

· 综述 ·

## 高强韧明胶水凝胶研究进展

任春玲<sup>†</sup> 陈婷<sup>†</sup> 鲍丙坤<sup>\*</sup> 林秋宁<sup>\*</sup>

(上海交通大学生物医学工程学院 上海 200240)

**摘要:** 明胶是胶原蛋白部分水解得到的天然多肽, 具有优异的生物相容性、可降解性和细胞黏附性。基于此构筑的明胶水凝胶, 不仅延续了明胶的生物学优势, 还具备高含水量和结构可调性, 在生物医学领域展现出广阔前景。但其固有的力学薄弱限制了其承载能力与长期应用潜力, 尤其在复杂功能需求下更显不足。近年来, 研究围绕性能优化与应用拓展, 提出了包括交联调控、结构设计和复合策略在内的多种增强方法, 并推动其在组织修复、药物递送和生物电子等方向的发展。本文系统总结了提升明胶水凝胶力学强度的设计理念与性能优化方法, 梳理其最新应用进展, 并讨论了未来发展中的核心挑战, 为后续研究和临床转化提供参考。

**关键词:** 水凝胶; 明胶; 制备策略; 应用

## Advances in Strong and Tough Gelatin Hydrogels

REN Chun-ling<sup>†</sup>, CHEN Ting<sup>†</sup>, BAO Bing-kun<sup>\*</sup>, LIN Qiu-ning<sup>\*</sup>

(School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

**Abstract:** Gelatin is a natural polypeptide obtained by the partial hydrolysis of collagen, exhibiting excellent biocompatibility, degradability, and cell adhesion. In addition to having a high water content and structural tunability, gelatin hydrogels also inherit the biological benefits of gelatin, indicating a wide range of potential applications in the biomedical industry. Its load-bearing capacity and long-term applications are, however, limited by its intrinsic mechanical weakness, which is exacerbated by complex functional requirements. Researchers have put forth a range of reinforcement techniques, such as crosslinking regulation, structural design, and composite strategies, in recent years with an emphasis on performance optimization and application expansion. These techniques have further encouraged the use of gelatin hydrogels in industries like tissue repair, drug delivery, and bioelectronics. This review systematically summarizes the design concepts and performance optimization methods for enhancing the mechanical strength of gelatin hydrogels, sets out their most recent application progress, and discusses the key challenges and future directions in order to provide references for future research and clinical translation.

**Keywords:** Hydrogels; Gelatin; Preparation strategies; Applications

引用: 任春玲, 陈婷, 鲍丙坤, 林秋宁. 高强韧明胶水凝胶研究进展. 高分子通报, 2026, 39(1), 97–124.

**Citation:** Ren, C. L.; Chen, T.; Bao, B. K.; Lin, Q. N. Advances in strong and tough gelatin hydrogels. *Polym. Bull.* (in Chinese), 2026, 39(1), 97–124.

高分子水凝胶专题; 2025-09-06 收稿, 2025-10-15 录用, 2025-12-31 网络出版

基金项目: 国家科技重大专项(项目号 2025ZD1406104), 国家重点研发计划(项目号 2024YFA1107600), 国家自然科学基金(基金号 52503187, 22475129), 上海市自然科学基金(基金号 25ZR1402194), 上海市科学技术委员会(项目号 24CL2900700)

<sup>†</sup> 共同第一作者

<sup>\*</sup> 通信联系人: 鲍丙坤, E-mail: baobingkun@sjtu.edu.cn; 林秋宁, E-mail: qjuninglin@sjtu.edu.cn

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2025.25.264

水凝胶是一类独特的三维交联聚合物网络,其网络在水中能够溶胀而不溶解,从而在保持结构稳定性的同时滞留大量水分,并展现出与天然组织高度相似的含水特性<sup>[1,2]</sup>。在这一体系中,水并非单纯的填充介质,而是决定材料性能的核心因素。充足的含水量使水凝胶在力学性质上与软组织相契合,表现出低模量和优良柔顺性,从而有效缓解植入物与宿主组织之间的机械性能不匹配<sup>[3,4]</sup>。同时,连续的水相通道为营养物质与代谢产物的交换提供了高效路径,使细胞能够维持活性并正常发挥功能,因此在创面修复、软组织替代和组织工程等领域展现出广阔的应用前景。更进一步地,水相还参与构建独特的界面与信号环境<sup>[5-7]</sup>。溶解其中的离子赋予水凝胶优良的导电性,使其能够与机体生物电信号相互耦合,支撑电生理调控与信号传导。这一特性在心脏修复、神经再生以及脑机接口等方向具有独特优势,并推动柔性植入式电子器件的发展。因此,水凝胶凭借“由水赋能”的多重特性,不仅成为基础研究的重要对象,也在临床应用与先进制造领域展现出巨大的发展潜力<sup>[8]</sup>。

在众多水凝胶体系中,明胶基水凝胶因其天然来源和优异的生物学特性脱颖而出。明胶是胶原蛋白经部分水解形成的高分子量多肽混合物,分子质量大约在几万至十几万道尔顿之间,由20种常见氨基酸构成<sup>[9,10]</sup>。它通常从猪、牛等动物结缔组织中提取而来,经酸法(A型)或碱法(B型)处理制成,来源广泛且绿色环保<sup>[11,12]</sup>。与其他天然聚合物相比,明胶具有更加突出的优势:一是生物相容性优异,与胶原同源且与人体的免疫原性低,可在机体金属蛋白酶的作用下实现完全降解<sup>[13]</sup>;同时,明胶链中富含的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列能提供类胶原细胞结合位点,有利于细胞黏附<sup>[10]</sup>;二是具有温敏性的结构响应,在水溶液环境中,明胶分子链的类三股螺旋结构会因高温作用遭到破坏,而当温度降低冷却后,该类三股螺旋结构能够重新恢复,进而实现溶胶-凝胶的可逆转变<sup>[14-16]</sup>;三是可修饰性强,明胶分子链中含有的大量活性氨基酸残基( $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-OH$ )为化学改性提供了便利<sup>[10,17]</sup>。基于这些特性,明胶早在1993年就获得美国食品药品监督管理局(FDA)的安全材料认证,可广泛应用于食品、药品、化妆品、电子器件及生物学等领域<sup>[11,18]</sup>。

明胶水凝胶能够同时保留明胶天然生物优势与水凝胶的结构特性,从而兼具优异生物相容性和可降解性<sup>[19,20]</sup>。植入体内后,它们不仅具有出色的生物安全性,还能为细胞黏附、生长及分化提供理想的微环境,并通过酶促水解途径逐步降解为氨基酸等无毒代谢产物,最终经人体正常代谢排出体外<sup>[21-23]</sup>。正是这些综合优势,使得明胶水凝胶在生物医学领域备受青睐。可以说,明胶水凝胶为解决诸多生物医学难题提供了极具价值的材料选择。

尽管如此,明胶水凝胶在力学性能方面依然存在突出短板。由于明胶分子链的分子量分布较宽且缺乏规整排列,其交联网络整体性不足,常在受力过程中出现局部应力集中,从而导致脆性断裂或不可逆形变<sup>[24-28]</sup>。这一先天缺陷使大多数明胶水凝胶仅能应用于低负荷环境,而难以胜任软骨、肌腱等承重组织的修复需求。此外,单一的物理或化学交联方式往往难以在强度与柔韧性之间取得平衡,导致水凝胶在拉伸、压缩或循环加载下表现出有限的耐久性和疲劳寿命,从而限制了其在长期植入和动态应力环境中的稳定性<sup>[29,30]</sup>。

为应对这些挑战,研究者们提出了多种力学增强策略,包括双网络设计<sup>[31-33]</sup>、互穿网络构建<sup>[34,35]</sup>、纳米复合增强<sup>[26]</sup>以及引入共价和非共价多重交联点<sup>[30,36]</sup>等。这些方法显著改善了明胶水凝胶的断裂韧性、延展性和疲劳耐受性,使其在承载组织修复和柔性生物器件中的应用前景不断拓展。然而,如何在保持生物相容性和可降解性的前提下,实现力学性能全面提升,仍是明胶基水凝胶未来发展的关键科学问题。本文将系统总结近年来明胶基水凝胶在生物医学领域的研究进展,重点梳理其设计与功能化策略(图1a),并讨论其在组织修复、药物递送及生物电子等方向的最新应用(图1b),以期明确其未来发展面临的核心挑战,并为后续研究和临床转化提供参考。

## 1 明胶基水凝胶的研究现状

近年来研究者在分子设计与网络结构调控方面进行了大量探索,逐步建立起一系列具有代表性的明胶基水凝胶体系。按照构筑方式的不同,这些水凝胶大体可分为化学交联型、互穿网络型、双网络型、纳米复合型、物理交联型以及结构取向型等。不同策略通过在化学交联、物理相互作

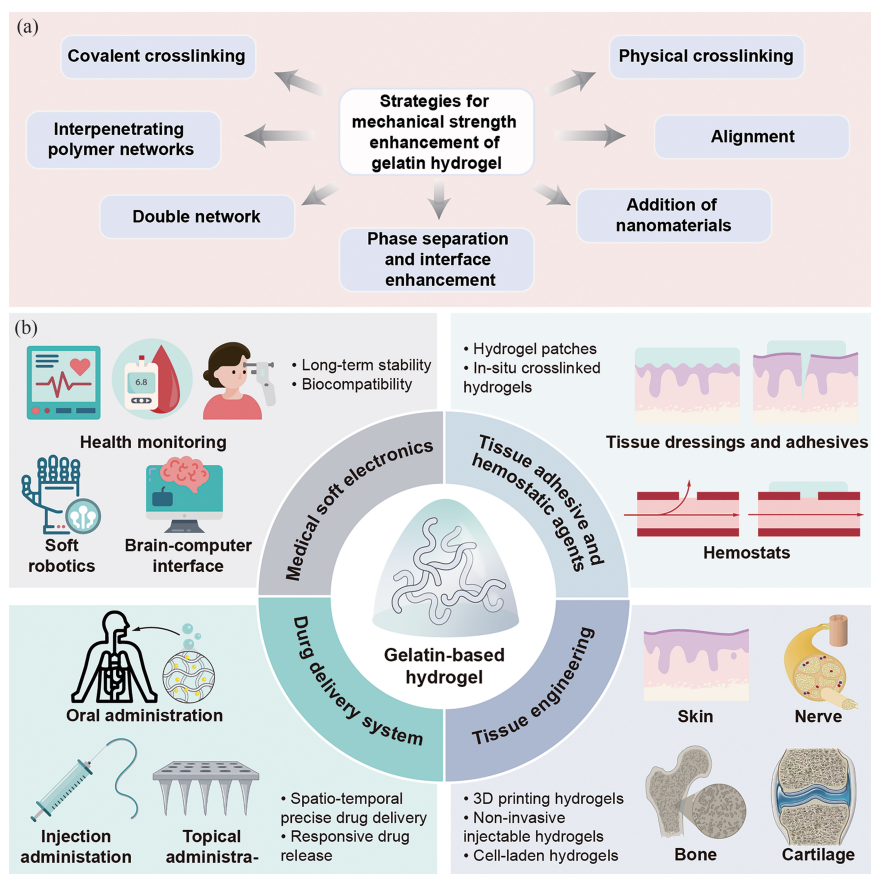


图1 (a)明胶水凝胶力学强度增强核心策略分类示意图; (b)明胶水凝胶生物医学应用示意图

Figure 1 (a) Classification schematic of core strategies for mechanical strength enhancement of gelatin hydrogel; (b) Schematic representation of biomedical applications of gelatin hydrogels

用或多相结构上进行优化,显著改善了材料的结构均匀性与能量耗散机制,从而在强度、韧性和疲劳耐受性等方面均较单一明胶水凝胶有了显著提升。这些进展不仅拓展了其在承载组织修复和复杂生物器件中的应用前景,也为后续的功能化设计提供了重要基础。

### 1.1 化学交联型明胶基水凝胶

明胶分子链上丰富的活性基团,使其易于通过修饰或引入交联剂实现化学交联。其常用的交联剂包括京尼平、戊二醛、碳二亚胺、二异氰酸酯等<sup>[10,37]</sup>;此外,转谷氨酰胺酶催化交联,或经甲基丙烯酰化后在光引发剂作用下通过光交联,也属于明胶化学交联的重要改性方式<sup>[22,38]</sup>。

其中最具代表性的是由Bulcke等<sup>[41]</sup>在2000年首次提出的甲基丙烯酰化明胶(gelatin methacryloyl, GelMA),其在光引发剂存在下,经紫外光照射引发自由基聚合反应交联形成水凝胶(图2)<sup>[21,38]</sup>。与传统交联剂相比,引入甲基丙烯酰基取代基后,明胶借助该基团的光聚合反应,在光引发剂与光

照条件下获得光交联能力。这种聚合反应可在温和条件(室温、中性pH、水环境等)下进行,且能实现时间与空间维度的精准控制,这为水凝胶的微加工奠定了基础,使其能够构建独特的图案、形态与三维结构,进而为调控细胞行为、探究细胞与生物材料相互作用及组织工程应用提供了理想研究平台<sup>[39-41]</sup>。

值得一提的是,Silva等<sup>[42]</sup>的研究发现,在明胶呈现物理交联状态时引入化学交联反应,可使所制备水凝胶的力学性能产生显著的协同增强效应。深入的结构分析表明,该协同增强机制与明胶三螺旋构象中特定氨基酸残基的组成比例密切相关。具体而言,在化学网络形成过程中,物理网络的存在起到了增强作用。当物理网络充当模板时,化学交联网络的密度更大,使化学网络水凝胶的弹性模量得以提升。研究发现,由于明胶具有温敏特性,其残基含量受温度影响显著:低温下交联制备的明胶水凝胶,其剪切模量比溶胶态交联的明胶水凝胶高出4~6倍。

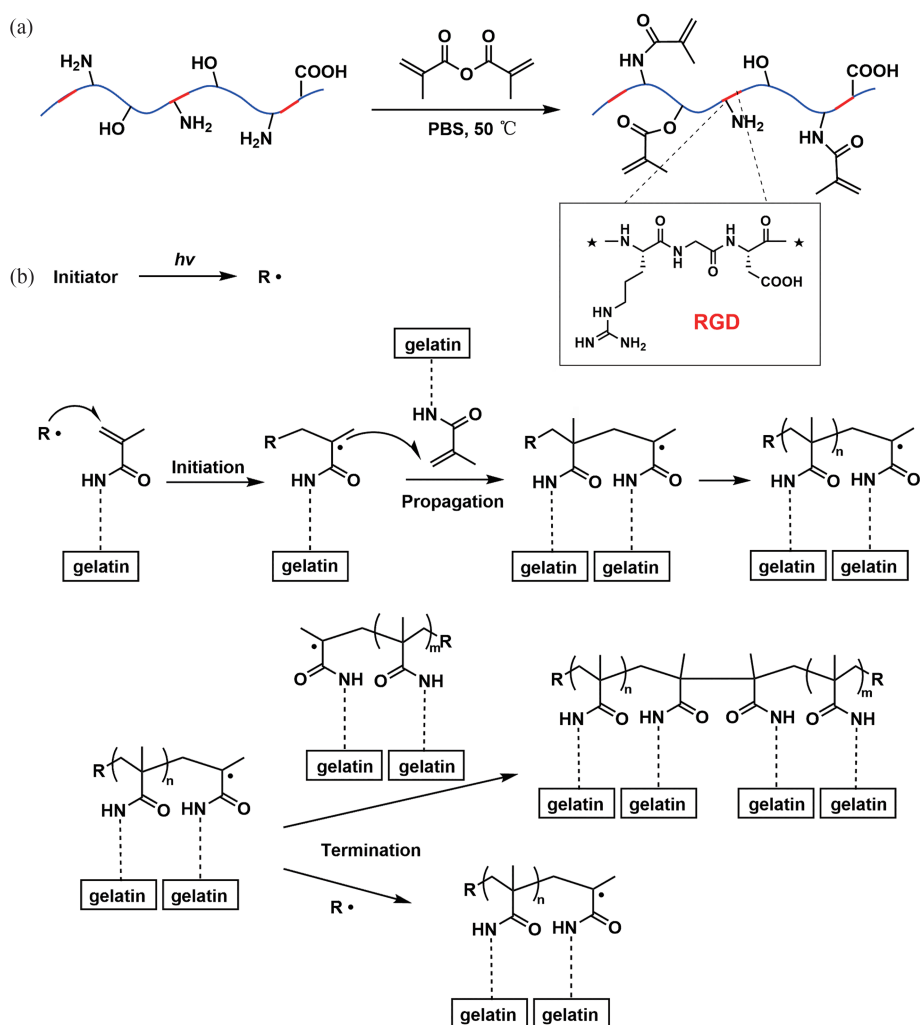


图 2 (a)明胶和甲基丙烯酸酐反应,接枝甲基丙烯酸酯取代基,改性发生在伯胺和羟基上。RGD结构域在GelMA链上显示为红色片段,其化学结构见插图。(b) GelMA光交联形成水凝胶网络过程中的典型反应:光引发剂产生自由基,该自由基会引发甲基丙烯酸酯基取代基团的链式聚合反应;链增长发生在同一 GelMA链或不同GelMA链上的甲基丙烯酸酯基之间;链终止则发生在 2 条增长链之间,或一条增长链与另一个自由基之间<sup>[38]</sup> (2015 Elsevier 版权许可)

**Figure 2** (a) Reaction of gelatin and methacrylic anhydride for grafting of methacryloyl substitution groups. The modification occurs at primary amine and hydroxyl groups. The RGD domains are illustrated as red segments along the GelMA chains, and their chemical structure is depicted within the inset. (b) Representative reactions during the photocrosslinking of GelMA to form hydrogel networks. Free radicals are generated from photoinitiators, which initiate the chain polymerization of the methacryloyl substitutions. Propagation occurs between methacryloyl groups located on the same chain and on different chains. Termination occurs between two propagating chains or between one propagating chain and a second radical (Reprinted with permission from Ref. [38]; Copyright (2015) Elsevier)

## 1.2 互穿网络型明胶基水凝胶

互穿聚合物网络 (interpenetrating polymer networks, IPNs) 是一类独特的交联聚合物“合金”,其中至少一种网络是在另一种网络存在的条件下合成和/或交联形成的。制备互穿聚合物网络的目的是赋予材料一种组分的关键属性,同时保留另一种组分的重要特性。在某些情况下,互穿聚合物网络会展现出全新的,甚至令人意外的性

能,而这些性能在 2 种单一网络中均未出现<sup>[34,35]</sup>。

从合成角度来看,互穿聚合物网络分为 2 类:(1)序列互穿聚合物网络,即一种网络在另一种网络存在的条件下溶胀并聚合形成;(2)同时互穿聚合物网络,即 2 种网络的前驱体通过独立且互不干扰的路径同时合成交联<sup>[42]</sup>。当 2 种聚合物中的一种为线性(未交联)时,形成半互穿聚合物网络;当 2 种聚合物完全相同时,则形成均相互穿聚合物网

络。在互穿聚合物网络的制备中，必须考虑的一个重要参数是互穿聚合物的互溶性。通常情况下，聚合物之间的相容性较差，导致所得共混物发生相分离。然而，交联作用为2种原本不相容的材料“强制”混合提供了途径，因此，理论上存在无数种聚合物组合可作为互穿聚合物网络用于各类应用，这一理论已被广泛用于高强度水凝胶的制备。

Chen等<sup>[34]</sup>报道了一种名为EKGelMA的复合纤维水凝胶，它由醛基修饰的纤维素纳米晶体(a-CNCs)与GelMA通过共价交联形成。其中，a-CNCs组分负责形成纤维结构，而GelMA(与a-CNCs共定位在纤维中)提供细胞黏附配体，并使其具备光交联能力。如图3所示，在a-CNCs的醛基与GelMA的伯胺基反应形成共价网络后，对水凝胶进行紫外照射，使纤维中的GelMA发生光交联。GelMA的纤维内交联程度影响纤维的力学性能，可通过2种方式调节：一是改变明胶的甲基丙烯酰基的修饰程度，二是调整EKGelMA的紫外照射时间。通过这2种方法，该研究能够在不改变纤维直径和孔径的情况下，使复合纤维水凝胶的压缩杨氏模量达到超过一个数量级的可调范围(0.5~11.2 kPa)。而不同刚度的EKGelMA均表现出生物相容性和生物降解性。利用这一刚度可调的特性，该研究通过调节EKGelMA的组成比例研究了刚度变化对所接触成纤维细胞活化和收缩的影响。该EKGelMA制备方法为构建纤维状仿生水凝胶提供了创新解决方案，实现了材料结构性能与力学性能的解耦调控，对揭示细胞外基质力学微环境在器官发育、疾病病理进程及治疗

干预中的作用机制具有重要意义。

Park等<sup>[43]</sup>介绍了一种由2种广泛使用的天然聚合物——明胶和丝素蛋白组成的互穿聚合物网络水凝胶。为制备该互穿聚合物网络水凝胶，首先将明胶与丝素蛋白的水溶液混合物用微生物转谷氨酰胺酶处理，该酶可在明胶内部的谷氨酰胺与赖氨酸之间形成共价交联，由此得到一种强度较低的水凝胶。除明胶内部的共价交联外，通过将水凝胶浸入90%乙醇中诱导 $\beta$ 折叠，可使丝素蛋白发生物理交联。将所得IPN水凝胶在水中溶胀并冻干后，将冻干的IPN在明胶-丝素蛋白混合物中溶胀，再重复上述双重交联步骤，即可形成IPN的第二层网络。与明胶水凝胶或丝素蛋白水凝胶相比，明胶-丝素蛋白互穿聚合物网络水凝胶的刚度有了显著提升，其杨氏模量可达848 kPa。增加一层IPN网络后，其刚度进一步增强，其杨氏模量可达1.56 MPa。这些可生物降解的水凝胶由天然蛋白质制成，未经过任何化学修饰，且无细胞毒性，在体外能够支持人皮肤成纤维细胞的黏附和增殖。因此，这类水凝胶有望成为组织工程和再生医学领域中一种实用的生物材料。

在互穿聚合物网络中，不同聚合物相之间的界面作用往往对整体力学表现起到关键作用。若分子间相互作用不足或表面能差异较大，可能在受力过程中引发相对滑移或局部分离，从而削弱网络的协同增强效果<sup>[44,45]</sup>。这一现象在明胶与其他聚合物构建的体系中尤为值得关注，因为明胶链本身柔软，若界面约束有限，则难以完全抵御复杂载荷。然而，若进一步聚焦于界面调控，例如，利用氢键、

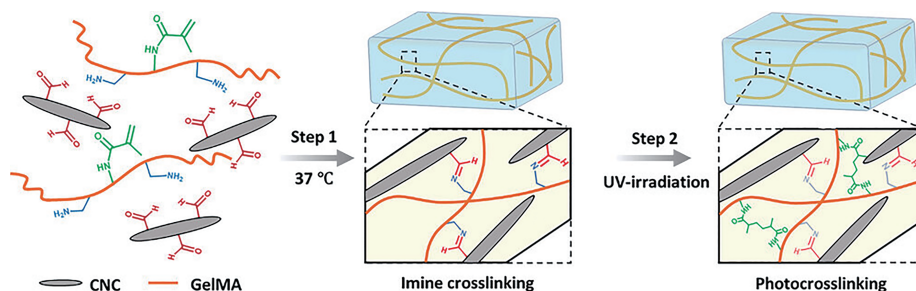


图3 EKGelMA的制备示意图：步骤1展示了纤维内部a-CNCs与GelMA通过亚胺交联形成水凝胶的过程，GelMA中未反应的甲基丙烯酰基未在图中示出；步骤2展示了GelMA分子间额外发生的纤维内光交联反应。图中a-CNCs与GelMA的尺寸未按比例绘制<sup>[34]</sup> (2023 John Wiley and Sons 版权许可)

**Figure 3** Schematic of EKGelMA preparation: Step 1 shows hydrogel formation with imine crosslinking between a-CNCs and GelMA within the fibers, unreacted methacryloyl groups of GelMA are not shown; Step 2 shows additional intrafibrillar photocrosslinking between GelMA molecules. The dimensions of a-CNCs and GelMA are not to scale (Reprinted with permission from Ref. [34]; Copyright (2023) John Wiley and Sons)

多价离子配位或 $\pi$ - $\pi$ 堆积等非共价相互作用增强相间协同,或通过接枝与功能化交联在链间引入额外的结合点以改善整体稳定性,有望在保持互穿网络柔性与可调性的同时,进一步优化其力学性能,并推动其在组织工程和再生医学等领域的应用发展。

### 1.3 双网络型明胶基水凝胶

双网络(double-network, DN)水凝胶以其优异的机械性能和独特的能量耗散机制,在超强高韧水凝胶的制备领域受到了许多研究者关注。Gong等<sup>[44]</sup>在2003年首先提出了DN水凝胶的概念。DN水凝胶由2个独立交联的网络构成,其中一个网络交联度高,但脆性断裂且相对含量低,另一网络则交联度低,但网络伸缩性好且相对含量高。需要注意的是, DN水凝胶中2个网络的显著差异特性使其与传统的互穿聚合物网络水凝胶截然不同。DN水凝胶的高强度源于二元结构的协

同效应,而非像传统互穿聚合物网络或纤维增强水凝胶那样,是2种组分网络的线性组合<sup>[46]</sup>。

2004年, Gong等<sup>[31]</sup>将相关理论应用于明胶基水凝胶研究,提出利用天然聚合物明胶与细菌纤维素(bacterial cellulose, BC)合成具有高机械强度的生物相容性水凝胶的方法(图4)。其中,细菌纤维素是由醋杆菌属细菌产生的胞外纤维素,其结构为疏水性超细纤维网络以层状堆叠而成,因此表现出力学各向异性。该水凝胶的制备过程如下:将细菌纤维素在50 °C下浸入pH=7.0的明胶水溶液中一周,随后在室温下浸入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide, EDC)水溶液中4天,以完成化学交联;明胶与EDC交联后,产物需在室温下浸泡在大量去离子水中1周,并每日更换去离子水,以达到平衡状态并去除残留化学物质。通过这一方法构

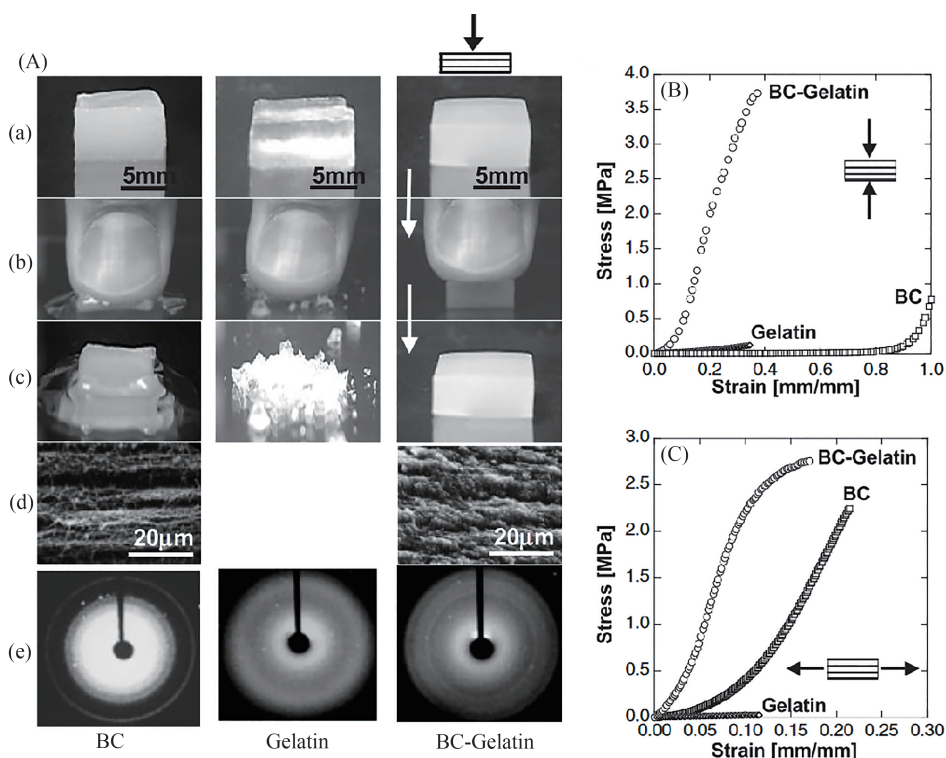


图4 (A) BC、明胶及BC±gelatin DN水凝胶的相关表征图:(a)压缩前;(b)压缩过程中;(c)压缩10 min后的外观图;(d) BC与BC±gelatin DN水凝胶层状结构的扫描电子显微镜图像;(e) BC、明胶及BC±gelatin DN水凝胶的广角X射线衍射图谱。BC±gelatin DN水凝胶、明胶水凝胶及BC水凝胶的(B)压缩应力-应变与(C)拉伸应力-应变曲线<sup>[31]</sup>(2004 John Wiley and Sons 版权许可)

**Figure 4** (A) Pictures of the BC, gelatin, and BC±gelatin DN gels: (a) before compression, (b) during compression, and (c) after 10 min compression; (d) scanning electron microscopy images of the stratified structure of the BC and BC±gelatin DN gels; (e) wide-angle X-ray diffraction patterns of the BC, gelatin, and BC±gelatin DN gels. (B) Compressive and (C) elongational stress±strain curves of BC± gelatin DN, gelatin, and BC gels (Reprinted with permission from Ref. [31]; Copyright (2024) John Wiley and Sons)

建的细菌纤维素-明胶双网络凝胶(BC-gelatin 水凝胶),在反复压缩后仍能保持可逆溶胀能力。研究数据显示,当明胶溶液质量浓度为50 wt%时,该水凝胶的最大拉伸强度可达3.8 MPa,杨氏模量为21 MPa,拉伸延伸率则为0.28。

此外, Yang等<sup>[32]</sup>也利用DN水凝胶的概念,通过一步双相分离及原位生成木质素纳米颗粒的方法,制备出一种具有双交联网络的二元溶剂低共熔明胶基水凝胶。该双网络交联体系由聚乙烯醇与明胶构建而成,并通过木质素纳米颗粒与双网络交联体系的协同作用得到增强,其伸长率可达574%,强度达3.25 MPa。这一研究不仅赋予了其超高的力学性能,还使其具有了优异的抗菌活性、保水性、抗冻性、生物相容性及高电导率。基于这些特性使其可以应用于人体运动健康监测、微表情识别和语音识别领域,并为传感器与人机界面互补识别提供了研究基础。

Wang等<sup>[33]</sup>提出一种可拉伸的双网络明胶基水凝胶生物墨水,这种生物墨水预聚物由海藻酸钠与GelMA组成,分别通过氯化钙和微生物转谷氨酰胺酶进行交联,形成具有优异力学性能和良好生物相容性的双网络水凝胶。其拉伸强度可达1.4 MPa,杨氏模量约为0.54 MPa,最大延伸率可达240%此外,使用这些天然聚合物的另一个显著优势是所选组分内存在静电相互作用,海藻酸盐和明胶在明胶等电点以下的pH条件下可通过静电吸引形成可溶性络合物,从而实现生物墨水的可调流变特性。在该研究中,该明胶基水凝胶生物墨水被用于小直径血管导管的微流控生物打印,在体外培养的条件下很好地重现了天然血管导管的结构和生物学功能。

Liu等<sup>[47]</sup>基于简单的溶剂交换法制备了一种能够模拟组织力学特性的多功能不溶胀明胶基水凝胶贴片。该水凝胶贴片由2种经小分子疏水修饰的生物聚合物构成,分别是羧基苯甲醛接枝的聚乙烯醇和异硫氰酸苄酯接枝的明胶。该反应体系的溶胶-凝胶转变经疏水相互作用和氢键形成驱动,可通过简单的溶剂交换(二甲基亚砜换为水)实现。明胶与聚乙烯醇聚合物的柔韧性和刚性形成互补,再结合原位形成的疏水聚集体及丰富的氢键,协同赋予水凝胶贴片优异的力学性能,研究结果显示,其断裂韧性达 $3.01 \text{ MJ}\cdot\text{m}^{-3}$ ,拉伸强度为2.148 MPa,弹性模量低至0.158 MPa。

且该材料在拉伸过程中呈现典型的J形应力-应变曲线,这种非线性变形模式与生物软组织的力学行为高度契合。这种简单的一锅法制备的水凝胶贴片易于制作,且具备抗肿胀特性、组织样机械性能与生物多功能性,有望成为临床环境中预防术后粘连的理想候选材料。

总体而言,基于双网络设计的明胶水凝胶在力学性能方面取得了显著进展。通过与不同聚合物网络的整合,不仅显著增强了其强度、韧性和疲劳耐受性,还赋予材料更多功能特性,如光加工性、抗菌性和导电性,从而拓展了其在生物学中的应用空间<sup>[48,49]</sup>。不过,由于双网络体系常引入合成聚合物(如聚乙烯醇、聚乙二醇二丙烯酸酯等),这些聚合物的降解速率往往与明胶存在差异,可能在体内降解过程中产生碎片残留或代谢产物累积,从而诱发局部炎症反应<sup>[50]</sup>。此外,部分合成聚合物缺乏天然细胞识别位点,甚至可能对细胞的黏附、增殖和分化造成影响<sup>[47,50]</sup>。探索可降解且具有生物活性的第二网络,可以在保持双网络增强效应的同时改善降解行为的一致性,并为细胞提供更多结合位点。与此同时,发展动态或可控的交联策略(如酶促交联、动态共价键或离子交联)有助于在力学强度与生物相容性之间取得平衡。借助这些思路,双网络明胶基水凝胶在组织修复、植入医疗器械和智能生物界面等领域有望展现更大潜力。

#### 1.4 纳米复合型明胶基水凝胶

近年来,将纳米材料引入明胶基水凝胶网络、构建纳米结构化水凝胶体系,已成为生物材料领域的新兴研究方向<sup>[26,51]</sup>。纳米材料与水凝胶基质间存在独特的界面作用机制,该机制可促使纳米复合水凝胶产生显著协同增强效应,使其性能远超单一组成材料。

其中尤为关键的是,纳米结构的引入能显著调控明胶基水凝胶的力学性能——无论采用物理共混还是共价结合方式将纳米材料整合至明胶基水凝胶,所形成的纳米复合体系均表现出更优异的力学特性<sup>[52,53]</sup>。这一优势源于聚合物与纳米材料间的相互作用(如氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积、静电作用等):这类作用可实现机械力在交联网络中的高效传递,进而赋予水凝胶更高的机械强度与韧性。

Cha及其同事的研究报道<sup>[54]</sup>,石墨烯基纳米材料在增强GelMA水凝胶性能方面发挥着重要

作用。他们发现,无论采用何种掺入方式,氧化石墨烯(graphene oxide, GO)的加入对水凝胶韧性的影响都大于对其刚性的影响。Navaei等<sup>[55]</sup>的研究表明,在明胶水凝胶中掺入GO/透明质酸后也呈现出相同的趋势。他们推测,由于明胶分子链与GO之间的静电相互作用改善了基质的结构完整性,以GO作为纳米增强相使这种杂化水凝胶的抗形变能力有了显著提升。

此外,通过纳米材料的设计,能够赋予该体系对热刺激、电磁场及机械应力等外部环境因素的特异性响应功能。例如,在电磁场作用下,掺杂的磁性或导电纳米颗粒可引发明胶水凝胶的可逆形变或电导率改变;而机械应力刺激则能够触发凝胶内部动态共价键或超分子作用的可逆解离与重组,实现应力耗散与自修复功能。这些响应特性使材料在智能传感器、药物控释、组织工程

支架等领域展现出广阔的应用前景。

Gao等<sup>[50]</sup>受生物系统动态液体润滑机制的启发,通过将磁响应明胶/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 网络嵌入共价聚乙烯醇网络中,成功制备出磁响应半转化水凝胶。该水凝胶在磁刺激作用下,可实现凝胶态与凝胶-溶胶态的相互转变,也可在磁场作用下通过超分子解离产生溶胶润滑层,从而降低摩擦系数,且能维持水凝胶自身相对稳定的体积。Kharaziha等<sup>[55]</sup>制备了一种兼具高强度与高韧性的杂化支架,该支架以取向排列的明胶静电纺纳米纤维为基底,嵌入碳纳米管(carbon nanotube, CNTs)以增强电性能(图5)。在明胶-纳米纤维支架中掺入质量分数为0%~1.5%的CNTs后,不仅显著增强了纤维的取向性,提升了支架的电导率与韧性,还能维持接种于支架上的心肌细胞的活力、留存率、取向性及收缩活性。

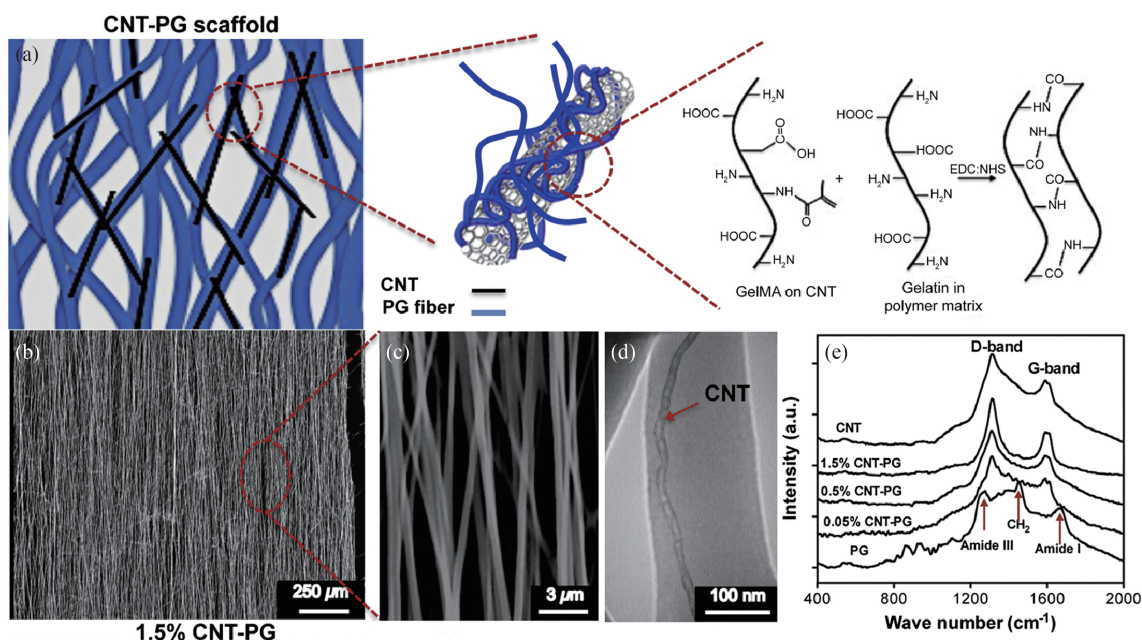


图5 CNTePG支架的结构特征:(a) CNTs与明胶(PG)支架在通过1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC)/N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)交联过程中相互作用的示意图;(b),(c)未交联1.5% CNTePG支架的扫描电子显微镜(SEM)图像。(d) 1.5% CNTePG支架的代表性透射电子显微镜(TEM)图像,证实CNTs沿纳米纤维轴向排列且分散性良好;(e) CNTs与CNTePG支架的拉曼光谱<sup>[56]</sup> (2014 Elsevier 版权许可)

**Figure 5** Structural characteristics of CNTePG scaffolds: (a) Schematic of the interactions of CNTs with PG scaffold upon cross-linking with EDC/NHS; (b), (c) SEM images of uncrosslinked 1.5% CNTePG scaffold; (d) Representative TEM image of 1.5% CNTePG confirming the well dispersion of CNTs (arrow) aligned along the nanofiber axis; (e) Raman spectra of the CNTs and CNTePG scaffolds (Reprinted with permission from Ref. [56]; Copyright (2014) Elsevier)

值得注意的是,将纳米材料引入水凝胶体系,也为调控其剪切变稀特性提供了新策略。可注射水凝胶需同时满足适宜的流变学特性、尺寸稳定性与力学强度要求,而在纳米工程化可注射水凝

胶中,纳米材料可通过氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积等动态可逆相互作用,精准调控体系流变行为,增强其黏弹性,优化其可加工性<sup>[57]</sup>。

纳米复合策略显著拓展了明胶水凝胶的结构

与功能边界,但在实际应用中仍存在一些需要关注的问题。首先,生物安全性与降解性是关键考量。部分纳米材料(如碳纳米管、金属氧化物纳米颗粒)难以在体内降解或清除,若累积过量,可能对细胞功能或信号传导产生干扰<sup>[26,53]</sup>。其次,分散性与界面相容性直接影响材料的增强效果。由于纳米颗粒表面能较高,易发生团聚而分布不均,若与明胶链缺乏有效作用,则可能在受力下从基质中脱离,从而削弱增强作用<sup>[58]</sup>。此外,生物学界面效应同样需要谨慎评估。过量掺入纳米颗粒可能覆盖明胶表面的RGD识别位点,或产生空间位阻,降低细胞黏附和铺展能力<sup>[58,59]</sup>。

与此同时,规模化制备与功能稳定性也是制约因素。许多纳米颗粒(尤其是功能化核-壳结构)在合成、纯化与表面修饰过程中工艺复杂且成本较高,尚难以实现大规模应用。而部分纳米材料的活性特性(如光响应、催化活性)在生理环境中易受蛋白吸附或受氧化影响而衰减,导致其性能通常会随时间推移而减弱<sup>[60]</sup>。

因此,在继续发挥纳米复合增强效应的同时,如何实现纳米材料的安全性及可降解性设计、提升分散性与界面稳定性、简化制备工艺并延长功能寿命,将成为这一领域的重要方向。通过 these 努力,纳米复合明胶基水凝胶有望在维持优异力学与功能特性的同时,进一步提高其在药物递送、组织再生和生物电子等长期应用场景中的可靠性与临床可行性。

### 1.5 物理交联型明胶水凝胶

物理交联型明胶水凝胶是以非共价相互作用(如氢键、疏水作用、离子-偶极作用等)为交联驱动力形成的三维网络结构材料,其凝胶化过程不依赖化学共价键,具有可逆性和环境响应性等显著特征<sup>[61,62]</sup>。其中,利用霍夫迈斯特效应制备离子诱导型物理交联明胶水凝胶是典型策略之一<sup>[63]</sup>。霍夫迈斯特离子群是一种能够改变蛋白质溶解度的离子群<sup>[64]</sup>。自霍夫迈斯特于1888年提出霍夫迈斯特效应以来,人们对该效应进行了大量研究,其机理至今仍是最引人关注的基本问题之一。阴离子已被证明比阳离子具有更显著的影响,并且通常按如下顺序排列:  $\text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{S}_2\text{O}_3^{2-} > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{F}^- > \text{CH}_3\text{COO}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^- > \text{ClO}_4^- > \text{SCN}^-$ 。序列左侧的结构促进离子(如  $\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$  等)因具有较强的水合能力,会通过“盐析效应”

压缩明胶分子的水合壳层,减少水分子对疏水基团的包裹,促使疏水基团之间的相互作用增强,进而促进明胶分子链的聚集与缔合,使水凝胶网络更紧密,力学性能(如强度、韧性)得以提升;而序列右侧的结构破坏离子(如  $\text{SCN}^-$ 、 $\text{ClO}_4^-$  等)则因水合能力较弱,会通过“盐溶效应”增加水分子与明胶疏水基团的相互作用,削弱疏水缔合,导致水凝胶网络松散,甚至可能破坏已形成的结构,降低其稳定性。这种调控作用使得通过选择特定盐离子及浓度,可精准调控疏水缔合明胶水凝胶的网络结构,从而实现对其力学性能、溶胀行为等关键特性的定制化设计,为其在生物医学等领域的应用提供了灵活的调控手段。

He等<sup>[30]</sup>利用这一特性通过简单的处理方式制备了高强度的明胶水凝胶,该研究将透明的明胶溶液倒入模具中,在4℃下放置1h,首先得到物理交联明胶凝胶(图6)。再将所得明胶凝胶在室温下浸泡于硫酸铵溶液中12h,得到明胶-硫酸铵水凝胶。该制备方法只需将原始明胶浸泡在硫酸铵溶液中,就能制备出强度高、延展性好的明胶水凝胶。在此凝胶体系中,高渗透性的硫酸铵离子大大增强了明胶水凝胶中的疏水相互作用和链缠结,同时,在此交联网络中的聚合物链仍可以自由移动。因此,经过处理的明胶水凝胶具有优异的机械性能(压缩和拉伸应变分别超过99%和500%,应力分别为12和3MPa),大幅优于普通蛋白质凝胶。

除霍夫迈斯特效应以外,低共熔溶剂(deep eutectic solvent, DES)置换法也可被用于制备物理交联明胶水凝胶<sup>[65]</sup>。DES是由2种或2种以上的化合物通过氢键相互作用结合而成的低共熔混合物,其熔点显著低于各组分自身的熔点。DES中的某些离子或分子,其作用效果可能与霍夫迈斯特离子类似。当DES置换明胶水凝胶中的水分时,溶剂中的离子或分子凭借与明胶分子间的相互作用,逐步渗透进入水凝胶网络,取代其中的水分子。在这一过程中,明胶分子与DES中的氢键供体和氢键受体形成新的非共价相互作用,如氢键、离子-偶极作用等,进而构建起更为稳定和致密的明胶低共熔凝胶网络<sup>[63]</sup>。

此外,低共熔溶剂置换与霍夫迈斯特效应在调控明胶水凝胶性能方面存在协同作用。这种协同作用为精准调控明胶水凝胶的性能提供了更多可能性。通过合理选择DES的组成以及利用霍

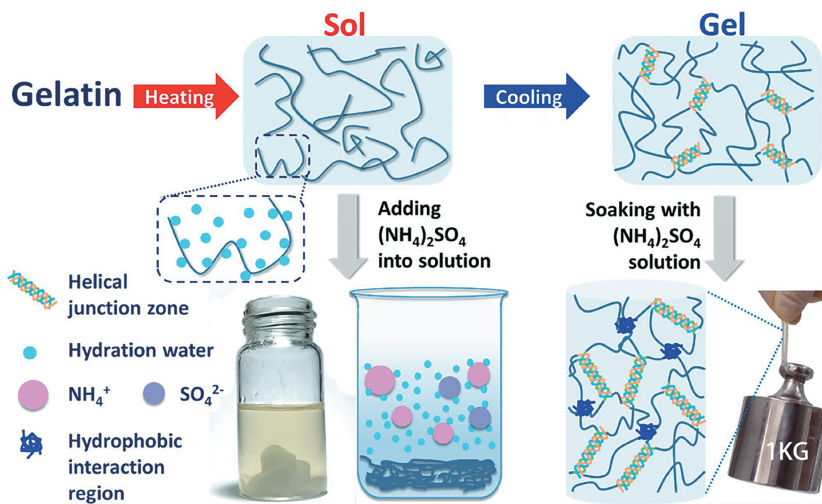


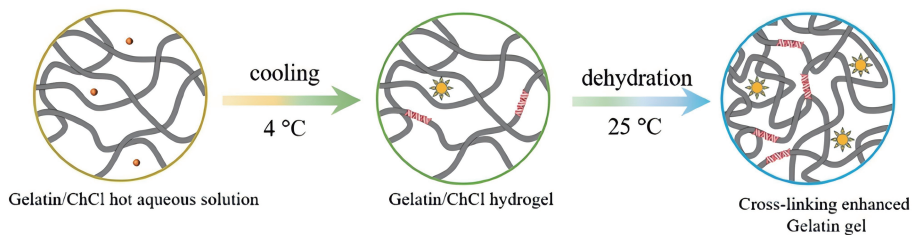
图 6 明胶-硫酸铵水凝胶的增强机制<sup>[30]</sup> (2018 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 6 Strengthening mechanisms of gelatin-ammonium sulfate hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [30]; Copyright (2018) John Wiley and Sons)

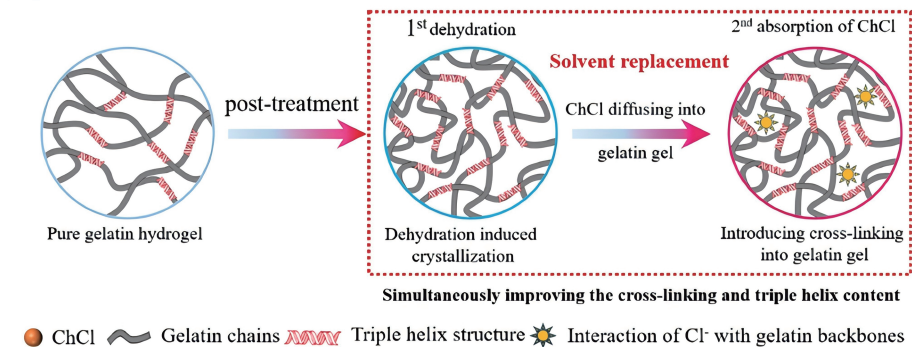
夫迈斯特效应, 可以综合调节明胶水凝胶的力学性能、溶胀行为、凝胶化温度以及离子导电性等。Wei 等<sup>[65]</sup>则是基于这一理论, 将低共熔溶剂置换法与霍夫迈斯特效应相结合, 通过简单的后处理方式将水合离子氯化胆碱(ChCl)引入明胶水凝胶, 实现了保水能力与力学性能的同时提升。如图 7 所示, 该研究将物理交联的明胶水凝胶浸入由 ChCl 与甘油组成的 DES 中。由于水分子的扩散速率高于 DES, 水分子会快速扩散至 DES 中, 这一过

程会促进明胶进一步结晶(即脱水诱导结晶), 从而增加三螺旋结构含量(如图 7b 中矩形标记区域的左侧部分所示)。与此同时, DES 中的 ChCl 也会扩散至纯明胶水凝胶网络中(见图 7b 中矩形标记区域的右侧部分), ChCl 会抑制明胶的结晶, 起到抑制水凝胶进一步脱水的作用。结果表明, 所得明胶凝胶的最大断裂强度达 5.4 MPa, 应变达 623%, 且具备优异的保水性能, 可在至少 30 天内保持自身重量稳定。此外, 该明胶水凝胶还具备

(a) In-situ introducing ChCl into gelatin hydrogel



(b) Introducing ChCl into gelatin hydrogel via post-treatment



● ChCl    ~ Gelatin chains    ~~~~ Triple helix structure    ★ Interaction of Cl<sup>-</sup> with gelatin backbones

图 7 明胶水凝胶的制备示意图: (a)直接共混法; (b)后处理法<sup>[66]</sup> (2024 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 7 Schematic illustration of the gelatin gel fabricated from (a) direct blending and (b) post-treatment (Reprinted with permission from Ref. [66]; Copyright (2024) John Wiley and Sons)

自修复、抗冻、抗干燥、可回收、导电及可模塑等优异性能,可用作可穿戴式传感设备监测人体运动。

需要注意的是,这类通过浸泡处理获得的明胶水凝胶在制备状态下虽展现出优异的力学性能,但在实际应用中仍存在两方面需要优化的问题:一是其内部往往残留较高浓度的盐离子或有机溶剂。由于缺乏充分的脱除与洗涤,这些残留物可能在体内环境中引发高渗透压,从而导致细胞脱水甚至死亡<sup>[64,67]</sup>;二是制备周期相对较长,传统静态浸泡策略通常需数小时至数天,在高效制备需求场景中可能面临挑战。这一问题提示我们,在发挥霍夫迈斯特效应和溶剂置换法优势的同时,还需要在溶剂的选择和后处理工艺上进行优化。一方面要在制备过程中降低残留物的潜在影响,另一方面提升制备效率以缩短周期。例如,选用温和可代谢的处理剂、结合多步洗涤与动态交换技术,可在保留力学强化效果的同时减少细胞毒性风险;针对耗时问题,通过优化浸泡温度与时间参数、引入超声辅助或动态循环浸泡系统,能加速离子/溶剂的扩散交换,有效缩短制备周期。通过这些改进,物理交联型明胶水凝胶有望在兼顾安全性与高效性的基础上,更好地实现其在生物医学领域的应用潜力。

### 1.6 各向异性型明胶水凝胶

自然界中存在大量兼具高强度与高韧性的生

物组织,其卓越力学性能主要源于生物聚合物间的多层次组装机理,该机制广泛存在于树木木质部、甲壳类动物外骨骼、蜘蛛牵引丝、肌腱等典型生物体系中<sup>[68]</sup>。具体而言,这些生物聚合物通常会在层级结构中形成结晶区与无定形区的交替排列,进而实现强度与韧性的平衡调控;例如,纤维素在基本原纤维中,正是凭借结晶区与无定形区的有序分布,为树木赋予了较高的单轴拉伸强度与柔韧性,使其拥有抗弯曲能力。

但自然界中这类生物聚合物层级结构的形成不仅耗时较长,还难以实现规模化制备。因此,通过诱导聚合物/生物聚合物部分结晶、构建结晶区与无定形区交替排列的层级结构,进而制备高性能材料,已成为该领域备受关注的研究方向<sup>[69]</sup>。受这类仿生结构的启发,Hua等<sup>[70]</sup>提出了一种基于定向冷冻辅助盐析制备高强度水凝胶的策略,用于构建多尺度层级结构水凝胶。所制备的明胶水凝胶HA-2gelatin gel具有高度各向异性,其结构包含微米级蜂窝状孔壁,而孔壁又由相互连接的纳米纤维网络构成。研究结果显示,HA-2gelatin gel的拉伸强度可达4 MPa,应变达550%,其韧性可达 $(11.9\pm 1.7) \text{ MJ}\cdot\text{m}^{-3}$ 。

Sun等<sup>[36]</sup>也提出了一种“盐析—排列—锁定”策略(SALT),可有效提升明胶水凝胶的整体力学性能(图8)。该策略旨在促进明胶的缔合与定向

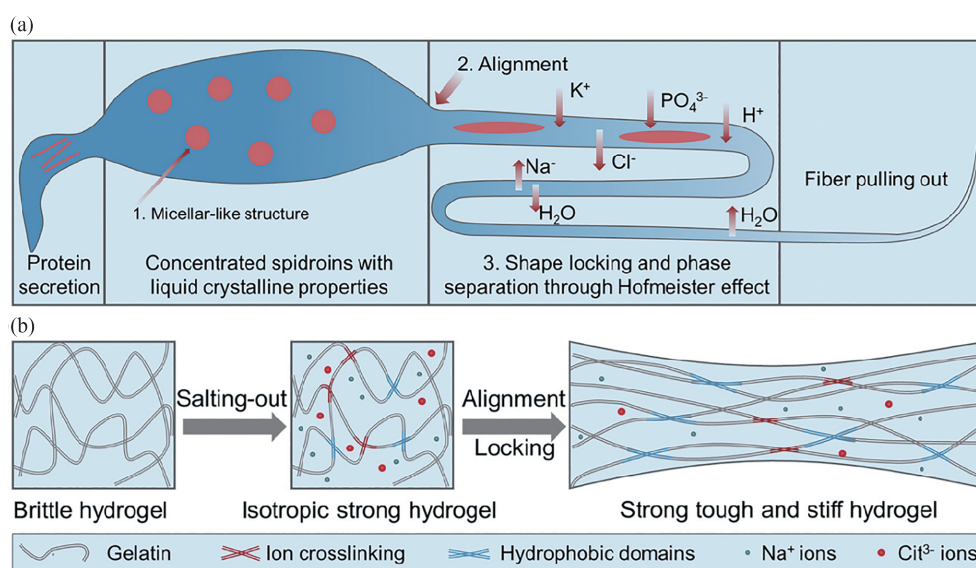


图8 SALT的设计理念:(a)大壶状腺蜘蛛丝(dragline spider silk)纺丝过程的示意图;(b)明胶水凝胶在SALT工艺过程中的示意图<sup>[36]</sup>(2024 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 8 The design concept of SALT: (a) schematic illustration of dragline spider silk spinning process; (b) scheme of gelatin hydrogel during SALT processing (Reprinted with permission from Ref. [36]; Copyright (2024) John Wiley and Sons)

排列,模拟天然蜘蛛牵引丝的形成过程。该研究用高浓度的柠檬酸钠溶液处理明胶,利用其霍夫迈斯特效应,通过疏水相互作用和离子相互作用诱导形成大量物理交联点;随后,对稳定后的明胶水凝胶进行拉伸,使明胶纤维排列整齐,模拟蜘蛛丝和肌腱中定向排列的蛋白质纤维;最后,将拉伸后的明胶水凝胶再次浸入柠檬酸钠溶液中,引入更多物理相互作用以锁定各向异性结构。由此,凭借交替存在的柔性区域(明胶链)和刚性区域(物理交联),以及被锁定的各向异性结构,可制备出强度高、韧性好且硬度大的水凝胶。通过SALT策略,明胶水凝胶的应力可达10.12 MPa,韧性可达 $(9.14 \pm 1.34) \text{ MJ} \cdot \text{m}^{-3}$ ,模量达34.26 MPa。该研究所提出的SALT策略通过仿生策略为设计强度高、韧性好且硬度大的水凝胶开辟了道路。

同样的,Yuan等<sup>[71]</sup>受人体肌肉训练启发,通过定向机械拉伸训练并辅以霍夫迈斯特的盐析作用,也得到了具有高强度和高韧性的明胶基水凝胶。该研究将盐析制备得到的明胶基水凝胶在室温下施加数次轴向循环应力,随后再次浸入盐溶液中,并重复该过程数次,所得到的高强度明胶基水凝胶拉伸强度高达6.67 MPa,应变可达500%。

与一维的取向相比,三维扭曲plywood结构(多层交替排列、层间呈特定角度扭曲的纤维或片层结构)具有更复杂的层级结构。这种复杂性使其在整个平面内的各个方向均表现出优异的力学增强效果<sup>[72]</sup>。Tang等<sup>[73]</sup>利用纤维素纳米晶体生物聚合物的胆甾相液晶自组装及无缝层堆叠技术,规模化构建了高度有序且连续的梯度扭曲plywood结构,最后辅以盐析和冻融处理得到了具有多尺度仿生层级结构的高强、高硬且高韧的纤维素纳米晶/明胶水凝胶。其最大强度达14 MPa,应变达175%,杨氏模量约为180 MPa。此外,由于梯度结构具有各向异性溶胀能力,此方法还可通过预先设计的变形结构构建复杂的三维形状水凝胶。该研究为仿生结构水凝胶提供了一种新颖的设计范式,为需要优异力学性能和定制化复杂形态的应用领域提供了新的材料选择。

利用取向结构的设计显著提升了明胶基水凝胶的强度与韧性,尤其在层级仿生策略的加持下,其力学表现已接近甚至部分超越了天然软组织。然而,目前多数研究仍需依赖盐析等方法来诱导取向与稳定结构,这在一定程度上可能带来生物

相容性方面的顾虑。如何在保持高强力学性能的同时,兼顾温和的处理条件与良好的生物适配性,仍是该方向值得进一步关注的重点。探索更加绿色、可降解的取向诱导手段,或结合分子层面的界面调控策略,有望在保障细胞友好性的同时,实现对各向异性结构的精细化控制,从而推动其在组织修复和仿生材料等领域的应用落地。

### 1.7 相分离/界面增强型明胶水凝胶

双网络的结构设计可通过构建非均质两相结构,协同提升材料的强韧性。然而,传统双网络结构存在一定的局限性:一方面,其相区尺寸通常停留在微米尺度,难以实现更精细的结构调控;另一方面,界面结合仅依赖网络互穿作用,缺乏强化学键的支撑。这两重因素共同导致相区间的力传导效率仍有较大提升潜力。为此,Chen团队<sup>[74]</sup>受珍珠母等天然生物材料精密结构的启发,提出将异质化设计拓展至更精细的纳米尺度,并通过构建两相界面的强化学键合,确保相区间的高效力传导。这一核心设计思路为:在柔软的聚合物基质(软相)中,引入纳米尺度、高模量的分散相(硬相,如结晶微区、玻璃化微区或无机纳米片);同时,借助氢键、离子配位键乃至共价键等强相互作用,实现硬相与软相的紧密连接,最终形成兼具结构牢固性与力传导高效性的界面<sup>[75,76]</sup>。

基于该设计思路,Ren等<sup>[77]</sup>提出了一种基于相分离与界面增强的设计策略,成功构建了高性能杂化h-GelMA水凝胶。在该体系中,明胶分子链被同时修饰以甲基丙烯酰基(MA)与邻硝基苄基(NB)基团。光照条件下,MA基团通过自由基聚合形成分散的硬相微区,而NB基团则通过光触发瞬态-持久自由基偶联反应,实现硬相与基质间的强界面结合。由此在水凝胶内部构建出具有“硬相-软相”特征的相分离结构。该结构在界面反应作用下形成稳定耦合,实现高效力传导,从而显著增强整体力学性能。此策略的优势在于分散相由明胶分子自组装形成,无需引入外源高分子或无机填料,因此材料仍能保持明胶固有的降解性、细胞黏附性与生物安全性。

在此基础上,为进一步提升性能,Huang等<sup>[78]</sup>引入少量甲基丙烯酰化透明质酸作为分散硬相。透明质酸在光交联过程中形成高度交联的刚性颗粒,均匀分散于明胶基质中,并通过前述界面反应与连续相结合。相较于h-GelMA中由明胶自生成

的分散相,透明质酸所形成的硬相具有更高刚度,表现出更显著的颗粒增强效应,符合纳米复合材料的增强规律。此类多相界面结构进一步优化了力传导效率,使材料力学性能实现显著突破。表征结果显示,所得水凝胶的断裂强度可达10 MPa,韧性超过 $5 \text{ MJ}\cdot\text{m}^{-3}$ ,并在拉伸、压缩及循环疲劳测试中均表现出优异的耐受性,性能显著优于传统GelMA水凝胶。

基于相分离与界面增强的明胶水凝胶为解决其力学性能不足的长期难题提供了新思路。相较于双网络或纳米复合等策略,该方法在显著提升强度与韧性的同时,仍保留了明胶材料固有的生物安全性、细胞黏附性与可降解性。此外,该策略延续了传统GelMA水凝胶制备过程简便、快速的优点,具备良好的规模化制备潜力,并与3D打印等先进制造工艺高度兼容,可用于构建结构复杂且精度要求高的仿生支架。值得指出的是,该类材料在实际应用中仍面临溶胀稳定性不足的挑战,高含水量可能导致长期使用中发生尺寸与性能波动。未来若能在维持界面增强优势的基础上,结合多尺度限域结构或动态交联机制以进一步调控溶胀行为,将有望推动此类水凝胶在组织修复与功能化支架中的实际应用。

随着这些力学性能提升策略的不断发展,明胶水凝胶正逐步完成由单一力学强化向功能一体化的转变,并持续突破传统水凝胶在复杂生理环境中的应用限制。在此基础上,研究的重心也正逐渐从性能优化延伸至功能化应用。凭借优异的生物相容性、可降解性和可修饰性,明胶水凝胶不仅能够作为细胞黏附与组织再生的理想基质,还可以被加工为可注射、可3D打印以及具备刺激响应特性的多功能体系,以满足临床对个性化、可控性与功能集成的需求。近年来,从止血与创伤修复,到骨与软骨再生、血管与神经修复,再到药物递送以及可穿戴/植入式生物电子,明胶水凝胶在多类应用场景中均展现出独特优势与广阔前景。下文将系统总结其在生物医学应用方面的最新进展,重点探讨其在组织修复、药物与细胞递送以及生物电子学等方向的表现与潜力。

## 2 明胶水凝胶的生物医学应用

明胶凭借其出色的生物相容性,已经成为生物医学应用中极具前景的水凝胶骨架材料,被广

泛用于组织黏合剂、止血材料、组织工程支架、药物载体和可穿戴软设备方向。

### 2.1 组织黏合及止血剂

传统外科手术依赖缝合线、吻合钉实现组织闭合,但针对不同类型的病变,例如不规则创面或大面积缺损等,黏合剂是替代缝合不可或缺的手段。例如,肺、肝或肾等实质缺损的修复尤其具有挑战性,因为这些组织的柔软易碎,不利于缝合线或吻合器固定;此外,黏合剂也能够进一步地密封缝合或吻合口,防止渗漏。目前临床主流的黏合剂是天然来源的纤维蛋白胶和人工合成的氰基丙烯酸酯胶。然而,二者仍然面临着生物源感染风险及有毒降解产物等问题,使其应用场景备受限制。此外,由于界面水会将2个界面的分子隔离,因此湿组织表面黏附更具有挑战性。当前,临床使用的组织黏合剂在湿组织展现上表现出有限的粘接性能:界面韧性小于 $20 \text{ J}\cdot\text{m}^{-2}$ ,剪切和拉伸强度小于45 kPa。相比之下,明胶水凝胶兼具生物安全性、成胶可调性及湿性组织黏附能力,成为理想的组织黏合替代方案。

GelMA的光聚合是一种简单的方法,能够原位形成具备良好生物相容性的水凝胶。Assmann等<sup>[79]</sup>以GelMA为核心材料,通过优化其甲基丙烯酸酯化程度、预聚物浓度、光引发剂浓度及紫外光交联条件,实现了水凝胶在湿润动态组织表面的强黏附性(伤口闭合强度 $(49\pm 9) \text{ kPa}$ 、剪切强度 $(262\pm 55) \text{ kPa}$ 、爆破压力 $(14.9\pm 5.7) \text{ kPa}$ ),并将其成功应用于大鼠和猪肺部漏气模型的密封修复,同时为血管缺损修复和手术止血等应用提供了新型材料选择。值得注意的是,明胶固有的组织黏附力较弱,无法对潮湿表面提供足够的附着力;GelMA水凝胶由于其异质交联密度和广泛的缠结而变脆<sup>[80]</sup>;其交联网络内部由于缺乏足够的能量耗散机制,其拉伸性能远远低于大多数软组织的自然变形。黏附性和强度的固有缺陷使得GelMA水凝胶难以实现潮湿的、动态形变组织的粘接和牢固封堵。因此,有必要开发一种具有更高黏合强度的新型明胶基生物黏合剂。

Montazerian等<sup>[81]</sup>受海洋生物贻贝的启发,通过在GelMA预聚物溶液中添加了多巴胺组分,并且对其进行氧化,使得GelMA水凝胶具有更强的机械和组织黏附性能。通过该方法将GelMA水凝胶贴片的黏附强度提升至5倍以上。需强调的

是,儿茶酚组分通常伴随着氧化问题,会导致黏附力的丧失和黑色素的生成,这也使得此类黏合剂通常呈现黄色或棕色<sup>[82]</sup>,不适用于高透明度组织,例如眼球部位的黏合粘接。针对这一问题,Qian等<sup>[83]</sup>制备了一种由GelMA和多巴胺甲基丙烯酸酯(dopamine methacrylamide, DMA)组成的高透明水凝胶(图9a),该水凝胶同时满足高透光率、机械强度、附着力、活性氧清除和生物相容性的临床要求,在兔角膜和结膜移植模型中,能够作为眼部生物黏合剂成功替代了手术缝合线。

相比于手术中的组织黏合,止血是更为严峻的应用场景。止血需要在极其有限的时间窗口内,在潮湿、动态、不规则创面形成并维持强韧且黏附的物理屏障。Gaharwar等<sup>[84]</sup>提出了由明胶和合成硅酸盐纳米片组成的纳米复合水凝胶(图9b)。由于硅酸盐纳米片与明胶之间的静电相互作用,该水凝胶具备剪切变稀的特性,能够通过注射递送至出血创面。其中,明胶为血小板黏附提供支架,硅酸盐纳米片的引入则能够有效活化血小板、浓缩血浆并激活凝血因子,实现凝血时间的有效缩短并形成稳定的血凝块,有望实现院外紧急情况下不可压缩性出血创面的救治。值得一提的是,由于血凝块形成的固有渐进性质,通过机体自身凝血机制难以立即控制出血。此外,快速或加压血流可以冲洗掉形成的血凝块,从而限制凝血依赖性止血材料的实际应用效果;并且,凝血依赖性止血机制对抗凝或凝血病患者效果较差。相比之下,直接对出血点进行黏合密封是一种可靠的止血方案。Wang等<sup>[85]</sup>设计了一种由氨基改性的明胶和琥珀酰亚胺改性的四臂聚乙二醇PEG(Tetra-PEG-SS)组成的生物胶。其中明胶上酰胺化接枝的氨基与Tetra-PEG-SS中的活性酯基团迅速反应,使得形成的水凝胶与各种湿润组织(包括出血器官和平滑血管壁)具有牢固且普适的黏附力,能够用于体内无法控制的大出血。此外,Hong等<sup>[86]</sup>以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的成分为设计灵感,将GelMA和邻硝基苄基修饰的透明质酸(HANB)作为核心,并添加光引发剂,通过紫外光照射触发双重交联反应,即GelMA的光致自由基聚合,形成第一网络;同时,HANB上由光生成的醛基与组织表面和GelMA高分子骨架上的氨基形成席夫碱键,构建第二网络(图9c),实现了水凝胶的快速凝胶化(1.38 s内)、强湿组织黏附性

和高机械强度(爆破压力达38.7 kPa),成功在猪模型中实现了颈动脉(4~5 mm切口)和心脏(6 mm穿刺孔)的高压出血止血。

## 2.2 组织工程

组织工程是一门结合了工程学、材料科学、细胞生物学和医学原理的交叉学科,旨在开发具有生物活性的替代物,以修复、维持、替代或增强人体受损组织和器官的功能。传统意义上,组织工程通过在体外人工构建活体组织,再将其植入体内来引导组织再生,实现功能整合与恢复。近年来,能够实现组织原位修复的生物材料受到广泛关注。这类材料能够在缺损部位直接实现形态和功能的修复与替代,成为再生医学研究的热点领域。其中,明胶凭借其优异的生物相容性、细胞黏附性和可降解性,成为再生医学领域的重要材料之一,被广泛应用于软、硬组织的修复与再生。

### 2.2.1 皮肤的修复与再生

通常,机体组织缺损在有限范围内具备自愈能力,但在特定条件下,这种愈合过程会受到限制,导致愈合迟缓或效果不佳,最终引发组织功能障碍。以皮肤创面为例,小型切口通常可快速自发愈合;当缺损面积过大或深度过深(如大面积深度烧伤造成的真皮及皮下组织广泛坏死),或受疾病、感染、环境因素影响形成慢性创面(如糖尿病足、压疮等),机体却难以实现自发有效愈合。此时则需借助生物材料进行干预。这类材料常与细胞、活性因子和药物等联合应用,通过改善创面微环境,促进组织再生并恢复其功能的完整性。Chen等<sup>[87]</sup>开发了一种仿生皮肤,其中包括利用近场直写技术制备的聚己内酯(polycaprolactone, PCL)膜片,由GelMA和HAMA组成的复合凝胶和负载富血小板血浆的HAMA凝胶。通过结构仿生和生理仿生策略,利用时空调控促进了大面积皮肤创面的早期愈合。尽管上述仿生皮肤在大鼠皮肤缺损伤口模型中取得了较好治疗效果,但对于形状及深度不规则的创面来说,该仿生皮肤难以有效匹配实际应用场景的需求。针对这一问题,原位成型的凝胶材料能够更好地适配创面形状,促进后续的修复过程。例如,Yang等<sup>[88]</sup>研发了一种具有可快速自动分层、分级愈合,实现创面无疤痕愈合的喷雾式仿生双层敷料(图10a)。通过自发的水/油分离,两相迅速自动分层。光交联后,该敷料的底层是亲水的掺有钙离子的GelMA

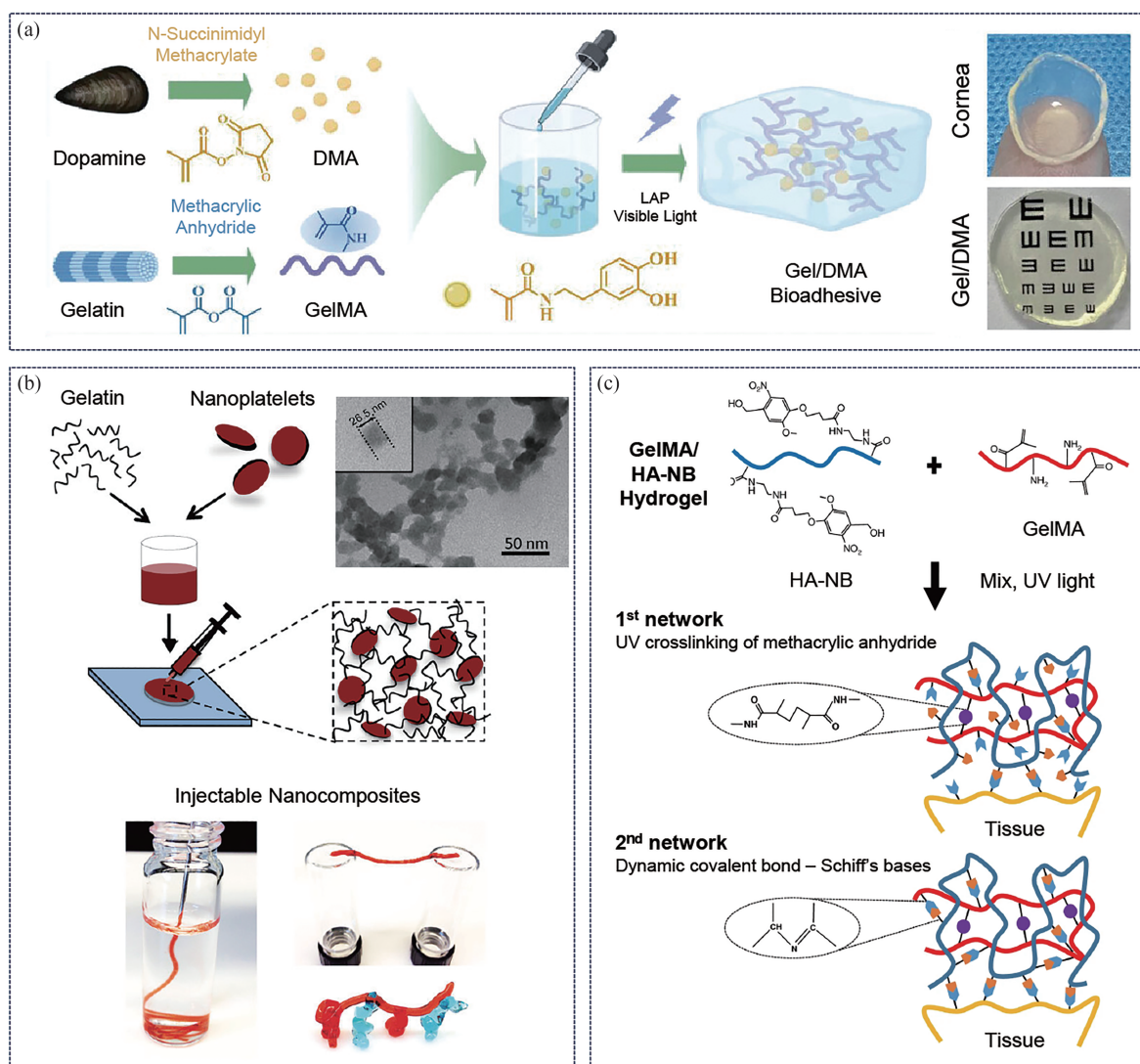


图9 明胶基水凝胶在组织黏合剂与止血剂中的应用:(a)明胶/DMA(Gel/DMA)生物黏合水凝胶形成的化学反应示意图,以及GelMA与DMA预聚体溶液的光交联示意图;左侧图为高透明Gel/DMA生物黏合水凝胶与天然角膜的外观图<sup>[83]</sup>(2023 John Wiley and Sons 版权许可);(b)纳米复合水凝胶制备过程的示意图;透射电子显微镜(TEM)图像显示硅酸盐纳米颗粒的尺寸;纳米复合水凝胶通过手术针头(22号)注射后恢复形成自支撑结构的实物图<sup>[84]</sup>(2014 American Chemical Society 版权许可);(c)光触发亚胺交联基质水凝胶的各组分化学结构及形成过程示意图<sup>[86]</sup>(2019 Springer Nature 版权许可)

**Figure 9** Applications of gelatin-based hydrogels in tissue adhesives and hemostats: (a) Schematic of the chemical reaction for Gel/DMA bioadhesive hydrogel formation and photocrosslinking of GelMA and DMA prepolymer solution. Left panel is the visual observation of highly transparent Gel/DMA bioadhesive hydrogel and natural cornea (Reprinted with permission from Ref. [83]; Copyright (2023) John Wiley and Sons); (b) Schematic showing the preparation of the nanocomposite gels; The TEM image shows the size of the silicate nanoparticle; Images showing injection of nanocomposite hydrogel through a surgical needle (22 gauge) and recovery to form freestanding structures (Reprinted with permission from Ref. [84]; Copyright (2014) American Chemical Society); (c) Constituent chemical structures and a schematic diagram illustrating the formation of the photo-triggered imine-crosslinked matrix hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [86]; Copyright (2019) Springer Nature)

水凝胶,能够实现止血和组织黏附,顶层是疏水的聚丙烯酸酯(丙交酯-丙二醇共丙醇-共丙交酯)二甲基丙烯酸酯,能够保持创面湿润、透气和无菌的环境。这双层结构的设计可协同抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )介导的炎症通路,进而促进M2

型巨噬细胞极化。共同激活和协调cGMP/PKG-Wnt/Ca<sup>2+</sup>信号通路,以增强血管重建并促进无疤痕伤口愈合。

对于糖尿病足这类慢性愈合的创面来说,过量或失衡的创面渗液既是慢性创面形成的诱因,

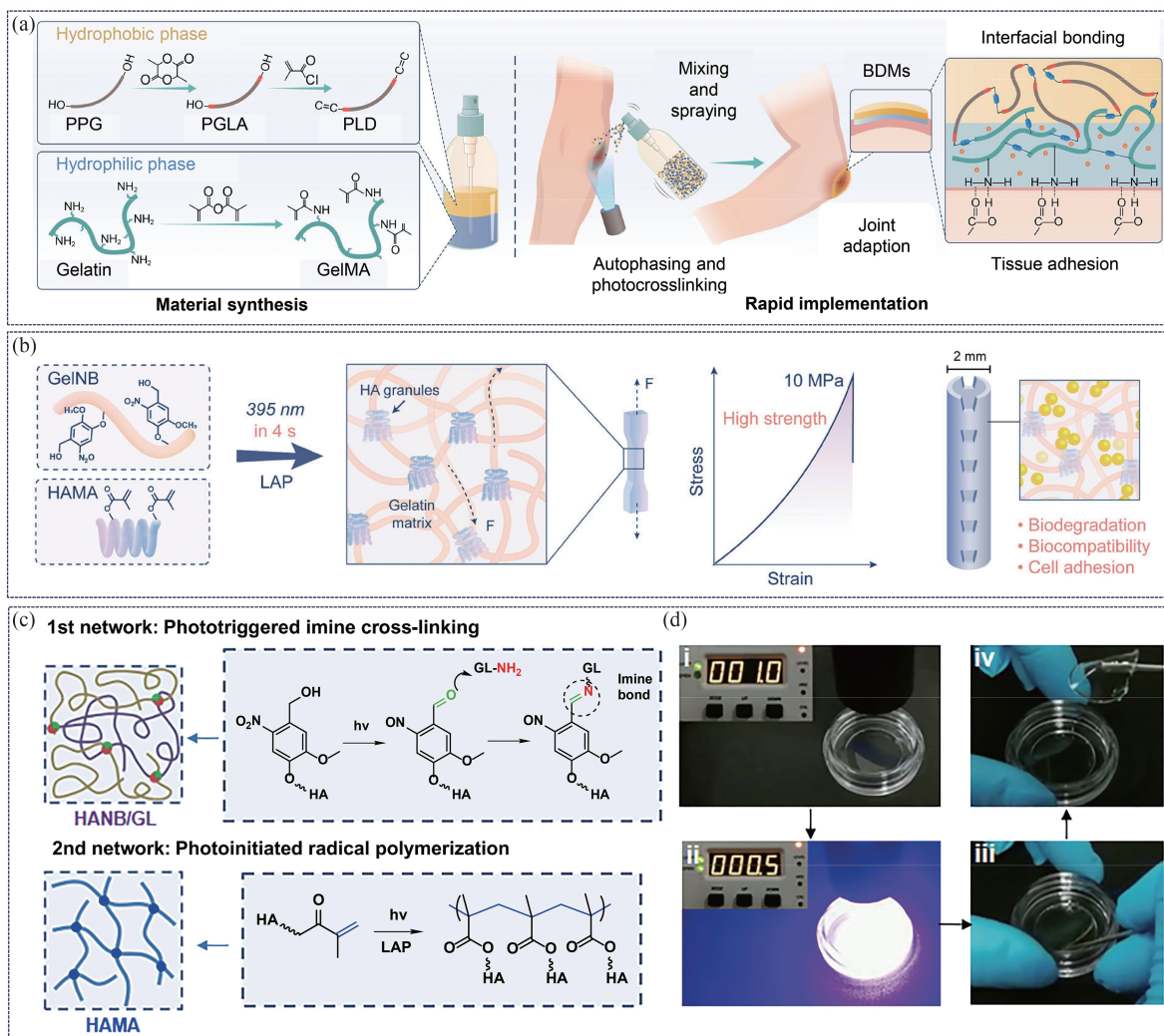


图 10 明胶基水凝胶在组织工程中的应用: (a)疏水性PLD与亲水性GelMA混合喷涂后迅速自动分相形成双层结构,经光交联后得到生物双层膜(BDMs);该生物双层膜具有强界面结合力、优异的组织黏附性及良好的关节活动适应性<sup>[88]</sup>(2024 American Association for the Advancement of Science 版权许可);(b)用于3D打印制备载药支架的高强度明胶水凝胶<sup>[78]</sup>(2025 John Wiley and Sons 版权许可);(c) HPC水凝胶构建机制的示意图<sup>[100]</sup>;(d) HPC水凝胶光照交联展示图<sup>[100]</sup>(2021 American Association for the Advancement of Science 版权许可)

Figure 10 Applications of gelatin-based hydrogels in tissue engineering: (a) The hydrophobic PLD and hydrophilic GelMA quickly autophase into bilayered structure after mixing and spraying, forming the BDMs after photocrosslinking with strong interfacial bonding, robust tissue adhesion, and excellent adaptation to joint movement (Reprinted with permission from Ref. [88]; Copyright (2024) American Association for the Advancement of Science); (b) A high-strength gelatin hydrogel designed for 3D printing to fabricate drug-loaded scaffolds (Reprinted with permission from Ref. [78]; Copyright (2025) John Wiley and Sons); (c) Schematic illustration of mechanisms for HPC hydrogel construction<sup>[100]</sup>; (d) Photographs showing rapid gelation of the HPC hydrogel within 1 s (Reprinted with permission from Ref. [100]; Copyright (2021) Association for the Advancement of Science)

也是阻碍其愈合的障碍。因此,开发能够管理创面渗液的水凝胶材料有望打破慢性愈合创面的恶性循环,逆转创面的炎症微环境,促进创面愈合。针对此, Li等<sup>[89]</sup>设计开发了一种由明胶、细菌纤维素和多巴胺为原料,在高碘酸钠氧化条件下制备的多功能冷冻凝胶。该凝胶具有互通的多孔结构,表现出优异的透气性和渗液管理能力;由高碘

酸钠原位形成的碘单质和碘化钠还赋予了该冷冻凝胶一定的抗菌性能。在体外及在体研究结果表明,该冷冻凝胶调节了糖尿病创面的免疫微环境,有效促进了胶原蛋白的沉积和新生血管的形成,加速了感染性糖尿病创面的愈合。此外, GelMA微球具有强大的吸液特性,能够有效吸收含有大量中性粒细胞细胞外陷阱(neutrophil extracellular

trap, NET)的伤口渗出液。由此, Xiao等<sup>[90]</sup>将GelMA微球与阳离子聚乙烯亚胺和功能化的介孔聚多巴胺结合,制备了一种名为mPDA-PEI@GelMA的水凝胶微球。mPDA-PEI@GelMA水凝胶微球能够快速将NET与伤口渗液一起引入“微笼”,紧接着,阳离子mPDA-PEI通过与游离DNA网络结构的强亲和力将其固定在“微笼”内。研究表明, mPDA-PEI@GelMA可通过清除体内和体外的NET来有效减轻与糖尿病伤口相关的炎症反应,进而促进创面愈合。

### 2.2.2 骨的修复与再生

骨骼是人体重要的组成部分,承载了保护、运动、代谢等重要生理功能。外伤或某些疾病可能会造成骨缺损,影响骨的正常生理功能。对于较小的骨缺损,机体可以通过骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)分化、成骨细胞活性增加等方式进行膜内成骨及软骨骨化,从而完成骨修复。但如果骨缺损较大,并达到了骨修复的临界大小,仅依靠机体自身的骨再生能力很难达到预期效果,需依赖组织工程策略进行修复。与常见的金属、陶瓷骨组织工程支架相比,明胶水凝胶具有理想的骨再生支架的特征:水凝胶作为三维支架材料,因生物相容性高、含水量丰富、仿生ECM结构,可为细胞黏附和增殖提供锚定位点;另一方面,水凝胶还可以负载细胞、生长因子及药物,成为骨再生支架的理想材料;此外,水凝胶可通过注射原位成型或3D打印等方式适配不规则缺损部位的形状。

对于骨再生来说,具有大孔隙率的骨再生支架能够加速新生基质的沉积,并促进新生骨的机械性能快速提升。尽管水凝胶是一种具有良好生物相容性的骨组织工程支架材料,但其孔隙率通常比细胞小几个数量级,导致传质受限和组织新生缓慢<sup>[91]</sup>。针对这一不足,可使用致孔剂在水凝胶中引入孔隙,但这会进一步降低水凝胶本就较弱的机械性能<sup>[92]</sup>。Huang等<sup>[78]</sup>基于新型的PTPC策略,将由HAMA自发聚合形成的分散相掺入并结合到明胶网络中,成功开发了一种高强度明胶水凝胶(图10b)。这种秒级固化的高强度水凝胶能够匹配数字光处理(digital light processing, DLP)3D打印技术,成功制备一种空心管状支架。该支架在具备高机械性能的同时,兼具卓越的组织顺应性和生物相容性。

纯明胶水凝胶的成骨能力通常较为有限,针对这一点,通常需要将明胶材料与具有成骨活性的材料结合使用。Li等<sup>[93]</sup>开发了一种可注射的骨再生水凝胶材料。通过将Laponite纳米粘土和磷酸钙骨水泥掺入明胶水凝胶中合成杂化水凝胶,并通过调整纳米黏土和骨水泥的比率以匹配骨再生率来控制该杂化水凝胶的降解速率。这种杂化水凝胶表现出良好的骨诱导、骨传导和血管生成作用,可以通过诱导功能性骨再生在体内诱导异位骨再生并促进韧带移植物骨整合。值得注意的是,血管化不足、治疗药物保留不良以及缺乏有效的机械刺激等因素进一步阻碍了骨损伤的微创治疗,因为这些治疗通常依赖于药物或干细胞的递送。由此,Shen等<sup>[94]</sup>开发了一种由明胶和透明质酸构成的生物相容性水凝胶,其包裹了磁性的羧基铁颗粒,可通过微流控技术制备成均匀的微球,即“微马达”。通过微创手段将微马达注射至骨缺损区域,经过体外施加低频振荡磁场,驱动微马达原位实现高频可控的微幅振动或旋转。这种持续的微观机械刺激,能够直接作用于损伤部位周围的骨祖细胞,激活其增殖和分化,从而促进新骨形成。

明胶水凝胶还可作为干细胞的载体而具备成骨分化能力,然而GelMA水凝胶在交联反应过程中产生的ROS会降低细胞活力及成骨诱导能力<sup>[95]</sup>。鉴于此, Kim等<sup>[96]</sup>将单宁酸和模拟体液中的衍生矿物质作为原料通过自组装制备生物仿生纳米颗粒,将其掺入GelMA水凝胶中,实现了对光交联过程中产生的ROS的有效清除,显著提升了包封的人脂肪间充质干细胞的存活率和成骨分化能力,并在小鼠皮下移植模型中展现出快速降解特性与持续的成骨诱导效果。除了上述挑战,传统生物材料还面临着无法动态响应骨损伤修复微环境变化的难题。针对此, Fang等<sup>[97]</sup>利用内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)在骨折后会显著升高这一信号,将经基因改造可感知NO信号的大肠杆菌封装在GelMA水凝胶微球中,然后将GelMA水凝胶微球包封在HAMA水凝胶中。GelMA水凝胶微球确保了细菌的长时间存活,分层水凝胶封装的策略则避免了免疫攻击和细菌泄露,最终使得该水凝胶能够根据NO信号产生并分泌骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)。

### 2.2.3 软骨的修复与再生

软骨是一种坚固而灵活的结缔组织,能够充当减震器保护机体的关节和骨骼。具体地,它能够在机体运动时减少撞击对骨骼造成的压力;润滑关节,减少磨损;有助于关节在运动时维持形状,并将其他组织与骨骼相连。与骨组织不同,软骨是没有血管、淋巴和神经分布的代谢惰性组织,并且软骨细胞的增殖能力较弱,一旦因为外伤受损或炎症退化,就很难修复,无法完全再生。

软骨的生化组成成分主要包括水、胶原蛋白和蛋白聚糖。由三维亲水聚合物网络组成的水凝胶可以模仿软骨的组成,并原位拟合不规则形状的缺陷,成为软骨修复的理想材料。然而,与柔软的水凝胶材料相比,软骨的压缩模量较高(0.24~0.85 MPa<sup>[98]</sup>),能够在提供支撑性的同时耗散能量、抵抗撞击,传统的水凝胶则普遍柔弱易碎,二者模量的不匹配使水凝胶在软骨修复再生的实际应用中受到了限制。Zhu等<sup>[99]</sup>受椎间盘承重缓冲特性启发,以基于多肽的刚性纳米棒作为骨架支撑,通过硫醇-迈克尔加成反应构建了纳米棒支撑的明胶水凝胶,在有效提升水凝胶压缩强度和韧性的同时,保留了明胶水凝胶良好的生物相容性和光固化特性,并将该水凝胶成功应用于兔膝软骨缺损的原位修复。

除了具备优异细胞黏附特性的明胶,透明质酸是一种广泛存在于软骨中的糖胺聚糖。因此,在构建用于关节软骨修复的水凝胶时,引入透明质酸可以模拟软骨的细胞外基质成分,为细胞提供更接近天然环境的微环境,从而促进软骨组织的修复和再生。Hua等<sup>[100]</sup>结合光引发自由基聚合与光活化席夫碱交联这2种交联机制,以HAMA、HANB和明胶为原料,构建了杂化光交联双网络水凝胶(图10c)。值得注意的是,该杂化光交联双网络水凝胶能够在水中实现秒级凝胶化,能够有效适配持续液压灌注的微创手术场景,并成功地实现了猪负重区关节软骨缺损的长期再生与功能重建,为软骨修复提供了一种新型的临床策略。

### 2.2.4 神经的修复与再生

神经系统主要负责维持机体内部环境的稳态,保持机体的完整性和一致性,并确保与外环境的协调平衡。神经损伤会导致衰弱性疾病,如瘫痪、感觉丧失、认知障碍等<sup>[101]</sup>。周围神经系统

通常具有强大的再生能力,但在大面积损伤下也会造成再生过程缓慢且不完整;中枢神经系统的再生能力有限,且可用的治疗方案通常伴随着巨大的风险<sup>[102]</sup>。与传统的神经再生手术相比,水凝胶可作为促进神经细胞生长和迁移的理想三维支架,为神经损伤的临床治疗提供新策略。

神经引导导管是一种用于辅助周围神经损伤后再生与修复的生物医学材料或装置。它需要维持结构形态为其中生长的神经组织提供稳定的机械支撑,因此需要柔韧性和抗扭结性<sup>[103]</sup>。与ECM组成高度类似的明胶水凝胶可以通过机械性能的调控,为神经细胞生长和迁移提供三维支架。与此同时,现有研究也表明导电材料和相应的电刺激能够进一步促进神经突和轴突的生长<sup>[104]</sup>。Park等<sup>[105]</sup>通过将氧化石墨烯(graphene oxide, GO)和GelMA聚合并化学还原形成还原GO/GelMA,该材料具有良好的导电性、柔韧性、机械稳定性和磁导率,适合用作神经引导导管。在大鼠坐骨神经损伤模型中也证实了还原GO/GelMA制备的神经引导导管显著增强了周围神经再生,具体表现为促进了肌肉重量增加,提高了神经电传导速度,并改善了坐骨神经功能指数。

除了增强导电性,结合3D打印、负载生长因子和干细胞封装等手段,还可以促进多功能神经引导导管的生成,有助于轴突伸长、雪旺细胞迁移、血管生成和神经功能恢复。Rodriguez-Sanchez等<sup>[106]</sup>将PCL、GelMA与耐热成纤维细胞生长因子2结合,通过3D打印技术构建一种PCL外壁和明胶内壁的神经引导导管。该导管能够实现生长因子的长效控释(>30天),可显著提升坐骨神经残端间隙较大大鼠的神经再生效率,并改善其运动功能恢复效果。Gao等<sup>[107]</sup>采用3D打印技术制备了一种负载雪旺细胞样细胞的GelMA神经引导导管。GelMA水凝胶能够通过激活PIEZO1和YAP/TAZ通路,促进间充质干细胞反分化为雪旺细胞样细胞,显著提升Sprague-Dawley (SD)大鼠坐骨神经缺损后的感觉及运动功能恢复。

然而,值得注意的是,神经再生是一个长期过程:一方面,神经引导导管在体内的长期植入可能引发异物反应或生物膜形成,最终导致导管功能失效;另一方面,明胶基神经引导导管不可避免会经历生物降解与宿主组织长期植入过程。因此,如何在神经实现完全再生前维持导管的结

构完整性与功能稳定性，仍是未来神经引导导管发展中亟待解决的关键问题。

### 2.3 药物载体

常规给药通常需要高剂量或重复给药才能达到预期的治疗效果，但这会降低整体疗效和患者依从性，并且全身性的药物暴露会导致严重的副作用甚至毒性<sup>[108]</sup>。此外，对于活性药物，如肽和蛋白质药物来说，其半衰期较短，因此，常规的给药方式也会导致药物失效<sup>[109]</sup>。水凝胶作为近年来一种新兴的药物载体，能够在时间和空间精度上控释药物，提高疗效，同时降低毒性和药物剂量<sup>[110]</sup>。明胶具备天然的生物可降解性，能够通过水凝胶骨架的降解实现药物的释放并且避免载体材料的二次去除；明胶上的可修饰位点较多，允许与交联剂或靶向配体进行多次偶联修饰，这在开发靶向药物递送领域具有重要的意义；与此同时，新型的递送形态和智能释药系统的引入，也为明胶水凝胶药物递送系统提供了更为广阔的发展前景。

Serafim等<sup>[111]</sup>以GelMA-聚丙烯酰胺(polyacrylamide, PAA)杂化水凝胶为研究对象，探究了模型药物萘夫西林(一种经常用于治疗葡萄球菌的 $\beta$ -内酰胺类抗生素)的受控释放特性。作者证明了通过改变杂化水凝胶的组成(即PAA比例)来调整抗生素释放的可能性。原始的GelMA水凝胶在10 h内仅能释放50%的抗生素，而PAA-GelMA杂化水凝胶(1.6:1)在相同时间内能够释放95%的抗生素。可见，PAA的引入调节了明胶水凝胶的交联网络密度和水亲和力，调控了药物释放速率。值得注意的是，在更多的应用场景中需要在局部持续递送药物以达到降低给药频率的目的。针对这一问题，Li等<sup>[112]</sup>将易扩散的水溶性药物封装在脂质体中，将其与没食子酸接枝的明胶溶液混合，该水凝胶前体能够轻松通过微创注射填充至骨关节炎位置，进而通过转谷氨酰胺酶原位形成交联水凝胶，成功实现了药物的可控、持续释放(图11a)。

微针贴片是一种新型的药物递送手段，由长度为数十至数千微米的针头阵列组成，可以机械地破坏皮肤表层(角质层)以改善药物渗透，尤其适合慢性病治疗和儿科使用，在治疗各种皮肤病(如痤疮、特应性皮炎、牛皮癣和皮肤癌)<sup>[113,114]</sup>和局部疾病(如肥胖)<sup>[115]</sup>方面显示出巨大的前景。从实际应用角度，制备微针的材料需要具备足够的硬度才能产生足够的压力来刺穿皮肤，并避免

在穿刺过程中的弯曲或断裂<sup>[116]</sup>；同时也应当具备良好的生物相容性，避免刺激或免疫反应<sup>[117]</sup>；必要的时候也应当具备生物降解的特性，以减少二次损伤或异物反应<sup>[118]</sup>。

明胶水凝胶在干燥状态下具有较高的硬度，同时也兼具了良好的生物相容性和生物可降解性，因此是制备载药微针的理想材料。Luo等<sup>[117]</sup>开发了一种以GelMA为主要材料的透皮给药系统(图11b)：利用模具一步成型装载抗癌药物阿霉素(doxorubicin, DOX)，经紫外线照射交联。作者还评估了载有DOX的微针贴片的机械性能和药物释放行为，并以黑色素瘤细胞系A375为模型证明了GelMA微针贴片的抗癌功效。同样地，也可以在微针药物递送体系中引入更为智能的靶向药物释放机制，进一步实现精准的治疗目的。例如，针对胶质母细胞瘤术后残留癌细胞导致复发率高的问题，Zhang等<sup>[119]</sup>首先在GelMA上修饰二硫键以进一步偶联CpG寡脱氧核苷酸制备CpG-GelMA，以借助CpG作为TLR9激动剂的免疫激活功能。同时设计并制备了由细胞穿透肽与靶向抑瘤素M的siRNA自组装形成的纳米颗粒，并在其表面共价固定抗Siglec10抗体，实现对胶质母细胞瘤相关巨噬细胞的靶向调控。该微针采用了可生物降解的明胶水凝胶作为微针基底，通过构建免疫调节微针递送系统，实现了对术后胶质母细胞瘤复发的有效抑制。

### 2.4 医用柔性电子

柔性电子在健康监测、可穿戴设备、软体机器人以及人机交互接口等领域展现出广阔的应用前景。这类材料通常需要兼具高导电性和可拉伸特性，以便与弹性基板集成。与常见的弹性体(例如聚二甲基硅氧烷PDMS)相比，水凝胶以其良好的生物相容性、高含水量和刺激响应特性而受到关注，已被证明是连续、无创监测多种生理参数的理想选择<sup>[120,121]</sup>；同时也是直接接触皮肤应用的理想材料<sup>[122,123]</sup>。近年来，将水凝胶材料集成到可穿戴生物传感器中，显著推动了临床诊断和个人健康监测领域的发展。明胶因其来源广泛、可快速降解且对环境友好，以及良好的成膜性，成为制备水凝胶基可穿戴设备的理想原料。例如，Zhang等<sup>[124]</sup>报道了一种柔性且可生物降解的交流电致发光器件，方法是使用嵌入鱼明胶膜中的银纳米线作为透明电极。所制备的明胶膜可在热

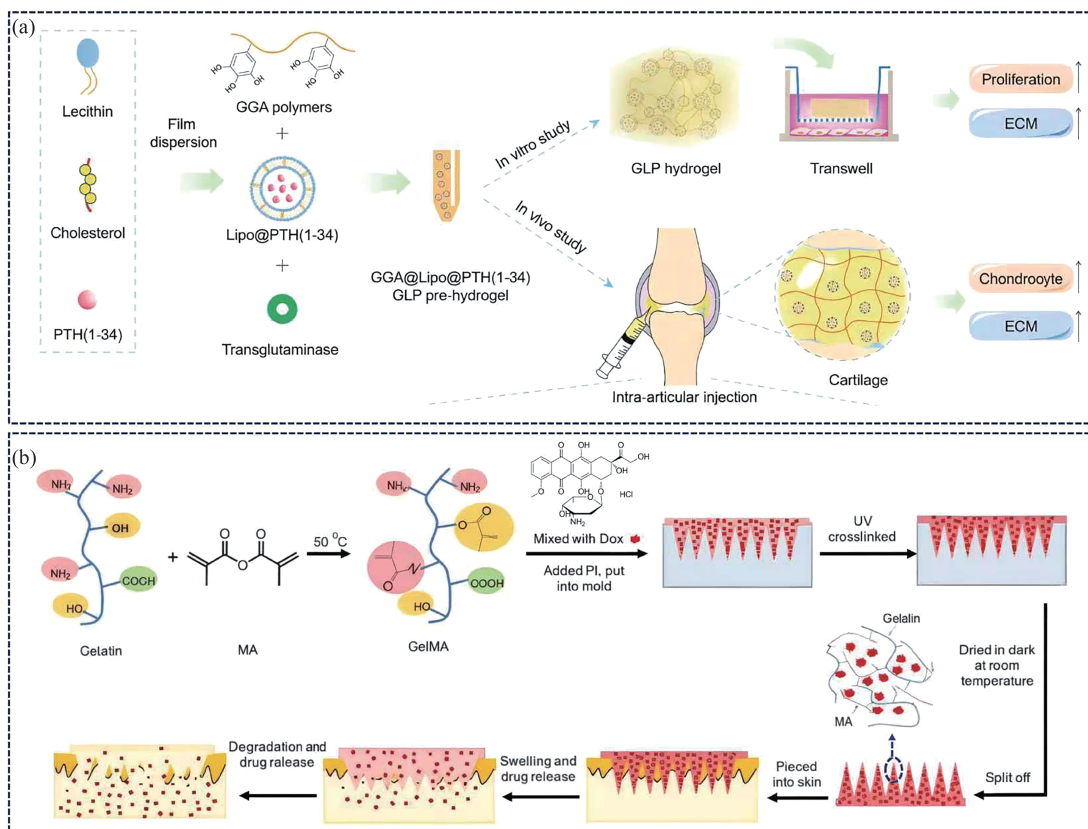


图 11 明胶基水凝胶在药物递送系统中的应用: (a)载有 PTH(1-34)的脂质体(Lipo@PTH(1-34))及 GGA@Lipo@PTH(1-34) (GLP)水凝胶的制备过程<sup>[112]</sup> (2023 Springer Nature 版权许可); (b)用于长效药物递送的 GelMA MNs 示意图<sup>[117]</sup> (2018 John Wiley and Sons 版权许可)

Figure 11 Applications of gelatin-based hydrogels in drug delivery system: (a) The preparation of liposomes loaded with PTH (1-34) (Lipo@PTH (1-34)) and GGA@Lipo@PTH (1-34) (GLP) hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [112]; Copyright (2023) Springer Nature); (b) Schematic of the GelMA MNs for sustained drug delivery (Reprinted with permission from Ref. [117]; Copyright (2018) John Wiley and Sons)

水中迅速溶解, 并通过溶液流延再生成膜。

然而, 明胶水凝胶会在空气中快速干燥而变硬, 限制了可穿戴软设备或软机器人元件的稳定性和耐用性。为了克服明胶水凝胶材料在外界环境条件下使用时的脱水问题, Baumgartner 等<sup>[29]</sup>采用甘油作为柔软剂和保湿剂避免了材料的硬化。该材料在室温空气中储存 392 天后机械性能仍保持稳定, 有望替代医疗保健领域中常用的一次性医疗器械(如心电图电极、内窥镜管等)所使用的硅胶或聚氨酯材料。同样地, Song 等<sup>[125]</sup>也通过甘油或乙二醇部分置换水分子有效地提升了明胶水凝胶的机械性能, 并将明胶水凝胶与液态金属(Galinstan)相结合制成具有稳定机械弹性和耐用性的电子皮肤(图 12a)。该电子皮肤对不规则和可变形的表面表现出良好的顺应性, 并且可以承受约 6 万次应变为 50% 的拉伸循环。

除了优异的机械性能, 明胶水凝胶的导电性也是其作为新型柔性电子材料的前提。目前, 多种导电填料和移动离子等导电组分已被集成到明胶基质中, 以制备坚韧且导电的生物凝胶, 作为活性传感材料。Tordi 等<sup>[126]</sup>通过将金属阳离子交联的海藻酸盐掺入水/甘油二元溶剂中的可拉伸明胶网络, 并进一步研究了各种金属离子的引入对于明胶基有机水凝胶离子电导率和力学性能的影响。最终形成的明胶有机水凝胶表现出高离子电导率和拉伸性, 对温度、可见光、湿度和应变等刺激均表现出敏感性, 能够有效监测环境和生理参数。

尽管离子凝胶具有光学透明和仿生离子传输的特点, 但其较低的电导率往往导致相应的柔性检测设备灵敏度不足。相比之下, 将导电填料掺入明胶水凝胶基质中, 通过电子传输机制实现导电的明

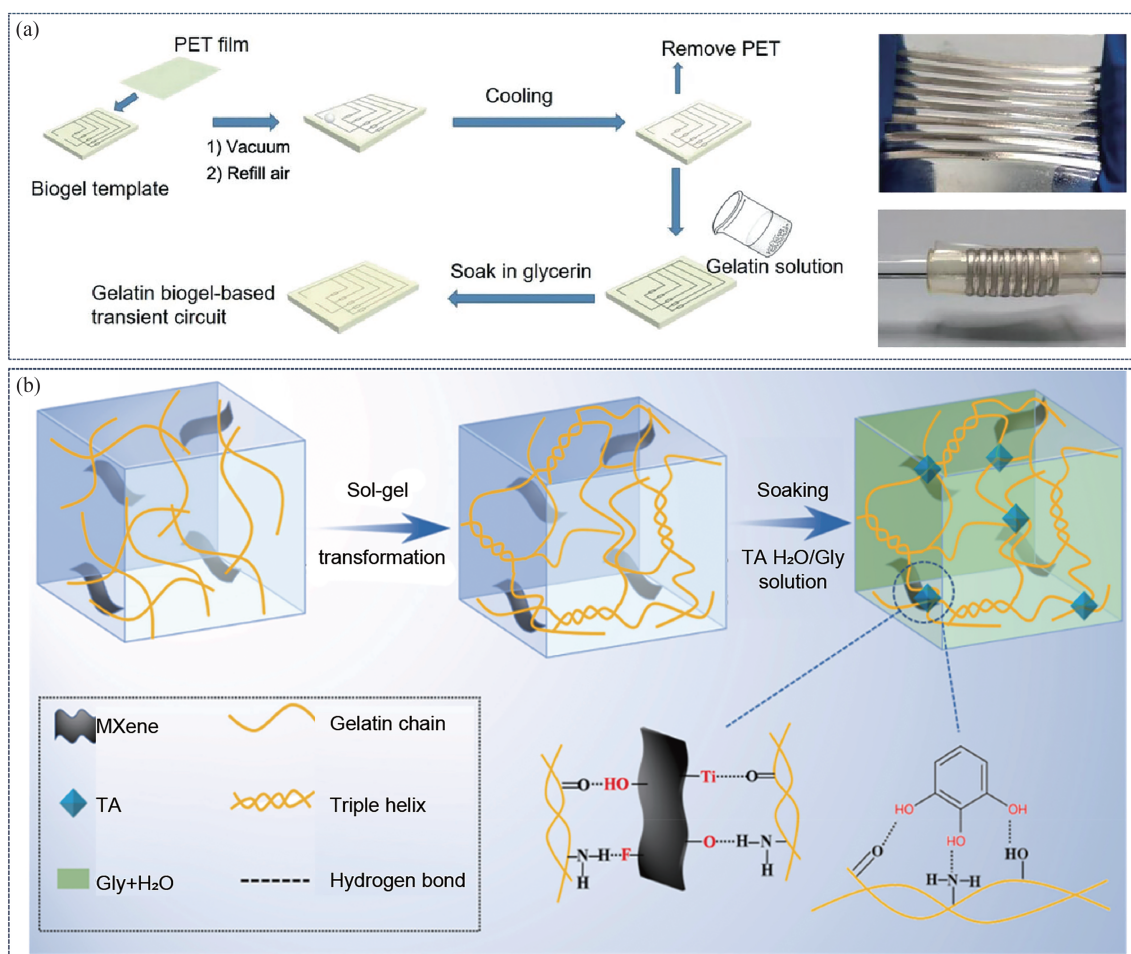


图 12 明胶基水凝胶在医用柔性电子中的应用:(a)明胶生物凝胶-液态金属(GB-LM)复合瞬态电路的制备<sup>[125]</sup> (2023 John Wiley and Sons 版权许可);(b) MXene复合明胶(MCG)有机水凝胶制备过程的示意图<sup>[127]</sup> (2022 Elsevier 版权许可)

**Figure 12** Applications of gelatin-based hydrogels in medical soft electronics: (a) Preparation of GB-LM composite transient circuits (Reprinted with permission from Ref. [125]; Copyright (2023) John Wiley and Sons); (b) Schematic illustration of the preparation of the MCG organohydrogel (Reprinted with permission from Ref. [127]; Copyright (2022) Elsevier)

胶生物凝胶已成为广泛研究的焦点。不同的导电材料,如金属基材料、碳纳米材料和导电聚合物,被用来赋予生物凝胶所需的电导率。Wang等<sup>[127]</sup>利用了明胶在低温下通过氢键缔合形成三螺旋结构的特性,将其作为MXene的稳定分散剂,避免了MXene在水相中的堆叠。同时,明胶分子链上丰富的氨基和羟基,可以与MXene表面或边缘的Ti原子螯合,从而抑制MXene纳米片的氧化(图12b)。随后,将所得的MXene-明胶预水凝胶浸泡在单宁酸水/甘油溶液中,最终制备出了一种具有优异环境稳定性和自黏性的高强度导电MXene复合明胶有机水凝胶,并且表现出高应变灵敏度和热响应能力。与金属或碳基导电填料相比,导电聚合物与明胶高分子链之间具有更好的相容性,有利于形成相互渗透的导电网络。Li等<sup>[128]</sup>设计并制备了一种由

明胶、聚(3,4-乙烯二氧噻吩):聚苯乙烯磺酸盐(poly(3,4-ethylenedioxythiophene):polystyrenesulfonate, PEDOT:PSS)以及深共晶溶剂组成的原位凝胶。该凝胶能够在60℃以上保持液态,在环境温度下3 min内凝固,并对皮肤或电极表现出有效的黏附力。其中,明胶和PEDOT:PSS形成的半互渗网络为凝胶提供了卓越的拉伸强度(约1~3 MPa)以及与皮肤相当的模量(约0.3~1.1 MPa)。此外,该生物凝胶凭借其强大的黏合性能和双重导电机理,在心电图检测及机械应力下的体表运动监测等应用中展现出重要价值,能够实现可靠的高保真信号采集。

### 3 挑战与展望

近年来,明胶基水凝胶在构建高强度网络与拓展生物医学应用方面均取得了显著进展。然而,

要实现从实验室成果到临床转化与产业化应用的跨越,仍需克服若干关键挑战。

一是其力学性能与合成聚合物相比仍存在差距。虽通过交联调控、结构取向等策略可提升明胶基水凝胶的强度,但其拉伸强度与断裂韧性仍远低于聚乳酸、医用聚氨酯等合成聚合物,导致在需承受机械应力的场景(如承重组织修复、可植入器械外壳)中难以稳定发挥作用。为此,构建复合材料是兼顾明胶水凝胶优势与力学性能的有效策略——以合成材料作为结构骨架提供力学支撑,明胶作为软基质填充内部。该策略可在保留明胶生物相容性的同时,显著提升材料的力学稳定性,弥补其在机械应力场景下的功能短板。

二是功能单一性制约了其在复杂病理环境中的适配性。明胶水凝胶虽凭借RGD序列、酶降解位点而具备良好的生物相容性与细胞黏附性,但其单纯的“结构支架”功能难以满足组织工程与再生医学的多元需求。针对慢性创面修复、神经再生等临床场景,需进一步赋予其抗炎、抗菌或刺激响应性等多重功能。通过“功能嫁接”与“负载协同”策略(如接枝抗菌肽、负载生长因子微球)来实现“结构-功能一体化”,是突破此局限、适配复杂病理微环境的核心方向。

三是其固有的温敏性为临床操作带来限制。以临床常用的猪皮明胶为例,其凝胶化温度为28~32 °C,当温度低于27 °C时,明胶分子链会因分子内折叠而形成物理交联凝胶。这一特性严重限制了其在注射型原位填充、术中即时塑形等临床应用场景中的操作灵活性。研究表明,冷水鱼来源的明胶在改善此问题上具有独特优势。由于其脯氨酸羟化程度和平均分子量的不同,致使其相转变温度显著降低(如鲨鱼来源明胶的凝胶化温度仅为4~10 °C),从而能够在室温条件下保持良好的流体特性。同时,该材料也具备优异的生物相容性,为临床原位操作提供了更为理想的解决方案。

总体而言,明胶基水凝胶在高强度构建策略上已取得显著突破,且依托其可调的理化性能,在生物医学领域成功构建起多元应用场景。未来,通过针对力学性能短板、功能单一性局限及温度敏感操作障碍的针对性优化,明胶基水凝胶有望进一步突破现有应用瓶颈,充分释放其临床转化潜力,为生物医学材料的产业化提供更具适配性

的解决方案。

## 参考文献

- 1 Li, C.; Deng, R. H.; Yang, M.; Yuan, F. Z.; Zhang, C.; Yu, J. K. Advanced hydrogel material for meniscus repair. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(16), 2312276.
- 2 Zhao, X. H.; Chen, X. Y.; Yuk, H.; Lin, S. T.; Liu, X. Y.; Parada, G. Soft materials by design: unconventional polymer networks give extreme properties. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(8), 4309–4372.
- 3 Seliktar, D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*, **2012**, 336(6085), 1124–1128.
- 4 Annabi, N.; Tamayol, A.; Uquillas, J. A.; Akbari, M.; Bertassoni, L. E.; Cha, C.; Camci-Unal, G.; Dokmeci, M. R.; Peppas, N. A.; Khademhosseini, A. 25th anniversary article: rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Adv. Mater.*, **2014**, 26(1), 85–124.
- 5 Sun, Y. D.; Cui, J.; Feng, S. W.; Cui, J. J.; Guo, Y. L.; Liang, C.; Gao, W. Z.; Lu, Z.; Liu, F. K.; Zhang, B. Projection stereolithography 3D printing high-conductive hydrogel for flexible passive wireless sensing. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(25), 2400103.
- 6 Kim, M.; Hong, S.; Park, J. J.; Jung, Y.; Choi, S. H.; Cho, C.; Ha, I.; Won, P.; Majidi, C.; Ko, S. H. A gradient stiffness-programmed circuit board by spatially controlled phase-transition of supercooled hydrogel for stretchable electronics integration. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(25), 2313344.
- 7 Spencer, K. C.; Sy, J. C.; Ramadi, K. B.; Graybiel, A. M.; Langer, R.; Cima, M. J. Characterization of mechanically matched hydrogel coatings to improve the biocompatibility of neural implants. *Sci. Rep.*, **2017**, 7, 1952.
- 8 Zhang, Y. S.; Khademhosseini, A. Advances in engineering hydrogels. *Science*, **2017**, 356(6337), eaaf3627.
- 9 van den Bosch, E.; Gielen, C. Gelatin degradation at elevated temperature. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2003**, 32(3-5), 129–138.
- 10 Yung, C. W.; Wu, L. Q.; Tullman, J. A.; Payne, G. F.; Bentley, W. E.; Barbari, T. A. Transglutaminase crosslinked gelatin as a tissue engineering scaffold. *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **2007**, 83A(4), 1039–1046.
- 11 Baydin, T.; Aarstad, O. A.; Dille, M. J.; Hattrem, M. N.; Draget, K. I. Long-term storage stability of type A and type B gelatin gels: the effect of Bloom strength and co-solutes. *Food Hydrocoll.*, **2022**, 127, 107535.

- 12 Lambert, L.; Novakova, M.; Lukac, P.; Cechova, D.; Sukenikova, L.; Hrdy, J.; Mlcek, M.; Chlup, H.; Suchy, T.; Grus, T. Evaluation of the immunogenicity of a vascular graft covered with collagen derived from the European carp (*Cyprinus carpio*) and bovine collagen. *Biomed Res. Int.*, **2019**, 2019, 5301405.
- 13 Li, Y. W.; Chen, J.; Liu, S. B.; Wang, Z. H.; Zhang, S. M.; Mao, C. B.; Wang, J. L. Biodegradable piezoelectric polymer for cartilage remodeling. *Matter*, **2024**, 7(4), 1631–1643.
- 14 van den Bulcke, A. I.; Bogdanov, B.; de Rooze, N.; Schacht, E. H.; Cornelissen, M.; Berghmans, H. Structural and rheological properties of methacrylamide modified gelatin hydrogels. *Biomacromolecules*, **2000**, 1(1), 31–38.
- 15 Rebers, L.; Granse, T.; Tovar, G. E. M.; Southan, A.; Borchers, K. Physical interactions strengthen chemical gelatin methacryloyl gels. *Gels*, **2019**, 5(1), 4.
- 16 Guo, L.; Colby, R. H.; Lusignan, C. P.; Whitesides, T. H. Kinetics of triple helix formation in semidilute gelatin solutions. *Macromolecules*, **2003**, 36(26), 9999–10008.
- 17 Liang, Y. L.; Huang, Z. Z.; Zhang, Y.; Hong, Y.; Mao, Q. J.; Feng, X. Synthesis of strong adhesive hydrogel, gelatin O-nitrosobenzaldehyde. *J. Vis. Exp.*, **2022**(189), e64755.
- 18 Rizwan, M.; Chan, S. W.; Comeau, P. A.; Willett, T. L.; Yim, E. K. F. Effect of sterilization treatment on mechanical properties, biodegradation, bioactivity and printability of GelMA hydrogels. *Biomed. Mater.*, **2020**, 15(6), 065017.
- 19 Lin, X.; Wang, J. L.; Wu, X. Y.; Luo, Y.; Wang, Y. A.; Zhao, Y. J. Marine-derived hydrogels for biomedical applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(6), 2211323.
- 20 Pierce, B. F.; Pittermann, E.; Ma, N.; Gebauer, T.; Neffe, A. T.; Hölscher, M.; Jung, F.; Lendlein, A. Viability of human mesenchymal stem cells seeded on crosslinked entropy-elastic gelatin-based hydrogels. *Macromol. Biosci.*, **2012**, 12(3), 312–321.
- 21 Nichol, J. W.; Koshy, S. T.; Bae, H.; Hwang, C. M.; Yamanlar, S.; Khademhosseini, A. Cell-laden microengineered gelatin methacrylate hydrogels. *Biomaterials*, **2010**, 31(21), 5536–5544.
- 22 McCain, M. L.; Agarwal, A.; Nesmith, H. W.; Nesmith, A. P.; Parker, K. K. Micromolded gelatin hydrogels for extended culture of engineered cardiac tissues. *Biomaterials*, **2014**, 35(21), 5462–5471.
- 23 Chen, Y. W.; Zhou, Y. Y.; Hu, Z. H.; Lu, W. Y.; Li, Z.; Gao, N.; Liu, N.; Li, Y. R.; He, J.; Gao, Q.; Xie, Z. J.; Li, J. C.; He, Y. Gelatin-based metamaterial hydrogel films with high conformality for ultra-soft tissue monitoring. *Nanomicro Lett.*, **2023**, 16(1), 34.
- 24 He, J.; Sun, Y.; Gao, Q.; He, C. F.; Yao, K.; Wang, T. Y.; Xie, M. J.; Yu, K.; Nie, J.; Chen, Y. W.; He, Y. Gelatin methacryloyl hydrogel, from standardization, performance, to biomedical application. *Adv. Healthc. Mater.*, **2023**, 12(23), 2300395.
- 25 Freedman, B. R.; Uzun, O.; Luna, N. M. M.; Rock, A.; Clifford, C.; Stoler, E.; Östlund-Sholars, G.; Johnson, C.; Mooney, D. J. Degradable and removable tough adhesive hydrogels. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(17), e2008553.
- 26 Kurian, A. G.; Singh, R. K.; Patel, K. D.; Lee, J. H.; Kim, H. W. Multifunctional GelMA platforms with nanomaterials for advanced tissue therapeutics. *Bioact. Mater.*, **2022**, 8, 267–295.
- 27 Zhao, Y.; Song, S. L.; Ren, X. Z.; Zhang, J. M.; Lin, Q.; Zhao, Y. L. Supramolecular adhesive hydrogels for tissue engineering applications. *Chem. Rev.*, **2022**, 122(6), 5604–5640.
- 28 Yang, C. H.; Yin, T. H.; Suo, Z. G. Polyacrylamide hydrogels. I. Network imperfection. *J. Mech. Phys. Solids*, **2019**, 131, 43–55.
- 29 Baumgartner, M.; Hartmann, F.; Drack, M.; Preninger, D.; Wirthl, D.; Gerstmayr, R.; Lehner, L.; Mao, G. Y.; Pruckner, R.; Demchyshyn, S.; Reiter, L.; Strobel, M.; Stockinger, T.; Schiller, D.; Kimeswenger, S.; Greibich, F.; Buchberger, G.; Bradt, E.; Hild, S.; Bauer, S.; Kaltenbrunner, M. Resilient yet entirely degradable gelatin-based biogels for soft robots and electronics. *Nat. Mater.*, **2020**, 19(10), 1102–1109.
- 30 He, Q. Y.; Huang, Y.; Wang, S. Y. Hofmeister effect-assisted one step fabrication of ductile and strong gelatin hydrogels. *Adv. Funct. Mater.*, **2018**, 28(5), 1705069.
- 31 Nakayama, A.; Kakugo, A.; Gong, J. P.; Osada, Y.; Takai, M.; Erata, T.; Kawano, S. High mechanical strength double-network hydrogel with bacterial cellulose. *Adv. Funct. Mater.*, **2004**, 14(11), 1124–1128.
- 32 Yang, J. S.; Feng, Y. W.; Wang, B. Z.; Miao, J. S.; Wei, S. H.; Li, H.; Mo, L. T.; Qin, Z. Y. Tough, multifunctional, and green double-network binary solvent eutectogel with *in situ* generation of lignin nanoparticles based on one-step dual phase separations for wearable flexible strain sensors. *Chem. Eng. J.*, **2023**, 474, 145544.
- 33 Wang, D.; Maharjan, S.; Kuang, X.; Wang, Z. X.; Mille, L. S.; Tao, M.; Yu, P.; Cao, X.; Lian, L. M.; Lv, L.; He, J. J.; Tang, G. S.; Yuk, H.; Ozaki, C. K.; Zhao, X. H.; Zhang, Y. S. Microfluidic bioprinting of tough hydrogel-based vascular conduits for functional blood vessels. *Sci. Adv.*, **2022**, 8(43), eabq6900.
- 34 Chen, Z. K.; Ezzo, M.; Zondag, B.; Rakhshani, F.; Ma, Y. S.; Hinz, B.; Kumacheva, E. Intrafibrillar crosslinking

- enables decoupling of mechanical properties and structure of a composite fibrous hydrogel. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(2), 2305964.
- 35 Liu, X.; Wang, X. H.; Zhang, L. M.; Sun, L. L.; Wang, H. R.; Zhao, H.; Zhang, Z. T.; Liu, W. L.; Huang, Y. M.; Ji, S.; Zhang, J.; Li, K.; Song, B. B.; Li, C.; Zhang, H.; Li, S.; Wang, S.; Zheng, X. F.; Gu, Q. 3D liver tissue model with branched vascular networks by multimaterial bioprinting. *Adv. Healthc. Mater.*, **2021**, 10(23), 2101405.
- 36 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.
- 37 Ahmad Hariza, A. M.; Mohd Yunus, M. H.; Fauzi, M. B.; Murthy, J. K.; Tabata, Y.; Hiraoka, Y. The fabrication of gelatin-elastin-nanocellulose composite bioscaffold as a potential acellular skin substitute. *Polymers*, **2023**, 15(3), 779.
- 38 Yue, K.; Trujillo-de Santiago, G.; Alvarez, M. M.; Tamayol, A.; Annabi, N.; Khademhosseini, A. Synthesis, properties, and biomedical applications of gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials*, **2015**, 73, 254–271.
- 39 Yu, K.; Zhang, X. J.; Sun, Y.; Gao, Q.; Fu, J. Z.; Cai, X. J.; He, Y. Printability during projection-based 3D bioprinting. *Bioact. Mater.*, **2022**, 11, 254–267.
- 40 Zhang, Q.; Xu, Z. Y.; Zhang, X. P.; Liu, C. J.; Yang, R.; Sun, Y. G.; Zhang, Y. H.; Liu, W. G. 3D printed high-strength supramolecular polymer hydrogel-cushioned radially and circumferentially oriented meniscus substitute. *Adv. Funct. Mater.*, **2022**, 32(23), 2200360.
- 41 Xiao, S. N.; Zhao, T. F.; Wang, J. K.; Wang, C. G.; Du, J. N.; Ying, L. W.; Lin, J. T.; Zhang, C. H.; Hu, W. L.; Wang, L. L.; Xu, K. Gelatin methacrylate (GelMA)-based hydrogels for cell transplantation: an effective strategy for tissue engineering. *Stem Cell Rev. Rep.*, **2019**, 15(5), 664–679.
- 42 da Silva, M. A.; Kang, J.; Bui, T. T. T.; da Silva, L. M. B.; Burn, J.; Keddie, J. L.; Dreiss, C. A. Tightening of gelatin chemically crosslinked networks assisted by physical gelation. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, **2017**, 55(24), 1850–1858.
- 43 Park, S.; Edwards, S.; Hou, S. J.; Boudreau, R.; Yee, R.; Jeong, K. J. A multi-interpenetrating network (IPN) hydrogel with gelatin and silk fibroin. *Biomater. Sci.*, **2019**, 7(4), 1276–1280.
- 44 Gong, J. P.; Katsuyama, Y.; Kurokawa, T.; Osada, Y. Double-network hydrogels with extremely high mechanical strength. *Adv. Mater.*, **2003**, 15(14), 1155–1158.
- 45 Ambrosio, L.; De Santis, R.; Nicolais, L. Composite hydrogels for implants. *Proc. Inst. Mech. Eng. H*, **1998**, 212(2), 93–99.
- 46 Fang, Y. H.; Liang, C.; Liljeström, V.; Lv, Z. P.; Ikkala, O.; Zhang, H. Toughening hydrogels with fibrillar connected double networks. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(27), 2402282.
- 47 Liu, X. Z.; Qiu, X. G.; Nie, L. X.; Zhou, B. K.; Bu, P. Z.; Li, Y.; Xue, X. W.; Tang, B.; Feng, Q.; Cai, K. Y. Nonswellable hydrogel patch with tissue-mimetic mechanical characteristics remodeling *in vivo* microenvironment for effective adhesion prevention. *ACS Nano*, **2024**, 18(27), 17651–17671.
- 48 Antunes, J.; Gaspar, V. M.; Ferreira, L.; Monteiro, M.; Henrique, R.; Jerónimo, C.; Mano, J. F. In-air production of 3D co-culture tumor spheroid hydrogels for expedited drug screening. *Acta Biomater.*, **2019**, 94, 392–409.
- 49 Hou, J. L.; Ren, X. Y.; Guan, S.; Duan, L. J.; Gao, G. H.; Kuai, Y.; Zhang, H. X. Rapidly recoverable, anti-fatigue, super-tough double-network hydrogels reinforced by macromolecular microspheres. *Soft Matter*, **2017**, 13(7), 1357–1363.
- 50 Gao, F.; Jiang, H. Y.; Wang, D. Y.; Wang, S. T.; Song, W. L. Bio-inspired magnetic-responsive supramolecular-covalent semi-convertible hydrogel. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(29), 2401645.
- 51 Lisboa, E. S.; Serafim, C.; Santana, W.; dos Santos, V. L. S.; de Albuquerque-Junior, R. L. C.; Chaud, M. V.; Cardoso, J. C.; Jain, S.; Severino, P.; Souto, E. B. Nanomaterials-combined methacrylated gelatin hydrogels (GelMA) for cardiac tissue constructs. *J. Control. Release*, **2024**, 365, 617–639.
- 52 Li, Q. C.; Barrett, D. G.; Messersmith, P. B.; Holtzen-Andersen, N. Controlling hydrogel mechanics *via* bio-inspired polymer–nanoparticle bond dynamics. *ACS Nano*, **2016**, 10(1), 1317–1324.
- 53 Utech, S.; Boccaccini, A. R. A review of hydrogel-based composites for biomedical applications: enhancement of hydrogel properties by addition of rigid inorganic fillers. *J. Mater. Sci.*, **2016**, 51(1), 271–310.
- 54 Cha, C.; Shin, S. R.; Gao, X. G.; Annabi, N.; Dokmeci, M. R.; Tang, X. W.; Khademhosseini, A. Controlling mechanical properties of cell-laden hydrogels by covalent incorporation of graphene oxide. *Small*, **2014**, 10(3), 514–523.
- 55 Lee, H.; Yoo, J. M.; Ponnusamy, N. K.; Nam, S. Y. 3D-printed hydroxyapatite/gelatin bone scaffolds reinforced with graphene oxide: optimized fabrication and mechanical characterization. *Ceram. Int.*, **2022**, 48(7), 10155–10163.
- 56 Kharaziha, M.; Shin, S. R.; Nikkhah, M.; Topkaya,

- S. N.; Masoumi, N.; Annabi, N.; Dokmeci, M. R.; Khademhosseini, A. Tough and flexible CNT—polymeric hybrid scaffolds for engineering cardiac constructs. *Biomaterials*, **2014**, 35(26), 7346–7354.
- 57 Zhu, K.; Shin, S. R.; van Kempen, T.; Li, Y. C.; Ponraj, V.; Nasajpour, A.; Mandla, S.; Hu, N.; Liu, X.; Leijten, J.; Lin, Y. D.; Hussain, M. A.; Zhang, Y. S.; Tamayol, A.; Khademhosseini, A. Gold nanocomposite bioink for printing 3D cardiac constructs. *Adv. Funct. Mater.*, **2017**, 27(12), 1605352.
- 58 Huang, J. H.; Zhao, L.; Wang, T.; Sun, W. X.; Tong, Z. NIR-triggered rapid shape memory PAM-GO-gelatin hydrogels with high mechanical strength. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, 8(19), 12384–12392.
- 59 Kim, H.; Hwangbo, H.; Koo, Y.; Kim, G. Fabrication of mechanically reinforced gelatin/hydroxyapatite bio-composite scaffolds by core/shell nozzle printing for bone tissue engineering. *international J. Mol. Sci.*, **2020**, 21(9), 3401.
- 60 Diaz-Diestra, D. M.; Palacios-Hernandez, T.; Liu, Y. Z.; Smith, D. E.; Nguyen, A. K.; Todorov, T.; Gray, P. J.; Zheng, J. W.; Skoog, S. A.; Goering, P. L. Impact of surface chemistry of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles on protein corona formation and endothelial cell uptake, toxicity, and barrier function. *Toxicol. Sci.*, **2022**, 188(2), 261–275.
- 61 Chen, X.; Flores, S. C.; Lim, S. M.; Zhang, Y. J.; Yang, T. L.; Kherb, J.; Cremer, P. S. Specific anion effects on water structure adjacent to protein monolayers. *Langmuir*, **2010**, 26(21), 16447–16454.
- 62 Zhou, X. H.; Li, C.; Zhu, L. F.; Zhou, X. C. Engineering hydrogels by soaking: From mechanical strengthening to environmental adaptation. *Chem. Commun.*, **2020**, 56(89), 13731–13747.
- 63 He, Q. Y.; Huang, D.; Yang, J. M.; Huang, Y.; Wang, S. Y. Dual cross-link networks to preserve physical interactions induced by soaking methods: developing a strong and biocompatible protein-based hydrogel. *ACS Appl. Bio Mater.*, **2019**, 2(8), 3352–3361.
- 64 Wu, S. W.; Hua, M. T.; Alsaied, Y.; Du, Y. J.; Ma, Y. F.; Zhao, Y. S.; Lo, C. Y.; Wang, C. R.; Wu, D.; Yao, B. W.; Strzalka, J.; Zhou, H.; Zhu, X. Y.; He, X. M. Poly(vinyl alcohol) hydrogels with broad-range tunable mechanical properties via the Hofmeister effect. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(11), 2007829.
- 65 Xu, L. J.; Wang, C.; Cui, Y.; Li, A. L.; Qiao, Y.; Qiu, D. Conjoined-network rendered stiff and tough hydrogels from biogenic molecules. *Sci. Adv.*, **2019**, 5(2), eaau3442.
- 66 Wei, S. C.; Xu, J.; Zhao, W. F.; Li, X. Y.; Zhao, W. P.; Yan, S. K. Mechanically robust gelatin gel for sensitive touch sensor based on electrode potential. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(48), 2408648.
- 67 Wang, C. Y.; Wang, H. Y.; Wang, B. H.; Miyata, H.; Wang, Y.; Nayeem, M. O. G.; Kim, J. J.; Lee, S.; Yokota, T.; Onodera, H.; Someya, T. On-skin paintable biogel for long-term high-fidelity electroencephalogram recording. *Sci. Adv.*, **2022**, 8(20), eabo1396.
- 68 Gu, L.; Jiang, Y. Z.; Hu, J. L. Scalable spider-silk-like supertough fibers using a pseudoprotein polymer. *Adv. Mater.*, **2019**, 31(48), 1904311.
- 69 Wang, M. K.; Sun, S. F.; Dong, G. N.; Long, F. F.; Butcher, J. T. Soft, strong, tough, and durable protein-based fiber hydrogels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2023**, 120(8), e2213030120.
- 70 Hua, M. T.; Wu, S. W.; Ma, Y. F.; Zhao, Y. S.; Chen, Z. L.; Frenkel, I.; Strzalka, J.; Zhou, H.; Zhu, X. Y.; He, X. M. Strong tough hydrogels via the synergy of freeze-casting and salting out. *Nature*, **2021**, 590(7847), 594–599.
- 71 Yuan, X. M.; Zhu, Z.; Xia, P. C.; Wang, Z. J.; Zhao, X.; Jiang, X.; Wang, T. M.; Gao, Q.; Xu, J.; Shan, D. B.; Guo, B.; Yao, Q. Q.; He, Y. Tough gelatin hydrogel for tissue engineering. *Adv. Sci.*, **2023**, 10(24), 2301665.
- 72 Malina, T.; Hamawandi, B.; Toprak, M. S.; Chen, L.; Björk, J.; Zhou, J.; Rosen, J.; Fadeel, B. Tuning the transformation and cellular signaling of 2D titanium carbide MXenes using a natural antioxidant. *Matter*, **2024**, 7(1), 191–215.
- 73 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.
- 74 Chen, S. M.; Gao, X. H.; Sun, Z. Y.; Ma, T.; Ma, J.; Xia, Y. B.; Zhu, R.; Zhao, H. B.; Yao, H. A.; Wu, S. H. Superior biomimetic nacreous bulk nanocomposites by a multiscale soft-rigid dual-network interfacial design strategy. *Matter*, **2019**, 1, 412.
- 75 Huang, Y.; Ming, X.; Tang, Z.; et al. Ultra-strong ionogel adhesives via in situ microphase separation. *Advanced Functional Materials*, **2025**, 35(11), 2417011.
- 76 Li, K.; Jin, S.; Li, J.; Chen, H. Improvement in antibacterial and functional properties of mussel-inspired cellulose nanofibrils/gelatin nanocomposites incorporated with graphene oxide for active packaging. *Industrial Crops and Products*, **2019**, 132, 197–212.
- 77 Ren, C. L.; Chen, W. Q.; Liao, Y.; Huang, Y. G.; Yu, C. L.; Chen, T.; Zeng, Q. M.; Yang, Y. L.; Huang, R. K.; Liu, T.; Jiang, L.; Bao, B. K.; Zhu, L. Y.; Lin, Q. N. Reinforcing gelatin hydrogels via in situ phase separation and enhanced interphase bonding for advanced 3D fabrication. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(6), 2416432.

- 78 Huang, Y. G.; Chen, T.; Ren, C. L.; Bao, B. K.; Huang, R. K.; Sun, Y. X.; Yu, C. L.; Yang, Y. L.; Wong, W. T.; Zeng, Q. M.; Jiang, L.; Liu, T.; Lin, Q. N.; Zhu, L. Y.; Liao, Y. High-strength gelatin hydrogel scaffold with drug loading remodels the inflammatory microenvironment to enhance osteoporotic bone repair. *Adv. Mater.*, **2025**, 37(13), 2501051.
- 79 Assmann, A.; Vegh, A.; Ghasemi-Rad, M.; Bagherifard, S.; Cheng, G.; Sani, E. S.; Ruiz-Esparza, G. U.; Noshadi, I.; Lassaletta, A. D.; Gangadharan, S.; Tamayol, A.; Khademhosseini, A.; Annabi, N. A highly adhesive and naturally derived sealant. *Biomaterials*, **2017**, 140, 115–127.
- 80 Gan, D. L.; Xu, T.; Xing, W. S.; Wang, M. H.; Fang, J.; Wang, K. F.; Ge, X.; Chan, C. W.; Ren, F. Z.; Tan, H.; Lu, X. Mussel-inspired dopamine oligomer intercalated tough and resilient gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels for cartilage regeneration. *J. Mater. Chem. B*, **2019**, 7(10), 1716–1725.
- 81 Montazerian, H.; Baidya, A.; Haghniaz, R.; Davoodi, E.; Ahadian, S.; Annabi, N.; Khademhosseini, A.; Weiss, P. S. Stretchable and bioadhesive gelatin methacryloyl-based hydrogels enabled by *in situ* dopamine polymerization. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13(34), 40290–40301.
- 82 Nam, S.; Mooney, D. Polymeric tissue adhesives. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(18), 11336–11384.
- 83 Qian, Y. N.; Xu, K. J.; Shen, L. L.; Dai, M. L.; Zhao, Z. L.; Zheng, Y. J.; Wang, H. O.; Xie, H. L.; Wu, X.; Xiao, D. C.; Zheng, Q. X.; Zhang, J. Y.; Song, Y.; Shen, J. L.; Chen, W. Dopamine-based high-transparent hydrogel as bioadhesive for sutureless ocular tissue repair. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(49), 2300707.
- 84 Gaharwar, A. K.; Avery, R. K.; Assmann, A.; Paul, A.; McKinley, G. H.; Khademhosseini, A.; Olsen, B. D. Shear-thinning nanocomposite hydrogels for the treatment of hemorrhage. *ACS Nano*, **2014**, 8(10), 9833–9842.
- 85 Wang, H. F.; Cheng, J. Y.; Sun, F. F.; Dou, X. Y.; Liu, J. H.; Wang, Y. R.; Li, M.; Gao, J. P.; Liu, X.; Wang, X.; Yang, F.; Zhu, Z. R.; Shen, H.; Zhang, L. C.; Tang, P. F.; Wu, D. C. A super tough, rapidly biodegradable, ultrafast hemostatic biogluce. *Adv. Mater.*, **2023**, 35(10), e2208622.
- 86 Hong, Y.; Zhou, F. F.; Hua, Y. J.; Zhang, X. Z.; Ni, C. Y.; Pan, D. H.; Zhang, Y. Q.; Jiang, D. M.; Yang, L.; Lin, Q. N.; Zou, Y. W.; Yu, D. S.; Arnot, D. E.; Zou, X. H.; Zhu, L. Y.; Zhang, S. F.; Ouyang, H. W. A strongly adhesive hemostatic hydrogel for the repair of arterial and heart bleeds. *Nat. Commun.*, **2019**, 10(1), 2060.
- 87 Chen, Y. W.; Lu, W. Y.; Zhou, Y. Y.; Hu, Z. H.; Wu, H. Y.; Gao, Q.; Shi, J.; Wu, W. Z.; Lv, S.; Yao, K.; He, Y.; Xie, Z. J. A spatiotemporal controllable biomimetic skin for accelerating wound repair. *Small*, **2024**, 20(23), 2310556.
- 88 Yang, Y. H.; Suo, D.; Xu, T. P.; Zhao, S.; Xu, X. X.; Bei, H. P.; Wong, K. K.; Li, Q. B.; Zheng, Z. J.; Li, B.; Zhao, X. Sprayable biomimetic double mask with rapid autophasing and hierarchical programming for scarless wound healing. *Sci. Adv.*, **2024**, 10(33), eado9479.
- 89 Li, Y.; Yang, Z. F.; Sun, Q.; Xu, R. J.; Li, R. J.; Wu, D. C.; Huang, R. K.; Wang, F.; Li, Y. Biocompatible cryogel with good breathability, exudate management, antibacterial and immunomodulatory properties for infected diabetic wound healing. *Adv. Sci.*, **2023**, 10(31), 2304243.
- 90 Xiao, Y. Q.; Ding, T.; Fang, H.; Lin, J. W.; Chen, L. L.; Ma, D.; Zhang, T. Y.; Cui, W. G.; Ma, J. Innovative bio-based hydrogel microspheres micro-cage for neutrophil extracellular traps scavenging in diabetic wound healing. *Adv. Sci.*, **2024**, 11(21), 2401195.
- 91 Hollister, S. J. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat. Mater.*, **2005**, 4(7), 518–524.
- 92 Dadsetan, M.; Hefferan, T. E.; Szatkowski, J. P.; Mishra, P. K.; Macura, S. I.; Lu, L. C.; Yaszemski, M. J. Effect of hydrogel porosity on marrow stromal cell phenotypic expression. *Biomaterials*, **2008**, 29(14), 2193–2202.
- 93 Li, Y. M.; Xiao, L.; Wei, D. X.; Liu, S. Y.; Zhang, Z. R.; Lian, R. X.; Wang, L. R.; Chen, Y. S.; Jiang, J.; Xiao, Y.; Liu, C. S.; Li, Y. L.; Zhao, J. Z. Injectable biomimetic hydrogel guided functional bone regeneration by adapting material degradation to tissue healing. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(19), 2213047.
- 94 Shen, J.; He, R.; He, J. J.; Liao, L. P.; Huang, Y. C.; Min, S. X.; Feng, X. R.; Chen, B.; Wang, B. Oscillating magnetic field induced bone injury repair by using drug-free micromotors. *Adv. Sci.*, **2025**, 12(36), e03254.
- 95 Shin, K.; Acri, T.; Geary, S.; Salem, A. K. Biomimetic mineralization of biomaterials using simulated body fluids for bone tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng. Part A*, **2017**, 23(19-20), 1169–1180.
- 96 Kim, E.; Lee, J.; Kim, S. J.; Kim, E. M.; Byun, H.; Huh, S. J.; Lee, E.; Shin, H. Biomimetic composite gelatin methacryloyl hydrogels for improving survival and osteogenesis of human adipose-derived stem cells in 3D microenvironment. *Mater. Today Bio*, **2024**, 29, 101293.
- 97 Fang, H. Y.; Wang, Y. Y.; Li, L.; Qin, X. T.; Zhu, D. Y.; Liu, P.; Yang, Q. H.; Gao, Y. S.; Shi, Z. M.; Ma, X.; Zhong, C.; Chen, Y. X. Microenvironment-responsive living hydrogel containing engineered probiotic for treatment of massive bone defects. *Bioact. Mater.*, **2025**, 50, 556–570.

- 98 Mow, V. C.; Holmes, M. H.; Lai, W. M. Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review. *J. Biomech.*, **1984**, 17(5), 377–394.
- 99 Zhu, J. J.; Wei, Y. T.; Yang, G. M.; Zhang, J. N.; Liu, J. Y.; Zhang, X.; Zhu, Z.; Chen, J. Y.; Pei, X. B.; Wu, D. D.; Wang, J. Peptide-based rigid nanorod-reinforced gelatin methacryloyl hydrogels for osteochondral regeneration and additive manufacturing. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1), 7090.
- 100 Hua, Y. J.; Xia, H. T.; Jia, L. T.; Zhao, J. Z.; Zhao, D. D.; Yan, X. Y.; Zhang, Y. Q.; Tang, S. J.; Zhou, G. D.; Zhu, L. Y.; Lin, Q. N. Ultrafast, tough, and adhesive hydrogel based on hybrid photocrosslinking for articular cartilage repair in water-filled arthroscopy. *Sci. Adv.*, **2021**, 7(35), eabg0628.
- 101 Menorca, R. M. G.; Fussell, T. S.; Elfar, J. C. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin.*, **2013**, 29(3), 317–330.
- 102 El Seblani, N.; Welleford, A. S.; Quintero, J. E.; van Horne, C. G.; Gerhardt, G. A. Utilizing peripheral nerve regenerative elements to repair damage in the CNS. *J. Neurosci. Meth.*, **2020**, 335, 108623.
- 103 Quan, Q.; Meng, H. Y.; Chang, B.; Hong, L.; Li, R.; Liu, G. B.; Cheng, X. Q.; Tang, H.; Liu, P.; Sun, Y.; Peng, J.; Zhao, Q.; Wang, Y.; Lu, S. B. Novel 3-D helix-flexible nerve guide conduits repair nerve defects. *Biomaterials*, **2019**, 207, 49–60.
- 104 Xu, H. X.; Holzwarth, J. M.; Yan, Y. H.; Xu, P. H.; Zheng, H.; Yin, Y. X.; Li, S. P.; Ma, P. X. Conductive PPY/PDLLA conduit for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*, **2014**, 35(1), 225–235.
- 105 Park, J.; Jeon, J.; Kim, B.; Lee, M. S.; Park, S.; Lim, J.; Yi, J.; Lee, H.; Yang, H. S.; Lee, J. Y. Electrically conductive hydrogel nerve guidance conduits for peripheral nerve regeneration. *Adv. Funct. Mater.*, **2020**, 30(39), 2003759.
- 106 Rodriguez-Sanchez, D. N.; de Carvalho, L. A. M.; Mancilla-Corzo, I.; Cartarozzi, L. P.; Safari, S.; Ermis, M.; d'Ávila, M. A.; Oliveira, A. L. R. Long-gap sciatic nerve regeneration using 3D-printed nerve conduits with controlled FGF-2 release. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2025**, 17(28), 40237–40257.
- 107 Gao, S. Y.; Tang, Y. X.; Sun, W.; Liu, Z. X.; Zhao, T. Y.; Li, X.; Wang, T. L.; Liao, G. Q.; Xu, T.; Zheng, G. S.; Liang, Y. J. 3D-bioprinted GelMA nerve guidance conduits promoted peripheral nerve regeneration by inducing trans-differentiation of MSCs into SCLCs via PIEZO1/YAP axis. *Mater. Today Adv.*, **2023**, 17, 100325.
- 108 Langer, R. Drug delivery and targeting. *Nature*, **1998**, 392 (6679 Suppl), 5–10.
- 109 Ashley, G. W.; Henise, J.; Reid, R.; Santi, D. V. Hydrogel drug delivery system with predictable and tunable drug release and degradation rates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2013**, 110(6), 2318–2323.
- 110 Li, J. Y.; Mooney, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, 1, 16071.
- 111 Serafim, A.; Tucureanu, C.; Petre, D. G.; Dragusin, D. M.; Salageanu, A.; van Vlierberghe, S.; Dubruel, P.; Stancu, I. C. One-pot synthesis of superabsorbent hybrid hydrogels based on methacrylamide gelatin and polyacrylamide. Effortless control of hydrogel properties through composition design. *New J. Chem.*, **2014**, 38(7), 3112–3126.
- 112 Li, G. Q.; Liu, S.; Chen, Y. X.; Zhao, J.; Xu, H. H.; Weng, J.; Yu, F.; Xiong, A.; Udduttula, A.; Wang, D. L.; Liu, P.; Chen, Y. Q.; Zeng, H. An injectable liposome-anchored teriparatide incorporated gallic acid-grafted gelatin hydrogel for osteoarthritis treatment. *Nat. Commun.*, **2023**, 14(1), 3159.
- 113 Zhang, W. T.; Chen, Y. X.; Zhao, Z. J.; Zheng, H. Q.; Wang, S. Q.; Liao, Z. Y.; Sheng, T.; Zhao, S.; Hou, W. H.; Yu, X. M.; He, F.; Yu, J. C.; Zhang, Y. Q.; Gu, Z. Adoptive T(reg) therapy with metabolic intervention via perforated microneedles ameliorates psoriasis syndrome. *Sci. Adv.*, **2023**, 9(20), eadg6007.
- 114 Jang, M.; Kang, B. M.; Yang, H.; Ohn, J.; Kwon, O.; Jung, H. High-dose steroid dissolving microneedle for relieving atopic dermatitis. *Adv. Healthc. Mater.*, **2021**, 10(7), 2001691.
- 115 Zhang, Y. Q.; Liu, Q. M.; Yu, J. C.; Yu, S. J.; Wang, J. Q.; Qiang, L.; Gu, Z. Locally induced adipose tissue browning by microneedle patch for obesity treatment. *ACS Nano*, **2017**, 11(9), 9223–9230.
- 116 Zheng, M. J.; Sheng, T.; Yu, J. C.; Gu, Z.; Xu, C. J. Microneedle biomedical devices. *Nat. Rev. Bioeng.*, **2024**, 2(4), 324–342.
- 117 Luo, Z. M.; Sun, W. J.; Fang, J.; Lee, K. J.; Li, S.; Gu, Z.; Dokmeci, M. R.; Khademhosseini, A. Biodegradable gelatin methacryloyl microneedles for transdermal drug delivery. *Adv. Healthc. Mater.*, **2019**, 8(3), e1801054.
- 118 Ramot, Y.; Haim-Zada, M.; Domb, A. J.; Nyska, A. Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2016**, 107, 153–162.
- 119 Zhang, Y. L.; Fang, Z. Z.; Liu, Z. J.; Xi, K. Y.; Zhang, Y.; Zhao, D. W.; Feng, F.; Geng, H. M.; Liu, M. L.; Lou, J. Z.; Chen, C.; Zhang, Y. M.; Wu, Z. M.; Xu, F.; Jiang, X. Y.; Ni, S. L. Implantable microneedle-mediated eradication of postoperative tumor foci mitigates glioblastoma relapse. *Adv. Mater.*, **2024**, 36(40), 2409857.

- 120 Li, J.; Celiz, A. D.; Yang, J.; Yang, Q.; Wamala, I.; Whyte, W.; Seo, B. R.; Vasilyev, N. V.; Vlassak, J. J.; Suo, Z.; Mooney, D. J. Tough adhesives for diverse wet surfaces. *Science*, **2017**, 357(6349), 378–381.
- 121 Kim, C. C.; Lee, H. H.; Oh, K. H.; Sun, J. Y. Highly stretchable, transparent ionic touch panel. *Science*, **2016**, 353(6300), 682–687.
- 122 Arwani, R. T.; Tan, S. C. L.; Sundarapandi, A.; Goh, W. P.; Liu, Y.; Leong, F. Y.; Yang, W. F.; Zheng, X. T.; Yu, Y.; Jiang, C. Y.; Ang, Y. C.; Kong, L. X.; Teo, S. L.; Chen, P.; Su, X. Y.; Li, H. Y.; Liu, Z. J.; Chen, X. D.; Yang, L.; Liu, Y. X. Stretchable ionic-electronic bilayer hydrogel electronics enable *in situ* detection of solid-state epidermal biomarkers. *Nat. Mater.*, **2024**, 23(8), 1115–1122.
- 123 Lim, C.; Hong, Y. J.; Jung, J.; Shin, Y.; Sunwoo, S. H.; Baik, S.; Park, O. K.; Choi, S. H.; Hyeon, T.; Kim, J. H.; Lee, S.; Kim, D. H. Tissue-like skin-device interface for wearable bioelectronics by using ultrasoft, mass-permeable, and low-impedance hydrogels. *Sci. Adv.*, **2021**, 7(19), eabd3716.
- 124 Zhang, X. P.; Ye, T. Y.; Meng, X. H.; Tian, Z. H.; Pang, L. H.; Han, Y. J.; Li, H.; Lu, G.; Xiu, F.; Yu, H. D.; Liu, J. Q.; Huang, W. Sustainable and transparent fish gelatin films for flexible electroluminescent devices. *ACS Nano*, **2020**, 14(4), 3876–3884.
- 125 Song, H. F.; Wang, H. F.; Gan, T. S.; Shi, S. Y.; Zhou, X. C.; Zhang, Y. K.; Handschuh-Wang, S. Gelatin biogel-liquid metal composite transient circuits for recyclable flexible electronics. *Adv. Mater. Technol.*, **2024**, 9(14), 2301483.
- 126 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.
- 127 Wang, X. M.; Wang, X. L.; Yin, J. J.; Li, N.; Zhang, Z. L.; Xu, Y. W.; Zhang, L. X.; Qin, Z. H.; Jiao, T. F. Mechanically robust, degradable and conductive MXene-composited gelatin organohydrogel with environmental stability and self-adhesiveness for multifunctional sensor. *Compos. Part B Eng.*, **2022**, 241, 110052.
- 128 Li, T.; Qi, H. B.; Zhao, C. C.; Li, Z. M.; Zhou, W.; Li, G. J.; Zhuo, H.; Zhai, W. Robust skin-integrated conductive biogel for high-fidelity detection under mechanical stress. *Nat. Commun.*, **2025**, 16(1), 88.