第 39 卷 第 1 期
2026 年 1 月

高 分 子 通 报
POLYMER BULLETIN

Vol. 39, No. 1
January, 2026

·专论·

手性水凝胶构筑及其生物应用

赵常利 冯传良*

(上海交通大学材料科学与工程学院 金属基复合材料全国重点实验室 上海 200240)

摘要：作为生命体系的基本属性，手性在生物分子识别、细胞行为调控及免疫应答等过程中发挥着关键作用。手性水凝胶结合了水凝胶优异的生物相容性、可调控的物理化学性质与手性结构的生物学特异性，已成为生物材料领域的研究热点。本文系统综述了手性水凝胶的构建策略，包括超分子自组装、高分子共价构筑及多组分共组装等方法，重点探讨了其在组织工程、免疫调控、癌症治疗等生物医学领域的应用进展，并对手性水凝胶在仿生材料、再生医学、免疫工程等方向的未来发展趋势进行了展望。

关键词：手性；水凝胶；组织工程；免疫调控；癌症治疗

Progress in Construction and Biomedical Application of Chiral Hydrogels

ZHAO Chang-li, FENG Chuan-liang*

(*State Key Laboratory of Metal Matrix Composites, School of Materials Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240*)

Abstract: Chirality, as a fundamental attribute of living systems, plays a pivotal role in biological processes such as molecular recognition, cellular behavior regulation, and immune responses. Chiral hydrogels, which integrate the exceptional biocompatibility and tunable physicochemical properties of hydrogels with the biological specificity conferred by chiral structures, have emerged as a prominent research focus in the field of biomaterials. This review systematically summarizes the fabrication strategies for chiral hydrogels, including supramolecular self-assembly, polymer-based covalent construction, and multi-component co-assembly approaches. It highlights recent advancements in their biomedical applications, particularly in tissue engineering, immunoregulation, and cancer therapeutics. Furthermore, future development trends of chiral hydrogels in biomimetic materials, regenerative medicine, and immune engineering are discussed and prospected.

Keywords: Chirality; Hydrogel; Tissue engineering; Immunoregulation; Cancer therapy

引用：赵常利, 冯传良. 手性水凝胶构筑及其生物应用. 高分子通报, **2026**, 39(1), 1–19.
Citation: Zhao C. L.; Feng, C. L. Progress in construction and biomedical application of chiral hydrogels. *Polym. Bull.* (in Chinese), **2026**, 39(1), 1–19.

手性是生命体的基本属性之一，从微观的生物分子，如DNA、蛋白质，到宏观的生物器官乃至整个生物体，手性现象无处不在。在生命体系中，手性特异性相互作用对众多生物过程，如酶催化、免疫反应、细胞识别与信号传导等，起着决定性作用[1]。水凝胶作为一种具有三维网络结构且能吸收大量水分的软物质材料，因其良好的生物相容性、高含水量和可调节的物理化学性质，在生物医学领域得到了广泛应用。将手性引入水凝胶体系，形成的手性水凝胶不仅继承了水凝胶的优点，

高分子水凝胶专题；2025-09-08 收稿，2025-10-11 录用，2025-11-20 网络出版
基金项目：国家自然科学基金 (基金号 52533014)，上海市科委关键技术研发计划 “先进材料” 项目 (项目号 25CL2900600)
*通信联系人：冯传良，E-mail: clfeng@sjtu.edu.cn
doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2025.25.266

还具备手性结构独特的生物学效应，为生物医学研究提供了新的契机。近年来，手性水凝胶在创面修复、药物递送、组织工程、再生医学等多个领域展现出巨大的应用潜力，成为生物材料领域的研究热点之一。深入研究手性水凝胶的构筑及其生物应用，对于推动生物医学技术的发展、解决临床实际问题具有重要意义。

值得注意的是，手性水凝胶在体表应用(如伤口敷料)与体内应用(如组织再生、肿瘤治疗)时，其所处的生物微环境存在显著差异。在体表，手性结构可通过立体选择性相互作用增强对病原体特异性杀伤，或通过调控蛋白吸附促进上皮细胞迁移，构筑物理与生物学动态屏障。而体内应用则需考虑长期安全性、引导干细胞定向分化、药物在病变部位的立体选择性释放及对特定组织微环境的精准干预等深层次生物学问题。本文介绍了手性水凝胶的最新研究进展，重点讨论了手性水凝胶的构筑策略及其在组织工程、免疫调控、肿瘤治疗等生物医用领域的应用研究，为该类材料的未来发展提供参考。

1 手性水凝胶构建策略

分子间的非共价相互作用是水凝胶构筑过程中驱动手性传递与有序组装的一种通用且稳定的策略。通过精确的分子设计，能够有效调控手性基元在三维网络中的空间排列与协同作用，从而实现对手性结构的精准构建。基于此策略，目前已发展出3类典型体系：高分子手性水凝胶通过共价键将手性单元嵌入聚合物骨架；超分子手性水凝胶依靠氢键、π-π堆积及范德华力等实现手性自组装；而共组装手性水凝胶则通过多种组分协同构建具有层级有序的手性超结构。这些体系不仅拓宽了手性材料的制备途径，也为其在生物医学领域的应用奠定了材料基础。

1.1 超分子自组装手性水凝胶

手性分子自组装是构建手性水凝胶最直接的方法。通过设计具有特定手性中心的凝胶因子，利用分子间非共价相互作用(如氢键、π-π堆积、疏水作用等)自发形成具有手性超分子结构的水凝胶。常用的手性凝胶因子包括氨基酸衍生物、糖类化合物和手性两亲分子等。

1.1.1 基于氨基酸衍生物的超分子水凝胶

Ikeda等[2]利用Fmoc-半胱氨酸衍生物自组装成功构建了一种氧化响应的超分子水凝胶，观察到的自主凝胶—溶胶—凝胶转变，其氧化产物Fmoc-CBzl-(*R*)-O和Fmoc-CBzl-(*S*)-O表现出显著不同的自组装倾向。Konar等[3]设计合成了具有不同手性序列的12-羟基月桂酸接枝二苯丙氨酸自组装水凝胶，其中12-HDA-*D*-Phe-*L*-Phe-OH反平行堆叠赋予了水凝胶更高的机械强度和稳定性。Yu等[4]设计并合成了几种具有不同长度烷基链的谷氨酸偶氮苯基两亲物，偶氮苯基团具有光响应性，可提供π-π堆积，酰胺基和羧基具有形成氢键的能力。氢键和疏水相互作用诱导了手性自组装体形成，随着烷基链数量的增加，组装体CD(圆二色光谱，circular dichroism)信号增强。然而，长烷基链也限制了偶氮苯的异构化和相应的手性特征。

我们课题组基于C_2对称性分子设计理念，开发了一系列以“亲水侧链–疏水π共轭中心核–亲水侧链”为主体结构的氨基酸衍生物水凝胶基元(图1)。自组装过程中分子间对称作用力避免了亚稳态无序聚集体产生，确保了基元高度有序排列，手性特征从分子传递、放大至超分子组装体，获得了具有手性微纳米结构的水凝胶材料[5]。通过中心核、氨基酸衍生物、侧链官能团的改变可以帮助调控水凝胶的理化性能和手性特征。例如，将中心核由单个苯环替换为联苯，在金属离子驱

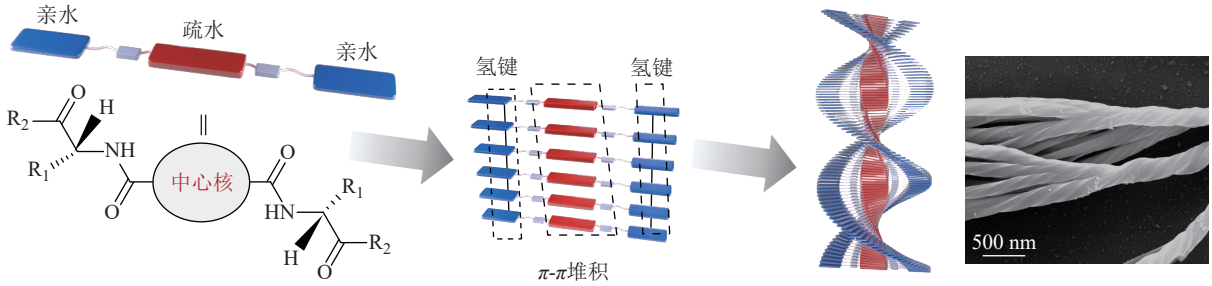


图1 C_2对称性手性水凝胶分子基元设计

Figure 1 C_2 Symmetric chiral hydrogelator

动下，通过π-π堆积和氢键作用形成手性超螺旋结构[6]。利用凝胶基元中亚甲基数量的变化[7]以及酰胺基(CONH)与脲基(NHCONH)之间的奇偶效应[8]可实现超分子螺旋手性的反转。孙一新课题组[9]将偶氮苯引入该体系的中心核，实现了手性凝胶对热、光、pH等外界环境的刺激响应，并伴有宏观上的凝胶—溶胶相互转变。对C_2对称性手性水凝胶基元体系的研究为了解生命中的手性现象和手性功能转化提供了重要的依据。

1.1.2　基于自组装肽的超分子水凝胶

自组装短肽是模拟生命系统和构筑生物材料成分的极小系统[10]。基于不同的*D*-和*L*-肽组合序列自组装是构建手性超分子结构的通用策略。Wang等[11]系统地研究了一对对映体肽^{L}E^{L}C^{L}A^{L}F^{L}F(ECF-5)和^{D}E^{D}C^{D}A^{D}F^{D}F(ecf-5)在不同比例下混合物的分子堆积、组装倾向、形貌和生物稳定性，发现所有水凝胶中都形成了β片原纤维网络。在以不相等比例(1:3和3:1)形成的原纤维上观察到明显的扭结，归因于共组装和自组装肽片段的交替排列。Chen等[12]设计了两对*L*/*D*和*D*/*D*糖肽异构体(*L*-FFFK-*D*-Gal/*D*-FFFK-*D*-Gal、*L*-FFFK-*D*-Glc/*D*-FFFK-*D*-Glc)(图2a)。发现*D*/*D*糖肽倾向a模式堆叠，而*L*/*D*糖肽则采用较窄的b堆叠模式，这显著增加了相邻单体之间的分子间氢键相互作用，使单体更难旋转，导致更小的扭曲角和更大的螺旋间距，组装体的机械强度降低，聚集热力学水平升高(图2b)。通过肽和糖类不同手性组合引起的糖肽立体化学细微变化阐明了肽和糖在不同水平上的手性相互作用，有利于精确控制糖肽的手性自组装，优化其理化性质(如超分子螺旋性、纤维纳米力学和宏观水凝胶力学)和生物学功能(如免疫调节和干细胞分化调节)。

1.1.3　其他超分子手性水凝胶

鸟嘌呤、鸟苷及其衍生物由含氮杂环组成，单体结构中存在互补的氢键供体和受体以及芳环强偶极场，可实现氢键和π-π堆积相互作用，被认为是自组装的理想单体[13,14]。除经典Watson-Crick碱基配对外，相同的碱基在一定条件下可以通过Hoogsteen氢键形成平面四聚体结构(G-四链体，G-quartets)，具有通过自组装或分子杂化形成水凝胶的独特能力。Feng等[15]利用G-quartet结构的自组装特性，在聚乙二醇模拟的分子拥挤环境中将5'-鸟嘌呤单磷酸盐(GMP)和鸟苷(Gua)混合，成功制备了具有优异手性调控性能的CPL(圆偏

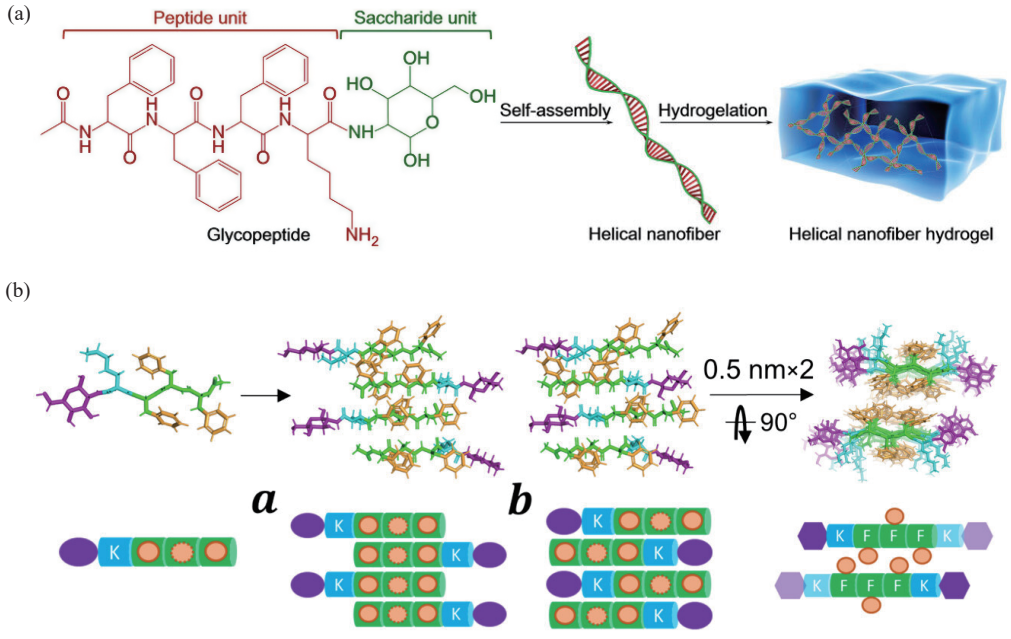


图 2　(a)糖肽手性自组装成螺旋纳米纤维，随后形成3D互穿螺旋纳米纤维水凝胶；(b)糖肽链分子堆积模式[12](2025 American Chemical Society 版权许可)

Figure 2　(a) Schematic illustration of the chiral self-assembly of glycopeptides into helical nanofibers, which subsequently form a 3D interpenetrating helical nanofiber hydrogel; (b) Molecular models and cartoon diagrams of the glycopeptide chains and two different stacking patterns in the filaments (Reprinted with permission from Ref. [12]; Copyright (2025) American Chemical Society)

振发光，circularly polarized luminescence)活性水凝胶。水凝胶的手性特征受Gua浓度的显著影响，在较低的Gua浓度(15 mmol/L)下，快速组装过程导致动力学捕获状态，优先形成左旋G-quartets结构，而在Gua高浓度下(40 mmol/L)，组装过程缓慢，趋向于热力学平衡，有利于右手螺旋手性形成。

利用化学物质的两亲性、手性、空间分子排列和分子间相互作用等特性，为获得定向的天然小分子无载体水凝胶提出了挑战。Wang等[16]研究了差向异构体1,2,3,4,6-戊-*O*-没食子酰基-*α*-*D*-葡萄糖(*α*-*D*-PGG)和1,2,3,4,6-戊-*O*-没食子酰基-*β*-*D*-葡萄糖(*β*-*D*-PGG)的自组装行为。发现*β*-*D*-PGG中芳香环和酚羟基的平衡分布，通过氢键和*π*-*π*相互作用轴向堆叠，无需任何化学修饰或预处理即可在去离子水中自组装成水凝胶，而其差向异构体*α*-*D*-PGG的C_1手性中心的立体构型发生了变化，导致空间位阻增加，在增强溶解度的同时阻碍了自组装。

1.2 高分子手性水凝胶

聚合物体系的手性通常表现为螺旋手性结构。目前，大多数研究集中在单体螺旋层面，涵盖螺旋结构的诱导机制、不对称放大效应以及构型记忆行为等方面；相比之下，基于生物应用背景的手性高分子聚合物水凝胶的相关研究较少。He课题组设计制备了聚乙二醇–多肽二嵌段共聚物水凝胶[17]，发现氨基酸残基手性对多肽二级构象及凝胶化能力、生物降解性都有显著影响。他们进一步开发了4种具有不同拓扑结构和多肽段残基手性的聚乙二醇嵌段–聚(谷氨酸)，与酪胺侧基接枝进一步交联，在辣根过氧化物酶和过氧化氢存在下，酪胺基团之间的共价共轭可以迅速形成多孔水凝胶[18]。共聚物的拓扑结构影响了水凝胶的降解性和体内炎症反应，由*D*-谷氨酸组成的共聚物和水凝胶的降解速率显著低于由*L*-谷氨酸组成的样品。Deng等[19]以*N*-丙烯酰基-*L*-丙氨酸为手性亲水单体，丙烯酸十八烷基为疏水单体，$K_2S_2O_8$为引发剂，*N*,*N*'-亚甲基双丙烯酰胺为化学交联剂，采用自由基共聚法制备了高分子手性水凝胶。圆二色性光谱表征证实了水凝胶的手性光学活性，该水凝胶对手性化合物脯氨酸、手性药物布洛芬等表现出对映体分化释放能力，有可能在新型药物递送系统中作为手性药物载体。该课题组还通过催化聚合制备了手性单体*N*-炔丙基阿比胺，其与非手性*N*-炔丙酰胺单体共聚获得了具备螺旋构象和手性光学活性的高分子手性水凝胶[20]。吕华团队[21]以2-(2-(2-(2-(甲氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)谷氨酸酯-*N*-羧基内酸酐为单体设计了*α*-螺旋和无规线团结构的聚氨基酸，发现与无规线团聚氨基酸交联的水凝胶相比，螺旋聚氨基酸交联的水凝胶表现出更大的刚性、更高的韧性和快速恢复的特征。借助聚氨基酸的二级结构，能够在全新维度上调控水凝胶的力学性能，有助于研究分子水平的结构到宏观材料性质之间的关联。

与基于小分子自组装的手性水凝胶相比，高分子水凝胶的手性主要来源于主链手性(由手性单体如氨基酸、糖类聚合)、侧链手性和构象手性(高分子链螺旋构象)，组装驱动力包括共价交联、物理缠结(链的拓扑互穿)和非共价作用(链内和链间的疏水作用、氢键等)，可通过改变单体、交联度调节性能，通常具有更稳定的共价网络结构、更优的力学性能和稳定性。高分子手性水凝胶的共价交联网络通常不可逆，响应速度相对较慢。其刺激响应性和动态性主要来源于物理交联点，通过引入超分子手性单元、动态共价键(席夫碱、硼酸酯、二硫键)、主客体相互作用、手性弹性液晶体等可望实现对温度、pH、氧化还原、光、热、电场等外场的高选择性刺激响应和动态调控。

1.3 共组装手性水凝胶

在多组分体系中，非共价键作用能够诱导分子有序排列共组装实现手性的转移和扩增。非手性有机化合物与手性构筑单元之间的非共价相互作用主要包括氢键、*π*-*π*堆积、氢键、卤素键、配位作用、主客体相互作用、静电相互作用、电荷转移相互作用等。Feng等[22]将手性碳点(*L*-/*D*-CDs)与Fmoc-Glu共组装，通过*π*-*π*堆叠和氢键作用协同构建了具有螺旋纳米结构的手性超分子水凝胶，并以其为模板实现了全彩CPL和Förster共振能量转移CPL(双CPL-FRET)。Sun等[23]研究了非手性香豆素衍生物(G1)和手性C_2对称苯丙氨酸衍生物(ALP)的共组装行为。观察到G1和ALP可以在不同的摩尔比下共组装，从而产生不同的纳米结构形貌。随着ALP摩尔比提升，G1从最初的直纤维开始有序弯曲，进而形成发散的分枝树状结构。G1/ALP比值为2:1时，形成菊花样

结构。G1/ALP水凝胶在近365 nm处出现了正的科顿效应(Cotton effect)，归因于偶氮苯/香豆素发色团，表明手性从ALP分子转移到超分子组装体。随着水凝胶中ALP比例的增加，Cotton峰增强。

Wang等[24]将手性分子黄芩苷(BA)、黄芩素(SCU)分别与非手性分子白屈菜红碱(CHE)混合，通过静电相互作用、π-π堆叠和氢键分层组装形成双组分手性超分子水凝胶。与BA-CHE分子相比，SCU末端的羟基基团提供了额外的氢键位点，其空间位阻导致SCU-CHE分子在组装过程中偏转到更大的角度，组装体具有更大的螺旋度(图3a)。BA-CHE水凝胶中π-π堆叠相互作用占主导地位，导致更大的疏水性，使其稳定性降低并容易沉淀。该研究证明官能团的微小变化会影响组装行为，

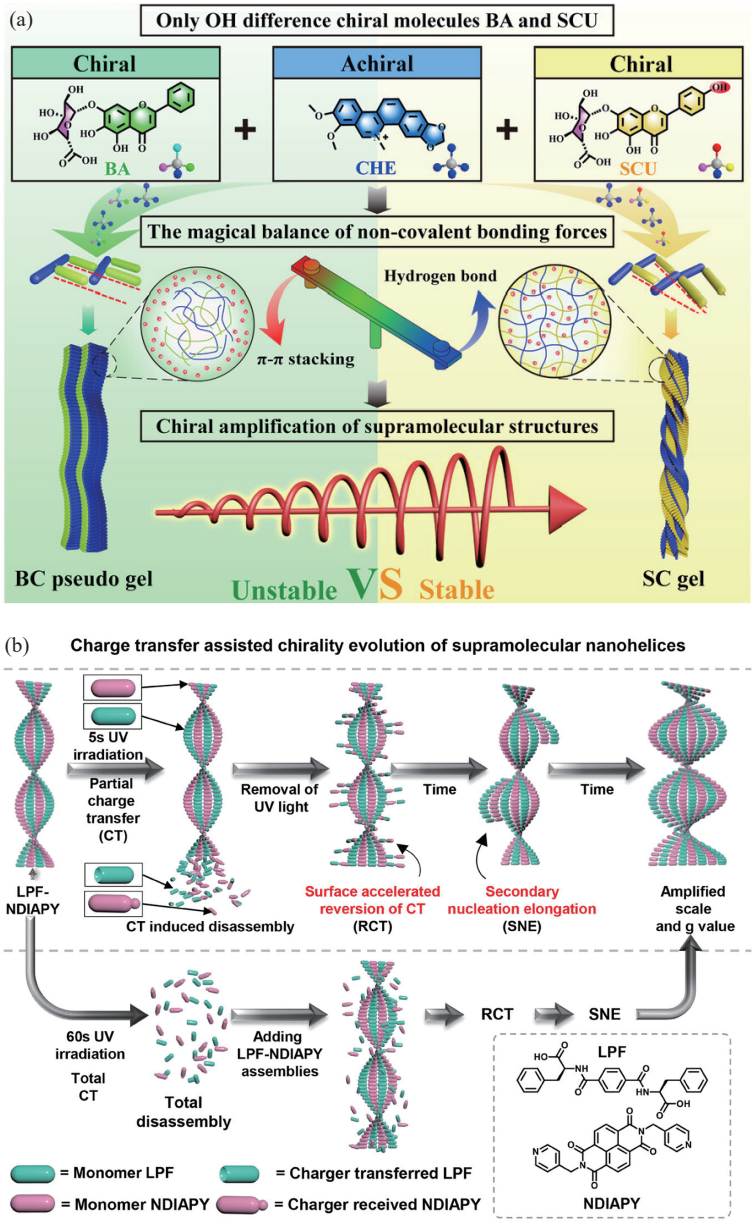


图 3　(a)在共组装体系中，手性分子酚羟基的微小变化导致超分子螺旋度增加和手性放大[24] (开放获取，2025作者版权许可)；(b) LPF 和 NDIAPY 共组装体在紫外线下照射，发生电子转移辅助二次成核，导致超分子螺旋的不对称扩增[31](开放获取，2024作者版权许可)

Figure 3　(a) The minimal change of OH affects supramolecular chirality amplification in the SCU-CHE co-assembly system (Reprinted with permission from Ref. [24]; Open Access, Copyright (2025) The Author(s)); (b) Asymmetric amplification of supramolecular helices by ET assisted secondary nucleation in LPF and NDIAPY co-assemblies (Reprinted with permission from Ref. [31]; Open Access, Copyright (2024) The Author(s))

进而调节非共价键力，驱动不同手性超分子结构的形成。Ihara等[25]将含有吡啶头基(G-Py^+)的谷氨酰胺衍生脂质手性超分子与末端硫酸基团阴离子改性的亲水性聚乙二醇聚合物(S-PEG_n-S)共组装，利用离子相互作用构建了自修复手性水凝胶。Bhattacharjee等[26]将富电子的吡喃基*L*-谷氨酰丙氨酸二肽(Py-*L*-Glu-Ala-OH)和缺电子的NDI-*β*-Ala分别作为电子供体和受体偶联，在乙醇或*N*,*N*-二甲基甲酰胺助溶下，通过电荷转移相互作用形成稳健的手性水凝胶。Song等[27]以脱氢松香酸和*L*-丝氨酸为起始原料合成了松香基氨基酸表面活性剂，与*β*-环糊精通过主客体相互作用形成了右手纳米纤维水凝胶。

基于*π*共轭中心核及侧链氢键作用，C_2对称性氨基酸衍生物体系可与众多含芳香环的小分子共组装，实现手性的扩增和转移。例如：C_2分子与吡啶衍生物共组装实现手性纳米结构的反转[28]，与非手性香豆素衍生物共组装实现可调谐光致发光CPL发射[29]，与不同电荷的非手性碳点通过静电相互作用和氢键作用共组装获得螺旋间距和直径可控的螺旋超分子水凝胶，并作为手性检测器有效区分左右圆偏振光[30]。在最近的研究中[31]，我们将*L*-苯丙氨酸衍生物(LPF)和萘酰胺衍生物(NDIAPY)共组装体在紫外线下照射，共组装体发生电子转移，导致NDIAPY自由基阴离子形成和螺旋部分分解。在移除紫外线后，自由基阴离子会自发还原，残余共组装体表面二次成核，引发手性螺旋尺度放大和*g*值增加，实现手性螺旋结构的演化(图3b)。

1.4 手性调控

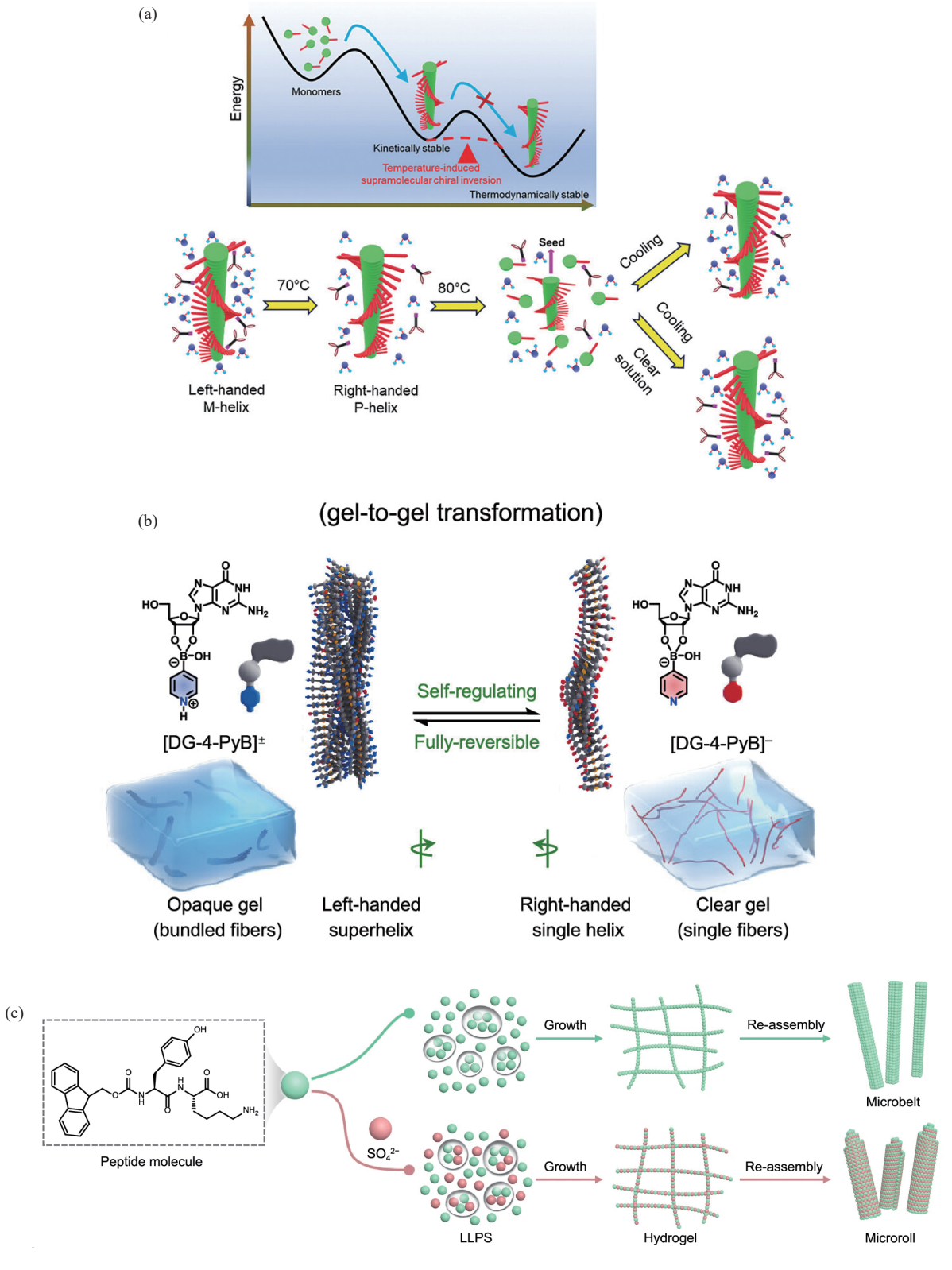
影响和调节组装体手性的因素众多，如溶剂极性、温度、pH值、外场(如光、电、磁场)、机械力以及界面效应等。根据调控手段的性质，可将其主要分为物理场调控、化学环境调控以及非平衡态调控等几类。在水凝胶体系中，这些因素可通过与亲水网络结构及手性基元的相互作用，实现对材料手性行为的精确调控。

物理场调控主要包括光、温度、机械力等。Ji等[32]制备了基于偶氮苯–谷氨酰胺两亲物的C4AzoGlu超分子水凝胶体系。当C4AzoGlu与*α*-环糊精复合后，紫外光照射条件下，由于偶氮苯基团顺反异构化，引起超分子手性切换(从纳米扭曲到纳米片的形貌转变)和凝胶到溶胶的相转换。Shanmugam等[33]研究了Fm-*L*-Tyr水凝胶的温度转变过程(图4a)。在室温下，Fm-*L*-Tyr形成具有左旋扭曲的稳定水凝胶(NG)。加热至70 ℃时转变为具有右旋螺旋扭曲的不透明凝胶(OG)。加热至溶解(去除OG残留)，随后冷却至室温，转变为左旋透明水凝胶(TG)。

化学环境调控涉及pH、离子、外部添加剂等。pH值变化可以改变官能团的质子化状态，从而影响超分子相互作用和组装过程。Meijer等[34]以*D*-鸟苷和4-吡啶基硼酸为组装单元制备了超分子水凝胶。当体系pH值从约5.0单向调节至约10.0时，组装体经历了单螺旋纤维—超螺旋纤维束—单螺旋纤维的演变，伴随着螺旋手性P-M-P (右旋—左旋—右旋)的转化，实现了对手性、形态和机械性能的自主调节和动态控制(图4b)。离子配位在引导手性肽组装方面非常有效。例如，氢键和金属离子配位的协同效应能够精确控制*L*-苯丙氨酸基水凝胶的超分子手性[35]。Li等[36]报道，SO_4^{2-}阴离子能够调节Fmoc-Tyr-Lys二肽组装体中氢键相互作用，将其由非手性纳米纤维转变为手性微辊(图4c)，从而显著提高CPL性能，|glum|值高达0.062。Fmoc–苯丙氨酸–酪氨酸(Fmoc-FY)液–液相分离(LLPS)引起的原始球体可以成核并伸长形成右旋螺旋，但这些螺旋是亚稳态的，很容易转化为微带。他们还通过引入联吡啶衍生物(1,2-二(4-吡啶基)乙烯)有效控制组装途径，在不同化学计量比下共组装形成热力学稳定的右手或左手螺旋[37]。

自然系统的一个独特之处在于它们能够使用化学燃料来维持连续的非平衡稳态，化学驱动系统导致了非平衡耗散自组装的产生。非平衡态调控模仿自然系统，使用光、化学等燃料来维持连续的非平衡稳态。Li课题组[38]采用硼酸和二醇的动态化学，并结合自催化pH反馈系统，开发了一种新的化学燃料非平衡自组装和调控策略，设计制备了可编程瞬态超分子手性G-quartets水凝胶(图4d)。在化学燃料(KOH和1,3-丙磺酮)存在下，鸟苷和5-氟苯并噁硼醇的顺式二醇之间动态硼酯键的动力学原位形成和解离，导致沉淀—溶液—凝胶—沉淀循环。实验和计算相结合研究表明，非平衡自组装的潜在机制涉及右手螺旋G-quartets的聚集和分解。该研究为创造具有仿生特性的自适应和交互式智能材料开辟了新途径。Yan等[39]报道了一种基于瞬态自由基—自由

基相互作用的光动力耗散自组装系统。紫外光将二肽修饰的萘二酰亚胺(NDI-GV)激活为高能自由基阴离子NDI-GV$^{\cdot-}$，从而破坏初始π堆叠的带状结构。通过自由基之间的自旋—自旋相互作用驱动分子重构，使自组装结构转变为手性螺旋纳米纤维。NDI-GV$^{\cdot-}$可以在特定溶剂的帮助下被环境中的空气氧化以恢复基态，使组装体恢复到初始形态(图4e)。该系统激发了光动力耗散自组装的非光异构化范式，为光编程智能材料开发提供了一种新的机制。



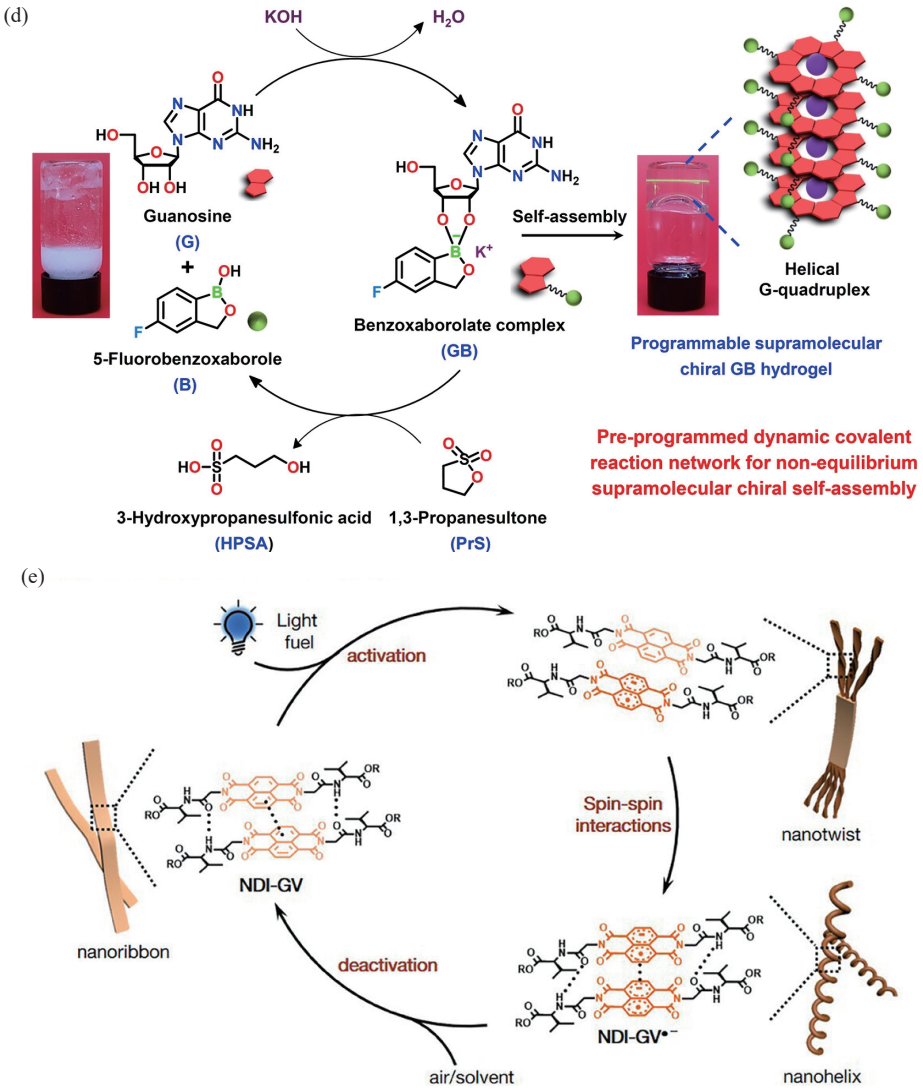


图 4 (a) 温度诱导的超分子手性辅助凝胶—凝胶—凝胶转变[33] (2024 Wiley-VCH GmbH 版权许可)；(b) pH 诱导超分子实现超螺旋和单螺旋手性反演[34] (开放获取，2025作者版权许可)；(c) SO_4^{2-} 阴离子调节 Fmoc-Tyr-Lys 二肽组装体通过液–液相分离和凝胶—晶体转变形成手性微辊的过程[36] (开放获取，2025作者版权许可)；(d)化学燃料驱动的 G-quartets 复合体瞬态非平衡自组装和解组装过程[38] (2021 Wiley-VCH GmbH 版权许可)；(e)基于 NDI-GV 前体的光燃料耗散自组装体系，通过瞬态自由基–自由基相互作用实现形态转换[39] (2025 Wiley-VCH GmbH 版权许可)

Figure 4 (a) The temperature-induced supramolecular chirality-assisted gel–gel–transition (Reprinted with permission from Ref. [33]; Copyright (2024) Wiley-VCH GmbH); (b) Chirality inversion between superhelix and single helix in the artificial supramolecular system (Reprinted with permission from Ref. [34]; This publication is licensed under CC-BY 4.0, Copyright (2025) The Authors); (c) Schematic representation of the microbelts and microrolls formation *via* LLPS and gel-to-crystal translation process induced by SO_4^{2-} anion (Reprinted with permission from Ref. [36]; Open Access, Copyright (2025) The Author(s)); (d) Chemically fueled non-equilibrium self-assembly strategy for the transient assembly and disassembly of the G-quartets complex (Reprinted with permission from Ref. [38]; Copyright (2021) Wiley-VCH GmbH); (e) Designing light-fueled dissipative self-assembly system and their shape deformation through transient radical-radical interactions using NDI-GV compound as the precursor (Reprinted with permission from Ref. [39]; Copyright (2025) Wiley-VCH GmbH)

2 手性水凝胶的生物应用

手性水凝胶因其独特的立体结构与生物体系高度相容，在生物医学领域展现出广阔前景。精巧的手性微环境可特异性调控细胞行为、促进组织再生，并作为药物控释载体实现精准递送，为再生医学和靶向治疗等提供了创新性策略。

2.1　细胞培养与组织工程

手性水凝胶能够模拟细胞外基质的化学和拓扑手性，在细胞培养领域展现出独特优势。罗忠礼等[40]开发了氨基酸序列为Arg-Leu-Glu-Cys-Lys-Ile-Asp-Phe-Cys-Glu的手性自组装短肽R-LIFE-1，在离子触发下快速自组装形成稳定的纳米纤维网络膜片状结构，人真皮成纤维细胞在R-LIFE-1水凝胶基质中进行三维培养时，细胞呈圆球形多层空间生长，且细胞边缘清晰，折光性强，生长状态良好。该材料为细胞三维培养及外泌体包裹释放提供了稳固的空间支架。大量研究表明，细胞对不同手性的水凝胶表现出明显的识别能力和差异性响应。在细胞黏附方面，多数哺乳动物细胞(如成纤维细胞、内皮细胞)倾向于在M型手性表面铺展和迁移。我们课题组通过C_2对称性氨基酸衍生物分子构建了螺旋纳米纤维水凝胶，发现在三维培养环境中，左旋纤维可以增加小鼠胚胎成纤维细胞NIH 3T3和人脐静脉内皮细胞HUVECs的黏附和增殖(图5a)，而右旋纳米纤维则具有相反的效果，这与手性纤维和纤连蛋白之间立体特异性相互作用增强，提高蛋白吸附相关[41]。进一步研究证实，分子手性和超分子手性的协同效应可以放大其对细胞黏附、增殖行为的调控能力(图5b)[42]。

手性作为细胞外基质的重要特征，在组织再生过程中起着关键作用。手性水凝胶通过提供生物物理和生化信号，可引导特定组织的功能性重建。我们利用手性水凝胶三维培养基质(左旋基质*L*-ph和右旋基质*D*-ph)提供的原始手性异质性，研究了手性对间充质干细胞(MSC)分化行为

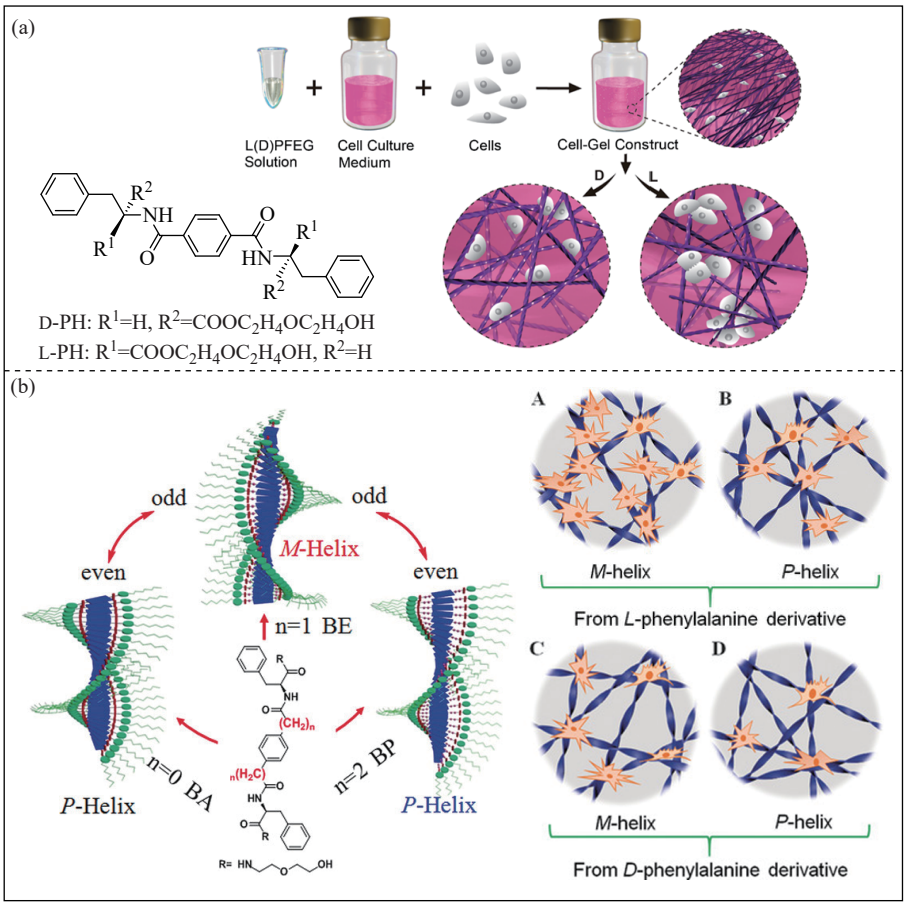


图5　(a) NIH 3T3和HUVEC细胞不同螺旋手性超分子水凝胶中的细胞黏附和增殖行为[41] (2014 Wiley-VCH GmbH版权许可)；(b)由亚甲基单元数量引起的螺旋手性反应及细胞黏附行为变化[42] (2018 Wiley-VCH GmbH版权许可)

Figure 5　(a) Schematic representation of the culture of NIH 3T3 cells or HUVECs in supramolecular hydrogels and the different cell-adhesion and cell-proliferation behavior in the enantiomeric nanofibrous hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [41]; Copyright (2014) Wiley-VCH GmbH); (b) Illustration of helical chirality inversion tuned by the variable methylene units and subsequent different cell adhesion behavior (Reprinted with permission from Ref. [42]; Copyright (2018) Wiley-VCH GmbH)

的影响[43]。在左旋基质中，整合素Itgα5聚集更显著，激活FAK/ERK信号通路，促进细胞骨架伸展及YAP/RUNX2核转位，进而推动干细胞向成骨分化；而右旋基质则抑制Itgα5聚集，逆转该效应，促进干细胞向脂肪分化(图6a)。在大鼠颅骨缺损模型中，MSC/LH组表现出最强的骨再生能力，12周后观察到骨缺损完全修复。在随后的研究中，将高通量转录组学和代谢组学相结合，表征手性引导的干细胞谱系多样化分子机制[44]。证实左旋基质富集氨基酸，在介导成骨分化中糖酵解作用占主导，右旋基质则富集脂质和核苷酸，在介导成脂分化中偏好氧化磷酸化过程(图6b)。

视网膜祖细胞(RPC)移植是治疗视网膜变性的一种最具潜力的方法。然而，RPC更倾向分化为神经胶质细胞而非视网膜神经元细胞。基于*L*/*D*-苯丙氨酸纳米纤维(LPG和DPG)的手性可以有效地调控RPC分化[45]。DPG右旋纳米纤维能够通过立体选择性相互作用与视黄醇结合蛋白4(RBP4，视黄酸代谢途径中的关键蛋白质)，激活视黄酸代谢通路，促进RPCs神经元分化、迁移和突触形成。分子动力学模拟结果显示，RBP4对DPG的亲和力显著高于LPG (LPG-RBP4复合物，105 kJ·mol^{-1}；DPG-RBP4复合物，181 kJ·mol^{-1})。通过手性基质与RSC96细胞(大鼠雪旺细胞系)、HM06细胞(人小胶质细胞系)、PC12细胞(神经元样细胞系)和HT22细胞(小鼠海马神经元细胞系)的研究证实神经细胞对右旋手性的特异性选择[46]。*D*-基质水凝胶(*D*-ph)和细胞骨架蛋白(特别是肌动蛋白)之间的弱相互作用引起细胞张力松弛，导致JNK和p38/MAPK信号通路的激活，

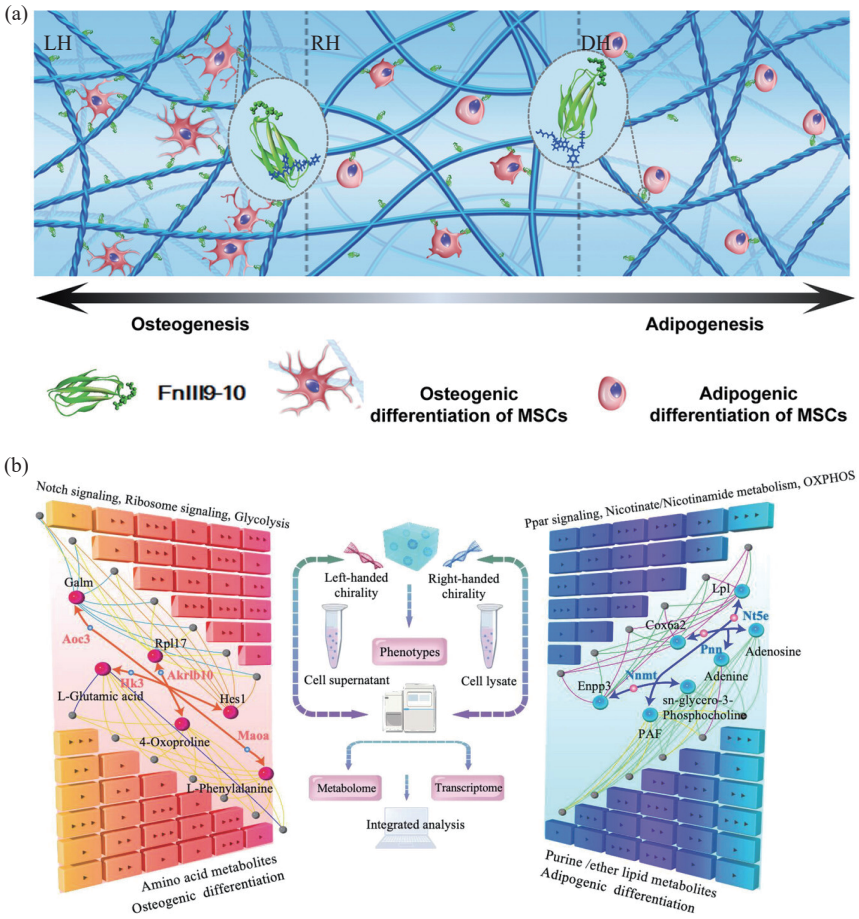


图6 (a)仿生ECM基质的手性异质性触发干细胞手性向不同方向分化[43] (2019 Wiley-VCH GmbH版权许可)；(b)干细胞成骨和成脂分化过程中手性依赖性转录代谢相互反馈示意图[44] (2023 Wiley-VCH GmbH版权许可)

Figure 6 (a) Chirality-dependent ECM-mimetic matrix stem cell fate specification (Reprinted with permission from Ref. [43]; Copyright (2019) Wiley-VCH GmbH); (b) Schematic illustration of chirality-dependent transcription-metabolism mutual feedback during osteogenic and adipogenic differentiation (Reprinted with permission from Ref. [44]; Copyright (2023) Wiley-VCH GmbH)

特异性增强了4种不同类型神经细胞的细胞密度、活力、增殖和存活率，与其在非神经细胞中的抑制形成鲜明对比。利用这一特性，在动物实验中证明右旋纤维水凝胶改善自体雪旺细胞的数量、功能和髓鞘形成，有效促进坐骨神经修复。手性特异性操纵神经细胞行为的功能，在解决神经再生、神经退行性疾病治疗等神经系统问题方面具有广泛的应用潜力。

手性引起的干细胞异质分化为组织再生和重建提供了潜在的有效策略；另一方面，在干细胞治疗中维持干细胞的未分化状态，同时扩增干细胞数量仍然是一个重大挑战[47]。干性维持和干细胞分化是干细胞生物学中的两个核心过程，它们既对立又密切相关，共同决定干细胞的命运和行为。我们在对角膜缘上皮干细胞(LESC)分化调控的研究中发现，与右旋手性水凝胶(DH)增强LESCs分化成角膜上皮细胞相比，左旋手性水凝胶(LH)有助于保留LESC的干性，干性标志物CK15、ABCB5、p63α表达量较高，而分化标志物CK12、CK3表达量较低[48]。Yoshimoto等[49,50]以*L*型和*D*型寡肽纳米纤维Fmoc–苯丙氨酸–苯丙氨酸–半胱氨酸水凝胶为培养体系研究了手性对间充质干细胞未分化状态的影响，发现*D*-gel中封装的间充质干细胞表现出较慢的生长和较少的扩散，细胞骨架张力较低，导致对未分化状态的维持性更高，展现了作为干细胞再生医学支架材料的潜力。

2.2　免疫调控

免疫系统能够协调炎症、组织重塑和再生，适度的免疫反应在组织修复中发挥着关键作用[51]。Segura等[52]构建了基质金属蛋白酶介导的微孔退火颗粒(MAP)水凝胶支架，并将交联肽的手性从*L*-氨基酸转换为*D*-氨基酸(Ac-GCRDGPQ$_D$GI$_D$W$_D$GQDRCG-NH$_2$)。相比*L*-MAP，*D*-MAP引发了针对*D*-手性肽的抗原特异性免疫(2型IL-33依赖性免疫反应)，尽管支架降解更快，但基于*D*-MAP的适应性免疫反应反而激发了皮肤再生性愈合而非纤维化进程。这种免疫调节功能为未来材料设计提供了创新思路。他们的另一项研究表明[53]，*D*-MAP诱导促再生和促炎巨噬细胞表型之间的平衡，将支架材料极化为促再生先天性和适应性免疫反应的微环境。

对于成功的免疫反应，巨噬细胞以顺序和协调的级联作用去除病原体、解决炎症和修复受损组织[54]。组织损伤后，巨噬细胞经历显著的表型和功能变化，在组织修复的启动、维持和消退阶段发挥关键作用[55]。调节巨噬细胞M2极化，可以影响炎症和再生之间的动态平衡，抑制过度的炎症反应，促进组织再生。我们的研究证明，*M*-手性水凝胶对巨噬细胞表现出更高的立体亲和力，诱导更高的细胞收缩应力并激活机械敏感性离子通道PIEZO1，引导钙离子内流，促使信号传导及转录激活蛋白STAT核易位和磷酸化，利于巨噬细胞M2极化。与*P*-手性相比，*M*-纳米纤维可显著抑制炎症，恢复组织稳态[56]。在心肌梗死(MI)模型中，*M*型(左旋)自组装基质通过上调M2巨噬细胞极化和下游免疫信号传导，显著抑制炎症并促进受损心肌修复(图7)[57]。心肌梗死发生后，M1巨噬细胞主要清除碎片、坏死心肌细胞和凋亡性中性粒细胞，从而引起炎症。在随后的炎症消退阶段，M2巨噬细胞主要促进组织重建和再生。在此过程中，巨噬细胞表型和炎症反应的调节对于心脏恢复至关重要。分子动力学模拟表明，M型自组装基质对细胞结合表现出更高的立体亲和力，增强了机械敏感整合素Itgβ1聚集，激活黏附斑激酶FAK和Rho/ROCK及下游PI3K/Akt1/mTOR信号轴，促进巨噬细胞M2极化。

Hu等[58]的研究揭示了手性在协调巨噬细胞M2极化中的关键作用。他们基于构建了氨基酸衍生物(*L*-Fmoc-NV和*D*-Fmoc-NV)的手性网络水凝胶，发现与*D*-Fmoc-NV右旋纳米纤维相比，*L*-Fmoc-NV左旋螺旋纳米纤维可以显著影响巨噬细胞向M2表型的极化，M2巨噬细胞标志物IL-4、IL-10和TGF-β的表达显著升高。同时与手性结构赋予的细胞黏附、增殖和抗菌反应相协调，最终导致糖尿病伤口愈合显著加快。Huang等[59]构建了氧化石墨烯–苯丙氨酸衍生物手性水凝胶体系，发现右旋水凝胶协同GO促进巨噬细胞M2极化，增加血小板来源的生长因子BB链和血管内皮生长因子的表达，从而促进微血管再生和髓鞘形成，加速再生神经的功能恢复。Zhou等[60]设计了2组不同手性肽水凝胶，即*L*肽(FFFKTTKS)和*D*肽(fffkttks)，形成螺旋组装体，提供模拟ECM促进受损神经组织修复。发现超分子螺旋手性可以有效地调节免疫反应，*L*肽水凝胶引起轻微的免疫反应并表现出适度的抗炎特性，相较*D*肽水凝胶，表现出更优异的神经元再生和运动功能恢

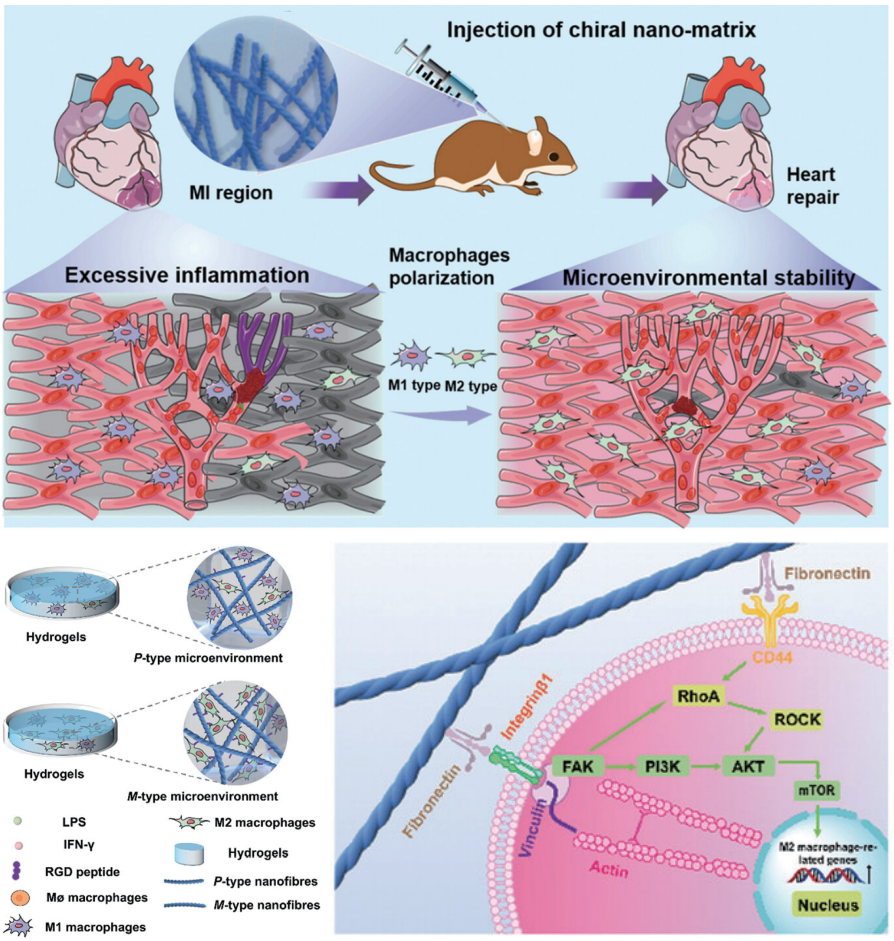


图 7 手性自组装基质调节巨噬细胞极化 (FAK 信号通路) 和增强心肌梗死修复[57] (开放获取，2023作者版权许可)

Figure 7 3D chiral self-assembling matrixes regulating the polarization of macrophages (FAK signaling pathway) and enhancing repair of myocardial infarction (Reprinted with permission from Ref. [57]; Open Access, Copyright (2023) The Authors)

复能力。他们的另一项研究报道了手性四肽(Ac-FFFK-OH)操纵巨噬细胞极化实现组织修复[61]。手性FFFK纳米纤维通过Src-STAT6轴上调巨噬细胞M2极化，并通过EGR2转录因子持续维持M2极化程序，并且*L*-手性在诱导巨噬细胞M2极化方面比*D*-手性更加有效，揭示了超分子手性在介导免疫反应中的重要作用。

2.3 癌症治疗

传统癌症治疗方式，如化疗与放疗，往往面临效率低、耐药性强及系统性毒副作用等问题。手性水凝胶作为新兴的生物功能材料，为创新癌症治疗策略提供了极具前景的多功能平台。它不仅是药物递送和肿瘤细胞行为调控的理想载体，也可以作为免疫佐剂激活特异性免疫反应，创造抑制肿瘤生长的“土壤”。对该类材料的研究已超越传统水凝胶利用药物缓释引发肿瘤细胞凋亡的范式，向着多元化的协同治疗策略发展。

我们课题组通过超分子自组装构建了具有右手手性喜树碱(CPT)纳米纤维[62]，与CPT分子介导细胞凋亡相比，具有超分子手性的纳米纤维激活了caspase1/gasdermin D通路，诱导细胞焦亡，显著抑制肿瘤生长和转移。Li等基于螺旋肽KLA引入in-tether手性中心诱导螺旋策略(CIH)获得CIH-KLA肽的2种差向异构体[63]。与CIH-KLA-(*S*)相比，CIH-KLA-(*R*)表现出优异的细胞摄取和特殊的线粒体靶向，具有更强的细胞内定位和促肿瘤凋亡效力。

手性水凝胶在手性药物的选择性负载、控释和靶向递送方面优势显著。药物与凝胶网络的手性匹配程度显著影响载药效率和释放动力学。Kong等[64]采用手性水凝胶CSH对手性药物萘普生(*S*-NPX)选择性负载，并通过pH调节药物释放，在碱性条件下CSH氢键断裂，纳米结构破坏，促进*S*-NPX递送。Zheng等[65]报告了一种基

于手性超分子的耗散组装系统，利用手性芳酰胱氨酸衍生物形成具有超分子手性的平衡纳米纤维水凝胶。加入*N*-甲基哌嗪基-秋兰姆二硫化物(NMPTDS)引发二硫键—二硫键复分解反应，触发了从纤维组装到非平衡空心纳米球的结构转变。随着反应燃料的耗尽，这些不平衡的结构又恢复为纳米纤维。纳米纤维能够储藏药物。利用该系统负载阿霉素(DOX)构建了一种新型的化学燃料驱动的药物递送载体，实现了可预测的非线性药物释放，用于定制的癌细胞杀伤。

Ding团队构建了聚乙二醇-聚丙氨酸嵌段手性水凝胶，证明由*D*-丙氨酸组成的水凝胶可以诱导受控水平的炎症反应，招募免疫细胞进行免疫调节[66]，肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-6(IL-6)的表达显著高于*L*-丙氨酸嵌段水凝胶，表明其作为免疫佐剂的潜在应用前景。He等[67]设计合成了具有不同手性残基的聚乙二醇多肽水凝胶并通过加载抗原和佐剂将它们用作癌症疫苗，发现不同手性水凝胶通过调节局部免疫微环境引起差异化的抗肿瘤免疫反应。*D*-Gel虽然表现出更强的免疫原性，并在体内诱导免疫细胞浸润增加。但由于过度炎症，*D*-Gel建立了免疫抑制微环境，并通过上调APCs抑制标志物和耗尽T细胞导致抗肿瘤疗效不足。相反，*L*-Gel诱导较温和的宿主免疫反应，导致更有效的肿瘤抑制(图8)。

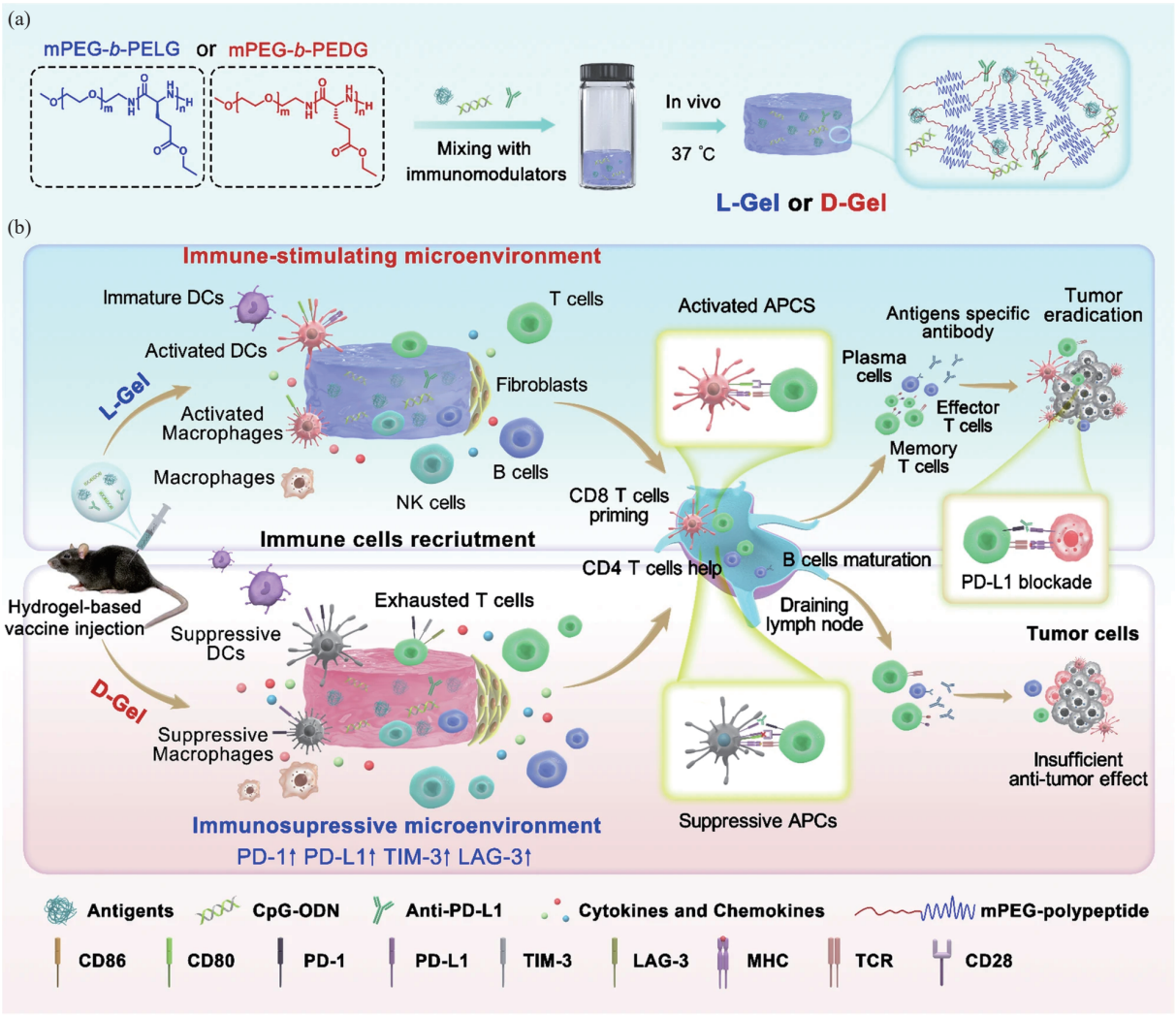


图 8　(a)用于免疫治疗的基于*L*或*D*氨基酸的多肽水凝胶疫苗；(b)水凝胶注射部位不同宿主免疫反应示意图[67] (开放获取，2025 作者版权许可)

Figure 8　(a) Schematic illustration of the preparation of the hydrogel vaccines with different chiral residues; (b) The significantly different anti-tumor immune responses at hydrogel injection sites (Reprinted with permission from Ref. [67]; Open Access, Copyright (2025) The Author(s))

我们课题组采用*L*/*D*-苯丙氨酸衍生物和肿瘤靶向透明质酸构建左旋/右旋超分子手性水凝胶(*L*/*D*-Phe@HA)。发现左旋手性水凝胶通过增强的立体选择性相互作用促进2种关键外泌体转运蛋白(Rab27a、SNAP-23),导致外泌体转运蛋白降解和磷酸化下降,外泌体转运蛋白传递功能受限,外泌体分泌显著抑制,诱导形成抗肿瘤细胞外微环境。与经典外泌体抑制剂GW4896相比,*L*-Phe@HA水凝胶对肿瘤转移显示出更高的抑制效率[68]。在最新的研究中,我们采用手性诱导、手性记忆和点击反应策略开发了T细胞激活配体B7-1和主要组织相容性复合体MHC修饰的手性组装体作为仿生人工抗原呈递细胞(aAPC)[69]。实验结果显示,与右旋手性aAPCs-*D*和非手性aAPCs-*R*相比,左旋手性aAPCs-*L*的左旋结构与血清蛋白的右手螺旋不匹配,能够有效抑制蛋白冠状的形成,逃避巨噬细胞摄取和清除,将血液循环半衰期从4.15~4.72 h延长至24 h以上。在T细胞激活配体的靶向作用下,aAPCs-*L*最终在免疫位点长期积累,并与CD28受体和T细胞受体(TCR)相互作用,实现抗肿瘤免疫反应的持续激活。

光热、光动力是极具前景的癌症精准局部治疗策略。目前基于生物分子的材料面临着组织穿透有限、肿瘤积累不足、光疗效率低等挑战。我们将苯丙氨酸衍生物DPFEG与氧化石墨烯(GO)共组装构建了手性水凝胶体系[70]。在近红外光照射下,DPFEG可以从左旋(*M*)纳米结构转变到右旋(*P*)手性,实现手性抗癌药物奥沙利铂的按需释放。研究证明,在没有红外线的情况下,药物分子在长达7 h内几乎不会从系统中泄漏出来。GO的光热转换特性使该材料具有化疗和光热疗法联合治疗癌症的潜力,对T47D乳腺癌细胞显示出良好的抑制作用。Chen等[71]利用近红外手性光学活性提高水凝胶材料光热/光动力学效率,从而提高肿瘤治疗效率。他们制备了由氨基酸和$CuInSe_2$@ZnS量子点共组装而成的近红外圆偏振(NIR-CP)光响应超分子杂化水凝胶(QDs@*L*/*D*-Gel),在808 nm CPL照射下表现出43%的光热转换效率和更多的ROS生成,可以实现显著增强的光疗效果(肿瘤抑制率=83%)。他们的另一项研究将亚甲蓝负载的镧系元素上转换纳米颗粒(UCMBs)与氨基酸前体共组装获得了近红外CPL (NIR-CPL)响应性超分子水凝胶[72]。UCMBs有效附着在氨基酸前体构建的螺旋纳米纤维上,实现UCMB的手性转移和手性扩增。在NIR-CPL照射(980 nm,0.5 W/cm^2)下,超分子水凝胶表现出手性依赖性肿瘤细胞杀伤,产生明显的肿瘤消融,小鼠乳腺MCF-7肿瘤抑制率达到约82%。

2.4 其他生物应用

手性水凝胶作为一种具有精确手性微环境的三维网络结构材料,其生物学应用正从传统的药物递送向更前沿、更精细的领域扩展,在生物传感、抗菌及催化等领域的研究中也展现出独特的优势[73,74,75]。Xu等[76]将NapFFKY连接荧光基团4-硝基-2,1,3-苯并恶二唑,利用*D*-肽衍生物对蛋白水解具有抗性提供了一种新型的长期稳定水凝胶,用于细胞内成像。Li等[77]利用乳液法将脂肪酶封装在含有*L*/*D*-Co_3O_4纳米颗粒的水凝胶微球(HMS)中,发现手性环境显著影响脂肪酶的催化性能。*L*-Co_3O_4-HMS封装的脂肪酶催化活性是*D*-Co_3O_4-HMS的2.11倍,比游离脂肪酶催化活性增加2.62倍,研究为手性诱导的酶催化增强为天然酶催化体系提供了新的视角。我们课题组在研究中也发现,右手螺旋构成的手性微环境可将脂肪酶的催化4-硝基苯基棕榈酸酯(NPP)转变为硝基苯酚(NP)的活性提高了10倍,将脂质转化为甘油三酯的催化效率提高1.4倍[78],三维手性微环境可望克服传统材料酶固定化局限性,提高对生物催化的作用。此外,Wang课题组研究证明[79],手性螺旋纳米纤维可以与细菌生物膜中的多糖形成氢键,增强了对细菌生物膜的黏附力,导致细菌收缩和破裂,从而产生更强的生物膜清除效果。我们课题组针对由2-氨基-5-甲基噻唑(MTZ)和5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇(TDZ)修饰的苯丙氨酸衍生物超分子凝胶的抗菌性能开展了研究,结果也显示,右旋结构表现出更高的抗菌活性[80]。细菌可以区分手性表面的不同手性立体化学信号,其黏附和生长行为受到手性结构的显著影响。

3 总结与展望

手性水凝胶作为一种具有精确立体构型的新型生物材料,在仿生设计与生物医学领域中展现出广阔的应用前景。本文系统总结了手性水凝胶的多种构建策略,包括基于氨基酸、肽类等生物分子的超分子自组装、高分子共价网络构建以及多组分共组装方法,揭示了手性从分子尺度到宏

观材料的传递与放大机制。在生物应用方面，手性水凝胶不仅能够模拟细胞外基质的手性微环境，有效调控干细胞分化、神经再生和组织修复，还在免疫微环境重构、肿瘤治疗、药物递送及酶催化等领域表现出显著优势。

尽管手性水凝胶研究已取得显著进展，仍面临若干挑战：(1)力学性能与手性结构的平衡难题，大多数手性水凝胶的力学强度仍然有限，如何在保持精细手性结构前提下提高力学性能需要巧妙的设计策略；(2)手性结构的精确控制与规模化制备亟待突破，从构筑单元及其相互作用精确调控手性水凝胶的螺旋度、螺距等关键参数仍具挑战性，同时手性水凝胶的规模化制备与临床转化之间存在差距，亟需发展稳定、可重复的先进制备工艺；(3)手性调控机制及其与生物体系的相互作用认知不足，一方面，在复杂生物环境中手性信号的传递与响应机制尚不明确，另一方面，手性结构与免疫系统等生物体系的相互作用规律，特别是手性引起的特异性细胞应答机制，有待系统揭示；(4)尽管手性水凝胶在神经接口、类器官等前沿领域展现出潜力，但相关研究仍处于初步探索阶段，其在这些复杂系统中的具体作用机制与应用潜力需要进一步开拓和验证。

针对上述挑战，未来研究可聚焦以下方向：(1)结合人工智能与高通量筛选：利用人工智能与高通量筛选技术，理性设计具有特定生物功能的手性基元；(2)加强计算模拟与性能预测：发展手性水凝胶的计算模拟方法，深入理解组装机制，优化材料设计与性能预测；(3)发展智能响应系统：开发多模态响应(光、磁、电、化学燃料)的智能手性水凝胶，实现动态、可逆手性调控，满足复杂生物环境的应用需求；(4)拓展新兴前沿应用：手性水凝胶在构建具有生理/病理相关性的类器官模型、高生物相容性的神经接口器件、高效抗菌表面、高选择性的生物传感以及手性选择性催化平台等方面具有巨大潜力，深入探索其在复杂生物系统中的独特功能与转化路径。

手性水凝胶不仅为理解生命系统中的手性现象提供了理想模型，也为构筑下一代精准医疗材料和器件开辟了新范式。随着多学科交叉融合的深入，手性水凝胶有望在组织工程、再生医学、免疫治疗、药物输送、脑机接口、生物传感等前沿领域发挥越来越重要的作用。

参考文献

1 Ma, B. J.; Bianco, A. Regulation of biological processes by intrinsically chiral engineered materials. *Nat. Rev. Mater*., **2023**, 8(6), 403–413.

2 Shintani, Y.; Katagiri, H.; Ikeda, M. Oxidation-responsive supramolecular hydrogel based on a simple fmoc-cysteine derivative capable of showing autonomous gel-sol-gel transitions. *Adv. Funct. Mater*., **2024**, 34(25), 2470140.

3 Ahuja, R.; Singh, M.; Dutt Konar, A. 12-Hydroxy-lauric acid tethered self-assembled heterochiral diphenylalanine-based mechanoresponsive and proteolytically stable hydrogel: a dual player for handling cancer and bacterial challenges. *ACS Appl. Bio Mater*., **2025**, 8(2), 1108–1125.

4 Dong, X.; Wang, Z. X.; Zhang, P. H.; Liu, Y. R.; Ji, L. K.; Wang, Y. Y.; Zhou, X. Q.; Ma, K.; Yu, H. T. Substituent alkyl-chain-dependent supramolecular chirality, tunable chiroptical property, and dye adsorption in azobenzene-glutamide-amphiphile based hydrogel. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc*., **2023**, 302, 123018.

5 Feng, C. L.; Dou, X. Q.; Zhang, D.; Schönherr, H. A highly efficient self-assembly of responsive C_2-cyclohexane-derived gelators. *Macromol. Rapid Commun*., **2012**, 33(18), 1535–1541.

6 Gao, L. B.; Feng, Y. Y.; Xing, C.; Zhao, Y.; Sun, M.; Zou, Y. Q.; Zhao, C. L.; Dou, X. Q.; Feng, C. L. Biphenyl-induced superhelix inl-phenylalanine-based supramolecular self-assembly with dynamic morphology transitions. *CCS Chem*., **2022**, 4(8), 2816–2828.

7 Liu, J. Y.; Zhao, Y.; Zhao, C. L.; Dou, X. Q.; Ma, X. Y.; Guan, S. K.; Jia, Y.; Feng, C. L. Hydrogen-bonding regulated supramolecular chirality with controllable biostability. *Nano Res*., **2022**, 15(3), 2226–2234.

8 刘进营, 秦明高, Auphedeous, Dang-i Y., 刘志伟, 窦晓秋, 冯传良. 奇偶效应诱导的苯丙氨酸类水凝胶手性反转. 高分子学报, **2018**, (1), 80–89.

9 张圆, 盛扬, 张嵘, 孙一新. 苯丙氨酸衍生物手性凝胶的制备及其应用. 化学通报, **2024**, 87(3), 331–337.

10 Garcia, A. M.; Iglesias, D.; Parisi, E.; Styan, K. E.; Waddington, L. J.; Deganutti, C.; De Zorzi, R.; Grassi, M.; Melchionna, M.; Vargiu, A. V.; Marchesan, S. Chirality effects on peptide self-assembly unraveled from molecules to materials. *Chem*, **2018**, 4(8), 1862–1876.

11 Tan, T. Y.; Hou, Y. Q.; Shi, J. L.; Wang, B.; Zhang, Y. Biostable hydrogels consisting of hybrid β-sheet fibrils assembled by a pair of enantiomeric peptides. *Mater. Today Bio.*, **2024**, 25, 100961.

12 Chen, L. M.; Zhou, X.; Huang, Y. Y.; Wang, X.; Gao, X.

Q.; Cao, Y.; Li, W. F.; Zhou, Y. L. Chirality interplay of peptide and saccharide on glycopeptide self-assembly. *Nano Lett*., **2025**, 25(4), 1558–1566.

13 Ghosh, A.; Parasar, B.; Bhattacharyya, T.; Dash, J. Chiral carbon dots derived from guanosine 5′-monophosphate form supramolecular hydrogels. *Chem. Commun*., **2016**, 52(74), 11159–11162.

14 Du, Y. Q.; Liu, T. N.; Tang, F.; Jin, X.; Zhao, H.; Liu, J.; Zeng, X.; Chen, Q. M. Chirality from *D*-guanosine to *l*-guanosine shapes a stable gel for three-dimensional cell culture. *Chem. Commun*., **2021**, 57(96), 12936–12939.

15 Wang, D.; Chen, L. F.; Yan, X. T.; Ren, Y. Z.; Chen, Y. Y.; Li, Z. Z.; Feng, L. Y. Environment-driven tunable circularly polarized luminescence in chiral guanosine assemblies for FRET-active composites. *J. Phys. Chem. C*, **2025**, 129(23), 10583–10590.

16 Lu, J. H.; Zhao, H. Q.; Wang, Z. J.; Lin, X. Y.; Pi, W. M.; Zhang, X.; Yang, L. P.; Yao, S. C.; Zhang, Y. Z.; Huang, X. M.; Lei, H. M.; Wang, P. L. Glucose epimerization-modulated phytochemicals constructing carrier-free hydrogel for regulation of macrophage phenotype to promote wound healing. *Adv. Funct. Mater*., **2024**, 34(22), 2314089.

17 Li, D.; Zhao, D.; He, C. L.; Chen, X. S. Crucial impact of residue chirality on the gelation process and biodegradability of thermoresponsive polypeptide hydrogels. *Biomacromolecules*, **2021**, 22(9), 3992–4003.

18 Li, D.; Shi, S.; Zhao, D.; Rong, Y.; Zhou, Y. H.; Ding, J. F.; He, C. L.; Chen, X. S. Effect of polymer topology and residue chirality on biodegradability of polypeptide hydrogels. *ACS Biomater. Sci. Eng*., **2022**, 8(2), 626–637.

19 Cheng, R.; Liu, J.; Xie, P.; Wu, Y. P.; Deng, J. P. Chiral, pH-sensitive polyacrylamide hydrogels: preparation and enantio-differentiating release ability. *Polymer*, **2015**, 68, 246–252.

20 Yao, F.; Zhang, D. Y.; Zhang, C. H.; Yang, W. T.; Deng, J. P. Preparation and application of abietic acid-derived optically active helical polymers and their chiral hydrogels. *Bioresour. Technol*., **2013**, 129, 58–64.

21 张正初, 熊炜, 吕华. *α*-螺旋聚氨基酸交联的水凝胶的制备和材料特性. 化学学报, **2023**, 81(9), 1113–1119.

22 Zhang, Z. W.; Wang, D.; Yan, X. T.; Yan, Y. F.; Lin, L. X.; Ren, Y. Z.; Chen, Y. Y.; Feng, L. Y. Efficient chiral hydrogel template based on supramolecular self-assembly driven by chiral carbon dots for circularly polarized luminescence. *J. Colloid Interface Sci*., **2024**, 674, 576–586.

23 Zhou, Y. S.; Sheng, Y.; Zhang, P.; Zhang, R.; Bradley, M.; Sun, Y. X. Ordered co-assembly based on chiral phenylalanine derivatives and achiral coumarin derivatives. *Soft Matter*., **2025**, 21(18), 3613–3621.

24 Wang, Z. J.; Lu, J. H.; Pi, W. M.; Xu, R.; Yao, S. C.; Zhang, X.; Yang, L. P.; Zhao, Y. H.; Wei, J. C.; Li, G.; Huang, Y. Q.; Lei, H. M.; Huang, X. M.; Wang, P. L. Supramolecular chiral amplification mediated by tiny structural changes in natural binary carrier-free hydrogels with promotion methicillin-resistant staphylococcus aureus-infected wound healing by inhibiting the complement system. *Small Struct*., **2025**, 6(5), 2400507.

25 Takafuji, M.; Kawamoto, K.; Hano, N.; Otsuki, M.; Ihara, H. Nanofibrous chiral supramolecular assembly-derived self-healing hydrogels with polyethylene glycol. *Nanoscale Adv*., **2024**, 6(15), 3850–3856.

26 Ruidas, P.; Dubey, S. K.; Hafiz, S. A.; Mandal, J.; Mukherjee, S.; Ghosh, N. N.; Midya, R.; Roy, D.; Das, D.; Singh, S.; Neogi, P.; Saha, S.; Roy, U. K.; Bhattacharyya, S.; Ghosh, A.; Bhattacharjee, S. Chiral self-assembly of a pyrene-appended glutamylalanine dipeptide and its charge transfer complex: fabrication of magneto-responsive hydrogels and human cell imaging. *Macromol. Rapid Commun*., **2025**, 46(3), 2400672.

27 Wang, D. P.; Chen, H.; Song, B. L.; Yan, T. T.; Zhai, Z. L.; Pei, X. M.; Cui, Z. G. Supramolecular hydrogels with chiral nanofibril structures formed from *β*-cyclodextrin and a rosin-based amino acid surfactant. *J. Agric. Food Chem*., **2020**, 68(37), 10056–10062.

28 Liu, G. F.; Zhu, L. Y.; Ji, W.; Feng, C. L.; Wei, Z. X. Inversion of the supramolecular chirality of nanofibrous structures through co-assembly with achiral molecules. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2016**, 55(7), 2411–2415.

29 Wang, F.; Ji, W.; Yang, P.; Feng, C. L. Inversion of circularly polarized luminescence of nanofibrous hydrogels through co-assembly with achiral coumarin derivatives. *ACS Nano*, **2019**, 13(6), 7281–7290.

30 Yang, L.; Su, N.; Huang, J. X.; Dou, X. Q.; Zhao, C. L.; Feng, C. L. Chiral helical supramolecular hydrogels with adjustable pitch and diameter towards high-performance chiroptical detecting. *Giant*, **2021**, 8, 100077.

31 Gao, L. B.; Dou, X. Q.; Xing, C.; Yang, K. K.; Zhao, C. L.; Feng, C. L. Chirality evolution of supramolecular helices by electron transfer assisted secondary nucleation. *Adv. Sci*., **2025**, 12(5), 2408499.

32 Liu, Y. R.; Du, M. H.; Zhang, P. H.; Wang, H. T.; Dong, X.; Wang, Z. X.; Wang, Y. Y.; Ji, L. K. Host-guest interaction enabled chiroptical property, morphology transition, and phase switch in azobenzene-glutamide amphiphile based hydrogel. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Aspects*, **2022**, 655, 130212.

33 Duraisamy, D. K.; Reddy, S. M. M.; Saveri, P.; Deshpande, A. P.; Shanmugam, G. A unique temperature-induced reverse supramolecular chirality-assisted gel-to-gel transition. *Macromol. Rapid Commun*., **2024**, 45(10), 2400018.

34 Li, J. J.; Yin, F.; Wang, J. H.; Du, H. C.; Xu, F.; Meskers, S.; Li, Y. D.; Wijker, S.; Peng, Y.; Bellan, R.; Vantomme, G.; Song, J.; Liu, C. S.; Meijer, E. W. Self-regulating hydrogel with reversible optical activity in its gel-to-gel transformation. *J. Am. Chem. Soc*., **2025**, 147(20), 17361–17371.

35 Wang, F.; Feng, C. L. Metal-ion-mediated supramolecular chirality of l-phenylalanine based hydrogels. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2018**, 57(20), 5655–5659.

36 Li, X.; Han, Q. Q.; Li, X. B.; Li, R.; Wang, A. H.; Liang, S.; Sang, Y. T.; Li, J. L.; Tian, Y. J.; Yang, Y.; Li, Q.; Bai, S.; Li, J. B. Chiroptical switching and strong circularly polarized luminescence in peptide supramolecular assemblies. *Nat. Commun*., **2025**, 16(1), 6044.

37 Wu, A. L.; Guo, Y. X.; Li, M. Q.; Li, Q.; Zang, H. C.; Li, J. B. Tunable chirality of self-assembled dipeptides mediated by bipyridine derivative. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2023**, 62(52), e202314368.

38 Xie, X. Q.; Zhang, Y. F.; Liang, Y. J.; Wang, M. K.; Cui, Y. H.; Li, J. J.; Liu, C. S. Programmable transient supramolecular chiral G-quadruplex hydrogels by a chemically fueled non-equilibrium self-assembly strategy. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2022**, 61(9), e202114471.

39 Zhang, Y. L.; Liang, X.; Yang, C. Q.; Tang, Y. J.; Yan, Q. Light-fueled non-photoisomerized dissipative self-assembly system through transient radical-radical interactions. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2025**, 64(39), e202512915.

40 罗欣怡, 苏迪, 卢娜, 万源, 刘桂岑, 罗忠礼. 新型手性自组装短肽R-LIFE-1的理化性质及其对外泌体的控释研究. *生物医学工程学杂志*, **2023**, 40(4), 770–777.

41 Liu, G. F.; Zhang, D.; Feng, C. L. Control of three-dimensional cell adhesion by the chirality of nanofibers in hydrogels. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2014**, 53(30), 7789–7793.

42 Liu, J. Y.; Yuan, F.; Ma, X. Y.; Auphedeous, D. Y.; Zhao, C. L.; Liu, C. T.; Shen, C. Y.; Feng, C. L. The cooperative effect of both molecular and supramolecular chirality on cell adhesion. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2018**, 57(22), 6475–6479.

43 Wei, Y.; Jiang, S. J.; Si, M. T.; Zhang, X. H.; Liu, J. Y.; Wang, Z.; Cao, C.; Huang, J. Y.; Huang, H. B.; Chen, L. L.; Wang, S. T.; Feng, C. L.; Deng, X. L.; Jiang, L. Chirality controls mesenchymal stem cell lineage diversification through mechanoresponses. *Adv. Mater*., **2019**, 31(16), 1900582.

44 Zheng, H. M.; Jiang, S. J.; Li, M. J.; Liu, J. Y.; Wang, X. W.; Liu, M. H.; Feng, C. L.; Wei, Y.; Deng, X. L. Multi-omics reveals the genetic and metabolomic architecture of chirality directed stem cell lineage diversification. *Small*, **2024**, 20(10), 2306400.

45 Sun, N.; Dou, X. Q.; Tang, Z. M.; Zhang, D. D.; Ni, N.; Wang, J. J.; Gao, H. Q.; Ju, Y. H.; Dai, X. C.; Zhao, C. L.; Gu, P.; Ji, J.; Feng, C. L. Bio-inspired chiral self-assemblies promoted neuronal differentiation of retinal progenitor cells through activation of metabolic pathway. *Bioact. Mater*., **2021**, 6(4), 990–997.

46 Li, Y.; Wang, Y. L.; Ao, Q.; Li, X. H.; Huang, Z. B.; Dou, X. Q.; Mu, N.; Pu, X. M.; Wang, J.; Chen, T. N.; Yin, G. F.; Feng, H.; Feng, C. L. Unique chirality selection in neural cells for *D*-matrix enabling specific manipulation of cell behaviors. *Adv. Mater*., **2023**, 35(36), 2301435.

47 Madl, C. M.; LeSavage, B. L.; Dewi, R. E.; Dinh, C. B.; Stowers, R. S.; Khariton, M.; Lampe, K. J.; Nguyen, D.; Chaudhuri, O.; Enejder, A.; Heilshorn, S. C. Maintenance of neural progenitor cell stemness in 3D hydrogels requires matrix remodelling. *Nat. Mater*., **2017**, 16(12), 1233–1242.

48 Li, S. D.; Zhao, Y.; Chen, J. Z.; Wu, B. B.; Wu, N. X.; Sun, H.; Chen, L. B.; Feng, C. L.; Fu, Y. Chirality regulates stem cell fate and promotes corneal epithelial regeneration *via* manipulating Notch pathway. *Adv. Sci*., **2025**, 12(31), e04732.

49 Zheng, H. Y.; Yoshitomi, T.; Yoshimoto, K. Analysis of chirality effects on stem cell fate using three-dimensional fibrous peptide hydrogels. *ACS Appl. Bio Mater*., **2018**, 1(3), 538–543.

50 Yoshitomi, T.; Zheng, H. Y.; Yoshimoto, K. Investigations of chirality effects on undifferentiated state of mesenchymal stem cells using soft nanofibrous oligopeptide hydrogels. *Anal. Sci*., **2021**, 37(3), 539–543.

51 Nakkala, J. R.; Li, Z. M.; Ahmad, W.; Wang, K.; Gao, C. Y. Immunomodulatory biomaterials and their application in therapies for chronic inflammation-related diseases. *Acta Biomater*., **2021**, 123, 1–30.

52 Griffin, D. R.; Archang, M. M.; Kuan, C. H.; Weaver, W. M.; Weinstein, J. S.; Feng, A. C.; Ruccia, A.; Sideris, E.; Ragkousis, V.; Koh, J.; Plikus, M. V.; Di Carlo, D.; Segura, T.; Scumpia, P. O. Activating an adaptive immune response from a hydrogel scaffold imparts regenerative wound healing. *Nat. Mater*., **2021**, 20(4), 560–569.

53 Liu, Y. N.; Suarez-Arnedo, A.; Shetty, S.; Wu, Y. Y.; Schneider, M.; Collier, J. H.; Segura, T. A balance between pro-inflammatory and pro-reparative macrophages is observed in regenerative D-MAPS. *Adv.*

Sci., **2023**, 10(11), 2204882.

54 Bosurgi, L.; Cao, Y. G.; Cabeza-Cabrerizo, M.; Tucci, A.; Hughes, L. D.; Kong, Y.; Weinstein, J. S.; Licona-Limon, P.; Schmid, E. T.; Pelorosso, F.; Gagliani, N.; Craft, J. E.; Flavell, R. A.; Ghosh, S.; Rothlin, C. V. Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells. *Science*, **2017**, 356(6342), 1072–1076.

55 Wynn, T. A.; Vannella, K. M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, **2016**, 44(3), 450–462.

56 Jiang, S. J.; Zeng, Q.; Zhao, K.; Liu, J. Y.; Sun, Q. N.; Huang, K.; He, Y.; Zhang, X. H.; Wang, H.; Shi, X. H.; Feng, C. L.; Deng, X. L.; Wei, Y. Chirality bias tissue homeostasis by manipulating immunological response. *Adv. Mater*., **2022**, 34(2), 2105136.

57 Yang, L.; Yang, L.; Lu, K. L.; Su, N.; Li, X. Q.; Guo, S. X.; Xue, S.; Lian, F.; Feng, C. L. 3D chiral self-assembling matrixes for regulating polarization of macrophages and enhance repair of myocardial infarction. *Adv. Sci*., **2023**, 10(32), 2304627.

58 Hu, Y. P.; Xiao, K.; Si, M. C.; Wang, C. X.; Miao, Y.; Hu, Z. Q. Chiral hydrogels facilitate rapid diabetic wound healing by promoting macrophage M2 polarization and cellular proliferation. *J. Mater. Chem. C*, **2024**, 12(19), 6961–6973.

59 Deng, W. P.; Li, X. H.; Li, Y.; Huang, Z. B.; Wang, Y. L.; Mu, N.; Wang, J.; Chen, T. N.; Pu, X. M.; Yin, G. F.; Feng, H. Graphene oxide-doped chiral dextro-hydrogel promotes peripheral nerve repair through M2 polarization of macrophages. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2024**, 233, 113632.

60 Zhou, X. L.; Guo, Y. Q.; Wei, Y.; Cheng, H. L.; Wu, A. M.; Wang, X. Y.; Chen, L. M.; Zhou, Y. L. Nervous system repair and immunity: chiral effects of biomimetic self-assembled neuropeptide hydrogels. *Adv. Funct. Mater*., **2025**, 35(37), 2503576.

61 Mu, Z. X.; Shen, T. X.; Deng, H.; Zeng, B. R.; Huang, C.; Mao, Z. J.; Xie, Y. Y.; Pei, Y.; Guo, L. T.; Hu, R. D.; Chen, L. M.; Zhou, Y. L. Enantiomer-dependent supramolecular immunosuppressive modulation for tissue reconstruction. *ACS Nano*, **2024**, 18(6), 5051–5067.

62 Gao, F. L.; Qiu, X. X.; Baddi, S.; He, S. J.; Wang, S. T.; Zhao, C. L.; Dou, X. Q.; Feng, C. L. Chiral nanofibers of camptothecin trigger pyroptosis for enhanced immunotherapy. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2025**, 64(13), e202423446.

63 Li, J. X.; Hu, K.; Chen, H. L.; Wu, Y. J.; Chen, L. J.; Yin, F.; Tian, Y.; Li, Z. G. An in-tether chiral center modulates the proapoptotic activity of the KLA peptide. *Chem. Commun*., **2017**, 53(75), 10452–10455.

64 Zhang, G. D.; Li, J. Y.; Cai, W. R.; Li, S.; Kong, Y.; Yin, Z. Z. A chiral supramolecular hydrogel for selective loading of chiral drugs and pH-responsive drug delivery. *Microchem. J*., **2023**, 193, 109160.

65 Zhao, P.; Zhao, Y. F.; Lu, Y.; Xu, L. J.; Li, B. H.; Zhao, Y. S.; Zhou, W.; Yan, P.; Wang, Y. F.; Cao, K. C.; Zheng, Y. J. Non-equilibrium dissipative assembly with switchable biological functions. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2024**, 63(48), e202409169.

66 Wang, Y.; Jiang, Z. Y.; Xu, W. G.; Yang, Y. N.; Zhuang, X. L.; Ding, J. X.; Chen, X. S. Chiral polypeptide thermogels induce controlled inflammatory response as potential immunoadjuvants. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(9), 8725–8730.

67 Ding, J. F.; Wang, T. R.; Lin, Z. Q.; Li, Z. Y.; Yang, J. X.; Li, F. J.; Rong, Y.; Chen, X. S.; He, C. L. Chiral polypeptide hydrogels regulating local immune microenvironment and anti-tumor immune response. *Nat. Commun*., **2025**, 16(1), 1222.

68 Wu, B. B.; Dou, X. Q.; Zhao, Y.; Wang, X. Q.; Zhao, C. L.; Xia, J. Y.; Xing, C.; He, S. J.; Feng, C. L. Chiral supramolecular nanofibers regulated tumor-derived exosomes secretion for constructing an anti-tumor extracellular microenvironment. *Small*, **2024**, 20(30), 2308335.

69 Xing, C.; Dou, X. Q.; Gao, L. B.; Xu, P.; Peng, Y. B.; Yang, K. K.; Fang, Y.; Hou, K.; Gao, S. G.; Feng, C. L. Chiral artificial antigen-presenting cells enhancing tumor immunotherapy: evasion of macrophage uptake through inhibition of serum protein corona formation. *ACS Nano*, **2025**, 19(31), 28204–28217.

70 Wang, X. Q.; Wu, B. B.; Zhang, Y. Q.; Feng, C. L. Chiral graphene-based supramolecular hydrogels toward tumor therapy. *Polym. Chem*., **2022**, 13(12), 1685–1694.

71 Gao, H.; Liu, Y.; Lian, W.; Hu, P.; Shang, X. Y.; Chen, M. M.; Song, X. R.; Guan, T. Y.; Chen, X. Y. Near-infrared circularly polarized light triggered phototherapy based on hybrid $CuInSe_2$ quantum dot hydrogels. *Nano Today*, **2024**, 58, 102436.

72 Guan, T. Y.; Liu, Y.; Li, J. Y.; Chen, M. M.; Shang, X. Y.; Hu, P.; Li, R. F.; Gao, H.; Tu, D. T.; Zheng, W.; Chen, X. Y. Near-infrared-triggered chirality-dependent photodynamic therapy based on hybrid upconversion nanoparticle hydrogels. *Chem. Eng. J*., **2023**, 474, 145429.

73 Tang, Y. L.; Lu, C. H.; Xiong, R. Biomimetic mechanically robust chiroptical hydrogel enabled by hierarchical bouligand structure engineering. *ACS Nano*, **2024**, 18(22), 14629–14639.

74 Riaz, Z.; Baddi, S.; Gao, F. L.; Qiu, X. X.; Feng, C. L.

Supramolecular polymer co-assembled multifunctional chiral hybrid hydrogels with adhesive, self-healing and antibacterial properties. *Gels*, **2024**, 10(8), 489.

75 张艺华, 刘闪闪, 李妍, 李怀印, 马鑫毅, 耿伟涛. 胞外多糖/9-芴甲氧羰基-苯丙氨酸复合水凝胶药物缓释体系构建. 高分子通报, **2024**, 37(10), 1438–1447.

76 Li, J. Y.; Gao, Y.; Kuang, Y.; Shi, J. F.; Du, X. W.; Zhou, J.; Wang, H. M.; Yang, Z. M.; Xu, B. Dephosphorylation of *D*-peptide derivatives to form biofunctional, supramolecular nanofibers/hydrogels and their potential applications for intracellular imaging and intratumoral chemotherapy. *J. Am. Chem. Soc*., **2013**, 135(26), 9907–9914.

77 Xing, X. H.; Yang, W. M.; Li, J. R.; Ding, Q.; Wang, F.; Lin, H. W.; Xu, L. G.; Xu, C. L.; Li, S. Improved catalytic performance of lipase within hydrogel microspheres incorporating L/D-Co_3O_4 nanoparticles. *Small Meth*., **2025**, 9(7), 2400918.

78 Sun, M.; Peng, S. Q.; Nie, L.; Zou, Y. Q.; Yang, L.; Gao, L. B.; Dou, X. Q.; Zhao, C. L.; Feng, C. L. Three-dimensional chiral supramolecular microenvironment strategy for enhanced biocatalysis. *ACS Nano*, **2021**, 15(9), 14972–14984.

79 Wang, Z. J.; Li, T.; Huang, X. M.; Xu, R.; Zhao, Y. H.; Wei, J. C.; Pi, W. M.; Yao, S. C.; Lu, J. H.; Zhang, X.; Lei, H. M.; Wang, P. L. Chiral helix amplification and enhanced bioadhesion of two-component low molecular weight hydrogels regulated by OH to eradicate MRSA biofilms. *Mater. Horiz*., **2025**, 12(2), 575–586.

80 Baddi, S.; Dang-i, A. Y.; Huang, T. T.; Xing, C.; Lin, S. J.; Feng, C. L. Chirality-influenced antibacterial activity of methylthiazole- and thiadiazole-based supramolecular biocompatible hydrogels. *Acta Biomater*., **2022**, 141, 59–69.