·生物材料专栏·专家论坛·

刺激响应性生物材料在组织修复与再生中的微环境调控策略

张传凯[1,2,3,4,5,6] 曾梦[1] 向凯[1] 任明星[1,2,4] 杨生[1,2,3,4,5,6]

[1]重庆医科大学附属口腔医院,重庆 401147;[2]口腔疾病研究重庆市重点实验室,重庆 401147;[3]重庆市智慧口腔医疗器械技术创新中心,重庆 401147;[4]口腔生物医学工程重庆市高校市级重点实验室,重庆 401147;[5]重庆市卫生健康委口腔生物医学工程重点实验室,重庆 401147;[6]口腔医疗器械创新与转化重庆市高校工程研究中心,重庆 401147

通信作者:杨生,Email:500283@cqmu.edu.cn

杨生

【摘要】 组织损伤与退行性疾病的修复重建是临床重大挑战。传统生物材料仅提供静态支撑,难以适配组织修复的动态病理微环境,而刺激响应性生物材料可感知内源性生化信号与外源性物理刺激,通过结构与功能的动态转变实现时空精准调控,成为再生医学研究热点。本文系统阐述刺激响应性生物材料在组织修复再生中的核心作用机制,包括动态力学支撑、生物活性分子控释、细胞行为调控及炎症-免疫-血管生成微环境重塑;按触发信号类型,分类介绍pH、温度、光、超声、磁场及多刺激响应材料的设计原理与研究进展;总结其在骨组织、软组织修复及肿瘤靶向治疗中的应用现状;分析临床转化中面临的响应特异性、生物安全性和规模化制备等关键问题,并对多学科融合、智能闭环调控等未来发展方向进行展望。刺激响应性生物材料为精准化、个性化组织修复与再生提供新思路,具有重要的基础研究价值与临床转化前景。

【关键词】 刺激响应性生物材料; 组织修复; 再生医学; 微环境调控; 智能生物材料

基金项目:国家自然科学基金(82501158)

引用著录格式:张传凯,曾梦,向凯,等. 刺激响应性生物材料在组织修复与再生中的微环境调控策略[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2026,20(4):262-272.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.003

Microenvironment regulation strategies of stimuli - responsive biomaterials in tissue repair and regeneration

Zhang Chuankai[1,2,3,4,5,6], Zeng Meng[1], Xiang Kai[1], Ren Mingxing[1,2,4], Yang Sheng[1,2,3,4,5,6]

[1]The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; [2]Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing 401147, China; [3]Chongqing Technology Innovation Center of Smart Dental Medical Devices, Chongqing 401147, China; [4]Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China; [5]Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering, Chongqing 401147, China; [6]Innovation and Transformation of Dental Medical Devices Engineering Research Center of Chongqing Education Commission of China, Chongqing 401147, China

Corresponding author: Yang Sheng, Email: 500283@cqmu.edu.cn

【Abstract】 The repair and reconstruction of tissue damage and degenerative diseases pose significant clinical challenges. Traditional biomaterials provide only static support and fail to adapt to the dynamic pathological microenvironment of tissue repair. In contrast, stimuli-responsive biomaterials can sense endogenous biochemical signals and exogenous physical stimuli, and achieve precise spatiotemporal regulation through dynamic changes in structure and function, making them a research hotspot in regenerative medicine. This article systematically elaborates the core mechanisms of stimuli - responsive biomaterials in tissue repair and regeneration, including dynamic mechanical support, controlled release of bioactive molecules, regulation of cellular behaviors, and remodeling of the inflammation - immunity - angiogenesis microenvironment. According to the types of triggering signals, the design principles and recent advances of materials responsive to pH, temperature, light, ultrasound, magnetic fields, and multiple stimuli are discussed. It also summarizes their application status in bone tissue repair, soft tissue repair, and targeted tumor therapy. Furthermore, it analyzes key issues

in clinical translation, such as response specificity, biosafety, and large-scale preparation, and discusses future development directions, including interdisciplinary integration and intelligent closed-loop regulation. Stimuli-responsive biomaterials provide new strategies for precise and personalized tissue repair and regeneration, with significant basic research value and clinical translation potential.

【Key words】 Stimuli-responsive biomaterials; Tissue repair; Regenerative medicine; Microenvironment regulation; Smart biomaterials

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82501158)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.003

组织损伤与退行性病变广泛累及骨、皮肤、肌肉和神经等多种组织，其临床治疗与功能重建仍是当前亟待攻克的重要难题[1]。人体虽具备一定自我修复能力，但在严重创伤、慢性炎症或复杂病理微环境等情况下，内源性修复进程常受限制，难以实现组织结构与功能的完整重建[2]。生物材料作为组织工程与再生医学的核心组成，可为受损组织提供物理支撑与生物相容界面，在推动组织修复再生过程中发挥关键作用[3]。

近年来，生物材料研究正逐步从传统惰性支撑材料，向可主动参与并调控组织修复的功能化、智能化材料体系转变[4]。越来越多研究证实，仅依靠静态结构支撑无法满足复杂组织再生需求，材料能否递送生物活性分子、调控细胞行为、动态适配炎症、免疫及血管生成微环境，才是决定修复效果的核心因素[5]。同时，生理环境的时间演变与空间异质性，对生物材料的响应性与可控性提出了更高要求。

在此背景下，刺激响应型智能生物材料成为一类快速发展的新型治疗材料。与仅提供被动力学支撑的传统支架不同，这类材料可感知内源性微环境信号或响应外源性物理刺激，进而发生可编程的结构或功能改变[6]。这种动态转变使生物材料能以时空可控的方式，参与调控组织修复中的多个关键环节，包括炎症消退、细胞募集与分化、细胞外基质沉积及新生血管形成[7]。值得关注的是，材料响应性可基于多种触发信号设计，涵盖pH、酶、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和离子波动等内源性信号，以及光、超声、电场和磁场等外源性刺激[8]。近年来，智能响应体系的发展与再生医学领域的整体转型相契合，材料-组织相互作用愈发趋向自适应与反馈调控设计，而非单纯静态模式，尤其适用于复杂异质性病理环境中的多阶段愈合过程。

综上，刺激响应型智能生物材料实现了从被动支撑向主动、反馈调控型治疗体系的转变。通过整合环境感知能力与可编程材料响应特性，这类体系可与宿主组织动态交互，实现治疗功能的精准时空调控[9]。高分子化学、纳米技术与生物制造技术的最新进展，推动了可响应pH、酶活性和氧化还原状态等内源生化刺激，以及光、超声和磁场等外源性刺激的材料研发[10]。此类响应特性不仅提升治疗精准度，也为个性化、微创化再生策略开辟新路径。因此，全面掌握刺激响应型生物材料的设计原则、作用机制与转化潜力，对推动其在组织修复、再生医学等领域的应用至关重要(图1)。

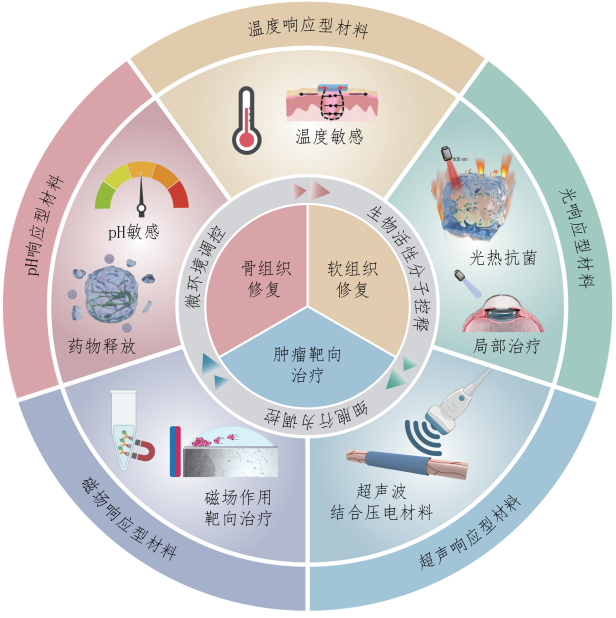

图1 刺激响应型生物材料的类型及其在组织修复与疾病治疗中的应用策略 根据响应刺激类型，刺激响应型材料主要包括pH、温度、光、超声及磁场响应体系。不同刺激通过诱导材料结构变化、物理性质调节或功能组分释放，实现对材料功能行为的动态调控。

一、生物材料在组织修复与再生中的作用机制

组织修复再生是高度时间依赖、动态演变的生物学过程，涉及细胞、细胞外基质、生物活性分子与免疫系统的多层次协同调控[11]。生物材料通过模拟或重建天然组织微环境，在提供结构支撑、介导信号传递和调控局部微环境等方面发挥重要作用[12]。刺激响应型智能生物材料的引入，使材料可在修复不同阶段动态调整自身性能与功能，为组织

再生提供更精准、高效的支持。

1. 提供动态力学支撑并适配组织修复需求:组织损伤后,局部力学完整性与结构连续性遭到破坏。此时生物材料需首先提供稳定物理支撑,避免组织进一步损伤,并为细胞黏附与生长提供适宜基质[13]。理想的生物材料应具备与靶组织匹配的力学性能,同时保留一定动态可调性,以适应修复过程中力学环境的变化[14]。智能生物材料通过可控交联结构、可调孔隙形貌和应力响应设计等策略,实现力学性能的动态调控[15]。这种力学适配结合动态结构支撑的模式,可有效引导细胞黏附、排列与功能分化,是实现高质量组织再生的重要前提。研究表明,动态软组织依靠多维力学与生物学性能协同发挥功能,支撑动脉搏动、呼吸等关键生命活动,其结构特征包含兼具强度与延展性的各向异性支撑层,以及功能不对称层[16-17]。这些研究为动态软组织工程中仿生材料的研发提供了重要方向,修复材料需平衡刚度与韧性,整合生物黏附与抗黏附特性以适配动态愈合过程,在修复早期提供强力学支撑,后期则逐步降低自身力学性能,从而恢复组织正常生理运动。

2. 实现生物活性分子的精准递送:生物活性分子的精准递送是调控组织修复微环境的关键因素之一。刺激响应型生物材料可感知局部环境变化或外源性刺激信号,在特定条件下释放包载的药物、生长因子或核酸分子,实现时空可控的治疗效果[18]。这类材料可响应pH、温度、酶活性或外源性物理刺激,在组织修复不同阶段按需释放功能分子。例如,炎症期快速释放抗炎药物,增殖与重塑期持续递送促血管生成、促分化因子[19]。这种智能释放策略既能提升生物活性分子利用效率,又能显著降低全身不良反应,为组织修复干预提供更精准有效的途径[20]。

3. 调节细胞黏附、迁移与功能命运:细胞行为调控是组织修复再生的核心环节[21]。生物材料作为细胞与宿主组织的界面,可通过表面化学组成、拓扑结构与力学性能,直接影响细胞黏附、迁移与增殖[22]。智能界面材料通过动态调控界面特性,实现对细胞行为的主动引导。刺激响应型材料表面可响应环境信号,可逆性暴露或遮蔽细胞黏附配体,进而动态调控细胞黏附与解离。此外,微纳尺度多级结构的材料可高度模拟天然细胞外基质,为细胞迁移与增殖提供支持性微环境[23]。通过精准调控材料-细胞相互作用,智能生物材料在构建功能性组织方面具备显著优势。

4. 重塑炎症免疫与血管生成微环境:炎症、免疫调控与血管生成是相互关联的生物学过程,对组织修复结局起决定性作用[24]。有序的免疫反应对清除坏死组织、启动再生信号至关重要,而炎症失调或持续存在常导致纤维化与愈合障碍[25]。智能生物材料凭借自身理化特性与自适应响应能力,成为主动重塑上述微环境的有力平台。刺激响应型生物材料可与巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞动态交互,响应局部微环境信号,推动免疫细胞向促再生表型转化[26]。同时,通过免疫调控、微观结构设计或自适应重塑,生物材料可促进血管生成[27]。因此,协同调控炎症、免疫与血管生成微环境,是构建许可性再生微环境、实现长期功能性组织修复的关键。

二、刺激响应型智能生物材料的分类

刺激响应型智能生物材料是一类可感知内源性微环境变化或外源性物理刺激,并通过结构或功能转变实现自适应调控的功能材料体系。依据触发信号类型,可分为化学响应型与物理响应型生物材料,涵盖pH、温度、光、超声和磁场等多种刺激。这种基于刺激类型的分类方式,既有助于系统理解材料设计原则,也能明确其在组织修复、再生医学和肿瘤治疗等特定场景的适用性。不同响应机制各具优势,可协同整合实现多刺激下的精准调控。下文重点介绍几类代表性刺激响应型智能生物材料,阐述其核心作用机制与生物医学应用最新进展。

1. pH响应型生物材料:pH响应材料是研究最早、应用最广泛的刺激响应型生物材料之一。其设计思路是利用不同组织与病理状态下的酸碱差异,实现药物或生物活性因子的选择性释放[28]。体内炎症组织、缺血部位与肿瘤微环境多呈弱酸性,为pH响应材料提供内源性触发信号[29]。通过引入酸敏感化学键或构象可变的pH敏感官能团(如酰胺、酯、亚胺、肟、缩醛和缩酮键),这类材料在酸性环境下发生键断裂[30-31]。含此类键的聚合物在中性或碱性条件下相对稳定,酸性条件下稳定性下降;pH降低可触发材料骨架中pH响应结构解离,引发内部结构转变与降解。在组织修复再生应用中,pH控释材料常用于调控炎症相关微环境,实现生长因子按需递送。例如,创面愈合早期,局部炎症与缺血常形成弱酸性微环境,该酸性信号可作为内源性触发

源,诱导pH响应材料结构改变,促进抗炎、抗菌药物快速释放[32]。随着炎症消退,组织微环境逐渐恢复近生理pH,释放速率显著降低,有助于维持局部稳态、避免过度治疗。基于该机制,已研发多种pH响应材料体系,适配不同组织修复场景需求。其中,pH响应纳米粒因尺寸可控、载药率高、组织穿透性强,被广泛用于生物活性分子递送[33]。这类纳米载体通常整合酸敏感键或电荷可逆官能团,在酸性环境下发生解离或结构疏松,实现载药快速释放。pH响应水凝胶常作为创面敷料或组织填充材料,可在不同pH条件下调控溶胀行为、交联密度与降解速率,为细胞生长提供动态可调的三维微环境[34]。此外,金属有机框架(metal-organic framework,MOF)材料因比表面积高、结构可编程,在pH控释中具备独特优势[35];部分MOF在酸性条件下发生框架坍塌或孔道开放,实现药物或生长因子精准释放,同时参与局部微环境调控[36]。pH响应微球体系在注射递送与长期缓释中表现突出,可通过逐层降解或内部结构重排实现分期释放[37]。

将pH响应机制与水凝胶、纳米载体、多孔支架和纤维结构等多种材料形态相结合,不仅能显著提升材料在复杂体内环境中的稳定性与适配性,也为组织修复过程中生物信号的时空精准调控提供了有效策略。然而,尽管pH响应型材料能够利用病理微环境中的酸性变化实现智能调控,但目前仍存在一定局限性。一方面,正常组织与病理组织之间的pH差异有限,可能影响材料响应的选择性;另一方面,大多数研究仍基于小动物模型进行验证,对于长期植入后的稳定性、生物安全性及复杂人体微环境中的响应行为仍需进一步研究。

2. 温度响应型生物材料:温度响应材料在环境温度达到其临界转变点[通常为最低临界溶解温度(lower critical solution temperature,LCST)]时可发生可逆相转变、溶胀行为突变或网络结构重排,进而引起材料力学强度、黏附性能与通透性的快速改变[38]。温度作为一类易于调控的外源性物理刺激,对机体全身扰动较小,使温度响应型生物材料在生物医学应用中展现出独特优势。

在组织修复与再生领域,温度响应水凝胶是目前研究最为广泛、应用最为成熟的类型。这类材料通过调节高分子链上亲水基团与疏水链段的相对比例,实现可逆的溶胶-凝胶转变。其典型代表为聚N-异丙基丙烯酰胺[poly (N-isopropylacrylamide),PNIPAM],LCST约为32 ℃,在室温下呈可流动的溶液状态,而在接近生理温度时发生疏水塌缩,可迅速形成稳定的凝胶网络。通过与天然高分子或生物活性分子进行共聚、杂化改性,基于PNIPAM的温敏水凝胶已被广泛应用于软组织填充、细胞递送及生长因子控释等场景[39]。

基于嵌段共聚物的温敏水凝胶,如Pluronic F127,由聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯[poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide),PEO-PPO-PEO]构成,可通过温度诱导疏水PPO链段聚集,形成三维交联网络结构[40]。F127体系生物相容性优异、凝胶化温度可调,尤其适用于创面敷料与局部注射递送,但其力学强度与长期稳定性有限,因此常与明胶、壳聚糖或纳米填料复合改性,以满足长期组织修复的要求。此外,丝素蛋白等天然高分子可通过温度诱导β折叠结构重排,实现溶胶-凝胶转变。凭借优异的生物相容性与生物可降解性,丝素蛋白基温度响应材料在皮肤、神经及骨组织修复中展现出良好的应用前景[41]。

总体而言,这种具备时空可控特性的温度响应策略,可为深部组织修复、慢性难愈合创面治疗、肿瘤术后组织重建等复杂临床场景提供更加智能化、精细化的调控手段。目前该类材料仍面临一定挑战,人体正常体温变化范围较小,温度刺激窗口较窄,导致材料设计需要在响应灵敏度和生理稳定性之间进行平衡;温度响应型材料还需进一步结合其他内源刺激构建多因素响应体系,以提高复杂组织微环境中的调控精准性。

3. 光响应型生物材料:光响应型生物材料是一类在特定波长光刺激下(涵盖紫外光、可见光及近红外光),其理化性能、微观结构或生物学功能能够发生可逆或不可逆调控的智能生物材料[42]。相较于化学或生物信号,光刺激具有无创性、远程可控性及极高时空分辨率等显著优势,能够在复杂的体内微环境中实现对材料功能的高度精准、按需调控[43]。鉴于这些独特优势,光响应型生物材料在组织修复与再生、创面愈合调控及肿瘤微环境干预等领域展现出广阔的应用前景[44]。根据光响应的核心机制及其对材料结构与功能的调控方式,该类材料可进一步划分为以下若干体系。

(1)光控释放材料:基于光诱导化学键断裂或结构转变的材料,是典型的光响应型生物材料。其核心设计是引入光敏基团,特定波长光照下发生分

子结构改变,触发材料降解或包载生物活性分子释放[45]。这类体系常将光敏单元作为交联点或功能侧链整合入水凝胶、纳米载体或多孔支架,实现光刺激下的局部可控释放[46]。在组织修复再生中,光控释放策略可实现生长因子、抗炎药物和抗菌分子的时空精准递送,以更好匹配组织修复不同阶段的生物学需求。与传统被动释放体系相比,光诱导释放材料可显著提升治疗效率,在创面愈合与组织工程研究中备受关注。

(2)光热响应型生物材料:光热响应型生物材料将光能转化为热能,引发局部温度变化,实现材料行为或组织微环境调控[47]。这类材料通常整合高光热转换效率功能组分,光照下可触发温敏基质相转变、加速药物扩散,或直接对病变部位产生热效应。在组织修复再生中,光热响应材料不仅用于智能药物释放,还可通过温和热刺激调控炎症反应、促进血管生成、抑制细菌生长。Dai等[48]构建了载DFO@聚多巴胺纳米粒的光热响应水凝胶,采用808 nm近红外光照诱导温和光热升温,该体系显著下调肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)-6,上调IL-4、IL-10,促进巨噬细胞向M2型极化;同时诱导缺氧诱导因子1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、CD31高表达加速血管生成,并借助聚多巴胺光热-化学协同作用高效清除细菌,多维度协同促进糖尿病创面愈合。该研究证明了近红外刺激在促进血管生成和组织修复中的潜力,但其验证主要基于小鼠皮肤缺损模型,尚不能完全反映人体慢性创面中复杂炎症状态及光响应效率差异。

(3)光动力响应型生物材料:光动力响应型生物材料主要依靠光敏剂在特定波长光激发下产生ROS,实现对细胞或微生物的精准调控[49]。与光热效应相比,光动力作用具有更高的生化选择性,在低能量输入下即可实现有效干预。在组织修复过程中,光动力响应材料常被用于控制感染、清除生物膜、调控炎症微环境,为后续组织再生奠定良好基础[50]。近期研究进一步表明,适度的光动力刺激可有效促进血管生成并调节免疫应答,进一步拓展了光动力材料在再生医学领域的应用潜力[51]。这类材料通常与水凝胶或纳米载体复合,以提高光敏剂的稳定性并增强局部治疗效果。Hong等[52]将Ce共价接枝于透明质酸主链,构建了一类可注射光动力响应水凝胶,在660 nm LED光照下可高效产生ROS。该体系在低能量激发下实现了高选择性生化干预,不仅能显著抑制金黄色葡萄球菌生物膜形成、降低感染发生率,还可通过可控ROS信号激活ERK1/2/AKT信号通路,诱导巨噬细胞向M2型极化以减轻炎症反应,同时上调VEGF、表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)表达,促进内皮管形成与胶原沉积,为皮肤组织再生营造理想的微环境。

光响应型生物材料具有良好的时空可控性,可通过光裂解、光热转换及光动力效应实现药物释放、局部调控及ROS调节[53]。目前该类材料仍存在光源参数依赖性强、不同研究间评价标准不统一以及深部组织穿透能力有限等问题。未来需结合近红外响应及多刺激协同策略,提高复杂组织微环境中的精准调控能力。

4. 超声响应型生物材料:超声响应型生物材料是一类在超声刺激下触发结构或功能改变的智能生物材料。超声作为外源性物理刺激,具备组织穿透深、空间可聚焦和无创远程可控等优势,尤其适用于深部组织微环境调控[54]。超声激发下,材料体系可通过空化效应、声热效应、机械振动等机制发生物理或化学响应,实现药物释放、结构重排或局部微环境调控[55]。在组织修复再生中,超声响应型生物材料常用于提升药物递送效率,改善生物活性分子局部利用度。超声诱导瞬时孔道形成或载体破裂,可显著促进生长因子、抗炎药物、核酸的释放与细胞摄取,加速组织再生[56]。此外,低强度超声本身可刺激细胞增殖、促进血管生成、调控炎症反应,超声刺激与超声响应材料协同作用,可进一步提升再生效果[57]。在创面愈合与软组织修复中,超声触发控释系统为深部组织环境精准调控提供了可行策略。

超声响应型生物材料在进一步应用过程中仍面临一定挑战。首先,不同研究采用的超声频率、声强、占空比及作用时间等参数差异较大,使材料响应行为和治疗效果难以进行直接比较,也限制了相关机制的深入解析。其次,超声刺激在复杂组织环境中的能量衰减和空间分布变化,也可能影响材料响应的精准性和体内治疗效果。因此,未来研究需要进一步明确超声参数与材料响应特征之间的关系,并加强对长期体内安全性及临床应用可行性的评价。

5. 磁场响应型生物材料:磁场响应型生物材料通过感知并响应外源性磁场,实现材料运动、形变或功能激活。这类材料通常整合磁性纳米粒,磁场作用下发生定向排列、产生机械刺激或热效应,进而调控局部组织微环境[58]。磁场组织穿透性优异,受体液与生理屏障干扰小,使磁响应生物材料在体内应用中具备独特优势。在组织修复再生中,磁场响应材料被广泛用于靶向递送、生物力学刺激与细胞行为调控。外源性磁场可引导磁性支架或纳米载体靶向损伤部位,提升再生因子局部浓度[59];同时,磁诱导微尺度机械力可模拟天然组织力学信号,促进细胞黏附、迁移,并向成骨和成肌方向分化[60]。此外,交变磁场诱导的磁热疗可实现温度控释药物或调控肿瘤相关组织微环境,进一步拓展了磁场响应生物材料在组织工程与治疗干预中的应用潜力[61]。

磁场响应型生物材料在实际应用过程中仍存在一些亟待解决的问题。例如,磁性组分修饰的生物混合微机器人可利用外部磁场实现主动导航和局部药物释放,但是磁性纳米组分需要长期存在于体内发挥作用,其稳定性、降解代谢途径及潜在免疫影响仍缺乏充分评价[62]。同时,不同研究所采用的磁性材料类型、粒径特征以及外部磁场参数存在较大差异,使磁响应行为和治疗效果难以进行有效比较。因此,后续研究应更加关注磁响应材料的体内行为与应用条件优化,以推动其从实验研究向临床应用转化。

6. 多刺激响应及杂化型智能生物材料:随着组织修复再生需求日趋复杂,单一刺激响应机制往往难以满足动态、多阶段微环境调控需求。因此,多刺激响应及杂化型智能生物材料成为前沿研究方向。这类材料整合两种及以上响应机制(如光、温度、pH、超声和磁场),实现更精准、智能的功能调控[63]。多刺激响应体系可更好模拟组织修复中动态演变的生物学信号,实现功能分期激活——早期发挥抗炎抗菌作用,后期促进血管生成与组织重塑。

实际应用中,杂化型智能生物材料常设计为纳米复合水凝胶或多功能支架,通过对不同刺激的协同响应,同步实现药物控释、力学性能调控与细胞行为调控。这种多层次调控策略既能提升修复效率,又能增强材料在复杂体内环境中的适配性[64]。此外,多刺激响应生物材料将治疗干预与再生过程整合,在肿瘤治疗与术后组织再生中展现独特优势[65]。但是,多刺激体系的构建也增加了材料设计复杂性,可能导致制备重复性下降、响应机制难以解析及体内行为预测困难。目前,相关研究仍主要集中于多因素动态调控效果,针对其长期安全性及规模化制备的研究较为有限。因此,需要在提高响应精准性的同时,兼顾材料简化设计和临床转化可行性。

三、刺激响应型生物材料的应用

刺激响应型生物材料可感知组织微环境信号或外源性物理刺激,并转化为可控、可逆或分期的材料响应,从而实现对生物活性分子递送、细胞行为调控、组织重塑过程的精准时空干预,在组织修复与疾病治疗中展现广阔应用前景[66]。与传统被动生物材料相比,刺激响应材料可主动感知病理或再生微环境变化,对治疗过程进行动态反馈与自适应调控,更好地适配组织再生高度时变、多因素耦合的生物学需求[67]。值得注意的是,同一种微环境刺激并不一定对应单一的材料设计策略,其功能意义取决于具体组织环境和疾病状态。例如,ROS在不同病理场景中具有不同作用,在骨及软组织修复中,炎症相关ROS升高通常被认为会阻碍组织再生,因此材料设计多侧重于ROS清除和炎症缓解;而在肿瘤微环境中,ROS则可作为内源性触发信号,用于促进药物释放或诱导氧化损伤[68-69]。因此,未来刺激响应型材料设计需要避免简单依据刺激类型分类,而应更加关注“刺激信号特征–组织微环境需求–治疗目标”之间的匹配关系。

近年来,高分子化学、仿生材料设计与多尺度制造技术的快速发展,显著提升了刺激响应型生物材料的响应精准度、功能复杂度与体系稳定性。在此基础上,相关研究逐步从概念验证与体外研究,转向复杂动物模型与接近临床场景的组织修复研究,加速刺激响应型生物材料向高性能、可控化和临床转化方向发展。

1. 调控骨再生微环境促进骨组织修复:骨组织修复是刺激响应型生物材料最成熟、研究最广泛的应用领域[70]。骨缺损修复不仅需要支架提供充足力学支撑,还需精准调控愈合过程中多种微环境因素,包括成骨信号、血管生成与炎症反应。刺激响应型生物材料可动态响应生理信号或外源性刺激,实现成骨因子按需释放与力学微环境自适应调控[71]。

在骨组织工程中,pH、温度和光响应材料被广泛用于构建降解可控、分期释放的支架体系,适配成骨不同阶段需求。近期研究将这类体系拓展为多阶段、微环境自适应递送平台,同步实现炎症消退、血管生成与基质矿化。同时,磁场与超声响应材料因可将外源性物理刺激转化为生物学相关力学信号,受到广泛关注。研究表明,PGS-P@MGel等3D打印多功能支架可整合磁响应与自主生物矿化功能,含PDA@Fe_3O_4纳米粒的水凝胶在外磁场作用下产生动态力学信号,激活Piezo1机械转导通路,促进干细胞成骨分化与血管生成[72]。

此外,光交联材料(包括光点击水凝胶、甲基丙烯酸化胶原和光固化杂化PLLA基网络)力学性能可调、原位凝胶化精准,可适配不规则或负重骨缺损,形成模拟皮质骨向松质骨过渡的梯度刚度结构,进一步引导内源性干细胞募集与分化[73]。通过化学、力学和光响应机制协同整合,新一代生物材料不仅提供物理支撑,还能动态调控骨修复微环境,在大小动物骨缺损模型中显著提升修复效果。

2. 重塑软组织修复微环境促进功能恢复:软组织修复涵盖皮肤、肌肉、神经和血管等多种组织,其再生过程高度依赖炎症调控、细胞迁移和血管生成等微环境因素[74]。刺激响应型生物材料在软组织修复中适配性优异,可根据愈合不同阶段动态调控材料功能。

在皮肤创面愈合中,光、温度和pH响应水凝胶被广泛用于构建智能敷料体系,实现抗菌、抗炎和促再生因子的序贯释放[75]。光热、光动力响应材料通过控制感染、调控局部免疫反应,为慢性难愈合创面提供有效治疗策略[76]。在肌肉与神经修复中,具备可调力学性能、电响应或磁响应的材料,可模拟天然组织所需物理刺激环境,促进细胞定向生长与功能恢复[77]。通过多刺激响应机制整合设计,软组织修复材料可在复杂动态微环境中发挥持续调控作用,为提升组织再生质量提供关键支持。

3. 靶向肿瘤微环境实现精准治疗与组织重建:刺激响应型生物材料近年来逐渐应用于肿瘤精准治疗,通过识别肿瘤微环境特征或响应外源性刺激,实现药物递送、局部治疗及免疫调控。然而,肿瘤微环境具有高度异质性,其酸性、缺氧、ROS水平及酶活性可能随肿瘤类型、发展阶段及空间位置发生变化,这也限制了刺激响应材料在不同肿瘤中的普适应用[78]。

基于肿瘤微环境设计的pH或酶响应材料能够提高药物释放的时空选择性,但其响应效率仍受到体内复杂环境和刺激阈值控制的影响[79]。光热、光动力及磁热响应材料可通过外源刺激实现局部治疗,并可进一步联合免疫调控策略增强抗肿瘤效果[80]。值得关注的是,部分刺激响应材料在肿瘤治疗后可原位留存,作为长期组织修复支架,支持受损组织再生,实现治疗与后续修复一体化[81]。这种多功能策略为肿瘤治疗后组织修复提供了新的研究方向与发展机遇。

四、刺激响应型生物材料临床转化面临的挑战

尽管刺激响应型生物材料在组织修复与再生领域展现出良好的应用潜力,但目前多数研究仍停留在体外验证和动物实验阶段,距离实际临床应用仍存在一定距离。近年来,部分刺激响应型材料及相关治疗系统已进入人体研究阶段,例如温度响应水凝胶、光热响应纳米材料、超声刺激微泡系统及磁响应纳米材料等均已开展早期临床探索(表1),提示该领域正在逐步由实验研究向临床评价阶段推进。然而,进入临床研究并不意味着其应用价值已经得到充分验证,目前多数研究仍主要关注材料的响应特性和初步治疗效果,而临床应用更加关注材料在复杂人体环境中的稳定性、安全性以及疗效可重复性。

与传统生物材料相比,刺激响应型材料需要同时实现刺激感知、功能转换和组织调控等多重功能,响应模块、纳米组分或活性因子的引入虽然提

表1 刺激响应型生物材料临床转化现状及部分临床试验案例

响应类型	代表性研究案例	当前转化阶段
温度响应	Poloxamer 407温敏水凝胶负载罗哌卡因,用于腹腔镜胃切除术后局部持续镇痛(NCT07452471)	临床探索阶段(Clinical trial,尚未招募)
光热响应	Au-Ag-Cu_2O复合纳米凝胶联合光热治疗耐药性微生物角膜炎(NCT05268718)	早期临床探索阶段(Early Phase Ⅰ)
超声响应	MRI引导超声刺激微泡联合放疗用于局部晚期乳腺癌治疗(NCT06633601)	早期临床探索阶段(Early Phase Ⅰ)
磁响应	磁性纳米颗粒热消融-在前列腺中的保留与维持(NCT02033447)	早期临床探索阶段(Early Phase Ⅰ)

注:数据来源于ClinicalTrials.gov数据库(National Library of Medicine,NLM)。

高了材料调控能力,但也增加了体系复杂性,使材料制备一致性、长期性能稳定性及体内行为预测面临更大挑战。未来该领域的发展重点将不仅局限于提高材料响应性能,而是需要进一步优化材料体系复杂度,加强长期体内验证,并结合临床需求推动刺激响应型生物材料从概念验证逐步走向实际应用。

五、总结与展望

刺激响应型生物材料通过感知组织微环境变化或外部物理刺激,实现材料结构、功能分子释放及细胞行为的动态调控,为组织修复与再生提供了新的策略。近年来,基于pH、温度、光、超声、磁场及多刺激响应机制的智能材料不断发展,并在骨组织修复、软组织再生及疾病治疗等领域展现出良好的应用潜力。然而,复杂组织微环境的动态性和异质性仍限制了材料响应的精准性和有效性。未来,刺激响应型生物材料的发展将由单一刺激响应向多因素感知、反馈调控的智能体系转变,通过融合材料科学、免疫调控及力学生物学等多学科策略,进一步优化材料设计,提高其生物安全性和微环境调控能力。同时,加强基础机制研究与临床需求结合,有望推动刺激响应型生物材料从实验研究向临床应用转化,为组织修复与再生医学提供新的技术支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张传凯:文献查阅、实施研究、文章撰写;曾梦、向凯、任明星:文献查阅、图片绘制;杨生:文章审阅和修改

参 考 文 献

[1] Han A, Liu C, Wu Q, et al. External physical field-responsive nanocomposite hydrogels for wound healing applications[J]. Adv Nanocompos, 2025(2):32-58. DOI:10.1016/j.adna.2024.11.002.

[2] Gu P, Zhu Z, Xiao X, et al. Actively infiltrative micro/nanochannels propel cell migration - to - mechanoactivation transition for centralized osteogenesis[J]. ACS Nano, 2025, 19(34):31092-31106. DOI:10.1021/acsnano.5c09462.

[3] Vahidi M, Rizkalla A S, Mequanint K. Extracellular matrix-surrogate advanced functional composite biomaterials for tissue repair and regeneration[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(27):2401218. DOI:10.1002/adhm.202401218.

[4] Zhang N Z, Zhang Q D, Shao H W, et al. Magnesium as an emerging bioactive material for orthopedic applications: Bedside needs lead the way from innovation to clinical translation[J]. Regen Biomater, 2025(12):rbaf032. DOI:10.1093/rb/rbaf032.

[5] Zhang S W, Edwards D A, Langer R, et al. Inhalable materials and biologics for lung defence and drug delivery[J]. Nat Rev Mater, 2026, 11(2):90-116. DOI:10.1038/s41578-025-00841-y.

[6] Yang L, Jiang P, Stein J B, et al. Mechanobiological dynamics-inspired mechanomodulatory biomaterials[J]. Adv Sci, 2026, 13(4):e16992. DOI:10.1002/advs.202416992.

[7] Xue B, Peng Y, Zhang Y, et al. A novel superparamagnetic-responsive hydrogel facilitates disc regeneration by orchestrating cell recruitment, proliferation, and differentiation within hostile inflammatory niche[J]. Adv Sci, 2024, 11(44):2408093. DOI:10.1002/advs.202408093.

[8] Fu J, Wang C, Liu X, et al. Smart responsive materials for antibacterial therapy: Progress, opportunities, and challenges[J]. Prog Mater Sci, 2026(155):101532. DOI:10.1016/j.pmatsci.2025.101532.

[9] Gao Y, Shi W, Klawa S J, et al. Reversible metamorphosis of hierarchical DNA-inorganic crystals[J]. Nat Nanotechnol, 2025, 20(12):1813-1821. DOI:10.1038/s41565-025-02026-8.

[10] Kim Y, Park K, Kim M S. Recent advances in polymer-based drug delivery systems for atopic dermatitis: Enhancing therapeutic efficacy and outcomes[J]. Mater Today Bio, 2025(35):102517. DOI:10.1016/j.mtbio.2025.102517.

[11] Lu Y, Chi Z, Wang D. Metabolic symphony coordinates the muscle regeneration niche[J]. Trends Mol Med, 2026, 32(3):211-230. DOI:10.1016/j.molmed.2025.07.006.

[12] Li Y, Ji L, Yu J, et al. Bioactive materials-mediated regulation of bone marrow microenvironment: Mechanistic insights and therapeutic potentials[J]. Adv Mater, 2026, 38(1):e11497. DOI:10.1002/adma.202511497.

[13] Zhang Y, Fu Y, Sun T, et al. Skin relevant biomaterials from wound healing, medical aesthetics, flexible electronics to artificial intelligence and beyond[J]. Adv Mater, 2025:e12919. DOI:10.1002/adma.202512919.

[14] Ji J, Zhang K, Guo X, et al. Bionic soft anisotropic metamaterials for replicating tissue - like large - deformation mechanics under diverse loadings[J]. Adv Funct Mater, 2026, 36(27):e20564. DOI:10.1002/adfm.202520564.

[15] Wang C, Wang Z, Lin Y, et al. Off - the - shelf granular microtissue bioinks: Long - term preserved cellularized porous microgels with enhanced cell activity for shelf-ready biofabrication[J]. Adv Mater, 2025, 37(44):e06616. DOI: 10.1002/adma.202506616.

[16] He S, Liang W, Tang Y, et al. Robust super-structured porous hydrogel enables bioadaptive repair of dynamic soft tissue[J]. Nat Commun, 2025, 16(1):3198. DOI: 10.1038/s41467-025-58062-4.

[17] Zhang R, Zhang G, Liang X, et al. Mechanoadaptive polysaccharide conjugates architect pro-healing microenvironments via dynamic stress redistribution in skin defects[J]. Sci Adv, 2025, 11(48):eadz3529. DOI:10.1126/sciadv.adz3529.

[18] Kreitz J, Yang V, Friedrich M J, et al. Targeted delivery of diverse biomolecules with engineered bacterial nanosyringes[J]. Nat Biotechnol, 2026, 44(7):1121-1125. DOI:10.1038/s41587-

025-02774-x.

[19] Zhou M, Tang Y, Lu Y, et al. Framework nucleic acid-based and neutrophil-based nanoplatform loading baicalin with targeted drug delivery for anti-inflammation treatment[J]. ACS Nano, 2025, 19(3): 3455-3469. DOI: 10.1021/acsnano.4c12917.

[20] Li F, Tang Z, Zheng Y, et al. Responsive nanomedicine strategies achieve pancreatic cancer precise theranostics[J]. Bioact Mater, 2026(55): 334-375. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.08.012.

[21] Totaro A, Panciera T, Piccolo S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(8): 888-899. DOI: 10.1038/s41556-018-0142-z.

[22] Costa P, Gautrot J E, Connelly J T. Directing cell migration using micropatterned and dynamically adhesive polymer brushes[J]. Acta Biomater, 2014, 10(6): 2415-2422. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.01.029.

[23] Zhuang Y, Liu E, Gao Y, et al. Enzyme-responsive self-evolving hydrogel for osteochondral regeneration through mechanosignaling pathway[J]. J Am Chem Soc, 2025, 147(51): 46897-46912. DOI: 10.1021/jacs.5c09022.

[24] Kuan C H, Chang L, Ho C Y, et al. Immunomodulatory hydrogel orchestrates pro-regenerative response of macrophages and angiogenesis for chronic wound healing[J]. Biomaterials, 2025(314): 122848. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122848.

[25] Zhang T, Zhong X C, Feng Z X, et al. An active shrinkage and antioxidative hydrogel with biomimetic mechanics functions modulates inflammation and fibrosis to promote skin regeneration[J]. Bioact Mater, 2025(45): 322-344. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.11.028.

[26] Han J, Sheng T, Zhang Y, et al. Bioresponsive immunotherapeutic materials[J]. Adv Mater, 2024, 36(43): 2209778. DOI: 10.1002/adma.202209778.

[27] Liang Y, Deng J, Zhang J, et al. B-MOF self-enhanced pullulan/chitosan hydrogel for diabetic wound management: Antibacterial, anti-inflammatory, and pro-healing properties[J]. Int J Biol Macromol, 2025(332): 148627. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.148627.

[28] Huang W, Hsu J C, Zhou J, et al. Stimuli-responsive nanomaterials for targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: Advances and emerging directions[J]. Matter, 2025, 8(9): 102249. DOI: 10.1016/j.matt.2025.102249.

[29] Zhang H, Chen H, Hu X, et al. Inflammation-modulating polymeric nanoparticles: Design strategies, mechanisms, and therapeutic applications[J]. eBioMedicine, 2025(118): 105837. DOI: 10.1016/j.ebiom.2025.105837.

[30] Yan Y, Ding H. pH-responsive nanoparticles for cancer immunotherapy: A brief review[J]. Nanomaterials, 2020, 10(8): 1613. DOI: 10.3390/nano10081613.

[31] Li Z, Huang J, Wu J. pH-Sensitive nanogels for drug delivery in cancer therapy[J]. Biomater Sci, 2021, 9(3): 574-589. DOI: 10.1039/d0bm01729a.

[32] Hong G, Li J, Wei W, et al. Starfish-inspired synergistic reinforced hydrogel wound dressing: Dual responsiveness and enhanced bioactive compound delivery for advanced skin regeneration and management[J]. ACS Nano, 2025, 19(10): 10180-10198. DOI: 10.1021/acsnano.4c17291.

[33] Xiong Y, Mi B B, Shahbazi M A, et al. Microenvironment-responsive nanomedicines: A promising direction for tissue regeneration[J]. Mil Med Res, 2024, 11(1): 69. DOI: 10.1186/s40779-024-00573-0.

[34] Hu C, Yang L, Wang Y. Recent advances in smart-responsive hydrogels for tissue repairing[J]. MedComm Biomater Appl, 2022, 1(2): e23. DOI: 10.1002/mba2.23.

[35] Shao H, Xu S, Zeng F, et al. Metal-organic framework-integrated nanoplatform orchestrates osteochondral-synovial homeostasis for osteoarthritis therapy[J]. ACS Nano, 2025, 19(36): 32744-32766. DOI: 10.1021/acsnano.5c10692.

[36] Wang M, Chen Q, Cheng Z, et al. A responsive hydrogel containing bimetallic MOF enabling amplified ferroptosis for cancer therapy via dual cellular homeostasis disruption[J]. Adv Funct Mater, 2026, 36(3): e02635. DOI: 10.1002/adfm.202502635.

[37] Zhang R, Stehle Y, Chen L, et al. Multifunctional, enzyme/pH-responsive gelatin microspheres with aptamer-targeted antibacterial and ionic-mediated dual therapy for infected bone defects[J]. Biomaterials, 2026(326): 123642. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123642.

[38] Lv T, Chen Y, Li N, et al. A comprehensive review of thermosensitive hydrogels: Mechanism, optimization strategies, and applications[J]. Gels, 2025, 11(7): 544. DOI: 10.3390/gels11070544.

[39] Thirupathi K, Phan T T V, Santhamoorthy M, et al. pH and thermoresponsive PNIPAm-co-polyacrylamide hydrogel for dual stimuli-responsive controlled drug delivery[J]. Polymers, 2023, 15(1): 167. DOI: 10.3390/polym15010167.

[40] Qin C, Fei F, Wei Y, et al. Thermo-sensitive Poloxamer based antibacterial anti-inflammatory and photothermal conductive multifunctional hydrogel as injectable, in situ curable and adjustable intraocular lens[J]. Bioact Mater, 2024(41): 30-45. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.07.005.

[41] Chen Q, Tang H, Liu J, et al. Silk-based pressure/temperature sensing bimodal ionotronic skin with stimulus discriminability and low temperature workability[J]. Chem Eng J, 2021(422): 130091. DOI: 10.1016/j.cej.2021.130091.

[42] Guo P, Dong L, Xue B, et al. From light to life: Molecular mechanisms and macroscopic transformations in photoresponsive hydrogels[J]. Polym Sci Technol, 2025, 1(10): 812-831. DOI: 10.1021/polymscitech.5c00102.

[43] Liang X, Qian S, Lou Z, et al. Near infrared light-triggered photocatalytic decaging for remote-controlled spatiotemporal activation in living mice[J]. Angew Chem Int Ed, 2023, 62(48): 2310920. DOI: 10.1002/anie.202310920.

[44] Liu X, Shen M, Bing T, et al. A bioactive injectable hydrogel

regulates tumor metastasis and wound healing for melanoma via NIR-light triggered hyperthermia[J]. Adv Sci, 2024, 11(26): 2402208. DOI:10.1002/advs.202402208.

[45] Fomina N, Sankaranarayanan J, Almutairi A. Photochemical mechanisms of light-triggered release from nanocarriers[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(11): 1005-1020. DOI: 10.1016/j.addr.2012.02.006.

[46] Abdelmohsen H A M, Copeland N A, Hardy J G. Light-responsive biomaterials for ocular drug delivery[J]. Drug Deliv Transl Res, 2023, 13(8): 2159-2182. DOI: 10.1007/s13346-022-01196-5.

[47] Tao Y, Chan H F, Shi B, et al. Light: A magical tool for controlled drug delivery[J]. Adv Funct Mater, 2020, 30(49): 2005029. DOI: 10.1002/adfm.202005029.

[48] Dai F, Zhang J, Chen F, et al. A multi-responsive hydrogel combined with mild heat stimulation promotes diabetic wound healing by regulating inflammatory and enhancing angiogenesis[J]. Adv Sci, 2024, 11(46): 2408783. DOI: 10.1002/advs.202408783.

[49] Wang X, Wang C, Wang X, et al. A polydopamine nanoparticle-knotted poly(ethylene glycol) hydrogel for on-demand drug delivery and chemo-photothermal therapy[J]. Chem Mater, 2017, 29(3): 1370-1376. DOI: 10.1021/acs.chemmater.6b05192.

[50] Zhang X, Yang L, Jia M, et al. Charge-transfer-coupled J-aggregation enhances ROS generation via efficient intermolecular electron transfer for photodynamic therapy[J]. Adv Mater, 2026, 38(10): e13693. DOI: 10.1002/adma.202513693.

[51] Xiong Y, Wu Q, Zhang P, et al. Immune-vascular synergy: A photodynamic hydrogel activating ALDH2 to combat inflammation and enhance angiogenesis in diabetic wound healing[J]. Small Methods, 2025, 9(7): 2500391. DOI: 10.1002/smtd.202500391.

[52] Hong S H, Park Y J, Lee S I, et al. Photodynamically tunable ROS-generating hydrogels for accelerated tissue regeneration[J]. Bioact Mater, 2025(51): 977-992. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.05.006.

[53] Xue L, Thatte A S, Mai D, et al. Responsive biomaterials: Optimizing control of cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Mater, 2023, 9(2): 100-118. DOI: 10.1038/s41578-023-00617-2.

[54] Zhao P, Li H, Ji M, et al. Piezo-bio interaction interfaces: The linchpin of piezoelectric nanomaterials toward biomedicine[J]. Adv Mater, 2025: e07881. DOI: 10.1002/adma.202507881.

[55] Wang Q, He J, Qi Y, et al. Ultrasound-enhanced nano catalyst with ferroptosis-apoptosis combined anticancer strategy for metastatic uveal melanoma[J]. Biomaterials, 2024(305): 122458. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122458.

[56] Huang D, Du J, Luo F, et al. Injectable hydrogels with integrated Ph probes and ultrasound-responsive microcapsules as smart wound dressings for visual monitoring and on-demand treatment of chronic wounds[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(9): 2303379. DOI: 10.1002/adhm.202303379.

[57] Silva R A R, Barbosa F, Ferreira G, et al. Stimuli-responsive gyroid scaffolds: Hierarchical architecture and electric stimulation promote bone regeneration[J]. Mater Today, 2025(88): 186-200. DOI: 10.1016/j.mattod.2025.06.013.

[58] Jia L, Dai Y, Xu Y, et al. Dual responsive magnetic DCR3 nanoparticles: A new strategy for efficiently targeting hepatocellular carcinoma[J]. Small, 2025, 21(12): 2402909. DOI: 10.1002/smll.202402909.

[59] Guan H, Wang W, Jiang Z, et al. Magnetic aggregation-induced bone-targeting nanocarrier with effects of piezo1 activation and osteogenic-angiogenic coupling for osteoporotic bone repair[J]. Adv Mater, 2024, 36(13): 2312081. DOI: 10.1002/adma.202312081.

[60] Santos F L, Mendes M C, Pereira J A, et al. Remote-controlled magnetic stimulation of cell-based bioengineered tissues for in situ bone regeneration[J]. Adv Mater, 2025, 37(39): 2500657. DOI: 10.1002/adma.202500657.

[61] Wang X, Cui Z, Jia Q, et al. Injectable bismuth-based composite enable bone defect repair for osteosarcoma treatment and mild magnetothermal bone regeneration[J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(36): 2501317. DOI: 10.1002/adfm.202501317.

[62] Lin L, Li H, Zhou Q, et al. Machine-intelligent multimodal algebot for intracavitary chemotherapy[J]. Nat Nanotechnol, 2026, 21(7): 996-1007. DOI: 10.1038/s41565-026-02195-0.

[63] Chen H, Tan X, FU J, et al. γ-Fe_2O_3/Polydopamine/TiO_2 nanoporous array composite coating (FPTCC) to modulate antibacterial, osteogenesis, and osseointegration through photothermal-magnetic response[J]. Mater Des, 2024(248): 113516. DOI: 10.1016/j.matdes.2024.113516.

[64] Li A, Nicolas J, Mura S. Unlocking the potential of hybrid nanocomposite hydrogels: Design, mechanical properties and biomedical performances[J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(1): 2409670. DOI: 10.1002/adfm.202409670.

[65] Wei D, Sun Y, Zhu H, et al. Stimuli-responsive polymer-based nanosystems for cancer theranostics[J]. ACS Nano, 2023, 17(23): 23223-23261. DOI: 10.1021/acsnano.3c06019.

[66] Wang X, Shan M, Zhang S, et al. Stimuli-responsive antibacterial materials: Molecular structures, design principles, and biomedical applications[J]. Adv Sci, 2022, 9(13): 2104843. DOI: 10.1002/advs.202104843.

[67] Zhao X, Xu H, Sun Y, et al. Self-adaptive wound dressings for wound healing and repair[J]. Adv Mater, 2026, 38(29): e15854. DOI: 10.1002/adma.202515854.

[68] Wang Q, Feng K, Wan G, et al. A ROS-responsive hydrogel encapsulated with matrix metalloproteinase-13 siRNA nanocarriers to attenuate osteoarthritis progression[J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 18. DOI: 10.1186/s12951-024-03046-7.

[69] Ming D, Zhang J, Mu B, et al. Reactive oxygen species-activated bioorthogonal chemistry in living systems enabled by boronate-caged dihydrotetrazines[J]. Nat Commun, 2026, 17(1): 2586. DOI: 10.1038/s41467-026-68771-z.

[70] Li X, Xu K, He Y, et al. ROS-responsive hydrogel coating

modified titanium promotes vascularization and osteointegration of bone defects by orchestrating immunomodulation [J]. Biomaterials, 2022(287): 121683. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121683.

[71] Li R, Wang J, Lin Q, et al. Mechano-responsive biomaterials for bone organoid construction [J]. Adv Healthc Mater, 2025, 14(6): 2404345. DOI: 10.1002/adhm.202404345.

[72] Guo X, Tao Z, Dai Z, et al. Magnetically guided mechanoactive mineralization scaffolds for enhanced bone regeneration [J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(38): 2503903. DOI: 10.1002/adfm.202503903.

[73] Bartnikowski M, Bartnikowski N J, Woodruff M A, et al. Protective effects of reactive functional groups on chondrocytes in photocrosslinkable hydrogel systems [J]. Acta Biomater, 2015(27): 66-76. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.08.038.

[74] Byun H, Han Y, Kim E, et al. Cell-homing and immunomodulatory composite hydrogels for effective wound healing with neovascularization [J]. Bioact Mater, 2024(36): 185-202. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.02.029.

[75] Liang Y, He J, Guo B. Functional hydrogels as wound dressing to enhance wound healing [J]. ACS Nano, 2021, 15(8): 12687-12722. DOI: 10.1021/acsnano.1c04206.

[76] Xue C, Zhao X, Wang Y, et al. A bioresponsive hydrogel remodels the hypoxic-immune microenvironment via synergistic phototherapy for chronic wound regeneration [J]. Adv Healthc Mater, 2025, 15(8): e02643. DOI: 10.1002/adhm.202502643.

[77] Chen J C, Bhave G, Alrashdan F, et al. Self-rectifying magnetoelectric metamaterials for remote neural stimulation and motor function restoration [J]. Nat Mater, 2024, 23(1): 139-146. DOI: 10.1038/s41563-023-01680-4.

[78] Tang Y, Ge L, Zhu D, et al. A tumor microenvironment-responsive self-oxygenating nanoplatform for dual-enhanced cuproptosis and sonodynamic synergistic immunotherapy [J]. ACS Nano, 2025, 19(45): 39228-39240. DOI: 10.1021/acsnano.5c12847.

[79] Deng Q, Hua A, Zhao Q, et al. Modulating tumor acidity with hydroxyethyl starch-based nanoparticles by targeting CA9 to eliminate cancer stem cells and overcome immunosuppression [J]. Biomaterials, 2026(324): 123501. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123501.

[80] Yan X, Shang W, Ren H, et al. Intelligent responsive degradation nanoplatform with aggregation-induced emission for hypoxic tumors multimodal phototheranostics and overcoming PD-L1 resistance [J]. Chem Eng J, 2025, 526: 171050. DOI: 10.1016/j.cej.2025.171050.

[81] Liu F, Li X, Xu S, et al. In situ coordination-assembly nano-drugs/probes for enhanced tumor retention and responsive release [J]. Angew Chem Int Ed, 2026, 65(4): e21465. DOI: 10.1002/ange.202521465.

(收稿日期:2026-06-16)

(本文编辑:王嫚)