

· 综述 ·

解码超分子水凝胶：从可编程力学到生物学效应

刘家畅[†] 陈泽鲲[†] 张琨雨^{*} 边黎明^{*}

(华南理工大学生物医学科学与工程学院 广州 511442)

摘要：近年来，随着智能化设计、复杂功能集成及先进制造技术的推动，超分子水凝胶逐渐成为高分子与生物医用材料领域的研究热点。该类材料基于主-客体识别、静电作用、离子配位等动态非共价相互作用构建网络，赋予其区别于传统共价交联水凝胶的独特智能特性，在刺激响应性、动态可逆性、自愈合性及剪切稀化等方面表现突出。同时，超分子水凝胶凭借灵活的力学调控机制，可通过调节交联密度、匹配动态键能量及设计网络拓扑结构，实现力学性能与生物功能的高度适配，并在组织工程、药物递送和创面修复等应用中展现出显著优势。本文系统梳理了近年来超分子水凝胶在结构组成与构筑策略等方面的进展，基于超分子水凝胶力学特性可调控的视角，进一步分析其材料生物学效应在临床转化与多尺度力学生物学研究中的挑战与机遇，以期为该领域的持续发展提供参考。

关键词：超分子水凝胶；动态非共价相互作用；力学调控；生物学效应；生物医学应用

Decoding Supramolecular Hydrogels: From Programmable Mechanics to Biological Effects

LIU Jia-chang[†], CHEN Ze-kun[†], ZHANG Kun-yu^{*}, BIAN Li-ming^{*}

(School of Biomedical Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 511442)

Abstract: In recent years, driven by intelligent design, complex functional integration, and advanced manufacturing technologies, supramolecular hydrogels have become a research hotspot in the field of polymers and biomedical materials. These materials construct networks based on dynamic noncovalent interactions such as host-guest recognition, electrostatic interactions, and ionic coordination, endowing them with unique intelligent properties that distinguish them from traditional covalently cross-linked hydrogels. They exhibit remarkable stimuli-responsiveness, dynamic reversibility, self-healing, and shear-thinning properties. Furthermore, supramolecular hydrogels, through their flexible mechanical regulation mechanisms, can achieve a high degree of adaptation between mechanical properties and biological functions by adjusting cross-linking density, matching dynamic bond energies, and designing network topology. These hydrogels have demonstrated significant advantages in applications such as tissue engineering, drug delivery, and wound repair. This review systematically reviews recent advances in supramolecular hydrogels in terms of structural composition and construction strategies, focusing on their biological effects and application prospects based on the view of controllable mechanical property of supramolecular hydrogels. Furthermore, we analyze the challenges and opportunities in clinical translation and multiscale mechanobiology research, aiming to provide a reference for the continued development of this field.

Keywords: Supramolecular hydrogels; Dynamic non-covalent interactions; Mechanical regulation; Biological effects; Biomedical applications

高分子水凝胶专题; 2025-08-28 收稿, 2025-09-26 录用, 2025-11-21 网络出版

基金项目: 国家重点研发计划(项目号 2024YFB3814900)

[†] 共同第一作者

^{*} 通信联系人: 张琨雨, E-mail: kyuzhang@scut.edu.cn; 边黎明, E-mail: bianlm@scut.edu.cn

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2025.25.244

引用: 刘家畅, 陈泽鲲, 张琨雨, 边黎明. 解码超分子水凝胶: 从可编程力学到生物学效应. 高分子通报, 2026, 39(1), 39–61.

Citation: Liu, J. C.; Chen, Z. K.; Zhang, K. Y.; Bian, L. M. Decoding supramolecular hydrogels: from programmable mechanics to biological effects. *Polym. Bull.* (in Chinese), 2026, 39(1), 39–61.

水凝胶(hydrogel)是一类具有高含水量的三维网络材料,其理化性质与人体软组织相似,在生物医学领域展现了广阔的应用前景^[1-4]。虽然水凝胶的种类繁多,但大致可以基于分子组成、网络结构、交联方式及结构形貌等方面进行分类^[5-7]。在分子组成上,水凝胶既可来源于天然生物大分子,如多糖、蛋白和核酸^[8-10],也可以是合成大分子^[11-13]。在分子网络方面,常见的结构形式包括单网络、双网络及少量报道的多网络水凝胶^[14-16]。在交联机制方面,水凝胶又可分为共价交联型和非共价交联型^[17-19]。然而随着组织工程、再生医学与智能化药物递送的快速发展,对生物医学材料提出了更高的要求。传统水凝胶在动态响应、复杂功能集成与微环境适配性方面渐显不足。特别地,传统水凝胶的静态、不可逆网络结构限制了其在动态生物学环境中的应用^[20-23]。

为克服这些局限,基于动态非共价相互作用的超分子水凝胶(supramolecular hydrogels)受到了广泛关注^[24]。其核心原理是小分子凝胶因子或经过设计的分子聚合物通过氢键、疏水相互作用、主-客体相互作用、金属配位、 π - π 堆叠、范德华力、静电相互作用等多种可逆相互作用自组装形成动态网络^[25,26]。不同于共价键永久交联的水凝胶,超分子水凝胶的“智能”源于其网络的动态性和自适应性,也因此表现出以下独特特性:(1)刺激响应性,分子网络对光、热、力、电、酶、pH等环境因素高度敏感;(2)动态可逆性,非共价键网络可在外部刺激下重构;(3)自愈合性,分子网络损伤后依靠动态相互作用自行修复;(4)剪切稀化性,受剪切力(如注射时)暂时液化,移除后迅速恢复凝胶态。更重要的是,超分子水凝胶凭借其可编程的力学特性,能够通过精确调控交联密度、动态键能量和网络拓扑结构,实现材料力学性能与生物功能的高度适配,从而在组织工程、药物递送和创面修复等应用中展现出独特优势^[27-31]。总之,超分子水凝胶的核心优势在于其“动态性”,即通过非共价键的巧妙编排,实现多功能可编程的特性,为构建下一代智能、精准、微

创的生物医学材料提供了重要平台。

本文将重点综述超分子水凝胶的构建方法,包括主-客体相互作用、静电相互作用、氢键网络、离子配位以及动态共价键等策略;系统分析其力学调控机制与网络结构-性能关系;讨论其在细胞行为调控、组织修复与药物递释中的生物学效应和内在联系;最后结合临床需求与研究趋势,展望其未来的发展方向与挑战。

1 超分子水凝胶的制备策略

1.1 主-客体互作水凝胶

主-客体相互作用(host-guest interaction)是指具有特定空腔结构的“主体”分子与尺寸匹配的“客体”分子通过非共价相互作用形成可逆复合物的过程^[26]。该结合方式条件温和,在适宜的温度、pH下即可实现自组装,因此通常采用一锅法辅以光或热引发可成功制备水凝胶。在此类体系中,主体与客体分子的匹配程度是决定水凝胶性能的关键。目前常见的主-客体对有: β -环糊精(β -CD)与金刚烷(ADA)、葫芦脲(CB8)与紫精衍生物(viologen),以及冠醚与碱金属离子^[32]。例如:Wang等^[33]通过在大分子侧链引入 β -CD与ADA基团,利用主-客体相互作用制备了兼具高拉伸强度和自愈合性的超分子水凝胶;Dai等^[34]则通过多巴胺功能化修饰的甲基丙烯酸明胶(GelMA)与丙烯酸酯化的 β -环糊精形成动态网络,增强了水凝胶墨水的细胞适应性、细胞黏附性和模量可调性,在软骨损伤修复中表现出良好效果(图1a);Li等^[35]在纤维素纳米晶(CMC)侧链引入含苯环的疏水结构,使其与CB8形成主-客体复合物,并与DNA协同构建双网络水凝胶,从而获得良好的拉伸性、延展性、剪切稀化和触变性。

由此可见,基于主-客体相互作用制备的超分子水凝胶往往具备高度的选择性识别、动态可逆性和刺激响应性等特征。主体分子的空腔结构与客体分子尺寸和形貌需要精准匹配,例如, α -CD因内腔尺寸过小几乎无法与ADA结合,而 γ -CD则因内腔过大而导致结合不稳定,其与ADA的结

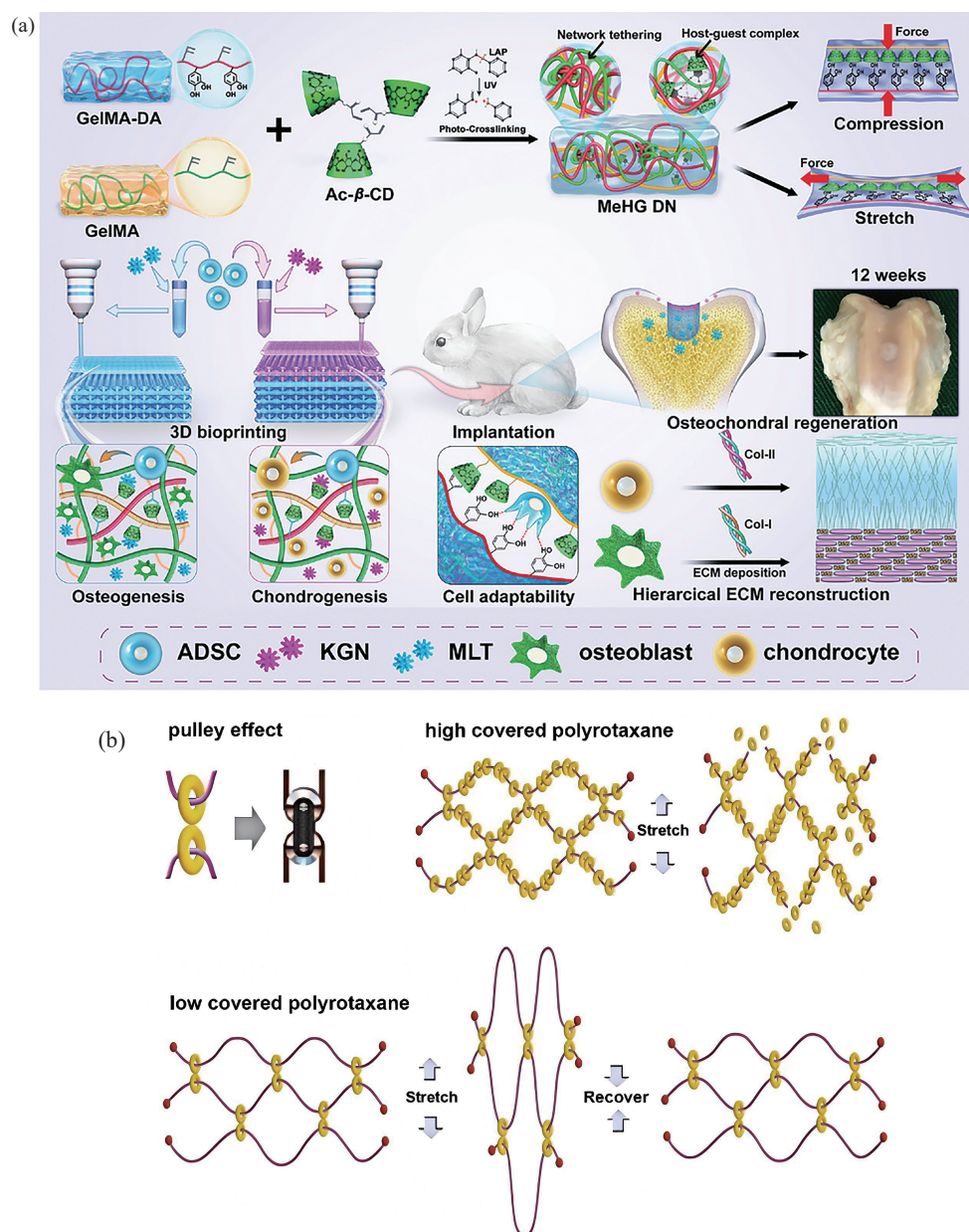


图 1 (a)基于主客体调控的动态水凝胶生物墨水,通过三生物打印构建异质性组织,为骨软骨再生提供组织特异性微环境的示意图^[34] (2022 John Wiley and Sons 版权许可);(b)高伸展性瞬时恢复滑环凝胶中的聚轮烷结构示意图,该凝胶由酶促合成的低宿主覆盖率聚轮烷构成^[46] (2018 American Chemical Society 版权许可)

Figure 1 (a) The scheme of 3D bioprinting of heterogeneous constructs providing tissue-specific microenvironment based on host-guest modulated dynamic hydrogel bioink for osteochondral regeneration (Reproduced with permission from Ref. [34]; Copyright (2022) John Wiley and Sons); (b) The scheme of polyrotaxane feature in highly stretchable and instantly recoverable slide-ring gels consisting of enzymatically synthesized polyrotaxane with low host coverage (Reproduced with permission from Ref. [46]; Copyright (2018) American Chemical Society)

合常数远低于 β -CD。此外,这类相互作用模式通常具有快速结合和解离的动力学特征,结合常数 K_a 通常能够达到 $10^4\sim 10^6$ (mol/L)⁻¹,使水凝胶在保持一定力学强度的同时,仍具备显著的自愈合特性。更为重要的是,主-客体网络对外界刺激高

度敏感,例如pH的变化会改变带电基团的电离状态,从而调节相互作用强度;光致异构化客体(如偶氮苯由反式转变为顺式后脱离CD空腔)可实现光响应;而超声或细胞牵拉等力学刺激也能触发相互作用的解离和重构^[36-38]。

在此基础上,聚轮烷(polyrotaxane)作为一种特殊的主-客体相互作用体系受到广泛关注。其结构依赖于环状主体分子通过疏水作用自发地穿过线性高分子链,并可沿主链自由滑移,从而形成机械互锁的拓扑结构^[39,40]。聚轮烷的典型制备方式包括封端法和原位聚合法。前者通过高浓度环状分子(如 α -CD)与线性高分子(如聚乙二醇)自组装形成伪聚轮烷(pseudorotaxane),随后在主链两端引入具有大空间位阻的封端基团,获得聚轮烷,但聚合度普遍较低;后者则先通过环状分子(如冠醚)与单体(如二胺)预组装成伪聚轮烷,再在聚合过程中同时完成封端,从而获得更高聚合度,但由于位阻较大,聚合后分子链较短^[41]。聚轮烷的滑环(即主体分子)既能在分子尺度上自由移动,体现出非共价的动态性,又受限于线性分子链而在宏观尺度保持稳定,兼具非共价与共价特征^[42-44]。因此,基于聚轮烷的水凝胶在药物精确递送和高强度高能量耗散方面表现出独特优势。例如:Chen等^[45]展示了聚轮烷致动器能够触发链上货物分子的释放,并证明了每个轮烷致动器可定量释放多达5个功能性分子(药物、荧光标签或有机催化剂),实现了精确定量递送;Jiang等^[46]则通过一锅法酶促封端合成了低聚合度聚轮烷水凝胶,依靠CD分子的滑移效应在大变形下仍能保持网络完整,表现出优异的拉伸特性以及能量耗散性能(图1b)。

1.2 静电互作及氢键水凝胶

静电相互作用(electrostatic interaction)水凝胶通常由带相反电荷的聚合物链之间通过静电吸引力形成物理交联网络,交联点由带正电(如氨基等)和带负电(如羧基、磺酸基等)的基团之间的静电吸引力维持,常见于天然多糖、多肽以及核酸分子中^[47,48]。这类水凝胶制备简便,通过一锅法即可使聚合物链迅速络合并形成不溶性聚电解质复合物,进而转变为水凝胶^[49]。根据分子特征,常见体系可分为两类相反电荷聚电解质构成的聚电解质复合物水凝胶,以及在单一聚合物链上同时含有正负电荷基团的两性聚电解质水凝胶。静电相互作用同样具有可逆动态性,表现在外界刺激下快速断裂和重组,对pH与离子浓度高度敏感。例如:pH值变化可改变聚合物链上离子基团的电离程度(如羧基在酸性环境因氢离子解离而带负电;相反,氨基在碱性环境因质子化而带正电),从而直接影

响网络的稳定性;盐离子的引入则可能通过“电荷屏蔽”效应削弱或破坏静电交联点,导致凝胶溶胀甚至解体^[50]。已有研究表明,该类水凝胶在生物医用领域具有多样化功能。Liang等^[51]提出了一种基于合成预聚物和季铵化壳聚糖构建的新型原位注射水凝胶,该水凝胶进一步负载了烟酰胺单核苷酸和镁离子,系统用于II型糖尿病伤口愈合;Lee等^[52]介绍了一种由海藻酸钠和两性离子羧甲基壳聚糖制成的新型生物相容性水凝胶,表现出超亲水表面和良好的吸湿性能,有助于形成低摩擦的稳定水合层,同时具有抗菌和抗血栓形成活性;Sun等^[53]开发了具有不同碳端氨基酸序列的联苯三肽,可以在低质量占比(0.27 wt%)、氢键相互作用和 π - π 堆叠下自组装形成13.8 kPa的超分子水凝胶,实现细胞的负载及培养。

值得一提的是,氢键相互作用(hydrogen bonding)的本质也是一种特殊的静电相互作用。形成氢键相互作用必须满足“受体(donor)-供体(acceptor)”模型,氢键供体必须是与氢原子(H)直接共价结合的电负性原子(如O、N、F),这个氢原子因共价键而带部分正电荷(δ^+);氢键受体必须是带有孤对电子的电负性原子(通常是O、N、F),带负电荷(δ^-)。因此,氢键相互作用同时具有方向性与饱和性,即氢原子倾向于沿着受体原子的孤对电子轨道方向靠近,且1个氢键供体只能与1个受体形成1个有效的氢键^[54-56],这些特性赋予了体系独特的稳定性。例如:Yang等^[57]利用氢键相互作用设计了一种新型的L-DNA超分子水凝胶,具有良好的剪切变稀、自愈和可设计性等特性,尤其适用于长期应用(图2);Xu等^[58]利用侧基结构依赖的氢键强化机制,提出一种基于凝胶微粒的自增稠策略,将2种具有不同机械性能的酰胺基氢键交联水凝胶(柔软的pNAGA和强韧的pNASC)用于构建仿生半月板,具有高拉伸低压缩模量特点。

1.3 离子配位水凝胶

离子配位(ionic coordination)是指含空轨道的金属阳离子(如 Fe^{3+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Al^{3+} 等)与含孤对电子的配体基团(如氨基、羧基、吡啶等)通过电子对共享形成配位键的过程^[59,60]。配位键的键能通常在20~200 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,兼具较强结合力与可逆性,因此在水凝胶构筑中被广泛应用。常见的制备方法包括一锅法(如直接将金属离子添加到

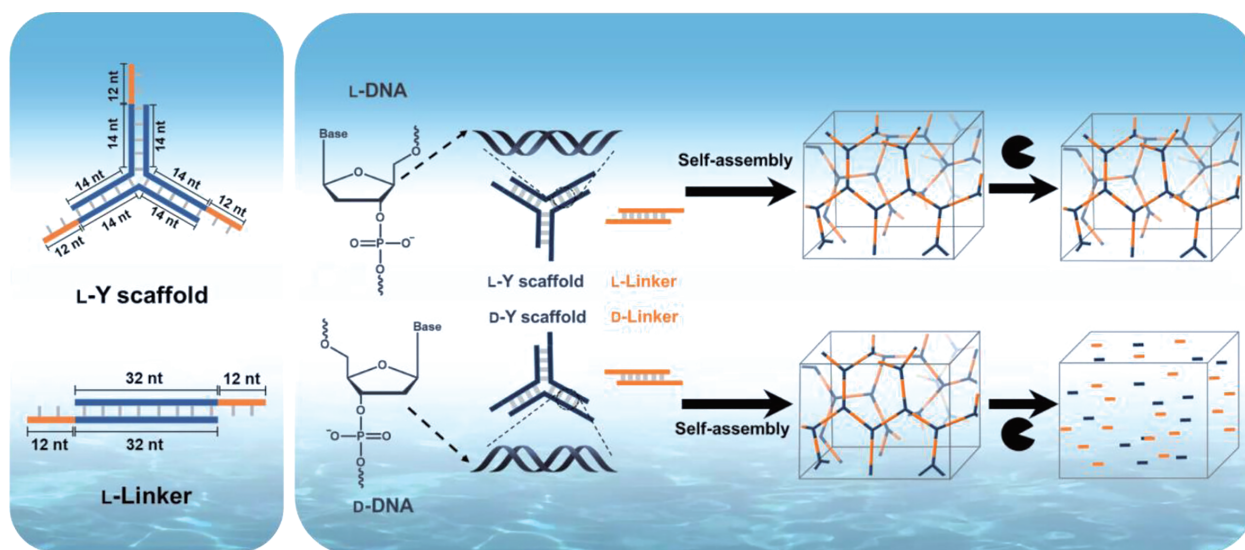


图2 具有增强稳定性的生物稳定 L-DNA 水凝胶制备策略示意图^[57] (2022 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 2 The preparation strategy scheme of biostable L-DNA hydrogel with improved stability (Reproduced with permission from Ref. [57]; Copyright (2022) John Wiley and Sons)

含配体基团的水溶液中形成凝胶)和原位配位法(如通过 pH 或温度变化触发聚合物与金属离子的交联)^[61,62]。已有报道中, Teng 等^[63]受细胞外基质的微观结构和仿贻贝化学的启发,制备了同时含配位键和共价键的糖肽水凝胶,其不仅具有快速止血功能,还展现出卓越的创口愈合能力(图3); Zhang 等^[64]开发了一种基于双磷酸酯接枝透明质酸(HA-BP)的自组装纳米复合水凝胶,其中 Mg^{2+} 与 BP 之间的配位作用导致 Ac-BP-Mg 纳米颗粒的自发原位形成,并作为多价交联剂稳定水凝胶网络。

离子配位水凝胶的优势在于其动态性与可控性。金属离子的种类、价态、密度等特征直接影响网络的稳定性与力学性能,进而实现对水凝胶模量和韧性的调节。同时,配位键在外界电场下可赋予材料良好的导电性能,使其在柔性电子学和电生理修复中展现出独特的应用前景。凭借强度与可逆性的平衡,这类水凝胶在组织工程、药物递送和生物电子器件等领域具有重要发展价值。

1.4 动态共价键水凝胶

动态共价键(dynamic covalent bonds)是一类兼具共价键稳定性与可逆断裂-重组能力的特殊

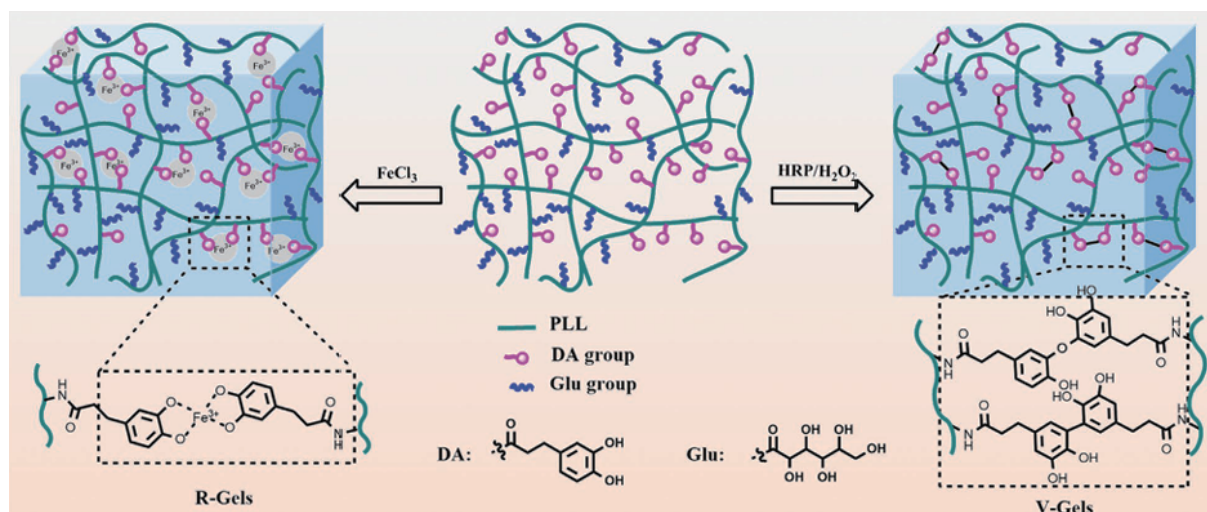


图3 可调黏附性与微孔结构的仿生糖肽水凝胶凝胶化机制示意图^[63] (2021 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 3 The scheme of gelation mechanism in biomimetic-glycopolypeptide based hydrogels with tunable adhesion and microporous (Reproduced with permission from Ref. [63]; Copyright (2021) John Wiley and Sons)

化学键^[65,66],其形成与断裂通常处于热力学平衡状态,因此既能保持材料的稳定性,又能赋予其可动态重构的特性^[67-69]。常见的动态共价键包括硼酸酯化键、席夫碱键以及二硫键。在这一策略下,研究者设计了多种具有自修复性和刺激响应性的水凝胶。如Ding等^[70]设计了一种由无催化的Knoevenagel缩合反应和硼酸酯键产生的动态共价键水凝胶,显示出优异的注射性和自我修复能力,可以迅速闭合伤口(图4a);Nelson等^[71]借助1,2-二硫代烷作为水凝胶的动态共价交联剂,为水凝胶提供多种刺激响应的二硫键,并展示了这种水凝胶在研究和指导2D和3D细胞材料互作方面的潜力(图4b)。

动态共价键水凝胶的独特之处在于它们兼具共价键强度与动态键可逆性。在外界pH、温度或光刺激下,动态共价键能够实现可控断裂与重组,从而赋予水凝胶注射性、自愈合性以及多刺激响应性。这使其在创口愈合、再生医学和可控药物释放等方面表现出广泛的应用潜力,同时也为智能水凝胶材料的设计提供了重要思路。

1.5 小结

基于主-客体、静电/氢键、离子配位及动态共价键等策略,研究者已发展出一个丰富多样的超分子水凝胶“工具箱”。每种相互作用都以其独特的动态性、键能和响应特性,为构建具有特定功能的智能水凝胶奠定了基础。这些可逆相互作用的巧妙利用,是实现材料宏观智能行为的分

子根源。

2 力学特性的调控

2.1 力学可调机制

超分子水凝胶因其独特的动态非共价相互作用,展现出区别于传统共价水凝胶的力学特性,并具备高度可调控性。这种可调控性不仅体现在力学性能随时间演变的动态变化,还体现在空间分布上的差异化。其核心在于利用动态键的可逆性,对水凝胶的交联密度、动态键能,以及网络拓扑结构进行精准调控,从而使材料的模量、强度和黏弹性随着时间或外界刺激而发生可预测的调整(图5)。通过这一机制,研究者能够在凝胶内部或表面营造具有空间差异的力学环境,为细胞提供与组织相似的动态微环境^[72,73]。这类力学特性的时空可编程性,使超分子水凝胶在组织力学匹配和细胞微环境重构等方面展现出传统共价型水凝胶难以企及的优势,也为其在再生医学和智能生物材料中的应用奠定了独特基础。

2.2 交联密度与动态键能量

调控交联密度是改变超分子水凝胶力学性能最直接和常见的手段。由于水凝胶由亲水性高分子链借助交联形成三维网络结构,交联密度的高低直接决定了分子链运动自由度以及能量耗散方式。一般而言,交联密度越高,分子链自由度受限越大,材料表现为较高刚度和模量;而低交联密度则带来更高柔性和延展性^[74,75]。在超分子体系

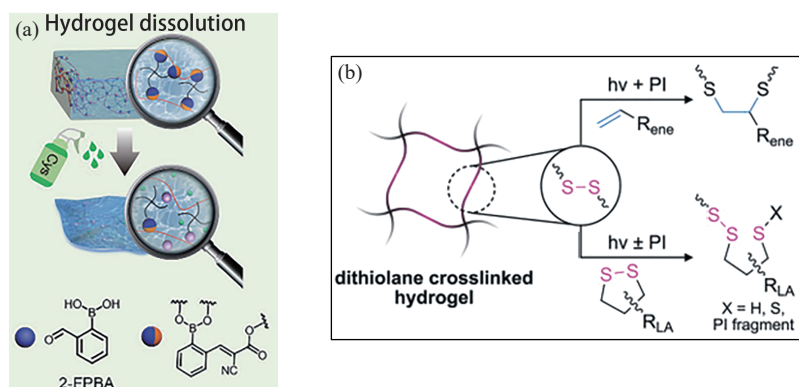


图4 (a)基于串联动态共价键的可注射自愈合水凝胶创面敷料示意图,具有半胱氨酸特异性按需溶解特性^[70] (2021 John Wiley and Sons 版权许可);(b)光诱导二硫醇交联技术构建多响应动态水凝胶^[71] (2023 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 4 (a) The scheme of injectable self-healing hydrogel wound dressing with cysteine-specific on-demand dissolution property based on tandem dynamic covalent bonds (Reproduced with permission from Ref.[70]; Copyright (2021) John Wiley and Sons); (b) Photoinduced dithiolane crosslinking for multiresponsive dynamic hydrogels (Reproduced with permission from Ref.[71]; Copyright (2023) John Wiley and Sons)

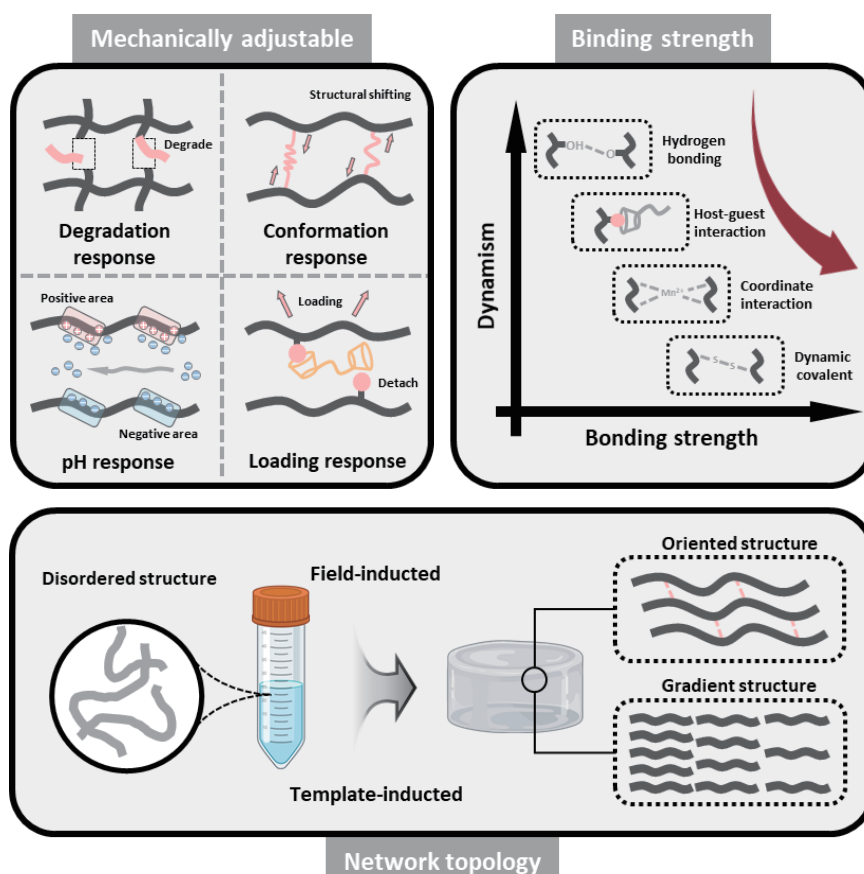


图5 通过适宜的相互作用策略、可控的结合强度及设计网络拓扑结构实现水凝胶可调机械性能的机制

Figure 5 The mechanism of adjustable mechanical property through suitable interaction strategy, controllable binding strength, and designed network topology

中，依托非共价键的动态可逆性，交联密度的调控更加灵活，研究者们已发展出多种策略。例如：Chen等^[76]设计了一种可原位光固化的海藻酸钠-钙离子水凝胶，通过配位与氢键协同实现力学增强(图6a)；Yang等^[77]设计了不同金刚烷接枝度的透明质酸，通过改变主-客体相互作用基团数量，调控网络力学特性(图6b)；Clarke等^[78]则通过调控多肽构象提高缠结密度，使五肽水凝胶的 β -折叠自组装力学性能在2~200 kPa范围内可调；Sun等^[79]利用盐析效应增强明胶水凝胶的强度，使其在不同盐溶液浓度下的力学性能可接近肌腱水平；Tang等^[80]则利用霍夫迈斯特效应和酶催化反应，实现了超分子水凝胶的可逆凝胶-溶胶-凝胶转变。

需要指出的是，不同类型的超分子相互作用在键能强度和动态特征上存在明显差异，这直接影响其对力学性能的贡献。主-客体互作和静电作用虽具有高动态性，但力学贡献相对有限；而

配位键和动态共价键虽然响应速度较慢，却能显著提升体系的力学稳定性^[81-84]。合理选择与组合不同相互作用，是实现水凝胶力学性能精细调控的有效手段(表1)。

综上所述，超分子水凝胶的力学性能不仅取决于交联密度，更根本地取决于所选择的动态键类型。例如，试图通过提高主客体作用的密度来达到与配位键相当的模量不仅是徒劳的，反而会牺牲其动态性。因此，材料设计的首要步骤是明确目标应用的功能需求，合理地选择一种或几种核心的动态相互作用进行水凝胶构建(图7)。

2.3 网络拓扑结构

除了交联密度与键能之外，网络拓扑结构的设计同样是决定超分子水凝胶力学性能的关键因素。通过精确控制超分子单元的形成、排列、空间分布及其相互作用，实现水凝胶内各向异性、梯度分布或非均质化结构，研究者能够在宏观与微观尺度上赋予水凝胶更接近生理环境的复杂力

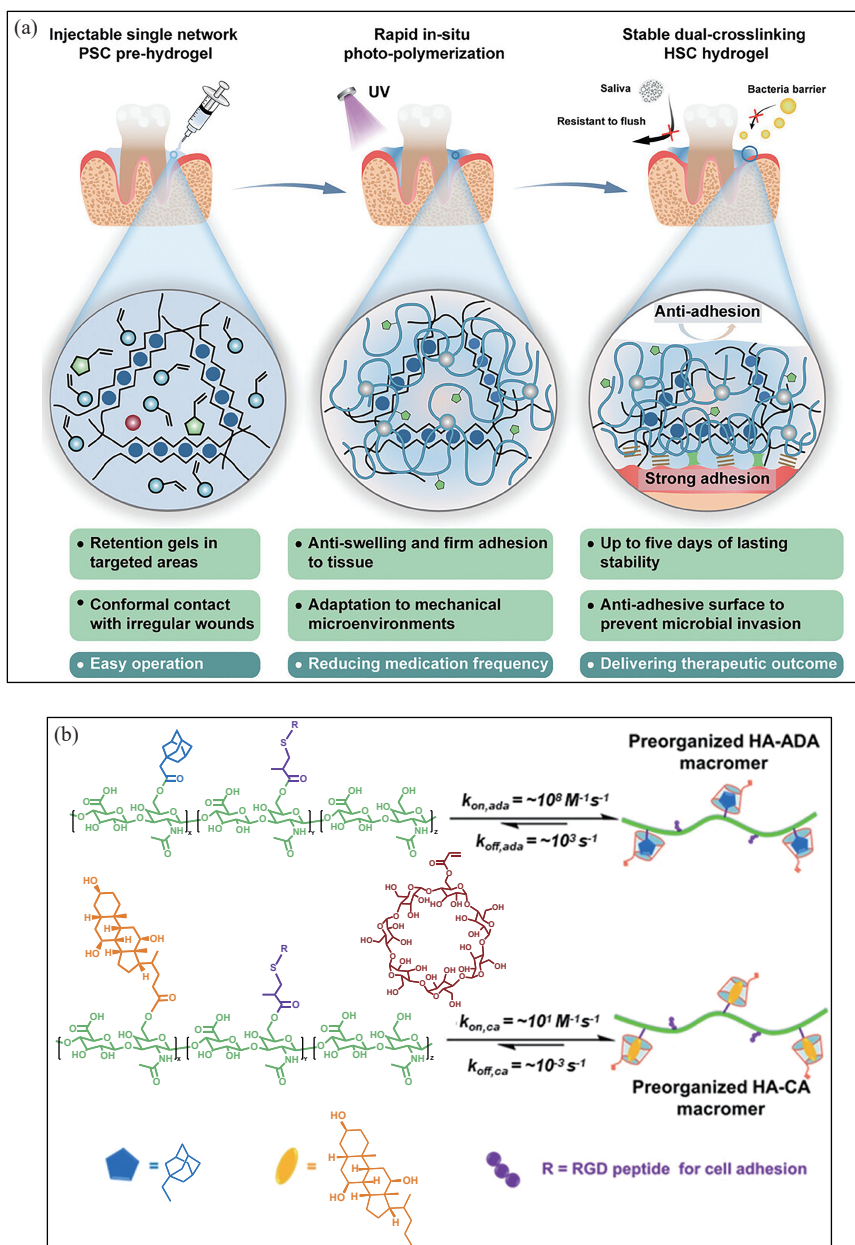


图6 (a)具有强湿组织黏附性的可适应水凝胶,用于牙周炎创面的长期保护^[76] (2024 John Wiley and Sons 版权许可);

(b)在具有可控生物物理动力学的合成三维基质中增强细胞的机械感知能力^[77] (2021 Spring Nature 版权许可)

Figure 6 (a) Adaptable hydrogel with strong adhesion of wet tissue for long-term protection of periodontitis wound (Reproduced with permission from Ref. [76]; Copyright (2024) John Wiley and Sons); (b) Enhanced mechanosensing of cells in synthetic 3D matrix with controlled biophysical dynamics (Reproduced with permission from Ref. [77]; Copyright (2021) Springer Nature)

表1 超分子相互作用的键能及特征比较

Table 1 The comparison of bonding energy between different supramolecular interactions

作用类型	键能范围 ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	动态性	响应速度	力学贡献	环境稳定性
主-客体相互作用	5~100	高	毫秒~秒	中	中(怕竞争)
静电相互作用	5~80	极高	纳秒~微秒	较低	低(怕盐)
配位键	20~200	中等	秒~分钟	高	高(稳定)
动态共价键	50~400	较低	秒~小时	高	极高(稳定)

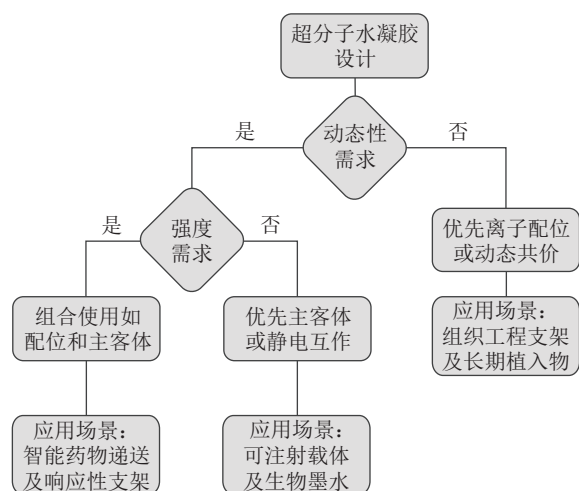


图7 基于满足需求与目标导向的超分子水凝胶制备策略

Figure 7 Preparation strategies of supramolecular hydrogels depending on satisfied and targeted aiming

学行为。

在各向异性设计方面，利用外场诱导分子链定向排布是常用手段。例如：Mredha等^[85]和Liang等^[86]利用剪切或拉伸场实现分子链的定向排列，得到了高度各向异性结构的水凝胶，水凝胶内纤维方向与拉伸方向平行，从而显著提高了其强度；Ding等^[87]则通过圆柱形电场诱导富含 β -折叠的丝纳米纤维在聚乙烯醇溶液中形成轴向定向的管状结构，成功模拟了血管组织的分层特征；Zhang等^[88]通过磁场作用使二维磁性纳米片在聚乙烯醇中定向排列，构筑了导电性与各向异性并存的水凝胶；Chen等^[89]使用色甘酸二钠作为模板，实现短链PEGDA在其表面吸附并聚合，从而形成具有纤维蛋白样形态的各向异性水凝胶网络。

梯度结构的构建主要依赖于交联密度、孔径大小和组分分布差异，其目标在于创造网络结构在空间上连续变化的凝胶^[90]。离子扩散控制可在界面区域形成离子浓度梯度，从而实现水凝胶刚度的逐渐变化^[91~93]；光致梯度方法则通过空间光强差异诱导交联反应的非均匀性，形成力学性质连续分布的网络^[94,95]。此外，还可以施加空间上不均匀的温度场，诱导网络结构参数随温度梯度变化，如Kim等^[96]使用液氮逐步冷冻—解冻法，制备了具有力学强度梯度和结构梯度的聚乙烯醇水凝胶。

与各向异性和梯度设计相比，非均质化结构更接近于细胞质基质的真实状态，旨在构建包含

不同化学成分、网络结构、力学特性“区块”的凝胶^[97]。使用微流控或3D打印通常是实现异质水凝胶结构最常见方法；此外，利用不同超分子组分之间的不相容性，在凝胶化过程中能够自发形成相分离结构(如海岛结构、层状结构、双连续结构)实现微观尺度的非均质化。例如，Guo等^[98]利用相分离效应使海藻酸钠在PVA作用下形成致密堆积相，从而在间隙空间产生大孔隙结构。这样的设计显著提升了水凝胶的多尺度功能性。

2.4 力学性能与功能适配性

调控超分子水凝胶力学特性的最终目标在于实现其力学性能与具体功能之间的适配。这一适配不仅涉及水凝胶的模量、强度和韧性，还包括黏弹性、溶胀以及可降解性等综合特征。若水凝胶的力学性能与目标组织或应用场景不匹配，往往会导致结构失效或不良生物反应^[99]。

在组织工程支架中，足够的刚度和强度是维持其三维形态与承受操作、植入时的外力以及在体内生理载荷(如关节软骨承受的压力)的前提，而过低的力学性能会导致支架塌陷或破裂。在细胞行为调控方面，细胞的黏附、铺展、迁移、增殖和分化等关键行为均显著受到基质力学性能的影响，称为“力学转导”。例如，较软的基质倾向于诱导干细胞分化为神经或脂肪细胞，而较硬的基质则倾向于诱导其分化为骨或肌肉细胞^[100]。值得注意的是，对于动态载荷环境中的组织(如血管、骨、软骨或肌肉等)，水凝胶需具备与之相匹配的黏弹性特征，以保证有效的力传递和组织重塑。此外，药物释放系统依赖网络交联密度与溶胀行为调节药物的扩散动力学，而植入物界面整合则要求水凝胶模量与宿主组织协调，避免应力集中或纤维囊形成。在微创应用中，良好的可注射性与原位成型能力同样至关重要，需要水凝胶在剪切稀化后迅速凝胶化以达到预期力学强度^[101~104]。

由此可见，水凝胶的力学性能与功能性的适配是一个多参数优化的复杂过程，涉及目标应用的功能需求、目标组织或细胞的力学特性以及生理力学环境的动态变化。深入理解这种适配关系，将为超分子水凝胶在再生医学、药物递送和智能医疗材料中的进一步应用提供坚实基础。

2.5 小结

总之，超分子水凝胶的力学性能是一个可通

过交联密度、键能类型和拓扑结构进行多维度、精细化调控的属性。这种超越传统水凝胶的“力学可编程性”，使其能够精准模拟生命组织的复杂力学行为，为实现材料力学性能与生物功能的完美适配提供了可能，是其在生物医学应用中发挥优势的核心所在。

3 材料生物学效应及应用

3.1 材料-细胞相互作用机制

在超分子水凝胶体系中，材料不仅是细胞的被动“物理承载体”，还是能够主动参与并调控细胞行为的“生物信号发生器”。与传统的“支架-种子细胞”模式相比，超分子水凝胶通过动态的非共价网络与细胞建立了多维度、可重构、可编程的动态界面系统，其作用主要体现在力学感知、信号转导和代谢调控等多个层面。

首先，超分子水凝胶的非共价交联网络具备可逆性与重构能力，使其能对细胞牵张力和外界微环境的刺激产生动态响应。这种“软耦合”的界面允许细胞通过自身收缩力感知材料刚度、黏弹性等性质，从而调节自身黏附、转录等行为^[105]。例如，整合素与黏着斑的聚集依赖于材料中配体的密度、空间分布和结合动力学，从而影响下游RhoA、FAK、YAP/TAZ等信号的激活。Zhao等^[22]发现高可塑性的水凝胶能够促进内皮细胞形成稳定的整合素簇并募集黏着斑激酶，进而下调血管内皮钙黏蛋白的表达。此外，动态网络受细胞牵拉作用所产生的微小形变可经由细胞骨架-LINC复合体传导至细胞核，进而调节染色质张力与转录因子入核，形成“细胞力-核转录”回路。Zhu等^[106]利用这一特性设计了响应细胞重编程过程的动态水凝胶，能够准确感知细胞代谢重塑和细胞外酸化，相应地改变其力学性能，并在适当时机诱导YAP相关蛋白生物分子凝聚体的形成，加速有道多能干细胞的生成。与此同时，材料的孔径大小、曲率等拓扑结构可调控细胞的极性、核扁平化程度，从而调控空间维度上的细胞行为，如Ayushman等^[107]报道了一种在滑动水凝胶中以分钟为单位发生的全细胞运动，称为细胞翻滚，这一翻滚是由秒到分钟尺度的细胞骨架和细胞核活动增强引起的。

进一步地，超分子水凝胶通过材料-细胞界面信号与力学环境的双重作用，介入细胞的代谢

过程，实现细胞命运的调控。研究表明，间充质基质细胞(MSC)中ECM依赖的“力学转导-细胞代谢-表观遗传”调控轴，能够显著增强E-钙黏蛋白介导的细胞间相互作用，并促进葡萄糖吸收和三羧酸(TCA)循环活性^[108]。Sun等^[109]通过单细胞RNA-seq表明，植入的靶向衰老的miR-24/SMSC类器官水凝胶(MSOH)可以通过调节细胞糖酵解和氧化磷酸化(OXPHOS)影响软骨细胞稳态并改变软骨细胞簇频率，进而缓解细胞衰老并防止关节变性。此外，一些超分子体系可通过模拟Wnt5a信号或骨架应力，激活RhoA信号链并与AMPK协同调节线粒体稳态与脂代谢^[110]。值得注意的是，水凝胶网络中的剪切力或拓扑限制还可能诱导线粒体ROS释放与NAD⁺耗竭，影响免疫细胞表型^[111]或诱导干细胞自噬^[112]与适应性反应。综上所述，超分子水凝胶的生物学作用机制不仅奠定了其在细胞水平上的调控基础，也为后续多种应用的实现提供了理论支撑。

3.2 组织工程应用

骨、软骨、肌肉和神经等组织的再生往往对材料提出了不同的微环境需求。超分子水凝胶凭借可逆交联、动态重构与仿生界面特性，为多类组织再生提供了理想支架。

在骨组织工程中，水凝胶需要兼顾力学支撑与细胞活性诱导。超分子水凝胶通过主-客体交联、离子配位和动态共价键等机制，可以形成具备中等强度和可重构性质的网络，既能有效承载间充质干细胞(MSCs)等骨再生相关种子细胞，又能模拟骨组织的应力微环境。Zhang等^[113]利用主-客体相互作用制备GelHFS水凝胶，旨在通过模拟恢复干细胞活力的组织微环境，招募表达整合素 $\beta 1$ 的内源性细胞，增强骨质疏松性骨折缺陷的骨再生能力。Li等^[114]发现，具有高网络动力学的细胞适应性水凝胶可显著增强包封MSCs的葡萄糖摄取和脂肪酸 β -氧化，进而促进其成骨分化(图8a)。同时，通过调控超分子水凝胶的微观结构，模拟ECM的非均质特性，亦能决定细胞命运。Zhao等^[115]利用温度响应性大分子单体实现网络内受控液-液相分离(LLPS)，开发了具有异质性分隔结构的仿ECM水凝胶，促进了包封MSCs的广泛铺展、力学转导和自噬通量，从而增强成骨和骨修复。

对于软骨再生，超分子水凝胶需要匹配细胞

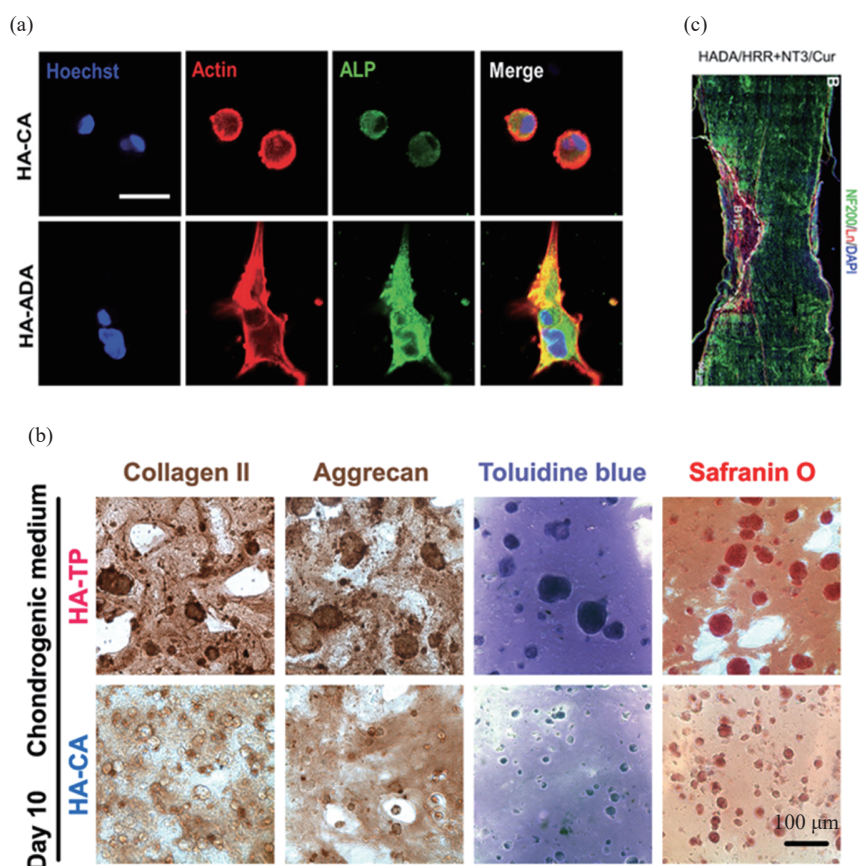


图 8 (a)碱性磷酸酶免疫染色的代表性图像^[114] (2024 John Wiley and Sons 版权许可); (b)甲苯胺蓝、番红 O、II 型胶原蛋白和聚糖蛋白免疫组化代表性图像,用于揭示 HA-TP 中软骨高表达标志物^[118] (2025 Springer Nature 版权许可); (c) HADA/HRR + NT₃/Cur 水凝胶组中 NF200 与 Ln 的免疫荧光染色^[124] (2024 The American Association for the Advancement of Science 版权许可)

Figure 8 (a) Representative images of ALP immunostaining (Reproduced with permission from Ref. [114]; Copyright (2024), John Wiley and Sons); (b) Representative images of toluidine blue, safranin O, type II collagen, and aggrecan IHC for revealing high maker expression of cartilage in HA-TP (Reproduced with permission from Ref. [118]; Copyright (2025), Springer Nature); (c) IF with NF200 and Ln in the HADA/HRR + NT₃/Cur hydrogel group (Reproduced with permission from Ref. [124]; Copyright (2024) the American Association for the Advancement of Science)

微环境并具有主动调控信号的能力。值得注意的是,超分子网络的应力松弛特性可显著影响软骨基质(如 ACAN、COL II)的沉积。例如, Li 等^[116]设计了一种能模拟细胞周围基质的黏弹性的动态水凝胶,有效促进 ECM 与细胞之间的相互作用,显著加速了软骨修复。另有研究表明,相比弹性凝胶,具有黏弹性的材料更有利于软骨表型的维持, Walker 等^[117]在杨氏模量为 12 kPa 的弹性基质,仅通过调控黏弹性特性即可驱动 MSCs 在二维和三维培养中高效软骨分化。Yang 等^[118]则利用细胞适应性超分子凝胶,实现大体积软骨类器官的快速形成,促进缺氧环境下的代谢重编程,并诱导组蛋白乳酸化,从而提升软骨再生能力(图 8b)。

肌肉组织再生面临两大核心挑战:一是如何模拟高度各向异性的微观结构以引导肌管有序排列和成熟;二是如何承受肌肉组织在收缩—舒张过程中产生的持续循环力学载荷。超分子水凝胶的动态和可编程特性为应对这些挑战提供了独特的解决方案。例如: Lin 等^[119]提出了一种由甘露糖受体结合葡甘露聚糖、聚多巴胺功能化导电聚吡咯和明胶自组装,模仿天然肌肉组织的机械性能,同时提供免疫调节和电偶联作用,用于治疗糖尿病骨骼肌; Luo 等^[120]针对严重的体积肌肉损失开发了一种新型可注射水凝胶 SiCP@InjGel,其利用原位自组装结合葛根素、壳聚糖和介孔二氧化硅纳米颗粒,靶向骨骼肌修复,具有调节免疫微

环境、增强肌发生和改善功能性肌肉恢复的能力。对于体积肌肉损失的再生,具有各向异性特征的组织工程支架可以模仿天然骨骼肌的结构,并引导成肌细胞沿特定方向生长。Shi等^[121]制备了一种磁场诱导的各向异性导电原位水凝胶,用于促进骨骼肌再生,其中PDA-CNT-Fe₃O₄基的磁性纳米杂化物用于磁场感应,通过外界磁场作用能得到清晰的各向异性结构和互连的多孔形态,有利于细胞定向排列。

神经组织工程则强调材料的导向性与信号响应。超分子水凝胶因其可调的孔隙结构、自修复性以及对外界刺激(如电场、温度、光)的独特响应性能,是神经材料支架的理想选择之一。通过空间结构的调控(如冷冻制孔、3D打印)构建导向通道,可支持神经轴突有序延伸。Song等^[122]开发了一种基于含有甲基丙烯酰化明胶(GelMA)和葡聚糖的微孔生物墨水,具有可调的互连孔隙率,并成功构建了中枢和外周神经模型。动态交联网络避免了对神经细胞的束缚,有利于迁移与分化。Marquardt等^[123]利用肽-肽键断裂与重整和分子内氢键作用力交联,设计了一种可注射高分子水凝胶,为注入的施旺细胞(SCs)提供细胞膜保护并限制细胞从注射部位渗出,从而显著改善SC向脊髓损伤病变部位的递送。进一步地,嵌入RGD、IKVAV等ECM模拟肽段可增强细胞与材料界面的黏附相关信号,促进神经元分化与功能网络的形成。Tan等^[124]通过一种由透明质酸接枝多巴胺和设计肽组成的仿生水凝胶,将致密瘢痕转化为引导轴突再生的定向纤维基质,显著改善了半切损伤犬类的运动功能(图8c)。

3.3 药物控释应用

药物控释的核心在于在特定时间、空间与剂量下,实现治疗分子的精准释放并维持稳定的治疗浓度。超分子水凝胶的动态网络为药物控释提供了多重优势:其可逆交联结构使药物装载与释放的调控更为灵活,同时可通过设计响应机制实现病灶特异性释放。

首先,在基础扩散控制层面,超分子水凝胶基于非共价作用构建网络基础结构,允许其在不牺牲材料本身特性的前提下,通过调节交联密度、固含量和孔结构尺寸,直接影响药物分子的扩散路径^[125]。通过合理调控这些参数,药物释放速率可以在不影响材料成胶性的前提下得到精细调

节。其次,超分子凝胶可针对病理微环境实现响应性释放。例如,在肿瘤组织或炎症区域常见的酸性微环境中,主-客体键或动态共价键会发生解离。Li等^[126]报道了一种由环糊精与质子驱动的多价亲水性客体自组装,制备了酸性微环境下可原位形成屏障的水凝胶纳米颗粒;Lin等^[127]通过动态共价化学键酰胺键和亚胺键构建了兼具注射性、自愈合性与双重pH响应的水凝胶,实现了蛋白质药物的缓释。此外,酶响应亦是药物控释的常见策略。在创伤或再生过程中,基质金属蛋白酶(MMP)与碱性磷酸酶(ALP)水平常显著升高。设计包含肽段或多糖片段等酶解位点的交联桥段,可使水凝胶在目标部位选择性解聚,Coulter等^[128]设计了一种新型肽-肽药物递送系统,其能够通过侧链之间的疏水相互作用和静电相互作用,原位响应内源性磷酸酶进行凝胶化,随后在生理条件下水解释放出抗逆转录病毒药物齐多夫定(AZT)。对离子响应方面,某些超分子网络中的金属配位键在遇到对应的竞争性离子或螯合剂后会动态解离,如Tordi等^[129]介绍了一种可持续的仿生方法来生产海藻酸盐明胶水凝胶,通过控制海藻酸盐与Mn²⁺、Cu²⁺、Fe³⁺和Zr⁴⁺等各种金属阳离子的交联,可以特异性释放生物活性离子。至于光响应方面,超分子水凝胶可通过修饰光敏基团,获得可逆的结构控制特性,进而动态地响应外界光刺激。如Zhao等^[130]利用偶氮苯在不同波长下的光异构化特性,通过主-客体相互作用,构建了一种在紫外线照射下可快速释放EGF的超分子水凝胶。通过磁响应定位,调控药物释放行为是设计控释类水凝胶应用较多的策略,将磁性粒子引入水凝胶网络中,使得超分子水凝胶兼具磁性靶向与药物分子体外远程控释成为可能。如Naderi等^[131]以羧甲基纤维素、 β -环糊精和壳聚糖为原料,构建了高效包载疏水性药物甲氨蝶呤的磁响应性水凝胶,其同时具备pH响应性,可用于构建新型复合药物递送系统。随着超声设备的普及与小型化,原先受制于设备使用不便的声、电响应性水凝胶也日渐增多。超声作用在微孔材料中由于能量的耗散诱发内部施利希延流,从而产生流动电势,而利用电生理活动的电刺激疗法在不少组织修复过程中起到重要作用。例如Wang等^[132]利用疏水相互作用及 π - π 堆叠作用,构建基于界面离子-电子转移的超声响应电刺激导电复合水凝胶,

可以促进神经营养因子的分泌、血管形成和成纤维细胞迁移，加速糖尿病伤口愈合。

3.4 创面敷料

创面敷料不仅起到物理保护屏障的作用，更是调节创面微环境、促进组织修复的重要界面。超分子水凝胶因其良好的成型性及生物活性，在慢性伤口、烧伤和糖尿病足等高风险疾病环境中，可同时满足抗菌性、止血性和组织再生引导能力。

在力学适配方面，超分子水凝胶的剪切变稀与自愈合特性，使其完美符合创面敷料所需的注射后原位成形功能，可贴合不规则创面以避免二次损伤。Jiang等^[133]将触变性超分子组分引入聚合物网络，利用力学介导的超分子非共价网络与聚合物网络之间的协同作用来促进动态伤口愈合，可以满足大多数组织的应力要求。在生理条件下，动态交联网络可快速恢复凝胶态，实现对创面的封闭保护。Ding等^[134]设计并制备了一系列基于胶原蛋白/聚乙烯醇的羟丙基甲基纤维素复合水凝胶伤口敷料，结合聚六亚甲基双胍抗菌剂，具有高适应性和动态自修复性能。在抗菌防护方面，超分子水凝胶可通过离子作用、载药缓释及微环境调控实现。Huang等^[135]利用亚胺键交联透明质酸，并引入磺胺嘧啶银，实现了结构稳定

与广谱抗菌的统一(图9)。Qiao等^[136]则通过在超分子水凝胶中同时负载亲水性抗生素(莫西沙星)与疏水性抗炎药物(姜黄素胶束)，实现了双药的时空控制释放。Han等^[137]构建了一种由铈离子与阿仑膦酸钠配位的超分子水凝胶，通过干扰细菌膜电位以抑制ATP产生并影响细菌呼吸，有效破坏了生物膜，清除细胞内细菌。这些案例表明，超分子水凝胶在创面修复中不仅是“物理覆盖”，更是一个动态调控系统，能够整合止血、抗菌与再生等多重功能，为慢性伤口与复杂损伤的治疗提供新的解决思路。

3.5 小结

由此可见，超分子水凝胶已远超“惰性支架”的传统角色，通过其动态界面主动调控细胞命运、促进组织再生、实现精准药物递送并高效修复创面。其生物学效应源于材料与生命系统之间动态的、双向的相互作用，标志着生物材料设计理念从“结构仿生”向“功能仿生”乃至“智能仿生”的重大进步。

4 挑战与展望

4.1 临床转化瓶颈

尽管超分子水凝胶在实验室阶段展现出优异

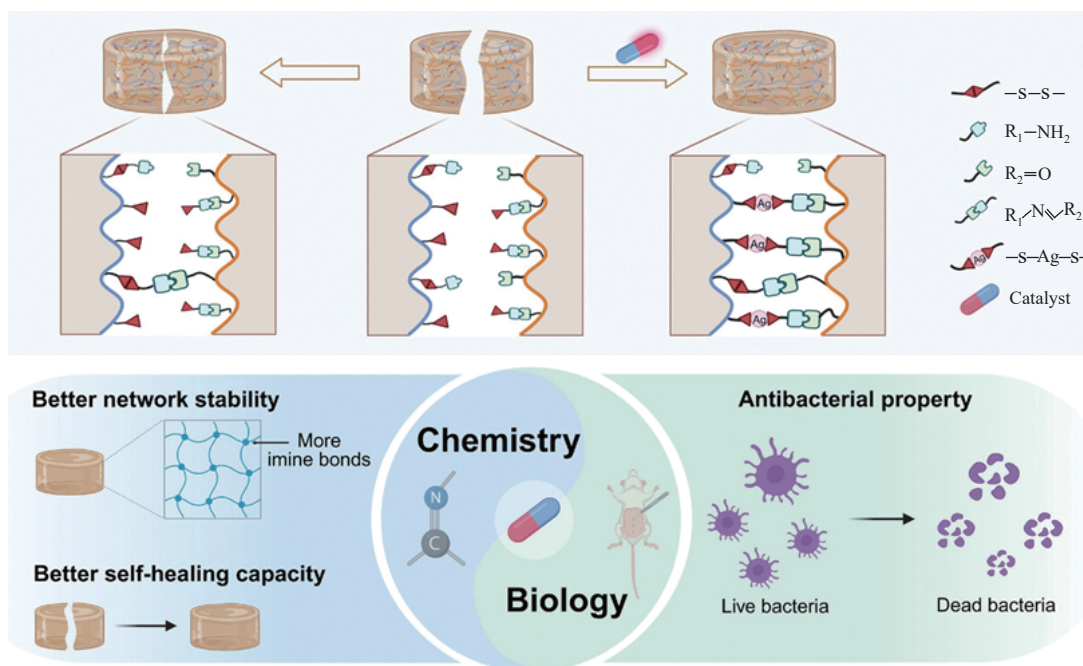


图9 水凝胶动态网络的自愈机制示意图及AgSD对水凝胶网络结构与生物特性的双重影响^[135] (2024 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 9 Scheme of the healing mechanism for the dynamic network of hydrogel and dual impacts of AgSD on hydrogel network structure and biological properties (Reproduced with permission from Ref. [135]; Copyright (2024) John Wiley and Sons)

的生物性能与功能可调性,但从体外模型迈向临床应用仍然面临一系列挑战,其中最突出的问题在于材料的长期稳定性不足以及体内降解过程难以控制。超分子水凝胶依赖非共价相互作用构建三维网络,这赋予了其良好的可逆性与动态响应能力,但也不可避免地带来结构稳定性脆弱。非共价相互作用的结合能通常在 $10\sim 100\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 之间^[138],远低于共价键,因而在体内复杂环境中难以长期维持网络的完整性。体液稀释效应会不断削弱交联点的有效性,持续的离子交换会破坏键合平衡,从而导致凝胶力学性能逐渐下降直至崩解^[139]。此外,关节、消化道或创面等应用场景下的周期性机械扰动会进一步诱发疲劳与断裂^[140],而体内蛋白质、脂质或金属离子对识别位点的竞争性结合也可能削弱原有的特异性相互作用,从而破坏材料的整体结构稳定性^[141]。

与稳定性问题相伴的,是降解过程的不确定性与难以调控。传统共价交联水凝胶往往依赖于酯键、酰胺键等可预测的化学键水解,从而实现相对可控的降解行为;相比之下,超分子水凝胶的降解通常受微环境波动与网络松动的影响,表现出较大的不可控性。若降解过快,往往导致材料在骨修复或肿瘤药物递送等应用中尚未充分发挥作用便已崩解,从而缩短有效治疗窗口,甚至增加重复干预的风险。而若降解过程中产生带有活性或潜在毒性的副产物,如芳香胺类或带电基团,则可能诱发炎症反应或免疫排斥,限制其安全性^[142]。因此,稳定性与降解控制不仅是超分子水凝胶走向临床的技术难点,更是决定其安全性与有效性的核心前提。近年来提出的双网络设计^[143]和结构嵌段化分布^[144]等策略在一定程度上缓解了稳定性不足的问题,但如何在分子层面的精细化设计与体内系统层面的整体验证之间建立有效的动态反馈,仍然是推动超分子水凝胶从实验台走向临床应用的关键。

除了稳定性和降解性的科学挑战之外,超分子水凝胶的临床转化还必须应对复杂的监管环境。美国FDA和中国NMPA等监管机构对水凝胶植入物有着严格的安全性、有效性和质量控制要求。FDA和NMPA通常不针对“水凝胶植入物”发布单一标准,而是根据产品的预期用途、植入部位和风险等级进行监管,通常被规为III类。核心要求包括:生物相容性必须进行全面的生物学评

价,包括细胞毒性、致敏性、刺激反应、全身毒性、遗传毒性、植入后局部反应等。化学表征:需要对材料及其浸提物进行详尽的化学分析,识别和量化所有成分和潜在可沥滤物,并评估其毒理学风险;机械性能:根据产品功能测试其机械性能,如弹性模量、黏弹性、膨胀率、降解速率、抗撕裂性、疲劳性能等。灭菌验证:必须证明所采用的灭菌方法(如环氧乙烷、辐射)能有效灭菌且不影响材料性能,并控制灭菌残留物水平。临床前动物试验:通常需要进行动物植入试验,以评估其体内安全性、降解行为、与组织的相互作用以及长期安全性。临床数据:对于新型水凝胶或新适应症,通常需要提交临床研究数据,以证明其在人体中的安全性和有效性。因此,将监管考量“前置”于材料设计的源头至关重要。具体而言,研发者需在分子与结构设计时,就着力解决诸如“明确材料降解路径”和“建立动态交联密度的质控方法”等核心监管问题。这种前瞻性设计是规避后期风险、加速转化进程的根本保障。例如,明确并可表征材料的降解路径、针对动态交联密度建立稳健的质量控制方法,这些对于加速转化进程至关重要。

4.2 多尺度力学-生物学耦合研究需求

超分子水凝胶以其可编程的力学行为为显著特征,为组织工程与再生医学提供了巨大的调控空间。然而,目前关于其在不同尺度下对细胞和组织的力学作用仍缺乏系统性的理解,这在一定程度上限制了材料功能的优化与精准设计。力学参数的调控复杂性是其中的核心挑战。通过调节交联密度、动力学参数或拓扑结构,超分子水凝胶能够展现多样化的力学行为,包括刚度、黏弹性与剪切响应性等。但这些力学特征与细胞命运之间的因果关系尚未完全厘清,不同类型的细胞甚至对相同的力学信号会表现出差异化的反应,而统一的生物标志物仍未建立^[145]。更为复杂的是,力学信号往往与化学刺激和黏附特性等变量耦合,共同影响细胞行为,使得单一因素的作用难以被独立剥离和量化^[146]。此外,细胞对力学刺激的响应过程通常具有非线性及时滞效应,例如,YAP的核转位常常滞后于黏着斑的形成,这种动态滞后的过程进一步增加了材料设计的不确定性^[147]。可以说,力学与生物学信号之间的交互构成了一个复杂的多变量回路,单纯依赖经验进行设计已难以满足需求,亟需建立多耦合系统的定

量化分析框架。

除了力学调控细胞表型的不确定性之外，跨尺度研究的缺口同样制约了对超分子水凝胶的深层理解。目前水凝胶研究多集中于细胞尺度，主要关注细胞与支架之间的相互作用，却忽视了宏观组织层次的力学匹配以及亚细胞尺度内部应力传递的关键环节。事实上，亚细胞结构，如细胞骨架与核膜等，是力学信号转录的核心枢纽，但水凝胶在这一层面如何影响细胞内应力分布与细胞器定位仍未明朗。例如，材料的黏弹性是否会调节高尔基体的空间位置、线粒体的聚集状态或染色质的松弛程度，目前缺乏系统性的研究证据。同时，细胞间的力学通讯也尚未得到足够关注，水凝胶不仅需要单细胞水平上提供适宜的微环境，还应在群体细胞间构建协调的信号联动，以支持更复杂的组织单元形成。这种“多点、多面、多场”的联动机制对于神经网络、骨软骨界面以及腱骨界面等复杂组织的构建具有重要意义，但相关的理论与实验研究仍处于起步阶段。因此，建立跨越宏观、微观与亚细胞层次的多尺度力学-生物学耦合研究体系，不仅有助于揭示细胞与材料之间的基本作用机制，也将为超分子水凝胶的功能优化与临床转化提供坚实的理论基础。

4.3 智能化超分子水凝胶的未来方向

超分子水凝胶研究方向正经历从结构可控向功能可编程、从静态支架向智能化治疗平台的转变。这一趋势不仅体现在材料分子设计的精细化，还在于赋予材料主动感知并适配复杂生理环境的能力，从而推动其从被动力学支撑物向主动的协同治疗系统升级。理想的智能化超分子水凝胶应具备与生物体类似的自适应性，能够根据体内外微环境的变化调整自身的力学行为、孔隙结构和药物释放模式。在多重刺激响应方面，这类水凝胶往往集成对pH、温度和酶等多种信号的感知能力，并能够作出与之匹配的反馈。

此外，超分子水凝胶研究正从结构可控向功能可编程、从静态支架向智能化治疗平台转变。这一愿景的实现，亟需与新兴技术深度融合。首先，数据驱动的智能设计将颠覆传统试错模式。利用机器学习(ML)与人工智能(AI)，可高效挖掘“合成参数-结构-性能-生物效应”之间的复杂非线性关系，从而预测最优的分子组成、交联密度和拓扑结构，实现对力学性能和药物释放动力

学的精准编程，加速高性能材料的筛选与开发进程。其次，与先进制造技术的结合将为智能化提供载体，特别是与三维生物打印技术的结合，超分子水凝胶作为理想的生物墨水，可被编程化地构筑成具有空间异质性的仿生结构(如血管化网络、骨-软骨界面)。通过打印将传感器、微流体芯片等电子元件集成于水凝胶中，可构建能够实时监测微环境变化并作出反馈的“类器官芯片”或智能植入器件。最终，智能化水凝胶的终极表现形式是动态闭环诊疗系统。例如，设计可同时负载细胞与药物的水凝胶，其在感知到炎症信号后，不仅能自主调整其力学性能以适配组织修复过程，还能精准释放治疗分子，并在达到效果后自行降解，实现从“诊断”到“治疗”再到“消退”的全周期自动化管理。

综上所述，超分子水凝胶作为一种以动态非共价相互作用为基础的新型生物材料，在组织工程与再生医学中展现出巨大潜力，但同时也面临临床转化瓶颈、多尺度力学-生物学作用机制未明以及智能化水平尚待提升等挑战。长期稳定性与可控降解仍是安全性与有效性的核心前提，而跨尺度力学生物耦合机制的厘清将为实现精准调控提供理论支撑。同时，未来的发展趋势将从单一功能向多维度集成和智能化演进，不仅要求材料具备自适应感知与动态反馈调控的能力，还应与类器官构建、先进制造技术相结合，推动个体化医疗和疾病模型研究的突破。可以预见，超分子水凝胶将不再是简单的仿生材料，而是进化成为能够感知、计算(处理信号)、执行(输出功能)的类生命智能体。它与AI、生物制造及生物电子技术的融合，将为再生医学和精准医疗带来革命性突破。

4.4 小结

超分子水凝胶的未来发展机遇与挑战并存。突破临床转化瓶颈、深化多尺度力学-生物学耦合机制的理解，并最终实现材料的全面智能化，需要材料科学、力学、生物学及临床医学等领域的深度融合。唯有如此，才能推动这类极具潜力的智能材料从实验室走向病床，真正实现其变革性的医疗价值。

参考文献

- 1 Wang, Z.; Xu, X. Y.; Tan, R. J.; Zhang, S.; Zhang, K.; Hu, J.

- L. Hierarchically structured hydrogel composites with ultra-high conductivity for soft electronics. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(16), 2312667.
- 2 Vernerey, F. J.; Lalitha Sridhar, S.; Muralidharan, A.; Bryant, S. J. Mechanics of 3D cell-hydrogel interactions: experiments, models, and mechanisms. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(18), 11085–11148.
- 3 Roy, A.; Zenker, S.; Jain, S.; Afshari, R.; Oz, Y.; Zheng, Y. T.; Annabi, N. A highly stretchable, conductive, and transparent bioadhesive hydrogel as a flexible sensor for enhanced real-time human health monitoring. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(35), 2404225.
- 4 Liu, Y. Y.; Fan, Q.; Huo, Y.; Liu, C.; Li, B.; Li, Y. M. Construction of a mesoporous Polydopamine@GO/cellulose nanofibril composite hydrogel with an encapsulation structure for controllable drug release and toxicity shielding. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(51), 57410–57420.
- 5 Jin, X.; Shang, Y. Y.; Zou, Y.; Xiao, M.; Huang, H. L.; Zhu, S. J.; Liu, N. B.; Li, J. N.; Wang, W.; Zhu, P. Injectable hypoxia-induced conductive hydrogel to promote diabetic wound healing. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(51), 56681–56691.
- 6 Gelain, F.; Luo, Z. L.; Zhang, S. G. Self-assembling peptide EAK16 and RADA16 nanofiber scaffold hydrogel. *Chem. Rev.*, **2020**, 120(24), 13434–13460.
- 7 Chen, G. Y.; Yang, Z. W.; Pan, H. Y.; Zhang, J.; Guo, Y.; Zhou, Z. Y.; Zheng, J. H.; Zhang, Z. Q.; Cao, R.; Hou, K.; Zhu, M. F. A review of hydrogel fiber: design, synthesis, applications, and futures. *Chem. Rev.*, **2025**, 125(13), 5991–6056.
- 8 Zhang, X. Y.; Huang, Y. W.; Luo, T.; Hu, C.; Li, H. H.; Fan, X. J.; Wang, K. F.; Liang, J.; Chen, Y. F.; Fan, Y. J. Advanced wound healing and scar reduction using an innovative anti-ROS polysaccharide hydrogel with recombinant human collagen type III. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(38), 50305–50320.
- 9 Liu, Y. Y.; Fu, S. M.; Jin, K. M.; Cheng, Y. G.; Li, Y. Q.; Zhao, Y. J.; Liu, R. N.; Tian, Y. Advances in polysaccharide-based conductive hydrogel for flexible electronics. *Carbohydr. Polym.*, **2025**, 348, 122836.
- 10 Guimarães, C. F.; Ahmed, R.; Mataji-Kojouri, A.; Soto, F.; Wang, J.; Liu, S. Q.; Stoyanova, T.; Marques, A. P.; Reis, R. L.; Demirci, U. Engineering polysaccharide-based hydrogel photonic constructs: from multiscale detection to the biofabrication of living optical fibers. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(52), 2105361.
- 11 Hu, X. P.; Qiu, Z. Y.; Yang, Y. L.; Xu, T.; Sheng, K.; Lu, W. C.; Xie, J. D.; Xu, B. Z. Implantable ultrasound-powered MXene/PVA hydrogel-based generator for treatment of glioblastoma. *Adv. Sci.*, **2025**, 12(5), 2309610.
- 12 He, G.; Xian, Y. W.; Lin, H. J.; Yu, C. C.; Chen, L. Y.; Chen, Z. H.; Hong, Y. L.; Zhang, C.; Wu, D. C. An injectable and coagulation-independent tetra-PEG hydrogel bioadhesive for post-extraction hemostasis and alveolar bone regeneration. *Bioact. Mater.*, **2024**, 37, 106–118.
- 13 Chen, Y. T.; Sun, X. N.; Luo, L. B.; Li, H. X.; Chen, N.; Yan, C. Q.; Liu, X. Y.; Li, J. S.; Qin, M.; Qin, J. Q.; Cheng, P. Super strong and tough PVA hydrogel fibers based on an ordered-to-disordered structural construction strategy targeting artificial ligaments. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(8), 2415737.
- 14 Ma, X. X.; Lin, L. Z.; Peng, K. L.; Zheng, Q. Q.; Feng, Y. Q.; Chen, Y. Construction and performance study of an injectable dual-network hydrogel dressing with inherent drainage function. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(43), 59143–59155.
- 15 Li, Y. S.; Wang, W. X.; Cui, X. J.; Li, N.; Ma, X. L.; Wang, Z. S.; Nie, Y. Y.; Huang, Z. Q.; Zhang, H. L. Self-powered machine-learning-assisted material identification enabled by a thermogalvanic dual-network hydrogel with a high thermopower. *Small*, **2025**, 21(1), 2405911.
- 16 Boateng, D.; Li, X. K.; Wu, W. Y.; Yang, A. Q.; Gul, A.; Kang, Y.; Yang, L.; Liu, J. F.; Zeng, H. B.; Zhang, H.; Han, L. B. Air-writing recognition enabled by a flexible dual-network hydrogel-based sensor and machine learning. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(40), 54555–54565.
- 17 Yu, L.; Wu, F.; Zhang, J. R.; Zhao, Y. N.; Yang, Y. N.; Zhao, T. R.; Yu, C. N.; Zhao, C.; Xing, G. J. A self-healing, adhesive, and anti-freezing PAA/PEDOT: PSS/Nb₂CT_x hydrogel for flexible pressure sensors and photothermal therapy. *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2024**, 6(23), 14916–14927.
- 18 Li, Q. Y.; Quan, X. Y.; Hu, R.; Hu, Z. Q.; Xu, S. Y.; Liu, H.; Zhou, X. H.; Han, B.; Ji, X. F. A universal strategy for constructing hydrogel assemblies enabled by PAA hydrogel adhesive. *Small*, **2024**, 20(43), 2403844.
- 19 Diao, J. B.; Meng, Y. S.; Wang, L. F.; Zhao, G. M.; Sun, B.; Du, S. F.; Niu, Y. C.; He, G. H.; Yu, M. Y.; Jiang, X. B. Temperature/pH co-responsive CS/NIPAM-based hydrogel with controlled release of Ga³⁺ for improved infected wound healing. *Chem. Eng. Sci.*, **2024**, 294, 120104.
- 20 Zhou, J. Q.; Ji, X. F.; Xue, Y.; Yang, W. J.; Zhong, G. Q.; Zhou, Z. Y.; Chen, X. M.; Lei, Z. H.; Lu, T. L.; Zhang, Y.; Liu, J.; Ma, L. M. Immune-modulated adhesive hydrogel for enhancing osteochondral graft adhesion and cartilage repair. *Bioact. Mater.*, **2025**, 49, 23–38.

- 21 Long, D. B.; Mao, G. P.; Li, H. Y.; Chen, H. W.; Huang, R.; Zhao, T. Y.; Zhang, Z. Q.; Zhao, X. Y. Injectable nanocomposite hydrogel system for miRNA-based cartilage repair in knee osteoarthritis. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(39), 2423227.
- 22 Han, Z. Y.; Wang, F.; Xiong, W.; Meng, C.; Yao, Y. B.; Cui, W. G.; Zhang, M. Z. Precise cell type electrical stimulation therapy *via* force-electric hydrogel microspheres for cartilage healing. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(7), 2414555.
- 23 Chimene, D.; Kaunas, R.; Gaharwar, A. K. Hydrogel bioink reinforcement for additive manufacturing: a focused review of emerging strategies. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(1), 1902026.
- 24 Yuan, T. Y.; Shao, Y.; Zhou, X.; Liu, Q.; Zhu, Z. C.; Zhou, B. N.; Dong, Y. C.; Stephanopoulos, N.; Gui, S. B.; Yan, H.; Liu, D. S. Highly permeable DNA supramolecular hydrogel promotes neurogenesis and functional recovery after completely transected spinal cord injury. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(35), 2102428.
- 25 Yu, J.; Wang, K.; Fan, C. C.; Zhao, X. Y.; Gao, J. S.; Jing, W. H.; Zhang, X. P.; Li, J.; Li, Y.; Yang, J. H.; Liu, W. G. An ultrasoft self-fused supramolecular polymer hydrogel for completely preventing postoperative tissue adhesion. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(16), 2008395.
- 26 Yang, H. L.; Li, S. N.; Zheng, J. X.; Chen, G. Q.; Wang, W. Q.; Miao, Y. Y.; Zhu, N. N.; Cong, Y.; Fu, J. Erasable, rewritable, and reprogrammable dual information encryption based on photoluminescent supramolecular host-guest recognition and hydrogel shape memory. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(40), 2301300.
- 27 Yan, B. J.; Ma, C. X.; Gao, J. X.; Yuan, Y. H.; Wang, N. An ion-crosslinked supramolecular hydrogel for ultrahigh and fast uranium recovery from seawater. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(10), 1906615.
- 28 Wang, Z.; Zhang, Y. N.; Yin, Y. J.; Liu, J.; Li, P. R.; Zhao, Y. X.; Bai, D.; Zhao, H.; Han, X. L.; Chen, Q. M. High-strength and injectable supramolecular hydrogel self-assembled by monomeric nucleoside for tooth-extraction wound healing. *Adv. Mater.*, **2022**, 34(13), 2108300.
- 29 Hafeez, S.; Aldana, A. A.; Duimel, H.; Rüter, F. A. A.; Decarli, M. C.; Lapointe, V.; van Blitterswijk, C.; Moroni, L.; Baker, M. B. Molecular tuning of a benzene-1, 3, 5-tricarboxamide supramolecular fibrous hydrogel enables control over viscoelasticity and creates tunable ECM-mimetic hydrogels and bioinks. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(24), 2207053.
- 30 Gao, H. Q.; Chen, M. C.; Liu, Y.; Zhang, D. D.; Shen, J. J.; Ni, N.; Tang, Z. M.; Ju, Y. H.; Dai, X. C.; Zhuang, A.; Wang, Z. Y.; Chen, Q.; Fan, X. Q.; Liu, Z.; Gu, P. Injectable anti-inflammatory supramolecular nanofiber hydrogel to promote anti-VEGF therapy in age-related macular degeneration treatment. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(2), 2204994.
- 31 Dai, X. Y.; Zhang, Y. Y.; Gao, L. N.; Bai, T.; Wang, W.; Cui, Y. L.; Liu, W. G. A mechanically strong, highly stable, thermoplastic, and self-healable supramolecular polymer hydrogel. *Adv. Mater.*, **2015**, 27(23), 3566–3571.
- 32 Xu, C.; Yu, X.; Liu, Y.; Zhang, X. Z.; Liu, S. M. Versatile graphene oxide hybrid supramolecular hydrogel driven by host-guest interaction showing excellent mechanical and sensing properties and photothermal responsiveness. *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2023**, 5(9), 7375–7389.
- 33 Wang, Z. F.; Ren, Y. P.; Zhu, Y.; Hao, L. J.; Chen, Y. H.; An, G.; Wu, H. K.; Shi, X. T.; Mao, C. B. A rapidly self-healing host-guest supramolecular hydrogel with high mechanical strength and excellent biocompatibility. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57(29), 9008–9012.
- 34 Dai, W. L.; Zhang, L. W.; Yu, Y. J.; Yan, W. Q.; Zhao, F. Y.; Fan, Y. F.; Cao, C. X.; Cai, Q.; Hu, X. Q.; Ao, Y. F. 3D bioprinting of heterogeneous constructs providing tissue-specific microenvironment based on host-guest modulated dynamic hydrogel bioink for osteochondral regeneration. *Adv. Funct. Mater.*, **2022**, 32(23), 2200710.
- 35 Li, C.; Rowland, M. J.; Shao, Y.; Cao, T. Y.; Chen, C.; Jia, H. Y.; Zhou, X.; Yang, Z. Q.; Scherman, O. A.; Liu, D. S. Responsive double network hydrogels of interpenetrating DNA and CB [8] host-guest supramolecular systems. *Adv. Mater.*, **2015**, 27(21), 3298–3304.
- 36 Qi, S. L.; Zhang, X. Y.; Yu, X. Y.; Jin, L. L.; Yang, K.; Wang, Y. F.; Feng, Y. X.; Lei, J. Q.; Mao, Z. W.; Yu, G. C. Supramolecular lipid nanoparticles based on host-guest recognition: a new generation delivery system of mRNA vaccines for cancer immunotherapy. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(23), 2311574.
- 37 Park, J.; Murayama, S.; Osaki, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A.; Matsuba, G.; Takashima, Y. Extremely rapid self-healable and recyclable supramolecular materials through planetary ball milling and host-guest interactions. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(39), 2002008.
- 38 Li, S. H.; Ma, R.; Hu, X. Y.; Li, H. B.; Geng, W. C.; Kong, X. L.; Zhang, C.; Guo, D. S. Drug in drug: a host-guest formulation of azocalixarene with hydroxychloroquine for synergistic anti-inflammation. *Adv. Mater.*, **2022**, 34(32), 2203765.
- 39 Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. Cyclodextrin-based rotaxanes: from rotaxanes to polyrotaxanes and further to functional materials. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 2019(21), 3344–3357.
- 40 Garcia-Rio, L.; Otero-Espinar, F.; Luzardo-Alvarez,

- A.; Blanco-Mendez, J. Cyclodextrin based rotaxanes, polyrotaxanes and polypseudorotaxanes and their biomedical applications. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2014**, 14(4), 478–493.
- 41 Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes. *Chem. Rev.*, **2006**, 106(3), 782–817.
- 42 Yan, S. S.; Liu, J. J.; He, Z. N.; Jia, H.; Chen, Z. H.; Zhang, Y. H.; Gohy, J. F. High-performance ionogels from dynamic polyrotaxane-based networks. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(20), e202503307.
- 43 Xu, J. K.; Zhu, Y. R.; Gui, Q. H.; Sun, S. G.; Zhao, P. F.; Mao, L.; Luo, T. Z. High-performance fatigue-resistant dual- polyrotaxane hydrogel electrolytes for flexible aqueous zinc-ion batteries. *Small*, **2025**, 21(14), 2500124.
- 44 Luo, H. F.; Lv, J. Q.; Wen, P. Y.; Zhang, S.; Ma, W.; Yang, Z. Supramolecular polyrotaxane-based nanotheranostics enable cancer-cell stiffening for enhanced T-cell-mediated anticancer immunotherapy. *Nat. Commun.*, **2025**, 16, 2331.
- 45 Chen, L.; Nixon, R.; de Bo, G. Force-controlled release of small molecules with a rotaxane actuator. *Nature*, **2024**, 628(8007), 320–325.
- 46 Jiang, L.; Liu, C.; Mayumi, K.; Kato, K.; Yokoyama, H.; Ito, K. Highly stretchable and instantly recoverable slide-ring gels consisting of enzymatically synthesized polyrotaxane with low host coverage. *Chem. Mater.*, **2018**, 30(15), 5013–5019.
- 47 Xiang, M. W.; Xiao, A. G.; Rodrigue, D.; Chen, X. Y.; Wu, Y. J.; Liu, Y.; Ma, F.; Kong, J. J.; Wang, Y. Controlled hydrogel surfaces adhesion *via* macrophase separation polymerization triggered by electrostatic interaction for wound dressing and bio-sensor. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(35), 2501708.
- 48 Yu, H.; Jing, H. B.; Gao, Y.; Wang, X. M.; Gu, Z. Y.; Li, L. S.; Wang, J. J.; Wang, S. Y.; Wu, X. L.; Qi, W. H.; Liang, Q. H.; Du, C. F. Unlocking the sodium storage potential in fluorophosphate cathodes: electrostatic interaction lowering versus structural disordering. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(24), 2400229.
- 49 Zhao, Y. Y.; Luo, Y. Q.; Chai, Y.; Lam, Y.; Gong, Y. Q.; Chen, K.; Lu, G.; Xia, G.; Chang, Y.; Yang, M. H.; Xu, Y.; Xin, J. H. Precise oligomer organization enhanced electrostatic interactions for efficient cell membrane binding. *Nano Lett.*, **2025**, 25(21), 8488–8494.
- 50 Di, Z. N.; Xiang, Y.; Pan, Y. Y.; Shao, Y. Y.; Fan, X.; Hua, Y.; Xu, G. F.; Gu, Z. Z.; Zhou, X. Hydrogen bond-driven conductive thermosensitive hydrogel for advancing endoscopic electrosurgery. *Adv. Healthc. Mater.*, **2025**, 14(21), 2501495.
- 51 Liang, Z.; Luo, J. L.; Liu, S. M.; Gu, Y. N.; Cui, Z. W.; Zhu, Y. H.; Yu, Z.; Zhao, X.; Guo, B. L.; Song, B. Q. Injectable, antibacterial, ROS scavenging and pro-angiogenic hydrogel adhesives promote chronic wound healing in diabetes *via* synergistic release of NMN and Mg²⁺. *Chem. Eng. J.*, **2023**, 475, 146092.
- 52 Lee, D. U.; Kayumov, M.; Park, J.; Park, S. K.; Kang, Y.; Ahn, Y.; Kim, W.; Yoo, S. H.; Park, J. K.; Kim, B. G.; Oh, Y. S.; Jeong, I. S.; Choi, D. Y. Antibiofilm and antithrombotic hydrogel coating based on superhydrophilic zwitterionic carboxymethyl chitosan for blood-contacting devices. *Bioact. Mater.*, **2024**, 34, 112–124.
- 53 Sun, Y.; Li, X.; Zhao, M. D.; Chen, Y. F.; Xu, Y.; Wang, K. F.; Bian, S. Q.; Jiang, Q.; Fan, Y. J.; Zhang, X. D. Bioinspired supramolecular nanofiber hydrogel through self-assembly of biphenyl-tripeptide for tissue engineering. *Bioact. Mater.*, **2022**, 8, 396–408.
- 54 Sun, J. W.; Farid, M. U.; Xi, W. L.; Lu, G.; Boey, M. W.; Ravi, S. K.; Sit, P. H. L.; An, A. K. Hydrogel-based photothermal-catalytic membrane for efficient cogeneration of freshwater and hydrogen in membrane distillation system. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 2416768.
- 55 Zhou, Z. Q.; Ning, X. Y.; Wei, W. L.; Lu, H. J.; Wen, H. Y.; Zeng, H. Y.; Chen, Y.; Liu, J.; Xie, Y. F.; Hu, P. Dual-network hydrogel loaded with ROS-activated hydrogen sulfide donor to accelerate wound healing and inhibit scar production. *Adv. Healthc. Mater.*, **2025**, 14(15), 2500264.
- 56 Li, L. B.; Wang, X. C.; You, X. Y.; Rao, P.; Liu, X. H.; Zhang, D. T.; Zhang, W. L.; Wang, W.; Xing, L.; Li, J.; Zhang, H. J. Super stretchable gelatin/poly(ionic liquid) hydrogel enabled by weak hydrogen bonds and microphase separation towards multifunctional and self-powered sensors. *Nano Energy*, **2025**, 138, 110875.
- 57 Yang, B.; Zhou, B. N.; Li, C. F.; Li, X. W.; Shi, Z. W.; Li, Y. X.; Zhu, C. Y.; Li, X.; Hua, Y.; Pan, Y. F.; He, J.; Cao, T. Y.; Sun, Y. W.; Liu, W. L.; Ge, M.; Yang, Y. R.; Dong, Y. C.; Liu, D. S. A biostable *l*-DNA hydrogel with improved stability for biomedical applications. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61(30), e202202520.
- 58 Xu, Z. Y.; Zhang, Q.; Fan, C. C.; Xiao, M.; Yang, R.; Yao, Y.; Wu, Y.; Nie, X. F.; Wang, H. Y.; Liu, W. G. A gel microparticle-based self-thickening strategy for 3D printing high-modulus hydrogels skeleton cushioned with PNAGA hydrogel mimicking anisotropic mechanics of meniscus. *Bioact. Mater.*, **2023**, 26, 64–76.
- 59 Dutta, A.; Vasilyev, G.; Vilensky, R.; Zussman, E. Controlling spatiotemporal mechanics of globular protein-polymer hydrogel *via* metal-coordination interactions. *Chem. Eng. J.*, **2024**, 482, 148881.
- 60 Guan, X. Y.; Zheng, S.; Luo, J. X.; Liu, X. C.; Wang, X. C.; Zhang, B. Y.; Zhu, Y. X.; Li, D. P.; Han, Q. X.; Ueda, M.;

- An, M. Spider webs-inspired aluminum coordination hydrogel piezoionic sensors for tactile nerve systems. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(4), 2414016.
- 61 Hu, J. P.; Zhang, D. Z.; Li, W. B.; Li, Y.; Shan, G. R.; Zuo, M.; Song, Y. H.; Wu, Z. L.; Ma, L.; Zheng, Q.; Du, M. Construction of a soft antifouling PAA/PSBMA hydrogel coating with high toughness and low swelling through the dynamic coordination bonding provided by Al(OH)₃ nanoparticles. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(5), 6433–6446.
- 62 Li, Q. H.; Song, H. J.; Li, S. Y.; Hu, P. B.; Zhang, C. N.; Zhang, J.; Feng, Z. J.; Kong, D. L.; Wang, W. W.; Huang, P. S. Macrophage metabolism reprogramming EGCG-Cu coordination capsules delivered in polyzwitterionic hydrogel for burn wound healing and regeneration. *Bioact. Mater.*, **2023**, 29, 251–264.
- 63 Teng, L.; Shao, Z. W.; Bai, Q.; Zhang, X. L.; He, Y. S.; Lu, J. Y.; Zou, D. R.; Feng, C. L.; Dong, C. M. Biomimetic glycopolypeptide hydrogels with tunable adhesion and microporous structure for fast hemostasis and highly efficient wound healing. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(43), 2105628.
- 64 Zhang, K. Y.; Feng, Q.; Xu, J. B.; Xu, X. Y.; Tian, F.; Yeung, K. W. K.; Bian, L. M. Self-assembled injectable nanocomposite hydrogels stabilized by bisphosphonate-magnesium (Mg²⁺) coordination regulates the differentiation of encapsulated stem cells *via* dual crosslinking. *Adv. Funct. Mater.*, **2017**, 27(34), 1701642.
- 65 Xie, Z.; Chen, Z. P.; Lu, Q.; Chen, R. M.; Meng, Y.; Tian, L. L.; Zhu, H. X.; He, H.; Wang, L.; Wang, S. F. Benign separated cellulose adhesive hydrogel *via* constructing double dynamic covalent bonds for ultra-fast hemostasis and antibacterial. *Chem. Eng. J.*, **2025**, 507, 160665.
- 66 Rosenquist, J.; Folkesson, M.; Höglund, L.; Pupkaite, J.; Hilborn, J.; Samanta, A. An injectable, shape-retaining collagen hydrogel cross-linked using thiol-maleimide click chemistry for sealing corneal perforations. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, 15(29), 34407–34418.
- 67 Martorana, A.; Lenzuni, M.; Contardi, M.; Palumbo, F. S.; Cataldo, S.; Pettignano, A.; Catania, V.; Schillaci, D.; Summa, M.; Athanassiou, A.; Fiorica, C.; Bertorelli, R.; Pitarresi, G. Schiff base-based hydrogel embedded with *in situ* generated silver nanoparticles capped by a hyaluronic acid-diethylenetriamine derivative for wound healing application. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, acsami.4c00657.
- 68 Ma, L. L.; Yang, H. Y.; Yu, W. T.; Bai, M.; Zhou, L. P.; Ren, Z. J.; Chen, H. L.; Zhang, L.; Xue, B.; Sun, W. X.; Cao, Y. Enhanced mechanical properties and sensing performance of MXene-based dual-crosslinked hydrogel *via* EGCG coating and dynamic covalent bond. *Small*, **2025**, 21(21), 2501322.
- 69 Liu, J. Y.; Shen, K. X.; Chu, D. K.; Cheng, Y. L. Tempofunctionalized Janus hydrogel crosslinked by tandem dynamic covalent bonds for internal organ injury repair and deep second-degree burn wound healing. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 2505194.
- 70 Ding, X. Y.; Li, G.; Zhang, P.; Jin, E.; Xiao, C. S.; Chen, X. S. Injectable self-healing hydrogel wound dressing with cysteine-specific on-demand dissolution property based on tandem dynamic covalent bonds. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(19), 2011230.
- 71 Nelson, B. R.; Kirkpatrick, B. E.; Miksch, C. E.; Davidson, M. D.; Skillin, N. P.; Hach, G. K.; Khang, A.; Hummel, S. N.; Fairbanks, B. D.; Burdick, J. A.; Bowman, C. N.; Anseth, K. S. Photoinduced dithiolane crosslinking for multiresponsive dynamic hydrogels. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(43), 2211209.
- 72 Wang, H.; Pan, T. G.; Chen, D.; Zhou, X. Y.; Chen, H. Q.; Fu, K.; Liu, D. H.; Wang, W. J. Protein fibril morphology regulation: an effective strategy for enhancing hydrogel mechanical properties. *Food Hydrocoll.*, **2025**, 168, 111539.
- 73 Rosales, A. M.; Vega, S. L.; DelRio, F. W.; Burdick, J. A.; Anseth, K. S. Hydrogels with reversible mechanics to probe dynamic cell microenvironments. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(40), 12132–12136.
- 74 Lou, J. Z.; Friedowitz, S.; Will, K.; Qin, J.; Xia, Y. Predictably engineering the viscoelastic behavior of dynamic hydrogels *via* correlation with molecular parameters. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(51), 2104460.
- 75 Jeon, O.; Song, S. J.; Lee, K. J.; Park, M. H.; Lee, S. H.; Hahn, S. K.; Kim, S.; Kim, B. S. Mechanical properties and degradation behaviors of hyaluronic acid hydrogels cross-linked at various cross-linking densities. *Carbohydr. Polym.*, **2007**, 70(3), 251–257.
- 76 Chen, H. G.; Zhao, Z. F.; Zhang, R.; Zhang, G.; Liang, X. Y.; Xu, C.; Sun, Y. C.; Li, Y.; Boyer, C.; Xu, F. J. Adaptable hydrogel with strong adhesion of wet tissue for long-term protection of periodontitis wound. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(1), 2413373.
- 77 Yang, B. G.; Wei, K. C.; Loebel, C.; Zhang, K. Y.; Feng, Q.; Li, R.; Wong, S. H. D.; Xu, X. Y.; Lau, C.; Chen, X. Y.; Zhao, P. C.; Yin, C.; Burdick, J. A.; Wang, Y.; Bian, L. M. Enhanced mechanosensing of cells in synthetic 3D matrix with controlled biophysical dynamics. *Nat. Commun.*, **2021**, 12, 3514.
- 78 Clarke, D. E.; Parmenter, C. D. J.; Scherman, O. A. Tunable pentapeptide self-assembled β -sheet hydrogels.

- Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57(26), 7709–7713.
- 79 Sun, X.; Mao, Y. M.; Yu, Z. Y.; Yang, P.; Jiang, F. A biomimetic “salting out: alignment: locking” tactic to design strong and tough hydrogel. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(25), 2400084.
- 80 Tang, H. W.; Gao, Y. L.; Zhang, J. H.; Li, Z. Q.; Gao, Q.; Cai, P. W.; Chen, X. Y.; Guo, X. H.; van Esch, J. H.; Wang, Y. M.; Xuan, F. Z. Harnessing the Hofmeister effect for dynamic self-assembly of supramolecular hydrogels. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(26), e202505417.
- 81 Zhao, X. Y.; Liang, J.; Shan, G. R.; Pan, P. J. High strength of hybrid double-network hydrogels imparted by inter-network ionic bonds. *J. Mater. Chem. B*, **2019**, 7(2), 324–333.
- 82 Ernst, M.; Gryn'ova, G. Strength and nature of host-guest interactions in metal-organic frameworks from a quantum-chemical perspective. *ChemPhysChem*, **2022**, 23(8), e202200098.
- 83 Chen, H. Y.; Huang, C.; Deng, Y. X.; Sun, Q.; Zhang, Q. L.; Zhu, B. X.; Ni, X. L. Solvent-switched Schiff-base macrocycles: self-sorting and self-assembly-dependent unconventional organic particles. *ACS Nano*, **2019**, 13(3), 2840–2848.
- 84 Cai, L. L.; Sun, Q.; Bao, M. L.; Ma, H. H.; Yuan, C. X.; Xu, W. Competition between hydrogen bonds and coordination bonds steered by the surface molecular coverage. *ACS Nano*, **2017**, 11(4), 3727–3732.
- 85 Mredha, M. T. I.; Le, H. H.; Tran, V. T.; Trtik, P.; Cui, J. X.; Jeon, I. Anisotropic tough multilayer hydrogels with programmable orientation. *Mater. Horiz.*, **2019**, 6(7), 1504–1511.
- 86 Liang, X. Y.; Chen, G. D.; Lin, S. T.; Zhang, J. J.; Wang, L.; Zhang, P.; Wang, Z. Y.; Wang, Z. B.; Lan, Y.; Ge, Q.; Liu, J. Anisotropically fatigue-resistant hydrogels. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(30), 2102011.
- 87 Ding, Z. Z.; Wang, Y. Y.; Chen, F. F.; Hu, X.; Cheng, W. N.; Lu, Q.; Kaplan, D. L. Biomimetic vascular grafts with circumferentially and axially oriented microporous structures for native blood vessel regeneration. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(1), 2308888.
- 88 Zhang, X. H.; Lang, B.; Yu, W. W.; Jia, L.; Zhu, F. B.; Xue, Y. R.; Wu, X. G.; Qin, Y. X.; Chen, W. Y.; Wang, Y. Q.; Zheng, Q. Magnetically induced anisotropic conductive hydrogels for multidimensional strain sensing and magnetothermal physiotherapy. *Chem. Eng. J.*, **2023**, 474, 145832.
- 89 Chen, J.; Luo, Y. M. Disodium cromoglycate templates anisotropic short-chain PEG hydrogels. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2024**, 16(26), 33223–33234.
- 90 Tang, Y. L.; Wu, B. T.; Li, J.; Lu, C. H.; Wu, J. N.; Xiong, R. Biomimetic structural hydrogels reinforced by gradient twisted plywood architectures. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(1), 2411372.
- 91 Yin, J. Y.; Jia, P. X.; Ren, Z. Q.; Zhang, Q. X.; Lu, W. Z.; Yao, Q. Q.; Deng, M. F.; Zhou, X. B.; Gao, Y. H.; Liu, N. S. Mechanically enhanced, environmentally stable, and bioinspired charge-gradient hydrogel membranes for efficient ion gradient power generation and linear self-powered sensing. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(24), 2417944.
- 92 Song, L.; Wang, Z. W.; Chen, S. J.; Shen, Y.; Yin, J. B.; Wang, R. Phytic acid-induced gradient hydrogels for highly sensitive and broad range pressure sensing. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(9), 2417978.
- 93 McCracken, J. M.; Rauzan, B. M.; Kjellman, J. C. E.; Su, H. X.; Rogers, S. A.; Nuzzo, R. G. Ionic hydrogels with biomimetic 4D-printed mechanical gradients: models for soft-bodied aquatic organisms. *Adv. Funct. Mater.*, **2019**, 29(28), 1806723.
- 94 Zhang, L. W.; Dai, W. L.; Gao, C. Y.; Wei, W.; Huang, R. R.; Zhang, X.; Yu, Y. J.; Yang, X. P.; Cai, Q. Multileveled hierarchical hydrogel with continuous biophysical and biochemical gradients for enhanced repair of full-thickness osteochondral defect. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(19), 2209565.
- 95 Kim, J.; Choi, Y. S.; Park, G.; Kim, M.; Myung, J. S.; Choi, W. J.; Park, S. M.; Yoon, D. K. On-demand aligned DNA hydrogel via light scanning. *ACS Nano*, **2023**, 17(22), 22778–22787.
- 96 Kim, J. S.; Park, J. H.; Hwang, J.; Shim, T. S. Mechanically robust all-hydrogel supercapacitor having seamless interfaces among components by rapid phase transition of physical gels. *Chem. Eng. J.*, **2023**, 472, 144928.
- 97 Khodambashi, R.; Alsaied, Y.; Rico, R.; Marvi, H.; Peet, M. M.; Fisher, R. E.; Berman, S.; He, X. M.; Aukes, D. M. Heterogeneous hydrogel structures with spatiotemporal reconfigurability using addressable and tunable voxels. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(10), 2005906.
- 98 Guo, Y. Z.; Han, Y.; Cao, Y. Y.; Chen, Y. P.; Xie, J. W.; Ding, H. C.; Liang, S. F.; Liu, X.; Sun, W. J.; Tang, J. B.; Shao, S. Q.; Xiang, J. J.; Shen, Y. Q. Facile fabrication of tough super macroporous hydrogel via enhanced phase separation. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(2), 2412412.
- 99 Cai, W. B.; Yang, F. L.; Yang, C.; Liu, Y.; Xu, H.; Zhang, W.; Li, B.; Han, F. X.; Luo, Z. P.; Liang, T. Multiscale mechanical-adapted hydrogels for the repair of intervertebral disc degeneration. *Bioact. Mater.*, **2025**, 48, 336–352.
- 100 Engler, A. J.; Sen, S.; Sweeney, H. L.; Discher, D. E.

- Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, **2006**, 126(4), 677–689.
- 101 Chen, J.; Wang, D.; Wang, L. H.; Liu, W. J.; Chiu, A.; Shariati, K.; Liu, Q. S.; Wang, X.; Zhong, Z.; Webb, J.; Schwartz, R. E.; Bouklas, N.; Ma, M. L. An adhesive hydrogel with “load-sharing” effect as tissue bandages for drug and cell delivery. *Adv. Mater.*, **2020**, 32(43), 2001628.
- 102 Oyen, M. L. Mechanical characterisation of hydrogel materials. *Int. Mater. Rev.*, **2014**, 59(1), 44–59.
- 103 Xie, X. Y.; Chen, X. W.; Zhou, J.; Wang, T. S.; Yang, G.; Han, F.; Wei, Z. Dynamic hydrogels with tunable mechanics for 3D organoid derivation. *Small*, **2025**, 21(29), 2501862.
- 104 Yang, Y.; He, G.; Pan, Z.; Zhang, K. W.; Xian, Y. W.; Zhu, Z. R.; Hong, Y. L.; Zhang, C.; Wu, D. C. An injectable hydrogel with ultrahigh burst pressure and innate antibacterial activity for emergency hemostasis and wound repair. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(33), 2404811.
- 105 Wei, Z.; Lei, M.; Wang, Y. H.; Xie, Y. Z.; Xie, X. Y.; Lan, D. W.; Jia, Y. B.; Liu, J. Y.; Ma, Y. F.; Cheng, B.; Gerecht, S.; Xu, F. Hydrogels with tunable mechanical plasticity regulate endothelial cell outgrowth in vasculogenesis and angiogenesis. *Nat. Commun.*, **2023**, 14, 8307.
- 106 Zhu, F.; Yan, N.; Lu, X. K.; Xu, J. C.; Gu, H. Y.; Liang, J.; Cheng, K. M.; Wang, X. N.; Ma, X. T.; Ma, N. N.; Zhao, X.; Chen, C. Y.; Nie, G. J. Cell-reprogramming-inspired dynamically responsive hydrogel boosts the induction of pluripotency via phase-separated biomolecular condensates. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(22), 2211609.
- 107 Ayushman, M.; Mikos, G.; Tong, X. M.; Sinha, S.; Lopez-Fuentes, E.; Jones, S.; Cai, P. C.; Lee, H. P.; Morrison, A. J.; Spakowitz, A.; Heilshorn, S. C.; Sweet-Cordero, A.; Yang, F. Cell tumbling enhances stem cell differentiation in hydrogels via nuclear mechanotransduction. *Nat. Mater.*, **2025**, 24(2), 312–322.
- 108 Li, Z.; Guo, Z. N.; Yang, Z. M.; Yang, B. G.; Hu, Y.; Xie, X.; Zong, Z. X.; Chen, Z. K.; Zhang, K. Y.; Zhao, P. C.; Li, G.; Yang, X. F.; Bian, L. M. Metabolite-dependent m⁶A methylation driven by mechanotransduction-metabolism-epitranscriptomics axis promotes bone development and regeneration. *Cell Rep.*, **2025**, 44(5), 115611.
- 109 Sun, Y.; You, Y. Q.; Wu, Q.; Hu, R.; Dai, K. R. Senescence-targeted microRNA/Organoid composite hydrogel repair cartilage defect and prevention joint degeneration via improved chondrocyte homeostasis. *Bioact. Mater.*, **2024**, 39, 427–442.
- 110 Zheng, H. X.; Qu, L. M.; Yang, L.; Xie, X. M.; Song, L.; Xie, Q. E. An injectable hydrogel loaded with Icarin attenuates cartilage damage in rabbit knee osteoarthritis via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.*, **2025**, 145, 113725.
- 111 Xiong, Y.; Feng, Q.; Lu, L.; Zha, K. K.; Yu, T.; Lin, Z.; Hu, Y. Q.; Panayi, A. C.; Nosrati-Ziahmagi, V.; Chu, X. Y.; Chen, L.; Shahbazi, M. A.; Mi, B. B.; Liu, G. H. Immunomodulatory hydrogels: advanced regenerative tools for diabetic foot ulcer. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(10), 2213066.
- 112 Wu, T. L.; Zhang, X. P.; Liu, Y.; Cui, C. Y.; Sun, Y. G.; Liu, W. G. Wet adhesive hydrogel cardiac patch loaded with anti-oxidative, autophagy-regulating molecule capsules and MSCs for restoring infarcted myocardium. *Bioact. Mater.*, **2023**, 21, 20–31.
- 113 Zhang, X. T.; Yang, B. G.; Feng, L.; Xu, X. Y.; Wang, C. M.; Lee, Y. W.; Wang, M.; Lu, X.; Qin, L.; Lin, S. E.; Bian, L. M.; Li, G. Augmenting osteoporotic bone regeneration through a hydrogel-based rejuvenating microenvironment. *Bioact. Mater.*, **2024**, 41, 440–454.
- 114 Li, Z.; Yang, B. G.; Yang, Z. M.; Xie, X.; Guo, Z. N.; Zhao, J. Y.; Wang, R. N.; Fu, H.; Zhao, P. C.; Zhao, X.; Chen, G. S.; Li, G.; Wei, F. X.; Bian, L. M. Supramolecular hydrogel with ultra-rapid cell-mediated network adaptation for enhancing cellular metabolic energetics and tissue regeneration. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(15), 2307176.
- 115 Zhao, J. Y.; Hu, Y.; Li, H.; Liu, C. K.; Nie, Z. Q.; Chen, Z. K.; Ling, Q. J.; Li, Z.; Song, B.; Zhang, K. Y.; Bian, L. M. Liquid-liquid phase separation-mediated cellular-scale compartmentalization of hydrogel covalent cross-linking promotes microtubule-based mechanosensing. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(17), 14336–14347.
- 116 Li, Y. X.; Li, T. C.; Zhu, C.; Li, H. R.; Fang, R. Z.; Li, R. M.; Jin, Y.; Zhu, Z. Y.; Xia, L. G.; Fang, B. Stable-dynamic hydrogels mimicking the pericellular matrix for articular cartilage repair. *Adv. Healthc. Mater.*, **2025**, 14(12), 2405081.
- 117 Walker, M.; Pringle, E. W.; Ciccone, G.; Oliver-Cervelló, L.; Tassieri, M.; Gourdon, D.; Cantini, M. Mind the viscous modulus: the mechanotransductive response to the viscous nature of isoelastic matrices regulates stem cell chondrogenesis. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13(9), 2302571.
- 118 Yang, B. G.; Li, Z.; Yang, Z. M.; Zhao, P. C.; Lin, S. E.; Wu, J. H.; Liu, W.; Yang, X. F.; Xie, X.; Zong, Z. X.; Lyu, Y. N.; Yang, Z. N.; Li, G.; Ngai, T.; Zhang, K. Y.; Bian, L. M. Recapitulating hypoxic metabolism in cartilaginous organoids via adaptive cell-matrix interactions enhances histone lactylation and cartilage

- regeneration. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1), 2711.
- 119 Lin, Y. Y.; Xing, X. D.; Kang, X. C.; Liu, M. J.; Xiao, T. H.; Zhong, Y.; Xiang, C. Y.; Ning, C. Y.; Jiang, Y. H.; Tan, G. X.; Zhou, L. Mechanically compliant hydrogel bioelectronics promote diabetic skeletal muscle regeneration through immunomodulatory and electrocoupling effects. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 35(39), 2423340.
- 120 Luo, Z. W.; Wan, R. W.; Qiu, J. J.; Chen, C.; Chen, Y. S.; Zhao, Z. J.; Mei, J.; He, Y. W.; Feng, X. T.; Peng, Z.; Yin, S. W.; Xu, M. W.; Lin, Z. H.; Hui, J. H.; Liu, X. Y.; Sun, J. M.; Chen, S. Y.; Sun, Y. Y. Multi-omics profiling of a self-assembling bioactive hydrogel for immunomodulation and myogenesis in volumetric muscle loss. *Chem*, **2025**, 11(8), 102645.
- 121 Shi, M. T.; Bai, L.; Xu, M. G.; Dong, R. N.; Yin, Z. H.; Zhao, W.; Guo, B. L.; Hu, J. Magnetically induced anisotropic conductive *in situ* hydrogel for skeletal muscle regeneration by promoting cell alignment and myogenic differentiation. *Chem. Eng. J.*, **2024**, 484, 149019.
- 122 Song, J. M.; Liu, T. T.; Liao, Z. M.; Zhu, X. M.; Guo, Y. P.; Wang, Y. H.; Yao, B. Digital light processing bioprinting neural systems with porous hydrogel in structure and function for disease models. *Cell Rep. Phys. Sci.*, **2024**, 5(12), 102311.
- 123 Marquardt, L. M.; Doulames, V. M.; Wang, A. T.; Dubbin, K.; Suhar, R. A.; Kratochvil, M. J.; Medress, Z. A.; Plant, G. W.; Heilshorn, S. C. Designer, injectable gels to prevent transplanted Schwann cell loss during spinal cord injury therapy. *Sci. Adv.*, **2020**, 6(14), eaaz1039.
- 124 Tan, Z.; Xiao, L. Y.; Ma, J. W.; Shi, K. X.; Liu, J. L.; Feng, F.; Xie, P. F.; Dai, Y.; Yuan, Q. J.; Wu, W. T.; Rong, L. M.; He, L. M. Integrating hydrogels manipulate ECM deposition after spinal cord injury for specific neural reconnections *via* neuronal relays. *Sci. Adv.*, **2024**, 10(27), eado9120.
- 125 Zhang, K. Y.; Feng, Q.; Fang, Z. W.; Gu, L.; Bian, L. M. Structurally dynamic hydrogels for biomedical applications: pursuing a fine balance between macroscopic stability and microscopic dynamics. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(18), 11149–11193.
- 126 Li, Z. M.; Li, G.; Xu, J. J.; Li, C. W.; Han, S. L.; Zhang, C. F.; Wu, P.; Lin, Y. Y.; Wang, C. P.; Zhang, J. X.; Li, X. D. Hydrogel transformed from nanoparticles for prevention of tissue injury and treatment of inflammatory diseases. *Adv. Mater.*, **2022**, 34(16), 2109178.
- 127 Lin, C. X.; Yang, K.; Li, P. C.; Gao, L. T.; Aziz, Y.; Li, J. H.; Miyatake, H.; Ito, Y.; Chen, Y. M. Self-healing and injectable chitosan/konjac glucomannan hydrogel with pH response for controlled protein release. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2024**, 242, 114089.
- 128 Coulter, S. M.; Pentlavalli, S.; An, Y. M.; Vora, L. K.; Cross, E. R.; Moore, J. V.; Sun, H.; Schweins, R.; McCarthy, H. O.; Lavery, G. *In situ* forming, enzyme-responsive peptoid-peptide hydrogels: an advanced long-acting injectable drug delivery system. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(31), 21401–21416.
- 129 Tordi, P.; Tamayo, A.; Jeong, Y.; Bonini, M.; Samori, P. Multiresponsive ionic conductive alginate/gelatin organohydrogels with tunable functions. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(52), 2410663.
- 130 Zhao, W. Y.; Li, Y.; Zhang, X.; Zhang, R.; Hu, Y.; Boyer, C.; Xu, F. J. Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing. *J. Control. Release*, **2020**, 323, 24–35.
- 131 Naderi, Z.; Azizian, J.; Moniri, E.; Farhadyar, N. Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose/ β -cyclodextrin/chitosan hydrogels and investigating the effect of magnetic nanoparticles (Fe_3O_4) on a novel carrier for a controlled release of methotrexate as drug delivery. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, **2020**, 30(4), 1339–1351.
- 132 Wang, F.; Guan, S. W.; Chen, S. H.; Qiu, J. J.; Liu, X. Y. An ultrasound-responsive hydrogel for diabetic wound electrotherapy based on interfacial ion/electron transfer. *Adv. Funct. Mater.*, **2025**, 2510243.
- 133 Jiang, H. Y.; Lu, X.; Bu, T. S.; Yang, X. H.; Li, X.; Ren, X.; Xu, X. Y.; Fan, C. C.; He, J. X.; Zhang, X. P.; Song, W. L.; Tian, W. J.; Xu, B. Mechanics mediated semi-convertible hydrogel enabled sustained drug release. *Adv. Healthc. Mater.*, **2025**, 14(18), 2500845.
- 134 Ding, L. Y.; Qi, Q. F.; Zhang, S. S.; Ren, C. G.; Deng, M. H.; Sun, Z. Y.; Zhang, R. L.; Liu, Q.; Duan, S. J.; Wang, X. Z.; Wang, L. L. Hydroxypropyl methylcellulose reinforced collagen/PVA composite hydrogel wound dressing with self-adaptive, hemostasis and antibacterial ability for wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2025**, 304, 140811.
- 135 Huang, Y.; Kang, H. F.; Wang, Y.; Liu, K.; Wei, W. Y.; Dai, H. L. One stone three birds: silver sulfadiazine modulates the stability and dynamics of hydrogels for infected wound healing. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13(19), 2400242.
- 136 Qiao, B. W.; Wang, J. X.; Qiao, L. P.; Maleki, A.; Liang, Y. P.; Guo, B. L. ROS-responsive hydrogels with spatiotemporally sequential delivery of antibacterial and anti-inflammatory drugs for the repair of MRSA-infected wounds. *Regen. Biomater.*, **2023**, rbad110.
- 137 Han, Z. H.; Lu, S. Y.; Cao, J.; Sun, S. M.; Yang, N.

- L.; Cheng, S. N.; Huang, X.; Wu, J.; Li, J. R.; Cheng, L. Microenvironmentally enhanced supramolecular hydrogels reverse multiple dilemmas in bone infection. *Mater. Today*, **2025**, 82, 32–48.
- 138 Benke, B. P.; Kirschbaum, T.; Graf, J.; Gross, J. H.; Mastalerz, M. Dimeric and trimeric catenation of giant chiral [8+12] imine cubes driven by weak supramolecular interactions. *Nat. Chem.*, **2023**, 15(3), 413–423.
- 139 Shi, K.; Li, T.; Hu, X. L.; Chen, W.; Yu, Y.; Bei, Z. W.; Yuan, L. P.; Tong, Q.; Liu, J. F.; Fan, Q.; Qian, Y. J.; Qian, Z. Y. Injectable and sprayable thermoresponsive hydrogel with fouling-resistance as an effective barrier to prevent postoperative cardiac adhesions. *Adv. Sci.*, **2025**, 12(23), 2500731.
- 140 Xu, X. Y.; Xia, X. F.; Zhang, K. Y.; Rai, A.; Li, Z.; Zhao, P. C.; Wei, K. C.; Zou, L.; Yang, B. G.; Wong, W. K.; Chiu, P. W.; Bian, L. M. Bioadhesive hydrogels demonstrating pH-independent and ultrafast gelation promote gastric ulcer healing in pigs. *Sci. Transl. Med.*, **2020**, 12(558), eaba8014.
- 141 Huang, Y. H.; Zia, N.; Ma, Y. S.; Li, T.; Walker, G. C.; Naguib, H. E.; Kumacheva, E. Colloidal hydrogel with staged sequestration and release of molecules undergoing competitive binding. *ACS Nano*, **2024**, 18(37), 25841–25851.
- 142 Kalgutkar, A. S. Designing around structural alerts in drug discovery. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63(12), 6276–6302.
- 143 Wang, Z. J.; Li, W.; Li, X. Y.; Nakajima, T.; Rubinstein, M.; Gong, J. P. Rapid self-strengthening in double-network hydrogels triggered by bond scission. *Nat. Mater.*, **2025**, 24(4), 607–614.
- 144 Jiang, N. S.; Yu, T. Y.; Zhang, M.; Barrett, B. N.; Sun, H. F.; Wang, J.; Luo, Y.; Sternhagen, G. L.; Xuan, S. T.; Yuan, G. C.; Kelley, E. G.; Qian, S.; Bonnesen, P. V.; Hong, K. L.; Li, D. C.; Zhang, D. H. Effect of micellar morphology on the temperature-induced structural evolution of ABC polypeptoid triblock terpolymers into two-compartment hydrogel network. *Macromolecules*, **2024**, 57(14), 6449–6464.
- 145 de Belly, H.; Paluch, E. K.; Chalut, K. J. Interplay between mechanics and signalling in regulating cell fate. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2022**, 23(7), 465–480.
- 146 Nardone, G.; Oliver-De La Cruz, J.; Vrbsky, J.; Martini, C.; Pribyl, J.; Skládal, P.; Pešl, M.; Caluori, G.; Pagliari, S.; Martino, F.; Maceckova, Z.; Hajduch, M.; Sanz-Garcia, A.; Pugno, N. M.; Stokin, G. B.; Forte, G. YAP regulates cell mechanics by controlling focal adhesion assembly. *Nat. Commun.*, **2017**, 8, 15321.
- 147 Wang, W. S.; Chen, H.; Xiao, J. C.; Luo, D.; Hou, Y. H.; Zhan, J. H.; Hou, Y.; Li, X.; Yang, H. L.; Chen, S. D.; Lin, D. K. Microenvironment-responsive injectable hydrogel for neuro-vascularized bone regeneration. *Mater. Today Bio*, **2024**, 29, 101369.