

天然产物自组装水凝胶调控实现药物智能递送

赵梦柯¹, 鲁妍妍¹, 赵璇¹, 杨康^{2,3}, 朱艳慧¹, 王真真^{1,3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要:天然产物水凝胶是基于甾体类、三萜类、黄酮类、生物碱类及醌类等中药活性成分自组装形成的重要功能体系。此类天然产物凭借其特有的两亲性结构,借助疏水作用、 π - π 堆积、氢键及配位键等分子间作用力,可自发组装形成稳定的三维网络结构。天然产物水凝胶兼具“药载一体”的核心特性,在药物递送与疾病治疗领域展现出独特优势,具体包括生物黏附性、靶向定位能力、响应性触发释放及原位凝胶化等适配药物递送与疾病治疗需求的关键性能,可通过精准递送药物提升疾病治疗效果。然而,当前相关研究仍面临诸多重要挑战,许多天然产物的自组装路径与动态演变规律尚未完全阐明,直接限制了功能材料的精准构筑;同时,现有评价体系难以全面反映其体内药效,导致临床转化研究明显滞后。未来研究应着重于多层次自组装机制的系统解析,深入探索分子结构、组装动力学与宏观性能间的内在关联,及其在智能药物递送与疾病治疗中的应用,以期天然产物功能材料的理性设计提供理论依据,为中药创新制剂研发与疾病精准治疗提供新的发展方向。

关键词:天然产物;水凝胶;自组装;药物智能递送;两亲性

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)12-4914-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.032

Regulation of natural product self-assembled hydrogels for intelligent drug delivery

ZHAO Mengke¹, LU Yanyan¹, ZHAO Xuan¹, YANG Kang^{2,3}, ZHU Yanhui¹, WANG Zhenzhen^{1,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Henan Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Major Diseases with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Natural product hydrogels, self-assembled from active components of traditional Chinese medicine (TCM) such as steroids, triterpenoids, flavonoids, alkaloids, and quinones, represent a significant class of functional systems. Leveraging their intrinsic amphiphilic structures, these compounds spontaneously form stable three-dimensional networks through intermolecular interactions including hydrophobic effects, π - π stacking, hydrogen bonding, and coordination bonds. These hydrogels possess the core “drug-carrier integration” feature, offering unique advantages for drug delivery and disease therapy. Key properties such as bioadhesion, targeted localization, stimuli-responsive release, and *in situ* gelation enable precise drug delivery and enhanced therapeutic efficacy. However, significant challenges persist in this field: the self-assembly pathways and dynamic evolution mechanisms of many natural products remain incompletely elucidated, hindering the precise construction of functional materials. Furthermore, existing evaluation systems often fail to comprehensively reflect their *in vivo* pharmacological effects, resulting in a notable lag in clinical translation. Future research should, therefore, prioritize the systematic analysis of multi-level self-assembly mechanisms. This involves exploring the intrinsic relationships between molecular structure, assembly kinetics, and macroscopic properties, alongside their applications in intelligent drug delivery and therapy. Such efforts are expected to provide a theoretical basis for the rational design of natural product-based functional materials and to inform new directions for developing innovative TCM formulations and precision medicine.

Key words: natural products; hydrogel; self-assembly; intelligent drug delivery; amphiphilicity

收稿日期: 2026-02-02

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目(25A360016); 国家自然科学基金青年基金(82204736); 河南中医药大学科研苗圃工程项目(MP2024-03); 河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项(2022JDZX109); 河南省自然科学基金(252300423816, 242300421522)

作者简介: 赵梦柯, 硕士研究生, 研究方向为药学。E-mail: zhaomengk@126.com

*通信作者: 王真真, 博士, 助理研究员, 从事中药学研究。E-mail: wzlinxi@163.com

水凝胶是凝胶因子在介观层面形成三维网状结构包裹大量水分子形成的分散体系,是一种重要的软物质功能材料,在细胞培养、组织工程和药物递送等领域均有重要的应用价值^[1-4]。目前,该领域的研究仍以聚合物水凝胶为主,这类材料虽具有良好的力学性能,但常面临生物相容性欠佳、降解产物复杂等潜在风险,相比之下,由小分子形成的水凝胶,因其结构明确、生物安全性高等独特优势正成为新兴的研究热点^[5-6]。

小分子依靠氢键、 π - π 堆叠、疏水等非共价键作用力,在特定条件下有序排列形成三维网络束缚水分子流动,形成自组装水凝胶^[7]。天然产物因其结构多样、官能团丰富,是制备自组装水凝胶的绝佳化合物库。天然产物自组装水凝胶制备简易,通常无需引入外源载体材料,从而有效避免了由添加剂引起的潜在生物毒性及材料降解难题,具备优异的生物相容性^[8-9]。同时,自组装策略可显著改善天然产物的溶解性与稳定性,并赋予其对外部环境(如pH、酶、氧化还原等)的智能响应能力^[10],实现药物的可控释放与长效递送,因此,天然产物自组装水凝胶已成为精准药物递送系统中一类极具前景的研究方向。天然产物如萜类、黄酮类、蒽醌类、多糖类、生物碱等,具备自组装或共组装形成水凝胶的能力,其独特的化学及生物性质使其在炎症疾病、创面修复及抗肿瘤等领域展现出巨大的应用潜力。但天然产物在介观尺度上自组装行为的复杂性,仍是限制天然产物自组装水凝胶探索的主要瓶颈,因此系统总结天然产物自组装的现有规律,并借鉴其在精准药物递送中的前沿应用,将为实现高效、功能化的天然产物自组装水凝胶的开发提供理论支撑,也为拓展其在生物医药领域的应用奠定基础。

1 基于结构的天然产物自组装水凝胶分子设计策略

1.1 甾体及三萜类自组装水凝胶

甾体及三萜类均由异戊二烯单元构成,前者含30个碳原子,后者则具环戊烷并多氢菲母核,依据碳环稠合方式及侧链结构进行分类。甾体类与三萜类成分因其固有的两亲性结构,在自组装形成水凝胶过程中呈现出显著的网络形态与稳定性差异,进而影响其作为药物载体的递送性能。就结构基础而言,甾体类成分凭借刚性甾核倾向于形成致密有序的疏水堆积,所得凝胶网络通常力学强度和结构稳定性较高^[11-12];三萜类成分(如甘草酸、积雪草酸等)则具有柔性更高的齐墩果烷型母核,其组装行

为更趋多元,可形成纳米纤维、胶束或层状结构,并对pH、离子强度等环境因素具有更灵敏的响应特性^[13-14]。

具体而言,甘草酸凭借其显著的疏水-亲水平衡,易于通过疏水作用与氢键形成规整的纳米颗粒或纤维网络,所获凝胶稳定性好、载药均匀^[15]。例如,Wu等^[16]构建的甘草酸/ Cu^{2+} /雷公藤红素3组分水凝胶,通过金属配位与氢键构建双网络结构,增强了凝胶的力学性能与稳定性,实现了药物的可控释放;而与伪麻黄碱通过氢键/静电作用构建的温度-pH双响应凝胶,则能依据环境信号智能释药^[17]。苦杏仁苷-甘草酸通过 π - π 堆积与氢键协同组装形成的三维可注射网络,兼具结构可逆性与良好的生物相容性^[18]。甘草次酸作为甘草酸的苷元,则通过 π - π 堆积等作用形成多孔纤维网络凝胶,具备可喷涂性与促进物质扩散的功能^[19]。

在三萜皂苷中,姜状三七皂苷R1(zingibroside R1, ZR1)可自组装为结构明确的纳米纤维水凝胶,其疏水内核-亲水表面的特征经冷冻电镜证实能显著增强抗真菌活性^[20];七叶皂苷钠(sodium aescinate, SA)则能形成遇水自凝胶化的粉体,可在创面快速重建水凝胶屏障,实现快速止血,其凝胶网络具有动态恢复能力^[21]。茯苓酸A等三萜成分在乙醇-水体系中通过疏水作用及氢键形成的超分子凝胶亦表现出良好的自愈合性与缓释特性^[9]。

综上,甾体类水凝胶依托刚性结构易于构建致密稳定的网络,适于长效缓释递药;三萜类水凝胶则凭借柔性两亲结构可形成形态多样、刺激响应性强的智能网络,在药物包载与可控释放方面更具灵活性与调控潜力。这两类成分为设计具有特定结构性能的水凝胶递送系统提供了重要的天然分子基础。

1.2 黄酮类自组装水凝胶

黄酮类化合物原指以2-苯基色原酮为骨架衍生的化合物,现泛指2个苯环通过3个碳原子连接形成的 C_6 - C_3 - C_6 结构有机化合物,涵盖黄酮、黄酮醇、异黄酮等结构类型。此类中药成分具备自组装形成水凝胶的能力,其网络形态、稳定性及释药行为主要受分子结构及非共价作用模式调控:疏水母核间的 π - π 堆积及疏水作用驱动聚集,酚羟基等亲水基团则通过氢键维系组装的有序性与稳定性。依据组分与作用力的差异,该类凝胶体系主要分为单组分物理凝胶、金属配位增强凝胶以及多组分复合凝胶,各具不同的结构特征与递送性能。

1.2.1 单组分物理凝胶 以黄芩苷和葛根素为代表。黄芩苷可自组装形成结构规整的纳米胶束或纳米粒子，体系均一稳定^[22-23]。葛根素则通过热诱导形成三维物理交联网络，该凝胶具有温敏可逆性，能显著提高药物的溶解与生物利用^[24-25]。此类单纯由 π - π 堆积和氢键驱动的网络动态可逆，对温度、剪切等物理刺激较为敏感。

1.2.2 金属配位增强凝胶 黄酮酚羟基与金属离子的配位作用可协同 π - π 堆积构建力学增强且具有环境响应性的凝胶^[26-27]。例如，黄芩苷与 Zn^{2+} 形成的小分子水凝胶具有良好的流变性及抗菌活性^[8]；黄芩苷与 Al^{3+} 则可构建 pH 响应性超分子凝胶，能在肠道环境中控制药物释放，并借助黏膜黏附延长局部作用时间^[28]。金属配位键的引入增强了网络交联，显著提升了凝胶的机械强度与智能释药能力。

1.2.3 多组分复合凝胶 通过疏水-亲水互补、主客体包合或引入生物多糖等策略可构建结构更稳定、功能协同的复合体系。例如，疏水的光甘草定与亲水的葛根素协同组装形成的纳米复合凝胶稳定性更高^[29]。壳聚糖-葛根素体系则通过氢键、静电及 π - π 堆积形成多重交联网络^[30-31]。黄芩素与甘草酸、明胶在 Zn^{2+} 诱导下自组装形成超分子纳米纤维水凝胶；黄芩素与甘草酸经非共价作用复合，凝胶依靠 Zn^{2+} -甘草酸配位键、明胶-甘草酸分子氢键构筑骨架，在糖尿病大鼠创面模型中可有效促进创面愈合^[32]。此类系统常具有致密的多重非共价交联网络，稳定性与功能性协同增强。

1.2.4 结构可调性 源于其丰富的分子作用模式从动态可逆的物理凝胶到强韧的配位交联凝胶，再到多功能的复合凝胶，其网络拓扑与稳定性呈现显著梯度差异。这种差异直接决定了体系在药物负载效率、刺激响应灵敏度及时空控释精度等方面的不同表现。通过精准的分子与结构设计，黄酮类水凝胶能够实现从简单的药物载体到智能响应递送系统的演变，为针对创面修复、肠道靶向、抗炎等不同场景的精准治疗提供了重要的材料基础。

1.3 多酚类自组装水凝胶

多酚类化合物是植物中一类以苯环多羟基取代为结构特征的多羟基酚类，其富含的酚羟基与芳香环可通过氢键、 π - π 堆积及金属配位等作用驱动超分子自组装，形成结构和功能各异的水凝胶^[33]。不同多酚组分因其分子结构差异，所构建的凝胶在网络致密度、力学性能和稳定性方面表现显著不同。

酚羟基是高密度氢键交联的主要作用位点，直接影响凝胶的网络密度和抗氧化能力；芳香环间的 π - π 堆积则主导了疏水组装及纳米结构的形成。例如，相对分子质量大、酚羟基丰富的鞣酸、表没食子儿茶素没食子酸酯和没食子酸等多酚可通过多重氢键与生物大分子形成致密的高强度网络^[34-35]。引入金属离子（如 Fe^{3+} ）后，通过多价配位形成的金属-酚网络能显著提升凝胶的机械强度、稳定性及环境响应性，例如鞣酸- Fe^{3+} 体系可在复杂环境中实现生物活性物质的保护与控释^[36]。

不同多酚可形成特征性的凝胶形态。芒果苷凭借其两亲性结构，可自组装形成纳米纤维状网络，凝胶表现出良好的可注射与自修复性能^[37]；将其与大黄酸、银纳米颗粒复合，可构建多功能协同的三元网络，增强机械性能^[38]；芒果苷与芦丁通过酚羟基与硼酸的配位作用及 π - π 堆积作用，则可形成具有自愈能力的小分子凝胶^[39]。

多酚类水凝胶的性能可通过其分子结构实现精准调控，其中酚羟基主导交联与抗氧化功能，芳香结构决定组装形貌，金属配位则能增强力学性能并引入智能响应性。这些特点使其在慢性创面修复、氧化应激防护及智能药物递送等领域展现出独特优势。

1.4 醌类自组装水凝胶

醌类化合物具有特征性的环己二烯二酮结构，其共轭醌环平面及官能团可驱动非共价自组装，形成结构多样的水凝胶。分子作用基础在于共轭平面间的强 π - π 堆积，该作用是构建组装骨架的关键；同时，酚羟基等官能团可通过氢键或金属配位参与交联，进而调控网络的稳定性与致密程度。依据主导作用力的不同可形成在结构与性能上具有差异的凝胶。

其中，以大黄素与多肽（如 RVDV16-I）共组装为代表的体系主要依赖疏水作用与氢键驱动^[40]，此类凝胶具有动态可逆的三维纳米纤维网络结构，有利于实现药物与载体的一体化，适用于需快速释放的场景。此外，通过引入金属配位能显著增强凝胶的力学性能。例如，大黄酸与 Ag^+ 通过酚羟基配位形成的网络，因配位键的引入而显著提升了机械强度与稳定性，兼具良好的缓释与支撑功能^[41]。另一方面，对醌类分子进行两亲性结构修饰可发展出功能特定的凝胶体系。如经肽链修饰的隐丹参酮衍生物，可利用醌核的疏水堆积与肽链的氢键协同作用，经交联后形成致密的纳米纤维网络，该结构能

实现药物的有效包载与缓释^[42]。

醌类水凝胶的性能由其主导的非共价作用模式决定。以 π - π 堆积与氢键为主的凝胶动态可逆适用于可注射递送；金属配位作用能显著增强网络的机械强度与缓释性能；而对醌类分子进行两亲性修饰则可导向结构致密且兼具特定生物功能的凝胶。

1.5 生物碱类自组装水凝胶

生物碱类是自然界中的一类含氮的碱性有机化合物，含氮杂环的结构特征赋予其独特的分子间作用能力。该类分子芳香体系的平面性、氮原子的电荷状态及极性官能团分布是决定共组装凝胶网络形态、稳定性及环境响应行为的核心结构参数。

基于不同的分子特征，各类生物碱可构建具有差异化网络结构的凝胶体系。例如，小檗碱的平面芳香结构与带正电的季铵中心能与甘草酸通过 π - π 堆积及静电作用结合，形成具有酸响应特性的纳米纤维网络^[43]；青藤碱的芳香杂环与醚氧原子则主要通过疏水作用及氢键与甘草酸组装，形成结构稳定的纳米凝胶，从而改善药物的释放动力学与生物相容性^[44]；而具有扩展共轭平面的苯并菲啶类生物碱（如血根碱），其质子化氮原子与大平面通过多重非共价相互作用与黄芩苷结合，构建了具有自修复、触变及可注射性的自组装凝胶网络。该动态交联体系在剪切作用下可实现网络的可逆破坏与重构^[45]。

生物碱类水凝胶结构与功能紧密相关，芳香平面及电荷状态主导其纳米形貌与环境响应性，极性基团及氢键作用调控网络动态交联与稳定性，为溃疡性结肠炎、感染创面等场景的靶向递送系统提供理性分子设计基础。

1.6 多糖类自组装水凝胶

中药多糖是由多种单糖经糖苷键连接形成的高分子聚合物，具有多级空间构象与宽域相对分子质量分布的结构特征^[46]。中药多糖凭借其丰富的羟基、羧基等官能团，借助氢键、静电相互作用及离子配位等多种非共价力驱动自组装，形成结构和功能各异的水凝胶，因此中药活性多糖自组装水凝胶的应用也十分广泛^[47]。多糖分子中官能团的类型、空间排列及高级结构差异直接决定了所形成凝胶的网络拓扑、力学稳定性及环境响应性，进而影响其药物递送行为。

不同多糖体系因其特定的交联方式可构建性能迥异的网络结构。例如，海藻酸钠通过其规整排列的羧基与 Ca^{2+} 进行离子配位，形成具有稳定三维

孔道结构的凝胶，机械强度较高^[48]；而甘草多糖GP1-2同样可通过羟基与 Ca^{2+} 交联形成凝胶^[49]；硫酸化阿拉伯杂多糖则主要依赖丰富的羟基与硫酸基形成氢键网络，组装成具有热响应可逆性的凝胶，其状态可随温度变化而转变^[50]；黄芪多糖与羧甲基壳聚糖通过氢键构建的复合凝胶则表现出良好的生物相容性与促愈合能力^[51]。

此外，通过疏水协同或多组分共组装可构建更复杂的功能体系。白及多糖与单油酸甘油酯基于疏水作用协同组装能形成具有胃漂浮特性的递送系统，实现胃内长效滞留^[52]。石斛多糖借助羟基与 Mn^{2+} -果胶微球的配位作用可构建能响应术后微环境变化的智能凝胶^[53]。凉粉草多糖与天然活性物质通过疏水作用及氢键共组装可形成结构稳定的复合体系^[54]。

中药多糖水凝胶的性能与其结构基础密切相关。离子配位有利于构建强韧稳定的网络，适用于长效缓释；氢键主导的网络则更具动态可逆性，能够灵敏响应环境变化；而基于疏水作用或多组分协同的组装策略则可实现功能的集成与释放行为的智能时空调控。

具备水凝胶自组装能力的天然产物结构分类及代表性天然产物小分子自组装作用力见图1和表1。

2 天然产物自组装水凝胶在疾病治疗中递药系统的作用机制

2.1 生物黏附实现病灶滞留

2.1.1 体外凝胶化 中药自组装水凝胶的生物黏附性是实现高效局部与口服给药的关键。该特性源于凝胶与生物组织间通过静电、氢键及疏水作用形成的多重相互作用，使其能紧密、持久地附着于肠道、创面或眼表等黏膜表面，有效抵抗体液冲刷与生理运动，从而显著延长药物的局部滞留时间并提高其生物利用度。

在不同应用场景中，该特性与智能响应释放相结合，实现了精准递送。在胃肠道递送中，基于氢键与金属配位键的协同驱动，黄芩苷-铝超分子水凝胶通过双重机制实现肠道生物黏附：一方面，黄芩苷的酚羟基、糖基与黏蛋白糖链发生氢键结合；另一方面， Al^{3+} 与黏蛋白的羧基、氨基发生配位作用，共同延长其在胃肠道的滞留时间^[28]。在创面管理中，甘草次酸自组装可喷雾凝胶凭借其分子结构中的芳香环与羟基、羧基，分别与创面胶原、弹性蛋白的芳香残基发生 π - π 堆积、与纤维连接蛋白等形成氢键网络，从而实现牢固黏附与药物缓释，以抑

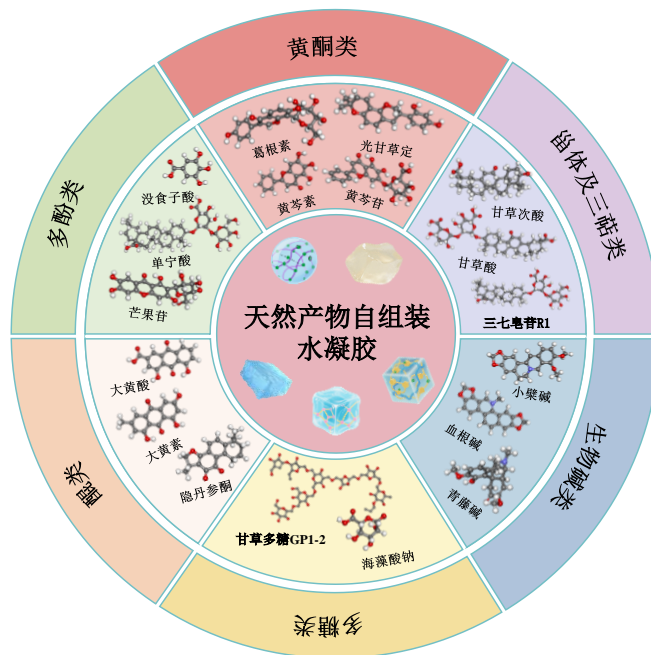


图 1 具备水凝胶自组装能力的天然产物结构分类

Fig. 1 Structural classification of natural products with hydrogel self-assembly capability

表 1 代表性天然产物小分子自组合作用力

Table 1 Self-assembly forces of representative small-molecule natural products

分类	结构类型	代表化合物	结构特点	自组装机理	文献
三萜	五环三萜类	甘草酸	C-3 位连接含多羟基与可电离羧基的双葡萄糖醛酸苷	氢键: 葡萄糖醛酸链的羟基与羧基间; 静电作用: 羧基解离的负电荷	16-17
		甘草次酸	齐墩果烷型五环三萜母核, 含羟基、羰基、羧基及双键官能团	氢键: 羟基	19
		ZR1	C-3 β 位连葡萄糖醛酸-葡萄糖二糖链, C-28 位为游离羧基	氢键: 糖链的多羟基	20
		七叶皂苷钠	常用钠盐, C-3 β 位单糖链或双糖链, 部分衍生物在 C-21 位含次级糖链	氢键: 糖链的多羟基	21
黄酮	黄酮类	黄芩苷	A 环 C-5、6 位有羟基, 且 C-7 位羟基与葡萄糖醛酸通过苷键连接	氢键: 羟基与羧基; π - π 堆积: 黄酮母核	22-23
	异黄酮类	葛根素	异黄酮的 C-8 位上连接有 β -D-葡萄糖吡喃糖基, C-7 位和 C-4' 位上各有 1 个羟基	氢键: 葡萄糖基团及羟基; π - π 堆积: 异黄酮母核	24-25
	异黄酮类	光甘草定	A 环带有异丙基取代的含氧杂环, B 环 C-4' 和 C-6' 2 个邻位有羟基, 且 C 环结构中存在手性中心	π - π 堆积: 异黄酮母核	29
多酚	酚酸类	没食子酸	三羟基取代苯甲酸, 属于简单酚酸类天然产物	氢键: 多个羟基与羧基	35
	鞣质类	鞣酸	结构以葡萄糖为中心骨架, 通过酯键连接没食子酸单元形成的水解型鞣质混合物	氢键: 羟基; π - π 堆积: 苯环共轭结构	34-35
	咕吨酮类	芒果苷	四羟基吡酮的碳酮苷	氢键: 葡萄糖基团及母核羟基; π - π 堆积: 黄酮母核	39
醌类	蒽醌	大黄酸	醌环含 1,8-二羟基、3-羧基	氢键: 羟基、羧基; π - π 堆积: 蒽醌母核; 41 配位键: 1 位羟基、C-9 位羰基可与金属离子配位	

表 1 (续)

分类	结构类型	代表化合物	结构特点	自组装机理	文献
		大黄素	蒽醌母核上, 有位于 C-1、3、8 位的羟基, C-6 位甲基	氢键: 母核上的多羟基	40
	二萜醌类	隐丹参酮	菲并呋喃四环稠合骨架, 具有双羰基共轭体系, 分子仅存在 1 个手性中心, 天然产物构型为 R 构型	π - π 堆积: 菲醌母核	42
生物碱	异喹啉类	小檗碱	骨架中含季铵型氮原子, 是分子的碱性中心, 环上连有 4 个甲氧基和 1 个酚羟基	π - π 堆积: 异喹啉母核; 静电作用: 季铵离子的正电荷与分子间弱负电荷	43
		青藤碱	分子中含叔胺型氮原子、甲氧基、酚羟基及亚甲二氧基, 以单一光学异构体存在	氢键: 羟基与醚键	44
		血根碱	苯并菲啶型四环稠合结构, 含季铵型氮原子、2 个亚甲二氧基	π - π 堆积: 共轭母核; 氢键: 羟基与羰基	45
多糖		海藻酸钠	天然线性多糖, 结构中含有羧基, 可与阳离子(如 Ca^{2+}) 发生离子交联	配位键: 羧基与 Ca^{2+} 等二价阳离子配位, 羟基协同增强配位稳定性并形成氢键	47-48
		甘草多糖 GPI-2	通常具有高度分支的复杂结构, 以羟基为主	氢键: 羟基; 配位键: 羟基与 Ca^{2+} 、 Fe^{3+} 等多价金属离子配位结合	49

制术后纤维化与黏连^[19]。由大黄素、黄连素及甘草酸自组装构建的可注射水凝胶, 借助活性分子与脑组织间的氢键 π - π 堆积作用, 实现损伤部位的牢固黏附与原位药物储库形成, 通过微环境响应性调控修复受损神经通路^[55]。

因此, 生物黏附性不仅是实现物理滞留的基础, 更是连接定位、滞留与智能释药的核心环节。中药自组装水凝胶通过融合这一特性与响应性设计, 构建了“黏附-滞留-控释”一体化的协同策略, 为开发新一代精准给药系统提供了关键思路。

2.1.2 原位凝胶化 中药自组装水凝胶的原位凝胶化特性是实现微创与精准递送的核心。该特性使材料在给药后能于体内靶点从液态前体转变为固态凝胶, 通过响应特定微环境信号(如离子、pH、温度或生物分子)实现快速成型。这一过程不仅完成了药物的原位固定与长效储库的构建, 还能有效贴合并填充不规则创面, 极大拓展了其在微创治疗中的应用潜力。

中药自组装水凝胶的原位凝胶化特性, 通过多样化的响应机制实现, 各体系展现出鲜明的功能特点。离子交联型体系(如海藻酸钠- Ca^{2+} 凝胶)可特异性响应出血部位的 Ca^{2+} , 在 30 s 内快速形成凝胶, 实现物理封堵与高效止血^[48]。自组装粉末型材料以鞣酸、壳聚糖和聚乙二醇共聚物粉末为代表, 接触血液后通过分子间作用迅速转化为强黏附凝胶, 适用于不规则创面止血, 并可负载生长因子以

促进修复^[56]。纳米复合功能型体系通过引入功能单元强化性能, 例如, 将肉桂醛-鞣酸-醋酸锌纳米球引入壳聚糖网络构建的复合水凝胶, 在创面快速原位成型并完全覆盖的同时, 发挥抗菌、抗氧化等多重协同作用^[5]。

外源刺激驱动型策略利用物理信号精准调控凝胶化过程。超声刺激可驱动特定药物分子在病灶原位自组装成凝胶(如 Mel-gel), 实现对释药时空的精确控制, 从而提升肿瘤等疾病的干预精度^[57]; 光触发胶化是另一类重要策略, 例如经硫辛酸与三级铵盐修饰的壳聚糖水凝胶, 可在无额外光引发剂条件下, 通过紫外线照射引发二硫键环开聚合, 实现快速原位成型, 紧密贴合不规则创面并同步发挥抗菌与抗氧化活性^[58]。此外, 物理吸收型材料(如 SA 自凝胶)则主要通过快速吸收创面渗出液并发生溶胀, 瞬时形成物理保护屏障, 适用于渗液较多的伤口护理^[21]。

综上所述, 中药自组装水凝胶通过离子响应、分子自组装、纳米复合、外源刺激及物理吸收等多种机制实现原位凝胶化。这些机制赋予了体系快速响应、精准定位、功能协同及使用便捷的核心优势, 使其能够灵活应对从急性止血、感染创面管理到肿瘤局部治疗等多样化的临床需求, 充分体现了其在医疗领域的应用潜力与适应能力。

2.2 靶向定位能力

靶向定位能力是精准药物递送的基础。中药自

组装水凝胶通过多种策略能够实现药物在病灶部位的选择性蓄积与高效富集。基于材料物理特性的被动靶向策略,可通过设计凝胶结构实现定位。例如,白及多糖胃漂浮筏系统利用其疏水致密外壳与多孔结构可实现胃黏膜长效滞留及肠道靶向释放三七皂苷,发挥抗炎抗氧化效应^[52]。此外,由镁离子、甘草酸和迷迭香酸共组装的水凝胶,兼具可注射、自愈及温敏特性,其稳定的黏弹结构可延长胃肠道滞留时间,从而改善炎症性肠病的靶向治疗效果^[59]。

部分中药活性成分本身具备分子识别能力,可实现无需修饰的主动靶向递送。例如,大黄酸自组装超分子水凝胶较游离药物更易进入细胞并蓄积,从而增强与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 活性位点的结合,通过抑制 TLR4/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路发挥抗神经炎症作用^[60]。类似地,壳聚糖-葛根素自愈凝胶借助葛根素固有活性,通过抑制 miR-29ab1 介导的炎症反应,精准调控创面免疫微环境及修复基因表达,促进糖尿病伤口愈合,体现了活性组分兼具递送载体与功能调控的双重角色^[61]。

综上,中药自组装水凝胶通过响应疾病微环境信号或利用组分固有生物特性,实现了从被动定位到主动识别的多层次靶向,为精准递送系统的设计提供了重要基础。

2.3 响应性触发释放

中药自组装水凝胶的智能化“按需给药”能力,核心在于其响应性触发释放特性。该类凝胶能够感知并响应病灶区域与正常组织间的微环境差异,从而精确调控药物的释放动力学。内源性响应机制是实现这一功能的基础。主要包括(1) pH 响应:如小檗碱-甘草酸纳米纤维凝胶可响应肠道炎症酸性环境实现靶向释药^[43];鞣酸负载铁/铜双金属复合水凝胶可响应酸性创面环境控释 Cu^{2+} 以促进血管生成^[62];(2) 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 响应:如黄芩源碳点/黄芩素敷料能清除 ROS 并调控核因子 E2 相关因子-2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/NF- κ B 通路信号,同步实现抗氧化、抗菌及促血管新生的协同治疗^[63];包埋锰-果胶微球的石斛多糖基水凝胶体系则能在肿瘤部位高 ROS 环境中特异性降解,精准释放活性成分以诱导免疫原性细胞死亡,激活全身抗肿瘤免疫^[53];(3) 温度响应:其普遍机制在于温度可诱导分子构象变化与

相互作用,从而驱动凝胶化,如伪麻黄碱-甘草酸温敏凝胶在体温下原位形成长效抗炎储库^[17],鞣酸温敏聚合物纳米凝胶则借助体温在眼表成胶并长效滞留^[64]以及牡蛎蛋白的热诱导凝胶化行为^[65]。此外,光、酶及金属配位响应等机制的引入,进一步增强了水凝胶的环境适应性与功能可调性。

在上述响应机制之外,一系列前沿创新体系正不断拓展中药自组装水凝胶的功能边界。例如,由酪氨酸、丙氨酸、色氨酸与苯丙氨酸构成的四肽液晶凝胶展现出类肌肉响应特性^[66];而源自甘草的双相递送系统借助纳米叶绿体光合作用原位生成磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),以缓解心肌缺氧损伤^[67]。这些研究不仅丰富了智能递送系统的设计策略,也为复杂疾病的干预提供了全新思路。

相关研究进展表明,中药自组装水凝胶通过整合多重响应机制与跨功能协同设计,已从传统单一释药载体逐步发展为具备环境响应与程序化控制能力的智能诊疗平台。这一演进为其在动态病理环境中实现精准、自适应的干预策略奠定了重要基础。

2.4 小结

中药自组装水凝胶的递送效能源于的“黏附-凝胶化-定位-响应”多重协同。生物黏附性提供病灶初始滞留,是精准递送的前提;靶向定位介导细胞或受体识别,实现从滞留到蓄积的跨越;响应性释药确保病理微环境刺激下按需释放;原位凝胶化则作为结构基础,延长作用时间并为多功能的集成提供了可设计平台(图2)。该协同机制在具体体系中得到验证,如黄芩苷-铝凝胶借助肠道碱性环境触发释药,通过黏膜黏附延长局部滞留时间,增强肠道靶向治疗效果^[28];搭载胞外囊泡的热敏菊糖凝胶经鼻给药后,可借助凝胶的黏膜黏附与温敏特性,实现囊泡在鼻腔的缓释与沿嗅觉通路向海马区的靶向递送,在减少肺部暴露的同时提升脑部治疗效果,形成了多级协同体系^[68]。

3 应用

天然产物(萜类、黄酮类、蒽醌类、多糖类、生物碱等)凭借其独特的化学结构已被广泛用于构建自组装功能水凝胶,在炎症、创面修复及抗肿瘤等领域展现出重要应用价值。在抗炎治疗方面,小檗碱-甘草酸碱响应黏膜黏附纳米纤维水凝胶可有效抑制肠道炎症^[43];大黄酸-螺旋藻胞外囊泡复合

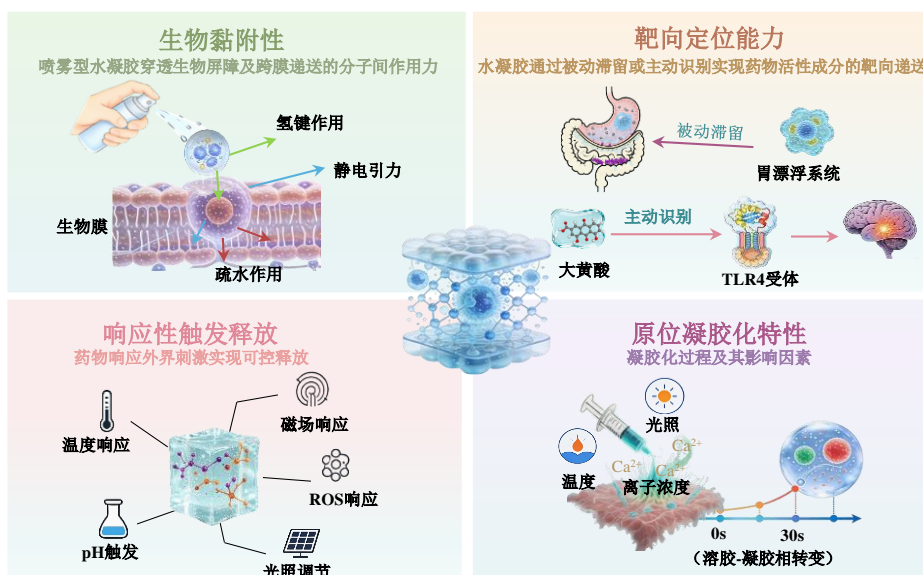


图2 具有凝胶化、黏附与响应特性的天然产物自组装水凝胶用于药物靶向递送

Fig. 2 Natural product self-assembling hydrogels with gelation, adhesive, and responsive properties for targeted drug delivery

体系通过调节肠道菌群及情绪障碍实现多靶点协同治疗^[69]；青藤碱-甘草酸纳米凝胶通过抑制 NF- κ B/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）通路缓解类风湿关节炎^[44]；基于褐藻多糖-卡拉胶协同网络负载裸藻-秋水仙碱复合物的水凝胶在痛风性关节炎治疗中展现出多维度创新优势^[70]；甘草来源的双相递送系统在心肌缺血再灌注治疗中发挥协同抗炎作用^[67]。在创面修复领域，基于环糊精/ Zn^{2+} 配位的姜黄素递送系统实现感染创面长效抗氧化修复^[32]；鞣酸-温敏聚合物纳米凝胶凭借多重黏膜黏附机制用于眼内炎症及视网膜损伤修复^[64]。在抗肿瘤及神经系统疾病中，石斛多糖基 ROS 响应凝胶通过诱导免疫原性细胞死亡激活全身性抗肿瘤免疫^[53]；包载小球藻胞外囊泡的热敏菊粉水凝胶经鼻给药后可靶向递送至海马区^[68]。综上，天然产物自组装水凝胶凭借其多样的组装机制与生物功能正成为多种难治性疾病治疗的重要平台。

4 结语

目前，天然产物自组装研究正沿着 2 个重要方向深入发展：一方面基于已知自组装活性的中药成分，通过结构修饰开发智能响应型水凝胶，如基于大黄酸结构优化获得的赖氨酸衍生物在保留蒽醌环 π - π 堆积功能的基础上，通过引入酰胺键构建了增强型氢键网络智能凝胶，显著提升其载药性能与

神经炎症治疗效果^[71]；另一方面借鉴“君、臣、佐、使”配伍理念探索多组分协同组装策略，如麻杏石甘汤中 4 种代表成分伪麻黄碱、苦杏仁苷、甘草酸和钙离子共同组装形成的新型水凝胶展现出优异的材料特性与药理功效^[72]。此外，计算模拟与传统制剂研究为发掘新型自组装体系提供了新途径，而中药煎煮过程中的原位自组装现象则为阐释方剂整体作用机制提供了新的科学视角。

天然产物自组装水凝胶研究通过将活性成分、超分子化学与先进材料设计相结合，开创了一个具有重要理论价值与应用前景的新领域。面向临床转化需求，未来需从多维度突破天然产物自组装水凝胶的发展瓶颈：机制层面，需系统解析多尺度组装结构的动态调控规律，阐明氢键、 π - π 堆积等非共价作用在体内微环境中的协同演变机制及凝胶与生物屏障的界面互作原理；安全层面，需明确凝胶组分、金属离子及功能辅料的长期体内代谢、组织分布与免疫应答特征，建立系统的体内安全性评价体系；递送层面，需构建与疾病进程动态匹配的微环境响应型精准控释系统，有效解决药物突释与释放不完全等核心难题；转化层面，需推动剂型设计与临床操作便捷性的深度融合，突破规模化生产工艺瓶颈并建立符合 GMP 标准的质量控制体系，最终推动该领域的实质性发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Guo J H, Hu B, Wei Y, *et al.* Hydrogel delivering self-assembled herbal nanoparticles accelerates diabetic wound healing through mitochondrial regulation [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102417.
- [2] Xu Y, Rothe R, Voigt D, *et al.* A self-assembled dynamic extracellular matrix-like hydrogel system with multi-scale structures for cell bioengineering applications [J]. *Acta Biomater*, 2023, 162: 211-225.
- [3] Najafi H, Farahavar G, Jafari M, *et al.* Harnessing the potential of self-assembled peptide hydrogels for neural regeneration and tissue engineering [J]. *Macromol Biosci*, 2024, 24(6): 2300534.
- [4] Pahoff S, Weekes A, Mertano H, *et al.* Engineering biomimetic zonal properties in fibre-reinforced hydrogels for functional cartilage tissue engineering *in vitro* [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 35: 102550.
- [5] Sun X Y, Jia P, Zhang H, *et al.* Green regenerative hydrogel wound dressing functionalized by natural drug-food homologous small molecule self-assembled nanospheres [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(7): 2106572.
- [6] Duan Z H, Chen M H, He Y X, *et al.* Synergistic effect of self-assembled cinnamon essential oil-proanthocyanidin colloidal dispersion on *in vitro* starch and fat digestion [J]. *Food Chem*, 2025, 495: 146357.
- [7] 陈香李, 刘凯强, 房喻. 分子凝胶: 从结构调控到功能应用 [J]. *化学进展*, 2020, 32(7): 861-872.
- [8] Guo X H, Luo W K, Wu L Y, *et al.* Natural products from herbal medicine self-assemble into advanced bioactive materials [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(35): 2403388.
- [9] Zhi K K, Wang J C, Zhao H T, *et al.* Self-assembled small molecule natural product gel for drug delivery: A breakthrough in new application of small molecule natural products [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(5): 913-927.
- [10] 智康康, 杨鑫. 天然产物凝胶及其凝胶质 [J]. *化学进展*, 2019, 31(9): 1314-1328.
- [11] Cheng J J, Zhao H T, Yao L, *et al.* Simple and multifunctional natural self-assembled sterols with anticancer activity-mediated supramolecular photosensitizers for enhanced antitumor photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(33): 29498-29511.
- [12] 程建军, 杨鑫. 三萜天然小分子自组装机制及其协同抗癌应用研究 [J]. *药学学报*, 2021, 56(8): 2102-2111.
- [13] Huang Y W, Zhang Y M, Feng Y S, *et al.* A DNA tetrahedron delivery asiatic acid to reprogram mitochondrial metabolism for promoting bone regeneration via STAT3 phosphorylation [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(10): e187967.
- [14] Zhang W X, Zhao S B, Guan Q F, *et al.* Enhancing chronic wound healing through engineering Mg²⁺-coordinated asiatic acid/bacterial cellulose hybrid hydrogels [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(7): 8238-8249.
- [15] Yu S P, Zhu Y Y, Xu J R, *et al.* Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2 [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153364.
- [16] Wu L Y, Pi W M, Huang X M, *et al.* Orchestrated metal-coordinated carrier-free celastrol hydrogel intensifies T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade for synergistic chemo-immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 312: 122723.
- [17] Yang Y Q, Jiao J Y, Jia X H, *et al.* Natural small molecule smart hydrogels inhibited the Hsp90/NF- κ B signaling axis in inflammation to achieve sustained antipyretic effect [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 478.
- [18] Luo W K, Guo X, Song X W, *et al.* Surgical-adjuvant hydrogel of full-natural bioactive compounds from Chinese medicine for enhanced traumatic brain injury therapy by inhibiting complement activation [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(10): e08893.
- [19] Zou L J, Hou Y, Zhang J W, *et al.* Degradable carrier-free spray hydrogel based on self-assembly of natural small molecule for prevention of postoperative adhesion [J]. *Mater Today Bio*, 2023, 22: 100755.
- [20] Peng M Y, Peng Q W, Li W, *et al.* Atomic insights into self-assembly of zingibroside R1 and its therapeutic action against fungal diseases [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(26): 2503283.
- [21] Li T, Zheng J, Xia M Y, *et al.* *In situ* sprayed self-gelling powder self-assembled by a pure molecular drug from herbal extract for rapid hemostasis and neuroprotection in traumatic brain injury [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(22): 2419613.
- [22] Wang Y, Su S Y, Wang C F, *et al.* Hydrogel-mediated delivery of baicalein for the effective therapy of MRSA-infected diabetic wounds by immune response and moderate photothermal effects [J]. *Biomater Sci*, 2025, 13(12): 3395-3408.
- [23] Lu Y H, Zhou L Y, Ouyang A L, *et al.* A novel pH-responsive Baicalein@Chitosan hydrogel for the topical

- treatment of herpes simplex virus type 1 skin infections: Therapeutic potential and mechanisms [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(11): 2403961.
- [24] Geng S H, Zhang H, Zhang Y C, *et al.* Puerarin hydrogel: Design and applications in biomedical engineering [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 97: 105802.
- [25] Pan Y J, Lin T C, Shao L Q, *et al.* Lignin/puerarin nanoparticle-incorporated hydrogel improves angiogenesis through puerarin-induced autophagy activation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5095-5117.
- [26] Sun M, Peng S Q, Zhao C L, *et al.* Herb-functionalized chronic wound dressings for enhancing biological functions: Multiple flavonoids coordination driven strategy [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(34): 2204291.
- [27] Fan M Y, Zheng X, Cheng W Y, *et al.* Reinforcing carrier-free photothermal nanodrugs through flavonol-driven assembly [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(37): 2402455.
- [28] Jia X H, Yuan Z H, Yang Y Q, *et al.* Multi-functional self-assembly nanoparticles originating from small molecule natural product for oral insulin delivery through modulating tight junctions [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 116.
- [29] Qi J H, Wang Y X, Chen H, *et al.* Advancing the identification of bioactive molecules and the construction of a synergistic drug delivery system in combating lung injury [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(18): 2407802.
- [30] Ji Y T, Yuan Y, Peng F M, *et al.* Two-component hydrogels built from Chinese herbal medicine-derived glycyrrhizic acid and puerarin: Assembly mechanism, self-healing properties, and selective antibacterial activity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(3): 5223-5231.
- [31] Chen B H, Zhang H F, Qiu J J, *et al.* Mechanical force induced self-assembly of Chinese herbal hydrogel with synergistic effects of antibacterial activity and immune regulation for wound healing [J]. *Small*, 2022, 18(21): 2201766.
- [32] Zou H T, Chen J Y, Huang Y M, *et al.* Bio-inspired supramolecular hydrogel inhibits ferroptosis to accelerate diabetic wound healing [J]. *J Adv Res*, 2026, doi: 10.1016/j.jare.2026.01.024.
- [33] Wang R Y, Wang Z Q, Jiang N. The preparation, properties, and applications of polyphenol hydrogels for the treatment of oral diseases: A comprehensive overview [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 321: 146310.
- [34] Jafari H, Ghaffari-Bohlouli P, Niknezhad S V, *et al.* Tannic acid: A versatile polyphenol for design of biomedical hydrogels [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(31): 5873-5912.
- [35] Lu Y, Zhao H K, Zhang X, *et al.* Construction of self-assembling hydrogels by interaction of soy protein nanofibrils with polyphenols: Insights from intermolecular interaction and gel properties [J]. *Food Biosci*, 2025, 69: 106843.
- [36] Zhou C, Zou Y P, Xu R L, *et al.* Metal-phenolic self-assembly shielded probiotics in hydrogel reinforced wound healing with antibiotic treatment [J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(8): 3114-3123.
- [37] Hao M K, Wei S M, Su S Q, *et al.* A multifunctional hydrogel fabricated by direct self-assembly of natural herbal small molecule mangiferin for treating diabetic wounds [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(19): 24221-24234.
- [38] Wei S M, Wang Y H, Su S Q, *et al.* Herbal-based hydrogel fabricated by self-assembly of mangiferin loading with Rhein-functionalized silver nanoparticles for treating infected diabetic wound [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 255: 114890.
- [39] Yang S T, Luo W K, Song X W, *et al.* A self-gelling powder directly co-assembled by natural small molecules for traumatic brain injury [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(29): 2401485.
- [40] Wei W P, Meng C, *et al.* The interaction between self-assembling peptides and emodin and the controlled release of emodin from *in-situ* hydrogel [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3961-3975.
- [41] Liang X L, Ding L Y, Ma J X, *et al.* Enhanced mechanical strength and sustained drug release in carrier-free silver-coordinated anthraquinone natural antibacterial anti-inflammatory hydrogel for infectious wound healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(23): 2400841.
- [42] Zeng Q F, University S M, *et al.* Co-assembled cryptotanshinone derivative and glycyrrhizic acid carrier-free hydrogel: A synergistic approach to acne treatment [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(22): 8814-8824.
- [43] Lei C Y, Wen J J, Sun Y H, *et al.* Self-assembled herbal hydrogel for rectal administration therapy in ulcerative colitis [J]. *Chem Eng J*, 2025, 503: 158477.
- [44] Jiang H X, Lu Q Y, Huang X M, *et al.* Sinomenine-glycyrrhizic acid self-assembly enhanced the anti-inflammatory effect of sinomenine in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Control Release*, 2025, 382:

- 113718.
- [45] Wang Z J, Lu J H, Yuan Z H, *et al.* Natural carrier-free binary small molecule self-assembled hydrogel synergize antibacterial effects and promote wound healing by inhibiting virulence factors and alleviating the inflammatory response [J]. *Small*, 2023, 19(5): 2205528.
- [46] 吕嘉璐, 霍燕菊, 张翼. 中药多糖药理活性最新研究进展 [J]. *化学试剂*, 2025, 47(1): 1-8.
- [47] 叶梓, 徐晴, 江丽洁, 等. AI+中药活性多糖研究的文献计量学分析 [J]. *中草药*, 2025, 56(17): 6301-6316.
- [48] Feng Y J, Zhang Z X, Yan W J, *et al.* A sprayable hydrogel based on biomimetic polypeptide-modified lipid nanoparticles for treating non-compressible hemorrhaging [J]. *Adv Mater*, 2025, 37(27): 2500908.
- [49] Yang Y J, Yu M L, Mo Y L, *et al.* Metal-ion-binding properties of *Glycyrrhiza* polysaccharide extracted from Licorice: Structural characterization and potential application in drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 346: 122658.
- [50] Leng Y Y, Wang J, Wu N, *et al.* A sulfated Arabinose-rich polysaccharide hydrogel from *Chaetomorpha valida*: Preparation, properties and mechanisms [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 317: 144872.
- [51] Zhao M Y, Xiang J W, Meng Y, *et al.* *Astragalus* Polysaccharide hydrogels with drug-carrying super self-assembly from natural herbs promote wound healing [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(23): 21571-21588.
- [52] Li N, Zhang G Q, Zhang X Y, *et al.* A rapid-floating natural polysaccharide gel-raft with double-effect for the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261: 129667.
- [53] Gao N, Huang Y R, Jing S S, *et al.* Environment-responsive *Dendrobium* polysaccharide hydrogel embedding manganese microsphere as a post-operative adjuvant to boost cascaded immune cycle against melanoma [J]. *Theranostics*, 2024, 14(10): 3810-3826.
- [54] Zhang H J, Zhang J P, Liu B, *et al.* Natural phenolic-metal framework strengthened *Mesona* Chinensis polysaccharides microgels for improved viability of probiotics to alleviate the liver injury and gut microbiota dysbiosis [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(41): 2401064.
- [55] Luo W K, Yang Z Y, Zheng J, *et al.* Small molecule hydrogels loading small molecule drugs from Chinese medicine for the enhanced treatment of traumatic brain injury [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(42): 28894-28909.
- [56] Zhang J, Fu C S, Tian T, *et al.* *In situ* ultrafast self-gelling coacervate powder with antibacterial, antioxidant, and robust wet adhesion properties for hemostasis and wound healing [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, 35(36): 2502577.
- [57] Chen M C, Yu Y, Hu J Y, *et al.* Ultrasound-driven *in situ* self-assembly of drug hydrogel for enhanced hepatic artery infusion chemotherapy [J]. *Mater Today*, 2026, 92: 253-268.
- [58] Liu R Q, Yang S, Wu T Y, *et al.* A single-component photo-crosslinked chitosan hydrogel with inherent antimicrobial and antioxidant capabilities for wound healing [J]. *J Mater Chem B*, 2026, 14(6): 1846-1855.
- [59] Jia X H, Yang Z Y, Lu J H, *et al.* A natural self-assembled hydrogel alleviates inflammatory bowel disease by targeting mitochondrial dysfunction and NLRP3/Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(31): e24160.
- [60] Zheng J, Fan R, Wu H Q, *et al.* Directed self-assembly of herbal small molecules into sustained release hydrogels for treating neural inflammation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1604.
- [61] Zeng X L, Chen B H, Wang L P, *et al.* Chitosan@Puerarin hydrogel for accelerated wound healing in diabetic subjects by miR-29ab1 mediated inflammatory axis suppression [J]. *Bioact Mater*, 2023, 19: 653-665.
- [62] Wang J P, Yang D, Lu Y, *et al.* Gelatin-based dual-network hydrogel with multifunctional bioactive properties for enhanced diabetic wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 335: 149174.
- [63] Zhang Y, Wang R N, Wang H P, *et al.* Herbal hydrogel incorporating *Scutellaria baicalensis* Georgi carbon dots and baicalein for antibacterial, anti-inflammatory, and wound healing applications [J]. *Mater Des*, 2025, 257: 114468.
- [64] Oz Y, Zheng Y T, *et al.* Mucoadhesive tannic acid-cross-linked nanogels for reactive oxygen species scavenging and enhanced ocular therapeutic delivery [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(30): 27173-27191.
- [65] Liu Y, Tan M T, Chen Z Q, *et al.* Temperature-dependent gelation of oyster protein: Structural insights and network formation mechanisms [J]. *Food Hydrocoll*, 2026, 171: 111871.
- [66] Fang Y, Shi J H, Liang J, *et al.* Water-regulated viscosity-plasticity phase transitions in a peptide self-assembled muscle-like hydrogel [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 1058.

- [67] Lv Y B, Zhu D S, Li J L, *et al.* Plant-derived hydrogel and photosynthetic nano-units for myocardial infarction therapy [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 7678.
- [68] Jin K Y, Wang R X, Chen B, *et al.* Nose-to-brain delivery of *Chlorella vulgaris* extracellular vesicles for antidepressant effects [J]. *J Extracell Vesicles*, 2025, 14(11): e70198.
- [69] Zhong D N, Jin K Y, Wang R X, *et al.* Microalgae-based hydrogel for inflammatory bowel disease and its associated anxiety and depression [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(24): 2312275.
- [70] Liu X Y, Dong J, Wu Z S, *et al.* Microalgae-based hydrogel drug delivery system for treatment of gouty arthritis with alleviated colchicine side effects [J]. *Bioact Mater*, 2025, 52: 17-35.
- [71] Song J M, Zeng J Q, Chen X, *et al.* Anti-neuroinflammatory agent Rhein lysinate-based self-assembled injectable hydrogel loaded with ZL006 for promoting post-stroke functional recovery [J]. *Biomaterials*, 2025, 318: 123124.
- [72] 王鹏龙, 皮雯敏, 韩娜娜. 一种源于麻杏石甘汤具有解热抗炎作用的无载体金属-有机小分子超分子水凝胶的制备及应用: 中国, CN116173070B [P]. 2025-07-04.

[责任编辑 潘明佳]