤维、带状、管状等微观形貌, 最终决定凝胶的三维网络结构与功能特性[7]。 β -折叠结构是多肽中最常见的二级结构, 形成 β -折叠结构的多肽通常是由 12~16 个亲水性残基(如 R、D)与疏水性残基(A、L 等)交替组成。例如 RADA16-I 它是由疏水性丙氨酸(A)、带正电荷的精氨酸(R)、带负电荷的天冬氨酸(D), 通过正负电荷交替排列而成的多肽链, 多肽链凭借静电和疏水等相互作用的协同驱动, 最终形成稳定的 β -折叠结构[8]。典型 α -螺旋结构中, 肽链具有七肽重复序列(abcdefg)_n。其中 a、d、e、g 位点残基间的相互作用是卷曲螺旋形成的关键: a、d 多为丙氨酸(A)、亮氨酸(L)、缬氨酸(V)等疏水氨基酸, 构成疏水核心; e、g 多为带电氨基酸(如 K、H), 通过静电作用稳定螺旋; b、c、f 位点通常为亲水残基, 以维持分子的两亲性[9]。例如, 卢奎课题组依据七肽重复序列规律, 设计了含组氨酸的多肽 H, 其可自组装形成具有 α -螺旋结构的水凝胶。该水凝胶在 pH=7.7 时保持稳定, 而在 pH 低于 7.7 时发生溶解, 表现出良好的 pH 响应行为, 并在酸性环境中展现出优异的药物递送性能[10]。由此可见, 通过合理设计氨基酸序列, 可实现多肽二级结构的调控, 进而精准调节水凝胶的凝胶能力、微观形貌与力学性能等关键性质。

2.3. 力学性能可设计性

多肽水凝胶的力学性能受多种因素影响, 如氨基酸的手性, 多肽浓度及组装形貌等, 通过改变这些因素可实现凝胶力学参数(如模量、韧性、自愈性等)的精准调控, 以适配不同应用场景的需求。

构成多肽链的氨基酸残基大多含有手性碳原子, 存在 L-型(左旋)与 D-型(右旋)两种立体构型。手性特征对多肽水凝胶的自组装行为与理化性能具有重要调控作用。由单一手性氨基酸组成的多肽更易形成

规整的二级结构[11]。而由 L-型与 D-型氨基酸混合组成的外消旋多肽, 通常具有更强的分子间相互作用, 更易形成致密网络, 从而提升凝胶的力学强度、缩短凝胶化时间并降低凝胶化温度[12]。例如, 陈学思课题组设计合成了 5 种不同手性的多肽链聚乙二醇 - 聚谷氨酸- γ -乙酯嵌段共聚物, 研究表明含有外消旋谷氨酸残基的 mPEG-多肽二嵌段共聚物显示出更强的凝胶化能力, 更低的凝胶化温度与最高的储能模量[13]。通过合理设计氨基酸手性、调控对映体比例, 可实现对多肽水凝胶组装行为和力学性能的精准调控, 为构建适配不同生物医学场景的多功能凝胶体系提供重要策略。

多肽浓度与组装形貌也是决定水凝胶力学性能及生物行为的核心因素。二者共同影响凝胶网络的致密程度、交联密度与结构稳定性, 最终决定水凝胶的强度、弹性与形变能力。在一定的范围内, 提高多肽浓度会使分子链间的碰撞概率与缠结程度显著增加, 更易形成连续、致密的三维网络结构, 使凝胶的储能模量、机械强度与结构稳定性明显提升。从而实现对水凝胶宏观性能的优化, 满足多样化的生物医学应用需求。例如, 杨鹏课题组设计了一条两亲性多肽(IIIGPGIIGPGGEGPGGE), 发现其在高浓度下形成的水凝胶具有更多的纳米纤维, 纤维间相互缠结形成更为坚固的网络结构, 从而导致凝胶的力学性能也随之增加[14]。同时, 多肽的组装形貌(如纳米纤维、纳米带、螺旋束、无规聚集等)直接决定凝胶网络的支撑方式。由高度有序的纳米纤维相互缠结形成的凝胶, 通常具有更强的结构支撑能力与更高的力学强度, 能够为骨组织工程、软骨修复等生物医学应用提供可靠的支架支撑[15]。

2.4. 生物功能可设计性

多肽水凝胶凭借序列的高度可设计性, 在生物调控方面展现出显著优势。通过在多肽序列中引入生物活性基元, 可赋予水凝胶一系列与生物体系高度匹配的功能, 使其在生物医学等领域具备巨大的应用潜力。如在多肽序列中嵌入酶敏感位点(如 MMP 底物序列)可使凝胶在特定酶作用下实现可控降解, 多肽水凝胶也可通过引入细胞黏附序列(如 RGD、IKVAV、YIGSR 等), 特异性调控细胞黏附、铺展与迁移, 模拟细胞外基质的生物信号, 为细胞生长与组织重建提供适宜的微环境。例如, Tarim 等将纤连蛋白来源的关键细胞结合结构域之一, 亮氨酸 - 天冬氨酸 - 缬氨酸(LDV)整合至自组装多肽中, 设计出了多肽 IBP1A (NH₂-KLDVKLDVKLV-CONH₂)和 IBP1B (NH₂-KLDVKLDVKLDV-CONH₂)。这两条多肽在 pH = 7.4 磷酸盐缓冲溶液和中性去离子溶液中均能自组装成可注射水凝胶, 而与不含 LDV 基序的对照多肽凝胶相比, 这两种凝胶均能促进成纤维细胞的生长和糖胺多糖的分泌, 并且 IBP1B 凝胶还促进成纤维细胞的迁移, 进而促进了体外创面的愈合。因此, 这些具有生物活性的可注射多肽水凝胶在伤口愈合和皮肤组织再生方面具有应用潜力[16]。

3. 多肽水凝胶的刺激响应性

3.1. pH 响应

能够感知环境 pH 变化, 并发生凝胶 - 溶胶转变的水凝胶称为 pH 响应水凝胶。当多肽链中含有可电离基团(如组氨酸的咪唑基、谷氨酸与天冬氨酸的羧基、赖氨酸的氨基)时, 这些基团会随着环境 pH 的改变而发生质子化或去质子化, 进而可能会影响多肽的自组装行为和凝胶化过程[17]。而人体正常组织与病理微环境往往存在明显的 pH 差异, 像肿瘤微环境呈微酸性, 伤口部位通常呈现弱碱性, 因此具有 pH 响应特性的多肽水凝胶能够精准区分正常组织与病变组织, 在药物递送、伤口治疗及抗菌等领域展现出不可替代的优势[18]。例如, 程义云课题组设计了一种 pH 响应多肽水凝胶 Nap-FFKKK (Nap-pep), 肽在 pH \approx 7.8 时自组装形成凝胶, 而在 pH \approx 5.5 时水凝胶溶解为溶液。该凝胶与姜黄素(Cur)共组装得到的抗菌水凝胶 Nap-pep@Cur 在感染部位的酸性条件下会快速释放 Cur, 从而有效抑制细菌生长, 实现早期感染治

疗[19]。

3.2. 温度响应

温度也是调控多肽水凝胶形成、微观结构与宏观性能的关键因素之一。温度变化可以改变多肽分子的空间构象、分子间相互作用模式及自组装行为,进而对水凝胶的凝胶化过程、力学强度与功能特性产生显著调控作用。在低温条件下,多肽链易于与水分子形成氢键,肽链较为舒展,体系多以溶液的形式存在;温度升高时多肽链与水分子之间的氢键减弱,链间的疏水作用占据主导,促使多肽链自发地组装、折叠,形成 α -螺旋、 β -折叠等有序的二级结构,并进一步交织成三维网络,将水分子束缚其中,最终形成固态凝胶[20][21]。例如,Hara等以两亲性多肽 JigSAP (Ac-RIDARMRADIR-NH₂)为骨架,分别在其 N 末端和中段引入葡萄糖修饰,成功制备了 N-糖基化 JigSAP 和中段糖基化 JigSAP。两种糖基化多肽均能在 37°C 水溶液中自组装成凝胶,并保持良好的细胞黏附活性。但热响应研究显示,两种凝胶具有截然不同的相变行为: N-糖基化 JigSAP 水凝胶具有可逆的热响应性,加热至 80°C 时发生凝胶-溶胶转变,伴随多肽二级结构从 β -折叠向 α -螺旋的转变;而当温度降至 37°C 时,体系可恢复凝胶状态。而中段糖基化 JigSAP 水凝胶即使在高温下仍保持 β -折叠结构不变,始终维持凝胶态,不发生相变。因此,通过在 JigSAP 的 N 末端或中段定点连接葡萄糖,在不牺牲细胞黏附活性的前提下,实现了对水凝胶热稳定性和相变行为的精确调控[22]。由于温度调控方式简便且易于体内外实现,温度响应型多肽水凝胶在可注射原位成型、局部药物缓释以及组织工程支架等领域具有独特优势。

3.3. 酶响应

多肽分子还可与特定的酶(如磷酸酶、基质金属蛋白酶、嗜热菌蛋白酶等)发生特异性反应,这类酶能够对多肽中的特定氨基酸序列或官能团进行精准识别与催化反应,通过酶促水解、酶促交联、酶促去保护、逆水解等方式,调控多肽分子的亲疏水性、电荷状态与自组装能力,进而触发体系发生溶胶-凝胶可逆转变。例如癌细胞通常会过度表达并分泌磷酸酶。该酶可以使短肽前体去磷酸化,进而在癌细胞周围原位形成自组装水凝胶,阻止细胞质交换,诱导癌细胞凋亡[23]。而杨志谋课题组设计并合成了三条多肽衍生物 Nap-pYYY-TB500、Nap-YpYY-TB500 和 Nap-YYpY-TB500。其中仅 Nap-YpYY-TB500 能在 37°C 条件下被碱性磷酸酶催化,形成稳定透明的水凝胶。该多肽可响应伤口部位升高的碱性磷酸酶,发生定点去磷酸化,从而触发纳米纤维形成并实现原位凝胶化。体外研究表明,该水凝胶不仅能促进人角膜上皮细胞的迁移、增殖和紧密连接重建,还可诱导人角膜基质成纤维细胞的肌成纤维细胞分化及细胞骨架重组。在大鼠角膜碱烧伤模型中,该水凝胶显著加速了上皮再生,减轻了炎症反应,并有效改善了角膜屏障功能[24]。酶响应多肽凝胶的这一特性使其在可降解组织工程支架、抗菌创面修复等领域具有不可替代的优势,是当前生物医用智能水凝胶的重要发展方向。

3.4. 金属离子响应

多肽分子中的酰胺基、羧基、氨基、巯基及咪唑基等可与 Ca²⁺、Zn²⁺、Cu²⁺、K⁺等金属离子发生特异性配位作用,从而增强组装体内部的 π - π 堆积、分子间氢键等非共价相互作用,显著提升多肽的自组装能力,同时金属离子还会影响自组装纳米结构的密度和宽度,如一价阳离子与凝胶剂(纤维和沉淀物)形成稀疏的异质网络,而二价阳离子与凝胶剂形成更密集、更交联的纤维网络[25]。例如,刘鉴峰课题组通过 Mn²⁺与特定多肽的配位驱动自组装,构建了纳米纤维水凝胶 MnPgel。该策略不仅解决了多肽 P 自身成胶性弱的问题,获得了结构稳定的凝胶体系,更重要的是,该佐剂能有效激发细胞免疫应答,展现出作为癌症预防和治疗候选制剂的潜力[26]。

3.5. 氧化还原响应

多肽水凝胶的氧化还原响应性是一类极具临床价值的环境响应特性, 其核心机制依赖于凝胶分子结构中对氧化还原微环境敏感的化学键或功能基团。在生理环境中, 正常组织与病变组织(如肿瘤、炎症部位)的氧化还原状态存在显著差异, 肿瘤及炎症区域通常具有较高浓度的还原性物质(如谷胱甘肽)和活性氧(ROS), 这为多肽水凝胶实现靶向、可控、精准释放提供了天然触发条件。在分子设计中, 通常可将二硫键、硒硫键、硫醚键等氧化还原敏感单元引入多肽序列中, 这些基团在正常生理环境下保持稳定, 使水凝胶维持完整的三维网络结构; 而在高还原性或高氧化性的病变微环境中, 敏感键会发生特异性断裂, 导致凝胶网络解聚、结构坍塌, 进而快速释放所负载的药物、活性因子或探针[27]。例如, Edirisinghe 等设计了一种氧化还原与 pH 双重响应的多肽水凝胶递送系统, 利用 ROS 触发水凝胶降解实现 IGF-1 的精准与持续释放, 显著提升生长因子的稳定性与治疗效果, 展现了氧化还原响应型多肽水凝胶在退行性关节疾病治疗中的应用潜力[28]。这种响应方式具有触发精准、响应速度快、生物相容性好等优势, 能够有效提高药物在病变部位的浓度, 降低对正常组织的毒副作用。

为了更清晰地对比各类刺激响应多肽水凝胶的核心特征, 为多肽水凝胶的理性设计与实际应用提供更好的支持, 不同类型的刺激响应多肽水凝胶的触发条件、作用机制、响应速度、优缺点及代表性生物医学应用总结于表 1。

Table 1. Trigger conditions, molecular mechanisms, response rates, advantages and disadvantages, and representative applications of stimulus-responsive polypeptide hydrogels

表 1. 不同类型的刺激响应多肽水凝胶的触发条件、分子机制、响应速度、优缺点及代表性应用

响应类型	触发条件	分子机制	响应速度	优点	缺点	代表性应用
pH	酸性或碱性变化	氨基酸侧链的质子化/去质子化, 电荷、氢键、疏水作用改变	快	机制清晰、易设计、肿瘤微环境匹配度高	特异性有限, 正常组织与病变组织区分度不足	肿瘤靶向药物递送
温度	温度变化	疏水/亲水相转变, 链段聚集或舒展	中	响应可逆、体外调控方便、生物相容性好	体内温度窗口窄, 易受生理温度波动干扰	可注射原位凝胶、术后防粘连材料
酶	特定酶过表达	酶催化特异性肽键断裂, 结构解体	中慢	靶向性极强、生物正交性好、体内特异性高	响应速度较慢、酶表达水平个体差异大	精准控释、肿瘤微环境响应载体
离子	特定金属离子/离子强度	配位作用、电荷屏蔽、构象改变	快	响应灵敏、生物内源性信号	选择性较差、易受体内离子环境干扰	生物检测、离子传感、创面修复
氧化还原	高 GSH/ROS 环境	二硫键/硒键断裂、自由基氧化	中	细胞内特异性强、适合胞内药物释放	体外稳定性控制难度大、易受干扰	胞内药物递送、抗氧化治疗载体

4. 多肽水凝胶的生物医学应用

4.1. 药物递送系统

在疾病治疗中部分药物难以准确到达靶点并实现高效释放, 甚至会对正常组织产生毒副作用, 无法达到预期效果。为了提高药物在特定靶点的释放率, 降低副作用, 亟需一种高效的药物传递系统(DDS)。多肽水凝胶凭借三维多孔网络结构、低毒性、优异生物相容性、可生物降解性及刺激响应性, 在 DDS 展现出极为重要的应用价值。其三维网络结构能够高效负载小分子化疗药物、蛋白质、多肽及核酸等多种

活性物质, 通过物理包埋、疏水作用、静电吸附或化学键合等方式实现稳定载药, 有效避免药物在输送过程中的提前泄漏与失活[3]。同时, 多肽水凝胶可对 pH、温度、酶、金属离子等外界刺激做出响应, 精准控制药物的释放速率与释放时机, 实现靶向递送、可控释放与长效缓释, 显著提高药物在病变部位的有效浓度, 降低对正常组织的毒副作用, 提升治疗效果, 是目前最具潜力的药物递送载体之一[29]。例如, 为解决抗肿瘤药物氯尼达明(LND)水溶性差, 在肿瘤细胞尤其是线粒体中蓄积困难等问题。梅磊霞课题组制备了一种具有线粒体靶向性的氧化还原响应性自组装肽分子 Nap-GFFYK-CS-K(LND)KLNK(Pep-CS-LND), 该多肽在 pH=7.4 的 PBS 缓冲溶液中能形成不透明的凝胶, 而在高谷胱甘肽环境下, 该水凝胶会发生解体, 可将 LND 递送至癌细胞的线粒体, 提高抗癌效率[30]。

4.2. 抗菌材料

探索新型抗菌材料已成为生物学领域重要发展方向。抗菌肽作为一类极具应用前景的抗菌剂, 为应对日益严峻的微生物感染与细菌耐药性问题提供了新的解决策略。抗菌肽是生物体天然免疫防御系统的重要组成部分, 具有广谱抗菌活性, 可有效抑制甚至杀灭革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、真菌、病毒及部分寄生虫等。其抗菌机制主要通过破坏微生物细胞膜完整性或干扰细胞内代谢过程实现, 这一独特作用模式使其在应对耐药菌感染方面展现出显著优势[31]。

将抗菌肽与水凝胶结合, 构筑抗菌肽水凝胶复合材料, 可兼具抗菌肽的高效抗菌能力与水凝胶的结构功能优势, 在生物学应用中展现出良好前景。例如, 苑立博课题组合成了一系列基于 TAT 的 pH 响应性抗菌肽水凝胶, 并通过琼脂扩散法验证了多肽的抗菌活性。抑菌实验结果表明, TAT 及其衍生物对金黄色葡萄球菌、副伤寒沙门氏菌、单核细胞增多性乳杆菌和福氏沙门氏菌具有良好的杀菌效果[32]。

4.3. 组织工程与再生医学

在组织工程与再生医学领域中, 构建性能优良的生物支架具有关键意义。理想的支架不仅需要为细胞提供可靠的黏附位点, 还应能够模拟细胞外基质微环境, 提供调控细胞增殖、分化与功能表达的生物信号。目前, 常用于制备组织工程支架的材料主要包括海藻酸盐、多糖、胶原等天然高分子材料, 以及聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物等人工合成可降解材料。然而, 这些传统材料在实际应用中均存在一定局限, 难以满足现代组织工程构建与临床转化的综合需求[33]。

相比之下, 基于多肽自组装形成的三维多孔水凝胶支架展现出显著优势。这类支架不仅能够为细胞提供稳定的黏附与生长平台, 还凭借多肽分子自身的结构特点, 在生物学应用中表现出突出竞争力。首先, 多肽具有优异的生物相容性、可降解性与高生物活性, 可与细胞表面受体发生特异性相互作用, 这是许多天然材料与人工合成材料难以实现的; 其次, 多肽分子具有高度的设计灵活性, 可根据不同组织的修复需求, 精准调控并构建具有特定结构与功能的水凝胶支架。尽管人工可降解材料可通过改变合成条件调节性能, 但其在分子设计的灵活性与简便性方面仍不及多肽。此外, 多肽自组装过程无需复杂制备工艺, 也无需外源化学交联剂, 有效避免了传统材料因加工繁琐、交联剂残留所导致的力学性能下降与生物活性降低等问题[34]。李冠英课题组就设计了一种可与羟基磷灰石(Hap)复合的 FmocFFRR/Hap 自组装肽水凝胶。该凝胶可支持细胞在其表面粘附与生长, 并有效促进 MC3T3-E1 前成骨细胞的成骨分化, 展现出在骨再生工程中的应用潜力[35]。

4.4. 其他前沿应用

多肽水凝胶除了在药物递送、抗菌材料、组织工程与再生医学等领域展现出巨大潜力外, 还凭借结构可设计性强、生物相容性优异、环境响应灵敏等突出优势, 在生物学前沿方向不断拓展出新的应用

场景。在三维细胞培养与类器官构建中,多肽水凝胶能够高度模拟体内细胞外基质的力学与生化微环境,支持干细胞的长期增殖、定向分化以及自组装形成类器官结构,为发育生物学研究、疾病模型建立以及精准药物筛选提供了更接近生理状态的体外研究平台[36]。

在智能传感与可穿戴生物器件领域,多肽水凝胶因含水量高、柔性好,可拉伸且具备特异性生物识别能力,常被用于构建高灵敏度生物传感器,可实现对 pH、离子、酶、葡萄糖及多种生物小分子的实时监测,在健康管理、术后评估与即时诊断等方面展现出重要的应用价值[37]。与此同时,多肽水凝胶在神经再生领域也受到广泛关注,通过在序列中引入神经活性位点,能够有效引导神经轴突有序生长,为脊髓损伤、外周神经缺损等临床难题的修复提供了新思路[38]。

此外,多肽水凝胶在基因递送、疫苗佐剂、创伤止血、皮肤创面修复等方向同样取得了显著进展[39][40]。其分子水平的可设计性与多功能集成特性,使其不断突破传统生物材料的应用边界,成为衔接材料科学、生命科学与临床医学的重要载体,在未来精准医疗、再生医学与智能生物材料领域均具备极为广阔的发展前景。

5. 挑战与展望

多肽水凝胶作为一类结构与性能具备高度可设计性的仿生生物材料,在现代生物医学领域展现出巨大的研究价值与应用潜力,但在实际应用中仍面临着很多问题。在制备方面,多肽大多由固相合成法合成,经液相色谱进行分离纯化,工艺复杂、产率低、成本高,难以满足工业化生产需求。在生物安全方面,多肽虽然都是由天氨基酸组成,但经化学修饰,非天然功能序列的引入后,其在体内免疫原性、长期降解毒性、代谢途径等仍缺乏系统、标准化的评价体系。部分多肽水凝胶在体外表现良好,在体内的复杂环境中会出现引发炎症反应等问题,成为临床转化的重要障碍。在稳定性方面,部分多肽水凝胶在体外表现出良好的力学性能和自愈性,但在体内酶、离子等多重因素作用下,易出现结构坍塌、力学性能下降等问题,难以实现长效、稳定的功能输出[41]。在刺激响应性方面,大多数水凝胶只具有单一的刺激响应性,对体内复杂微环境的适配性不足,响应特异性与可控性仍有待提升。

因此,面对未来我们可以构建多重刺激响应性多肽水凝胶,通过多种因素调控,提高其在体内复杂环境中的稳定性、靶向识别能力与药物释放精准度;可以结合机器学习与分子模拟,实现多肽序列-组装结构-宏观性能的智能预测与逆向设计,缩短研发周期、降低实验成本;可以建立完善的生物安全性与临床前评价体系,系统研究体内降解、代谢、分布及毒性,突破临床转化瓶颈。进而为多功能、智能化多肽水凝胶的合理设计、高效开发及临床转化提供更完善的思路、方案与支持。

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] 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 114704. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114704>
- [2] 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>
- [3] Binaymotlagh, R., Chronopoulou, L., Haghghi, F.H., Fratoddi, I. and Palocci, C. (2022) Peptide-Based Hydrogels: New Materials for Biosensing and Biomedical Applications. *Materials*, **15**, Article 5871. <https://doi.org/10.3390/ma15175871>
- [4] Sedighi, M., Shrestha, N., Mahmoudi, Z., Khademi, Z., Ghasempour, A., Dehghan, H., *et al.* (2023) Multifunctional Self-Assembled Peptide Hydrogels for Biomedical Applications. *Polymers*, **15**, Article 1160.

- <https://doi.org/10.3390/polym15051160>
- [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] Zhu, L., Lu, Q., Bian, T., Yang, P., Yang, Y. and Zhang, L. (2023) Fabrication and Characterization of π - π Stacking Peptide-Contained Double Network Hydrogels. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **9**, 4761-4769. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00579>
- [7] Nizam, A.A.K., Masri, S., Fadilah, N.I.M., Maarof, M. and Fauzi, M.B. (2025) Current Insight of Peptide-Based Hydrogels for Chronic Wound Healing Applications: A Concise Review. *Pharmaceuticals*, **18**, Article 58. <https://doi.org/10.3390/ph18010058>
- [8] Chen, J. and Zou, X.N. (2019) Self-Assemble Peptide Biomaterials and Their Biomedical Applications. *Bioactive Materials*, **4**, 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.01.002>
- [9] de March, M., Hickey, N. and Geremia, S. (2023) Analysis of the Crystal Structure of a Parallel Three-Stranded Coiled Coil. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, **91**, 1254-1260. <https://doi.org/10.1002/prot.26557>
- [10] Zhang, J.H., Zhao, D.X., Lu, K., Yuan, L. and Du, H. (2024) Gelation Behavior and Drug Sustained-Release Properties of a Helix Peptide Organohydrogel with pH Responsiveness. *Langmuir*, **40**, 8568-8579. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.4c00266>
- [11] Sidorova, A., Bystrov, V., Lutsenko, A., Shpigun, D., Belova, E. and Likhachev, I. (2021) Quantitative Assessment of Chirality of Protein Secondary Structures and Phenylalanine Peptide Nanotubes. *Nanomaterials*, **11**, Article 3299. <https://doi.org/10.3390/nano11123299>
- [12] Gil, A.M., Casanovas, J., Mayans, E., Jiménez, A.I., Puiggalí, J. and Alemán, C. (2020) Heterochirality Restricts the Self-Assembly of Phenylalanine Dipeptides Capped with Highly Aromatic Groups. *The Journal of Physical Chemistry B*, **124**, 5913-5918. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c04513>
- [13] Li, D., Zhao, D., He, C. and Chen, X. (2021) Crucial Impact of Residue Chirality on the Gelation Process and Biodegradability of Thermoresponsive Polypeptide Hydrogels. *Biomacromolecules*, **22**, 3992-4003. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00785>
- [14] Pang, Y.X., Zhang, W.Q., Zhao, Y.Z., Hao, H.Y., *et al.* (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 133118. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.133118>
- [15] Farsheed, A.C., Zevallos-Delgado, C., Yu, L.T., Saeidifard, S., Swain, J.W.R., Makhoul, J.T., *et al.* (2024) Tunable Macroscopic Alignment of Self-Assembling Peptide Nanofibers. *ACS Nano*, **18**, 12477-12488. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c02030>
- [16] Tarim, B.S., Tamburaci, 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>
- [17] Li, Z., Zhu, Y. and Matson, J.B. (2022) pH-Responsive Self-Assembling Peptide-Based Biomaterials: Designs and Applications. *ACS Applied Bio Materials*, **5**, 4635-4651. <https://doi.org/10.1021/acsbam.2c00188>
- [18] Yu, Y., Zhao, Y., Zou, Y., Lu, C., Li, N., Shi, Z., *et al.* (2025) Ultra-Sensitive pH Responsive Hydrogels with Injectable and Self-Healing Performance for Controlled Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **9**, Article 100334. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2025.100334>
- [19] Wang, Y., Shi, J., Wang, M., Zhang, L., Wang, R., Zhang, J., *et al.* (2024) pH-Responsive Co-Assembled Peptide Hydrogel to Inhibit Drug-Resistant Bacterial Infection and Promote Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **16**, 18400-18410. <https://doi.org/10.1021/acsmi.3c18436>
- [20] Shi, Y.G., Li, D., Ding, J.F., He, C.L. and Chen, X.S. (2021) Physiologically Relevant pH- and Temperature-Responsive Polypeptide Hydrogels with Adhesive Properties. *Polymer Chemistry*, **12**, 2832-2839. <https://doi.org/10.1039/d1py00290b>
- [21] Liu, H., Wang, J., Liu, M., Zhang, X., Liang, Y. and Wang, J. (2023) Effect of Thermal Treatment on the Self-Assembly of Wheat Gluten Polypeptide. *Molecules*, **28**, Article 834. <https://doi.org/10.3390/molecules28020834>
- [22] Hara, Y., Yoshizawa, K., Uchida, N. and Muraoka, T. (2025) Thermal Responses and Cell Adhesive Properties of Glycosylated Jigsaw-Shaped Self-Assembling Peptides. *Peptide Science*, **117**, e24392. <https://doi.org/10.1002/pep2.24392>
- [23] Yang, S.H., Wang, M.G., Wang, T.Y., *et al.* (2023) Self-Assembled Short Peptides: Recent Advances and Strategies for Potential Pharmaceutical Applications. *Materials Today Bio*, **20**, Article 100644. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100644>

- [24] Lu, P., Shan, M.Y., Peng, C.H., *et al.* (2025) Alkaline Phosphatase-Triggered Spatiotemporal Repair of Corneal Injury with TB500 Peptide Hydrogel. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **17**, 67503-67518. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c14652>
- [25] Shao, T., Falcone, N. and Kraatz, H. (2020) Supramolecular Peptide Gels: Influencing Properties by Metal Ion Coordination and Their Wide-Ranging Applications. *ACS Omega*, **5**, 1312-1317. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03939>
- [26] Jia, H.X., Lin, J., Wang, D.Y., *et al.* (2024) A Mn²⁺-Assisted Nanofiber-hydrogel Adjuvant for Simultaneous Enhancement of Humoral and Cellular Immune Responses. *Advanced Functional Materials*, **34**, Article 2315442. <https://doi.org/10.1002/adfm.202315442>
- [27] Xu, Q.H., He, C., Ren, K.X., Zhang, Z. and Chen, X.S. (2017) Injectable, Biomolecule-Responsive Polypeptide Hydrogels with Triggered Degradation Capacity for Cell Encapsulation and Facile Cell Recovery. *Journal of Controlled Release*, **259**, e112. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.234>
- [28] Edirisinghe, D.I.U., Singh, A., Seitz, M.P., Esmaceli, A.J., Orado, T.K., Herrero, E., *et al.* (2025) A Peptide Hydrogel Responsive to Reactive Oxygen Species and pH for the Protection and Sustained Delivery of Insulin-Like Growth Factor 1 in Osteoarthritis Treatment. *ACS Applied Bio Materials*, **8**, 5602-5612. <https://doi.org/10.1021/acsabm.5c00092>
- [29] Liu, Y.H., Chen, L.J., Shi, Q.Y., *et al.* (2021) Tumor Microenvironment-Responsive Polypeptide Nanogels for Controlled Antitumor Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 748102. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.748102>
- [30] Mei, L.X., Mei, Q.J., Dong, W.M. and Wu, S.J. (2024) Redox-Responsive Self-Assembled Peptide Hydrogel for Mitochondrial-Targeted Anticancer Drug Delivery. *Applied Materials Today*, **41**, Article 102471. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2024.102471>
- [31] Atefyekta, S., Blomstrand, E., Rajasekharan, A.K., Svensson, S., Trobos, M., Hong, J., *et al.* (2021) Antimicrobial Peptide-Functionalized Mesoporous Hydrogels. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **7**, 1693-1702. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00029>
- [32] Yuan, L.B., Zhang, Y., Shuai, Y.L., Lei, L., *et al.* (2025) Synthesis and Bioactivity of pH-Response Chemically Modified Antimicrobial Peptide Hydrogels. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **253**, Article 114735. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114735>
- [33] Tian, A., Yi, X. and Sun, N. (2022) Application of Mesenchymal Stem Cells Combined with Nano-Polypeptide Hydrogel in Tissue Engineering Blood Vessel. *Regenerative Therapy*, **21**, 277-281. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.07.009>
- [34] Binaymotlagh, R., Chronopoulou, L. and Palocci, C. (2023) Peptide-Based Hydrogels: Template Materials for Tissue Engineering. *Journal of Functional Biomaterials*, **14**, Article 233. <https://doi.org/10.3390/jfb14040233>
- [35] Yu, H.W., Song, J.Q., Zhang, X.P., *et al.* (2022) Hydroxyapatite-Tethered Peptide Hydrogel Promotes Osteogenesis. *Gels*, **8**, Article 804. <https://doi.org/10.3390/gels8120804>
- [36] Marchini, A., Favoino, C. and Gelain, F. (2020) Multi-Functionalized Self-Assembling Peptides as Reproducible 3D Cell Culture Systems Enabling Differentiation and Survival of Various Human Neural Stem Cell Lines. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 413. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00413>
- [37] Qiao, X.J., Cai, Y.C., Kong, Z.Y., Xu, Z.Y. and Luo, X.L. (2023) A Wearable Electrochemical Sensor Based on Anti-Fouling and Self-Healing Polypeptide Complex Hydrogels for Sweat Monitoring. *ACS Sensors*, **8**, 2834-2842. <https://doi.org/10.1021/acssensors.3c00778>
- [38] Xie, C.M., Chen, Y.Y., Wang, L., *et al.* (2024) Recent Research of Peptide-Based Hydrogel in Nervous Regeneration. *Bioactive Materials*, **40**, 503-523. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.06.013>
- [39] Zhou, J.J., Cha, R.T., Wu, Z.Y., *et al.* (2023) An Injectable, Natural Peptide Hydrogel with Potent Antimicrobial Activity and Excellent Wound Healing-Promoting Effects. *Nano Today*, **49**, Article 101801. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2023.101801>
- [40] Song, H.J., Su, Q., Nie, Y., *et al.* (2023) Supramolecular Assembly of a Trivalent Peptide Hydrogel Vaccine for Cancer Immunotherapy. *Acta Biomaterialia*, **158**, 535-546. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.070>
- [41] Falcone, N., Ermis, M., Tamay, D.G., Mecwan, M., Monirizad, M., Mathes, T.G., *et al.* (2023) Peptide Hydrogels as Immunomaterials and Their Use in Cancer Immunotherapy Delivery. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, Article 2301096. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301096>