

综述

DOI:10.14188/j.ajsh.20251010001

生物水凝胶仿生技术及其应用于口服药物递送的研究进展

杨萌萌¹, 杨海龙¹, 黄赞^{1,2*}

(1. 赣南医科大学 赣南创新与转化医学研究院 重大疾病新药靶发现及新药创制全国重点实验室, 江西 赣州 341000;
2. 武汉大学 生命科学学院, 湖北 武汉 430072)

摘要: 水凝胶与生物体内天然软组织的结构相似。借助仿生技术, 生物水凝胶可被赋予类似细胞外基质、细胞膜或其他生物结构特征, 模拟体内环境, 具备优异的生物相容性, 广泛应用于药物递送、组织工程、伤口敷料和生物传感器。尤其在口服药物递送领域, 生物水凝胶能够通过其智能响应性仿生(如pH、酶或活性氧响应)与功能型仿生(如黏膜、靶向识别)实现药物的定向释放与吸收增强, 从而提高药物的生物利用度并减少副作用。系统综述了近年来生物水凝胶仿生技术在口服药物递送中的研究进展与应用, 讨论了该类材料在解决靶向性与释放控制等相关生物学问题中的应用策略。旨在整合生物水凝胶优化与创新研究的生物学资源, 从生物学角度为其提供理论依据和实践指导。

关键词: 生物水凝胶; 药物递送; 仿生技术; 结构仿生; 智能响应性仿生; 功能型仿生

中图分类号: S668.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2025)06-0542-09

Research progress on bionic technology of biohydrogels and its application in oral drug delivery

Yang Mengmeng¹, Yang Hailong¹, Huang Zan^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of New Targets Discovery and Drug Development for Major Disease, Gannan Innovation and Translational Medicine Research Institute, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi, China;
2. College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China)

Abstract: Hydrogels share structural similarities with natural soft tissues in organisms. Through bionic technology, biological hydrogels can be endowed with features similar to the extracellular matrix (ECM), cell membranes, or other biological structures, and mimic the *in vivo* environment. They possess excellent biocompatibility and are widely used in drug delivery, tissue engineering, wound dressings, and biosensors. Especially in the field of oral drug delivery, bio-hydrogels can achieve targeted drug release and enhanced absorption through their intelligent responsiveness (such as pH-, enzyme-, or ROS-responsive mechanisms) and functional biomimicry (including mucosal adhesion and targeted recognition), thereby improving the bioavailability of drugs and reducing side effects. This paper systematically reviews recent research progress and applications of biological hydrogel bionic technology in oral drug delivery *in vivo*, and discusses the application strategies of these materials in addressing related biological issues such as targeting and controlled release. This article aims to integrate biological resources for the optimization and innovation of biological hydrogels, and provides theoretical basis and practical guidance from a biological perspective.

Key words: biohydrogels; drug delivery; bionic technology; structural bionics; intelligent responsive bionics; functional bionics

收稿日期: 2025-10-10 修回日期: 2025-10-20 接受日期: 2025-12-10

作者简介: 杨萌萌(2001-), 女, 硕士生, 研究方向: 药物制剂, E-mail: yangmengmeng@gmu.edu.cn

*通信作者: 黄赞(1972-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 细胞分化与肿瘤发生, E-mail: z-huang@whu.edu.cn

基金项目: 赣州市章贡区科技计划(2024RC04); 江西省重点研发计划(20223BBG71008); 江西省国际科技合作-重点项目(20232BBH80011)

引用格式: 杨萌萌, 杨海龙, 黄赞. 生物水凝胶仿生技术及其应用于口服药物递送的研究进展[J]. 生物资源, 2025, 47(6): 542-550.

Yang Mengmeng, Yang Hailong, Huang Zan. Research progress on bionic technology of biohydrogels and its application in oral drug delivery [J]. Biotic Resources, 2025, 47(6): 542-550.

0 引言

软物质与生命物质力学是力学与生物医学交叉的前沿方向,该领域主要研究软物质中力学信号与生物响应之间的内在机制。水凝胶作为一类典型的软物质材料,具有高含水量的三维网络结构,与生物软组织高度相似,并具备良好的生物相容性和可调控的理化性能^[1]。近年来,仿生理念被引入水凝胶设计中,研究者从细胞到组织等层面模拟生命系统的结构与功能^[2],并结合聚合物交联策略,实现了对水凝胶孔径、力学性能和降解行为的精确调控^[3],使其广泛应用于药物递送、组织工程等领域。

胃肠道是实现系统性药物递送的关键通道,但传统口服制剂面临胃酸破坏、酶解、黏液屏障与快速清除等多重限制,导致药物吸收效率低^[4]。水凝胶的三维亲水网络能为药物提供保护性微环境,其与软组织的结构相似性、良好的生物相容性及可调控的理化性能,有助于维持药物稳定性,促进肠道滞留,并实现可控释放^[1,5]。然而,常规水凝胶在应对复杂胃肠道环境时,仍存在靶向精度不足和释放行为不可控等问题。仿生水凝胶技术则为其性能提升与应用拓展提供了新途径。

早期水凝胶仿生研究主要集中于结构模仿。随着对生命系统复杂性认识的加深,研究重点已从最初的静态结构仿生,演进至能够被动适配环境的药物释放系统,并进一步向具备主动生物界面功能的智能仿生水凝胶发展。

本文综述了生物水凝胶仿生技术的最新进展,从生物学视角重点阐释其在结构仿生、智能响应调控及功能模拟3个方面的策略与方法,并结合典型疾病模型探讨其在口服药物递送中的应用与挑战,以为后续研究提供思路与借鉴。

1 生物水凝胶的结构仿生

传统的结构仿生策略侧重于利用胶原蛋白、透明质酸、明胶及壳聚糖等生物源性大分子,通过模拟天然细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的化学组成与三维拓扑结构,为药物负载提供良好的生物相容性与物理保护空间^[6]。例如,透明质酸水凝胶能凭借高含水量模拟体液环境^[7];而基于三维多孔结构设计的水凝胶则可为单克隆抗体提供保护,进而实现有效的药物递送^[8]。

然而,前沿研究已超越对无序ECM网络的简单模仿,转向对更复杂的生理结构进行功能化模拟,以提升药物递送的精准性。一类策略是通过构建双网络水凝胶来增强结构稳定性^[9],或将其与其他载体

复合,模拟肠壁等组织的核壳层状结构^[10]。该类设计能保护药物在递送过程中依次抵抗胃酸侵蚀,使其在复杂生理环境中的稳定性增强,最终实现药物在结肠部位的有序靶向释放^[11]。另一类策略是构建多层水凝胶系统,模拟人肠成纤维细胞的层状排列特征,并进一步引入具有定向排列的微通道或纳米纤维^[12]。此外,通过3D生物打印、分子自组装等精密制备技术,可以构建具备多级孔道结构的水凝胶,从而精确模拟肠上皮屏障、ECM及免疫细胞的分布情况,弥补传统二维模型在结构复杂性和细胞相互作用模拟方面的不足^[12-13]。上述基于有序结构的仿生策略显著提升了药物释放动力学的可控性。值得注意的是,水凝胶的多孔性、孔径分布及其连通性等结构特征,对药物的负载与释放行为具有重要影响^[2,13]。得益于在结构仿生方面的显著优势,水凝胶的应用范围已从传统的组织工程延伸至精准药物递送等更广泛的生物医学领域。

尽管结构仿生水凝胶已取得重要进展,但其静态的网络结构仍难以匹配胃肠道动态、自适应的生理环境。在消化道生理屏障下,水凝胶的力学性能可能提前失效,原本预设的药物释放位置与速率也难以精准匹配疾病微环境的动态变化。因此,该领域正从结构仿生向智能响应仿生与功能仿生方向演进,旨在发展能够主动适应微环境变化的智能药物递送系统。

2 生物水凝胶的智能响应型仿生

由于胃肠道内的生理环境(如pH梯度、酶组成)与病灶处的病理环境存在显著差异,仿生学的核心目标已转向模拟生命体的反馈调节系统,进而构建类似生物激素调节轴的反馈调控系统。该机制通过感知生理信号,实现对智能水凝胶的自适应调控,从而达成更精准的药物释放。

2.1 pH响应型仿生

pH响应型水凝胶是在模拟生物体生理机制的基础上,利用体内pH梯度这一精确信号调控药物释放等生理过程的功能材料。其通过在网络中引入羧基、氨基等可离子化基团,使水凝胶能随体内pH变化发生构象改变或电离状态转换,进而实现结构溶胀、解离与药物释放的仿生调控^[14-15]。胃肠道从胃部到结肠存在的天然pH梯度,为上述仿生设计提供了生物学基础。

该类水凝胶的优势在于其响应机制与生理环境高度契合,无需外源性刺激即可实现靶向递送。此外,pH响应基团来源广泛、修饰工艺成熟,使得材料

制备成本较低。研究者不仅可通过调整基团种类与比例,还可灵活调控其在不同pH区域的响应行为。

在应用场景中,该类水凝胶不仅能规避胃酸的恶劣环境以实现药物递送^[16],还能依据不同疾病部位的pH差异产生特异性响应。例如,研究者将细菌改性的重组蛋白封装于壳聚糖与海藻酸钠水凝胶中,可有效用于抵御胃部的极端酸性条件^[17];基于该类水凝胶构建的口服结肠靶向递送系统能保护药物在胃和小肠中稳定存在,抵达结肠后在中性pH环境下释放药物^[18-19];包裹多西他赛胶束的该类水凝胶在模拟胃液中2 h内几乎无释放,却能在肠道弱酸性环境中有效释药^[20]。此外,在结肠癌治疗中,它可靶向肿瘤酸性微环境(pH为6.0~6.5)触发释药;在胃溃疡治疗中,则可针对溃疡边缘略高的pH区域响应,避免药物在强酸胃液中过早释放。

然而,该类水凝胶也存在不足,如pH响应范围较宽,易受胃肠道蠕动、食物摄入等因素导致的局部pH波动影响,其生物相容性与降解性也需进一步优化以减少长期使用的潜在生物毒性。针对这些问题,当前研究策略已转向采用壳聚糖、海藻酸钠等天然多糖为基材,通过化学改性引入pH敏感基团,以兼顾生物相容性与响应性能^[20]。例如,研究者通过使用4-(2-氨基乙基)-苯甲酸(ABA)修饰海藻酸盐,成功赋予了水凝胶在胃肠道中性和碱性pH条件下响应的能力^[21]。

2.2 酶响应型仿生

酶响应型仿生水凝胶能够利用胃肠道内的特定酶(如胰蛋白酶、偶氮还原酶)来实现药物的可控释放。这些酶能特异性识别底物并切割连接药物与载体的交联键。其设计核心在于模拟生物体内酶促反应的高度特异性,从而确保水凝胶在非靶区域(如胃环境)结构稳定,仅在靶酶存在的特定部位发生响应^[22]。其设计核心在于模拟生物体内酶促反应的高度特异性,从而确保水凝胶在非靶区域结构稳定,仅在靶酶存在的特定部位发生响应。这种基于酶识别的特异性远高于基于pH等物理化学信号的识别特异性。同时,酶促反应效率高且响应速度可控,尤其能为肽类、蛋白质类等易被胃肠道蛋白酶降解的大分子药物提供有效的口服递送方案。

在实际应用中,该类水凝胶主要用于大分子药物的口服递送。例如,一项研究中,研究者使用含精氨酸与赖氨酸的肽序列(MMRRRKK)作为交联剂,并利用该序列对肠道胰蛋白酶的特异性识别能力构建了酶响应载体。该载体在无胰蛋白酶的模拟胃环境中保持网络稳定,进入肠道后,其交联键被胰蛋白

酶切割,从而实现药物释放,满足了胃内保护与小肠释放的生物学需求^[23]。此外,在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗中,还可将其设计为响应肠道炎症部位高表达的基质金属蛋白酶,以实现炎症靶向释药^[24]。

然而,该类水凝胶也面临诸多挑战:胃肠道酶种类复杂,部分酶存在非特异性切割风险;酶活性易受pH、温度、食物成分等因素影响,导致响应稳定性不足;肽类等酶敏感交联剂的合成成本较高,规模化生产难度较大;此外,水凝胶网络对酶的渗透性有限,也可能影响降解速率与药物释放动力学。针对这一挑战,一种可行的策略是利用病变部位过度表达的还原酶,通过化学修饰保护药物,进而实现其在病灶处的特异性酶解释放。例如,研究者设计出一种基于超分子自组装的新型硝基还原酶(nitro reductase, NTR)不稳定肽水凝胶,该水凝胶仅在肠道NTR上调的环境中释放所负载的药物,进而通过调整肠道菌群来治疗IBD^[25]。

2.3 活性氧响应型仿生

活性氧(reactive oxygen species, ROS)响应型仿生水凝胶模拟了生物体的氧化应激防御机制,能够特异性感知炎症部位异常升高的ROS水平。该类水凝胶通过在分子设计中引入硫醚、硒醚、硼酸酯等氧化敏感键,模拟谷胱甘肽过氧化物酶等天然抗氧化酶系统的作用,使其氧化敏感键能在高ROS浓度的病理微环境中断裂,进而触发网络解离或溶胀,以实现药物的靶向释放^[26-27]。在IBD、结肠癌等病灶部位,细胞代谢障碍会引发铁死亡与氧化应激损伤,导致ROS无法被有效清除。这种内源性的高ROS环境,为该仿生技术提供了关键的生理基础^[28]。该类水凝胶能够直接针对病理状态下的高ROS水平作出响应,从而减少对正常组织的干扰。此外,其响应过程无需依赖外源性刺激。

在应用方面,该类水凝胶在炎症性疾病与肿瘤治疗中表现突出。例如,巯基改性的透明质酸水凝胶在穿越胃肠道时能保持结构稳定,到达IBD病灶后,其巯基可被局部高水平的ROS特异性氧化,导致水凝胶降解并实现精准释药^[29]。此外,通过负载姜黄素、槲皮素等抗氧化药物,该类水凝胶可在释放治疗药物的同时清除过量ROS,实现协同治疗效应^[30]。然而,该类水凝胶仍面临一些应用难题:正常组织中存在的基础水平ROS可能导致水凝胶发生非特异性响应,影响药物递送效率;病灶部位ROS浓度的动态波动易造成响应行为不一致;且水凝胶的力学性能与ROS响应灵敏度之间的平衡较难调

控。针对这些问题,一种重要的前沿策略是构建多重响应型水凝胶系统,以期在实现病灶部位精准释药的同时,延长药物滞留时间。例如,有研究者通过结合pH与ROS双重响应机制,在递送姜黄素的过程中,显著提升了药物靶向溃疡性结肠炎病灶的效率^[31]。

此外,通过整合其他智能响应策略,研究者们也取得了显著的治疗效果。有研究设计了一种能同时响应肠道pH值与葡萄糖水平的水凝胶,该水凝胶可辅助胰岛素克服肠上皮屏障,在葡萄糖水平升高时实现胰岛素的有效口服递送^[32];另有研究为水凝胶赋予了pH值与磁刺激双重响应特性,当其暴露于外部磁场时,可通过有效的热传导产生足量热量,进而诱导肿瘤细胞凋亡^[33]。这类多重响应系统通常需同时满足多个条件才会触发药物释放,不仅显著提升了靶向精准度,也进一步降低了对正常组织的潜在损伤风险。

3 生物水凝胶的功能型仿生

当前的智能响应系统仅能对微环境信号做出被动的药物释放调控;而生命体则能通过细胞特异性识别、黏膜屏障选择性通透等机制,实现功能层面的主动精准递送。研究者们认识到,有必要推动水凝胶的设计理念从简单地被动响应环境信号,转向主动地模拟生命体的特异性生物功能,使其最终具备与生物系统进行主动交互的能力。

3.1 黏膜仿生

黏膜仿生水凝胶是基于生命体黏膜组织的结构与功能特征设计的一类仿生材料。这类材料通过模拟黏蛋白的化学组成或界面黏附的物理行为,实现与胃肠道黏液微环境的协同作用,进而调控药物在黏膜处的滞留、渗透及释放过程。胃肠道黏膜组织是药物递送的重要生物界面,其由黏蛋白构成的动态凝胶网络是机体的天然生理屏障^[34]。该屏障一方面通过物理阻隔与免疫调控抵御病原体及外来物质入侵;另一方面,其黏液层每4~6 h的快速更新与蠕动清除作用,也严重限制了药物的黏膜滞留与上皮吸收^[35]。

在优异生物相容性的基础上,黏膜仿生水凝胶通过模拟生物黏液的多糖、蛋白质天然成分或黏附机制(如贝类足丝蛋白的邻苯二酚黏附机制、寄生虫的糖链结合机制),能显著降低生物体系的免疫排斥反应,并增强与黏膜表面的特异性相互作用^[36]。同时,它能协同调控黏液屏障的穿透与滞留;既可通过引入巯基、硼酸基团与黏蛋白糖链形成共价键/氢键

等黏附策略抵抗体液冲刷,延长药物在黏膜表面的滞留时间;也可通过聚乙二醇聚合物链修饰表面,促进药物向上皮层的扩散^[37]。此外,其生理环境响应性也极具应用价值。例如,一种响应结肠 Ca^{2+} 浓度的水凝胶可在胃和小肠中保持稳定,到达结肠后通过 Ca^{2+} 介导的交联反应增强结构稳定性并黏附于结肠黏膜,从而满足肠道分段给药的生物学需求^[38]。

基于上述优势,黏膜仿生水凝胶在生物医药领域展现出广泛应用前景。在消化道疾病局部治疗方面,它可用于胃溃疡、结肠炎等的药物递送。例如,黄芪多糖与甘草酸自组装水凝胶能黏附于胃溃疡黏膜表面,形成物理保护层并缓慢释放药物,既减少了胃酸对创面的刺激,也利用天然成分的抗炎活性促进了黏膜修复^[39]。在口服递送中,该类水凝胶可通过延长药物在小肠黏膜的滞留时间,有效提高难溶性药物或大分子药物的吸收效率。例如,表面带负电荷的水凝胶可通过静电相互作用吸附于带正电的胃肠道黏膜上皮细胞表面,从而增加药物与吸收位点的接触机会,最终提高其口服生物利用度^[40]。

一些基于天然高分子的黏液仿生水凝胶本身可作为膳食纤维或益生元。它们能被肠道菌群发酵产生短链脂肪酸等有益代谢物,借此改善肠道微环境^[41]。鉴于肠道菌群在营养代谢、免疫调节及多种疾病(包括肠道性疾病与肿瘤)中的关键作用^[42],仿生生态水凝胶也被用于这些疾病的治疗研究。肠道微环境的独特性质可指导药物递送载体的仿生设计。这种以菌制菌策略通过水凝胶载体得以实现:有益菌通过竞争营养抑制有害菌增殖,并通过分泌细菌素、短链脂肪酸等代谢产物抑制其活性,同时调节肠道巨噬细胞、T细胞等以增强黏膜免疫功能^[43-44]。该仿生治疗方法有望用于治疗肠道菌群失调相关疾病。例如,研究者使用菊粉负载奥沙利铂,不仅能增强生物黏附力和延长结肠保留时间,还可促进肠道双歧杆菌增殖,从而改善肠道微生态^[45]。

尽管黏膜仿生水凝胶优势显著,其生物响应精准性有限等不足,正推动前沿研究向更精准、更贴合生命过程本质的方向发展。其中,多信号协同响应设计是重要方向。例如,将ROS响应与黏膜黏附策略结合,可实现水凝胶在炎症部位的靶向黏附与药物释放^[46];而将pH响应与黏膜黏附策略结合,则能使水凝胶在胃酸环境中具备即时且强效的黏附特性^[47]。此外,通过仿生蛋白聚糖结构设计的半互穿网络水凝胶,能实现药物在黏膜的长效滞留与pH控释^[48]。这些策略常辅以活体荧光成像等技术进行可视化验证,为仿生设计提供直接的生物学依据。

3.2 靶向识别仿生

主动靶向仿生水凝胶基于配体-受体特异性识别的生物学机制,通过在水凝胶载体表面修饰抗体、适配体或小分子(如肽段、叶酸)等生物活性配体,借助病变细胞表面过表达受体的介导作用,实现药物向靶部位的特异性递送^[49]。该策略通过模拟细胞间信号传递的分子识别,有效突破了药物依赖被动扩散的局限性。其优势主要体现在以下几个方面:靶向精准性高,依托生物分子间的特异性相互作用,可显著降低药物对正常组织的非特异性摄取;此外,所用配体多为转铁蛋白、肽段等生命体内源性分子,有助于降低载体的免疫原性;同时,该策略可调控性强,通过改变配体种类与密度,即可实现对不同靶点的精准匹配^[50]。此类水凝胶在肿瘤治疗中应用广泛,例如,实验证实该系统在pH7.4(结肠环境)下呈现药物缓释特性,且叶酸受体介导的内吞作用显著提高了药物在肿瘤细胞中的富集效率。体外细胞摄取实验显示,叶酸修饰组的细胞摄取量是未修饰组的3倍以上^[51]。

此外,通过将功能化纳米粒子整合入水凝胶,可进一步强化多组分协同作用,并利用纳米粒子与病灶部位受体的特异性结合能力增强靶向输送^[49]。其应用场景也已拓展至炎症与骨疾病治疗。例如,将半乳糖修饰的白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)细胞外囊泡包裹于壳聚糖/藻酸盐水凝胶中,借助半乳糖配体与炎症细胞表面半乳糖受体的特异性结

合,可实现IL-10向炎症部位的精准递送,从而有效缓解小鼠结肠炎症状^[52]。在骨疾病治疗中,研究者将骨靶向多肽(Asp₈)修饰的载药纳米颗粒封装于口服水凝胶微球。该设计不仅利用Asp₈对骨组织羟基磷灰石的高亲和性实现靶向,同时依靠水凝胶有效保护纳米颗粒免遭胃肠道酶解,从而实现了口服药物向骨组织的高效递送,为骨质疏松等疾病的治疗提供了新途径^[53]。生物水凝胶仿生技术及其在口服药物递送中的应用如表1所示。

然而,这些策略仍面临诸多局限。首先,受体表达的异质性是一个关键挑战,部分病变细胞的受体低表达或不表达会直接导致靶向效率下降。其次,配体修饰可能影响水凝胶的力学性能与药物包封率,且在体循环过程中配体易被蛋白酶降解,从而缩短载体的体内循环时间。此外,纳米粒子在水凝胶基质中易发生团聚,影响其靶向效果;多组分整合也增加了载体制备的复杂性与成本。最后,配体与纳米粒子之间的协同作用机制也有待深入阐明。为应对这些挑战,当前研究主要聚焦于以下方向:一方面是利用病变细胞表面多种受体的协同作用,以提升靶向准确性与效率;另一方面是将配体与pH或ROS等响应单元偶联,从而增强药物在靶部位的释放精准度。例如,有研究通过将叶酸基水凝胶与原儿茶酸共组装,成功构建了一种兼具抗胃酸、黏膜黏附及增强靶向功能的多功能递送系统,显著提升了其靶向给药功效^[54]。

表1 生物水凝胶仿生技术及其在口服药物递送中的应用

Table 1 Bioinspired hydrogel technology and its application in oral drug delivery

仿生类型	具体类型	药物	载体种类	仿生特点及优势	不足	疾病类型	文献
结构仿生		硒蛋白	透明质酸、海藻酸钙	提高大分子生物活性物质稳定性		炎症性肠病	[7]
		单克隆抗体	海藻酸钠、壳聚糖	该载体可保护抗体在恶劣的胃肠道环境中存活,并通过口服途径迅速释放到小肠中	结构单一,稳定性不足	炎症性肠病	[8]
		益生菌	硫酸化氧化瓜尔胶、海藻酸钠	通过双网络水凝胶将胃酸耐受性与增强黏膜黏附相结合,增强仿生结构的稳定性	细胞相互作用性差	结肠炎	[9]
		炎症混合物	胶原蛋白、海藻酸钠	模拟人肠成纤维细胞的层状结构	难度较高	炎症性肠病	[12]
智能响应型仿生水凝胶	工程菌改性的重组蛋白		海藻酸钠、壳聚糖	抵御胃中的极端酸性条件	pH响应范围较宽,对微小pH变化区分度不足	肿瘤	[18]
	姜黄素、大黄素		海藻酸钠、壳聚糖	克服胃酸性条件,可在结肠中实现药物释放受控		炎症性肠病	[17]
	紫杉醇		聚(ε-己内酯)-聚乙二醇-聚(ε-己内酯)共聚物	克服胃酸性条件,提高药物递送效率		乳腺癌	[20]

续表

仿生类型	具体类型	药物	载体种类	仿生特点及优势	不足	疾病类型	文献
		姜黄素	聚乳酸、海藻酸钠	克服胃中的酸性条件		—	[16]
		白藜芦醇	海藻酸钠和低甲氧基果胶	该载体具有弱碱敏感性,并在结肠区域实现特异性释放		溃疡性结肠炎	[18]
		—	4-(2-氨基乙基)苯甲酸改性的海藻酸盐	对接近中性和碱性 pH 条件做出反应的机制	制备成本高	—	[21]
酶响应	仿生水凝胶	鲑鱼降钙素	聚衣康酸-co-N-乙炔基-2-吡咯烷酮	在无胰蛋白酶的模拟胃环境中网络稳定,进入肠道后被胰蛋白酶切割交联键,完成药物释放	个体差异大	—	[23]
		益生菌	超分子自组装的新型硝基还原酶(NTR)不稳定肽水凝胶	在肠道炎症部位 NTR 上调的环境中释放药物	—	溃疡性结肠炎	[25]
ROS 响应		—	硫醇修饰透明质酸	在溃疡病变上形成物理屏障,保护健康细胞免受有毒物质和有害菌群的刺激	基础水平 ROS 可能導致水凝胶提前响应	炎症性肠病	[29]
		姜黄素	壳聚糖/海藻酸盐、己烷-1,6-二醇二丙烯酸酯和 4-氨基-1-丁醇	双重抗氧化,结合 pH 响应机制,双重敏感性	制备复杂	溃疡性结肠炎	[31]
多重智能响应	仿生水凝胶	胰岛素	改性羧甲基琼脂糖	在肠道内葡萄糖水平升高时,水凝胶响应信号并释放胰岛素	制备复杂;体内协同机制需验证	糖尿病	[32]
		姜黄素	海藻酸钠	结合超顺磁性氧化铁纳米颗粒实现双响应		肿瘤	[33]
黏附型	仿生水凝胶	槲皮素	海藻酸钠、壳聚糖	提高肠道黏附性		高海拔睡眠障碍	[1]
		奥沙利铂	菊粉	增强生物黏附力和延长结肠保留时间	难以适应胃肠道复杂的动态微环境,可能导致药物释放位点偏差或释放速率失控	肿瘤	[45]
		甘草酸和黄芪多糖	甘草酸和黄芪多糖	通过甘草酸和黄芪多糖自组装制备水凝胶,并实现药物递送		胃溃疡	[39]
		—	硫醇化透明质酸、海藻酸钙	在溃疡病变上形成物理屏障,保护健康细胞免受有毒物质和有害菌群的刺激		炎症性肠病	[38]
功能仿生	靶向性仿生水凝胶	二铁酰甲烷	海藻酸钠	叶酸修饰脂质体可以利用肿瘤组织的高渗透性和巨噬细胞靶向性的联合作用,增强结肠癌区域的药物蓄积	配体修饰的受体表达异质性问题;配体修饰影响水凝胶的力学性能与药物包封率	结肠癌	[51]
		白细胞介素 10	海藻酸钠、壳聚糖	pH 响应性药物释放和巨噬细胞靶向性		炎症性肠病	[52]
		去铁胺	海藻酸钠、壳聚糖	通过肠道黏附和骨靶向		骨质疏松	[53]
多重仿生	仿生水凝胶	二硒化桥的牛蒡素	壳聚糖	在高 ROS 浓度环境中响应并降解,同时通过壳聚糖与黏蛋白的相互作用产生强黏附力,实现药物靶向释放	制备复杂;体内协同机制需验证	溃疡性结肠炎	[46]
		—	丙烯天冬氨酸(AASP)和半胱氨酸接枝羧甲基壳聚糖(CMCS-NAC)	在胃酸环境中,能够立即产生强黏附力		胃黏膜损伤	[47]

4 未来展望与挑战

生物水凝胶仿生技术通过模仿自然界生物的结构、功能与调控机制,推动了口服药物递送从被动扩散向主动靶向的转变,丰富了其技术策略。该技术通过结构仿生模拟细胞外基质的多孔网状结构,为药物提供保护性微环境;通过智能响应仿生模拟生物反馈调节系统,实现药物的精准按需释放;通过功能仿生模拟黏膜黏附与靶向识别等生理过程,显著增强药物在肠道的滞留与渗透能力。在克服口服递送屏障方面,生物水凝胶展现出独特优势。不仅能有效保护大分子药物免遭胃酸和酶解破坏,增强其黏膜滞留与渗透效率,而且可调控肠道菌群以发挥协同治疗作用,从而显著提高药物的生物利用率与治疗效果。

尽管生物水凝胶仿生技术取得了显著进展,但其临床转化与广泛应用仍面临诸多挑战。首先,生物相容性与安全性是临床应用的基本要求。尽管基础材料通常具有良好的生物相容性,但改性过程或新型材料的引入可能带来潜在风险。例如,制备过程中引入的化学交联剂及其残留物可能具有细胞毒性或免疫原性;生物水凝胶的长期降解产物在体内累积可能对微环境产生不可预知的影响;此外,生物活性成分若在非靶位点提前释放,亦可能引发不必要的免疫反应。然后,胃肠道与肿瘤微环境的个体差异性对递送效率构成严峻挑战。肿瘤微环境不仅异质性强,且具备强大的生理缓冲能力,这两种特性共同作用,极易导致pH响应型递药系统失效。同时,酶表达水平既存在显著的个体间差异,其活性又会随时间和部位动态变化,这种复杂性使得酶响应策略的治疗效果难以稳定重现。最后,制备工艺复杂、成本高昂、批次间稳定性不足等因素共同限制了该类材料的产业化进程与临床转化速度。

值得关注的是,在口服递送领域,该类水凝胶与传统的脂质体、聚合物纳米粒等系统相比,在生物相容性、载药稳定性及大分子药物保护方面展现出明显优势;然而,其在疏水性药物载药量、制备复杂度与成本控制方面仍逊于多数纳米递送系统。尽管与传统口服制剂相比,水凝胶系统在靶向性与智能化方面表现突出,但其工艺成熟度与规模化生产能力仍有待提高。因此,未来技术发展不仅需着力突破现有科学技术瓶颈,还应积极推进材料绿色合成、工艺标准化与成本控制等方面的系统优化。

未来的研究将围绕上述挑战展开,并进一步拓展仿生生物水凝胶的功能。研究者应致力于探索新型仿生材料与绿色制备工艺,例如,优先选用天然高

分子材料,并结合3D打印、微流控等技术,从源头上降低化学交联剂残留的毒性风险;开发口服给药微型机器人等新型系统,使其能够实时感知体内环境变化并动态调整释药行为,为实现智能化给药奠定基础。同时,可借助分子动力学模拟、蒙特卡洛模拟等计算手段,深入解析药物与材料的相互作用及水凝胶的自组装机理。随着对疾病病理机制认识的深化,结合生物水凝胶仿生设计的技术特点与发展趋势,其研究方向将日益聚焦于肠道肿瘤及其他恶性肿瘤的靶向治疗。该类水凝胶通过实现高效口服靶向递送,有效减轻患者对注射给药的恐惧与疼痛,避免注射部位不良反应,显著提升需长期治疗患者的用药意愿与依从性,展现出广阔临床转化前景。

参考文献

- [1] Zhu Y Z, HaghniaZ R, Hartel M C, et al. Recent advances in bioinspired hydrogels: materials, devices, and biosignal computing[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2023, 9(5): 2048-2069.
- [2] Zhong Y J, Yu Y, Peng Y G, et al. Construction of Schiff base dynamically cross-linked pH-responsive chitosan-based hydrogels and investigation of their targeted oral delivery performance for vitamin B₁₂[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 316 (Pt 1): 144478.
- [3] Ashkar A, Sosnik A, Davidovich-Pinhas M. Structured edible lipid-based particle systems for oral drug-delivery [J]. Biotechnology Advances, 2022, 54: 107789.
- [4] Wu Y P, Tang Z Y, Du S M, et al. Oral quercetin nanoparticles in hydrogel microspheres alleviate high-altitude sleep disturbance based on the gut-brain axis[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2024, 658: 124225.
- [5] Amiri M, Khazaeli P, Salehabadi A, et al. Hydrogel beads-based nanocomposites in novel drug delivery platforms: recent trends and developments[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2021, 288: 102316.
- [6] Martinet A, Miebach L, Weltmann K D, et al. Biomimetic hydrogels - tools for regenerative medicine, oncology, and understanding medical gas plasma therapy [J]. Small, 2025, 21(9): 2403856.
- [7] Ouyang J, Deng B, Zou B H, et al. Oral hydrogel microbeads-mediated *in situ* synthesis of selenoproteins for regulating intestinal immunity and microbiota[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(22): 12193-12205.
- [8] Li B, Li X, Chu X D, et al. Micro-ecology restoration

- of colonic inflammation by *in-situ* oral delivery of antibody-laden hydrogel microcapsules[J]. *Bioactive Materials*, 2022, 15: 305-315.
- [9] Wang S X, Guan C X, Wang P, et al. A thiolated oxidized guar gum and sodium alginate dual-network microspheres with enhanced gastric acid resistance and mucosal adhesion for delivery of probiotics [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 275: 133395.
- [10] Phan V H G, Mathiyalagan R, Nguyen M T, et al. Ionically cross-linked alginate-chitosan core-shell hydrogel beads for oral delivery of insulin [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 222 (Pt A): 262-271.
- [11] Yang H, Whitby C P, Trivas-Sejdic J. Dual-network hydrogel capsules for controlled molecular transport via pH and temperature responsiveness [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2025, 677: 942-951.
- [12] Ferreira B, Ferreira C, Martins C, et al. Establishment of a 3D multi-layered *in vitro* model of inflammatory bowel disease [J]. *Journal of Controlled Release*, 2025, 377: 675-688.
- [13] Du C C, Huang W, Lei Y T. The application and prospects of 3D printable microgel in biomedical science and engineering [J]. *International Journal of Bioprinting*, 2023, 9(5): 753.
- [14] Ding H T, Tan P, Fu S Q, et al. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems [J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 348: 206-238.
- [15] Saeedi M, Vahidi O, Moghbeli M R, et al. Customizing nano-chitosan for sustainable drug delivery [J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 350: 175-192.
- [16] Paswan M, Singh C A K, Malek N I, et al. Preparation of sodium alginate/Cur-PLA hydrogel beads for curcumin encapsulation [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 254(Pt 3): 128005.
- [17] Lei F T, Zeng F C, Yu X, et al. Oral hydrogel nano-emulsion co-delivery system treats inflammatory bowel disease *via* anti-inflammatory and promoting intestinal mucosa repair [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 275.
- [18] Chen T, Chen L H, Luo F X, et al. Efficient oral delivery of resveratrol-loaded cyclodextrin-metal organic framework for alleviation of ulcerative colitis [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 646: 123496.
- [19] Wang Y J, Chen L J, Tan L W, et al. PEG-PCL based micelle hydrogels as oral docetaxel delivery systems for breast cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(25): 6972-6985.
- [20] Banks S R, Enck K, Wright M, et al. Chemical modification of alginate for controlled oral drug delivery [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67 (37): 10481-10488.
- [21] Morningstar J, Alwan A, Dixon T, et al. Characterization of the pH-dependent disintegration of chemically modified alginate hydrogels [J]. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2025, 11 (3): 686-695.
- [22] Sobczak M. Enzyme-responsive hydrogels as potential drug delivery systems-state of knowledge and future prospects [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 4421.
- [23] Koetting M C, Guido J F, Gupta M, et al. pH-responsive and enzymatically-responsive hydrogel microparticles for the oral delivery of therapeutic proteins: Effects of protein size, crosslinking density, and hydrogel degradation on protein delivery [J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, 221: 18-25.
- [24] Xie X Y, Wang Y H, Deng B, et al. Matrix metalloproteinase-responsive hydrogels with tunable retention for on-demand therapy of inflammatory bowel disease [J]. *Acta Biomaterialia*, 2024, 186: 354-368.
- [25] Chen J L, Zhang P, Wu C L, et al. Reductase-labile peptidic supramolecular hydrogels aided in oral delivery of probiotics [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(26): 31214-31223.
- [26] Yu H Y, Gao R Y, Liu Y X, et al. Stimulus-responsive hydrogels as drug delivery systems for inflammation targeted therapy (adv. sci. 1/2024) [J]. *Advanced Science*, 2024, 11(1): 2470004.
- [27] Long J, Liang X Y, Ao Z J, et al. Stimulus-responsive drug delivery nanoplatforms for inflammatory bowel disease therapy [J]. *Acta Biomaterialia*, 2024, 188: 27-47.
- [28] Xia Y, Li X Y, Huang F, et al. Design and advances in antioxidant hydrogels for ROS-induced oxidative disease [J]. *Acta Biomaterialia*, 2025, 194: 80-97.
- [29] Zhang G S, Song D D, Ma R L, et al. Artificial mucus layer formed in response to ROS for the oral treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Science Advances*, 2024, 10(30): eado8222.
- [30] Xu H T, Luo R F, Dong L L, et al. pH/ROS dual-sensitive and chondroitin sulfate wrapped poly (β -amino ester)-SA-PAPE copolymer nanoparticles for macrophage-targeted oral therapy for ulcerative colitis [J]. *Nanomedicine*, 2022, 39: 102461.
- [31] Ying R, Wang W, Chen R, et al. Intestinal-target and glucose-responsive smart hydrogel toward oral delivery system of drug with improved insulin utilization [J]. *Bio-macromolecules*, 2024, 25(11): 7446-7458.

- [32] Sia C S, Bong W A, Goh B H, et al. Dual-responsive magnetoliposome-stabilized Pickering emulsion alginate hydrogel beads for oral drug delivery [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 321 (Pt 3): 146291.
- [33] Donahue R, Sahoo J K, Rudolph S, et al. Mucosa-mimetic materials for the study of intestinal homeostasis and disease [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, 12(25): 2300301.
- [34] Yeruva T, Yang S, Doski S, et al. Hydrogels for mucosal drug delivery [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2023, 6(5): 1684-1700.
- [35] Liu M, Hu M M, Zou S, et al. Biomimetic anisotropic hydrogel as a smart self-healing agent of sustainable cement-based infrastructure [J]. *Cement and Concrete Composites*, 2024, 154: 105763.
- [36] Alshehri A M, Wilson O C Jr. Biomimetic hydrogel strategies for cancer therapy [J]. *Gels*, 2024, 10 (7): 437.
- [37] Liu H, Cai Z W, Wang F, et al. Colon-targeted adhesive hydrogel microsphere for regulation of gut immunity and flora [J]. *Advanced Science*, 2021, 8 (18) : 2101619.
- [38] Zheng H C, Gao S, Liu Y Z, et al. Bioactive glycyrrhizic acid - *Astragalus* polysaccharide hydrogel facilitates gastric ulcer healing *via* ROS scavenging and anti-apoptotic effects [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2025, 362: 123685.
- [39] Zhang S F, Ermann J, Succi M D, et al. An inflammation-targeting hydrogel for local drug delivery in inflammatory bowel disease [J]. *Science Translational Medicine*, 2015, 7(300): 300ra128.
- [40] Cao X J, Tao S, Wang W T, et al. Ternary inulin hydrogel with long-term intestinal retention for simultaneously reversing IBD and its fibrotic complication [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 8428.
- [41] Martin B J, Wilson W R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4 (6): 437-447.
- [42] Magarian B J, Longman R S, Iliev I D, et al. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host [J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(8): 851-860.
- [43] Liang X X, Lin D L, Zhang W, et al. Progress in the preparation and application of inulin-based hydrogels [J]. *Polymers*, 2024, 16(11): 1492.
- [44] Han K, Nam J, Xu J, et al. Generation of systemic antitumour immunity via the *in situ* modulation of the gut microbiome by an orally administered inulin gel [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, 5 (11) : 1377-1388.
- [45] Jiang C, Liu H J, Zhang Y N. Oral hydrogels that balance microbiome for tumor treatment [J]. *Research*, 2024, 7: 0494.
- [46] Wang J W, Lü X J, Li Y, et al. A ROS-responsive hydrogel that targets inflamed mucosa to relieve ulcerative colitis by reversing intestinal mucosal barrier loss [J]. *Journal of Controlled Release*, 2025, 377: 606-618.
- [47] Zhou Z Y, Wang L Y, Yang D Z, et al. Acid-triggered charge-switchable antibacterial hydrogel for accelerated healing of gastric mucosal wounds [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(18): 17533-17553.
- [48] Yu C Q, Okajima M K, Ali M A, et al. Biomimetic design of semi-IPN hydrogels containing supergiant glycosaminoglycanoid sacran for controlled berberine release [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 323: 147166.
- [49] Zhu X D, Li S L. Nanomaterials in tumor immunotherapy: new strategies and challenges [J]. *Molecular Cancer*, 2023, 22(1): 94.
- [50] Lu P L, Ruan D X, Huang M Q, et al. Harnessing the potential of hydrogels for advanced therapeutic applications: current achievements and future directions [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9 (1): 166.
- [51] Wu M, Ping H R, Wang K, et al. Oral delivery of pectin-chitosan hydrogels entrapping macrophage-targeted curcumin-loaded liposomes for the treatment of ulcerative colitis [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 647: 123510.
- [52] Liu J G, Ren H, Zhang C, et al. Orally-delivered, cytokine-engineered extracellular vesicles for targeted treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Small*, 2023, 19(50): 2304023.
- [53] Li J J, Wei G, Liu G W, et al. Regulating type H vessel formation and bone metabolism via bone-targeting oral micro/nano-hydrogel microspheres to prevent bone loss [J]. *Advanced Science*, 2023, 10(15): 2207381.
- [54] Ye X, Chen T, Du Y, et al. Folic acid-based hydrogels co-assembled with protocatechuic acid for enhanced treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2025, 246: 114367.