

刺激响应性肽纳米材料的分类及应用进展

苏运哲, 吕银凤, 冯兴军, 毕重朋*, 单安山*

东北农业大学动物科学技术学院, 哈尔滨 150030

* 联系人, E-mail: bnm0722@163.com; asshan@neau.edu.cn

2025-02-04 收稿, 2025-05-09 修回, 2025-05-12 接受, 2025-05-15 网络版发表

黑龙江省重点研发计划(2024ZXDXB58)和国家重点研发计划(2023YFD1301104)资助

摘要 近年来, 刺激响应性肽纳米材料(stimuli-responsive peptide nanomaterials, SRPNs)因其出色的功能性和环境响应特性, 成为纳米生物材料领域的重要研究方向. SRPNs能够感知病理微环境中的特定刺激, 通过精准调控自组装或解组装, 为生物医学应用提供创新解决方案. 通过分子设计, SRPNs不仅具有特异性响应能力, 还兼具优异的生物相容性, 显著提升了治疗效率并降低了副作用. 本综述对SRPNs的设计策略及其在生物医学领域的应用进行了全面梳理, 着重阐述了SRPNs对pH、氧化还原、酶和温度等刺激的响应机制和SRPNs在药物递送、生物成像、抗菌及伤口愈合等方面的应用. 最后, 讨论了SRPNs在实际应用中面临的生物相容性、稳定性及体内精确刺激响应等挑战, 并对其未来发展进行了展望. 期望本文能为相关领域的深入研究提供方向, 助力SRPNs的创新发展.

关键词 刺激响应性肽纳米材料, 自组装, 微环境响应, 精准治疗

多肽是由多个氨基酸通过肽键连接而成的化合物, 通常由2~50个氨基酸组成, 不同的氨基酸排列方式赋予了肽多样的结构. 作为生命活动的基本物质之一, 多肽直接参与诸如细胞信号传导、免疫调节等关键过程, 通过对其他生物分子或信号通路的调节, 影响新陈代谢、基因表达调控等生理活动. 多肽分子在一定条件下能发生自组装行为, 即通过非共价相互作用(如氢键、疏水作用、范德华力、静电作用等)自发地形成具有特定结构和功能的纳米纤维、纳米管、水凝胶等有序聚集体^[1]. 肽的自组装行为由内外环境因素的变化刺激触发, 基于此可开发针对特定微环境的刺激响应性肽纳米材料(stimuli-responsive peptide nanomaterials, SRPNs)^[2,3]. SRPNs通过感知病理微环境中的特定刺激, 实现精准的自组装与解组装行为, 为肽纳米材料在生物医学上的应用提供全新的方向.

SRPNs的特异性响应通常需要外部因素刺激肽链的某些特定基团来实现, 例如, 在酸性环境中, 组氨酸、

天冬氨酸、谷氨酸等可发生质子化. 氨基酸的种类是固定不变的, 这限制了SRPNs功能的多样性, 因此要寻找合适的基团对多肽进行多样化修饰以构建更多功能的SRPNs^[3-5]. 设计在pH、温度、酶、氧化还原等条件刺激下发生自组装或解组装的SRPNs, 对于药物递送、肿瘤诊断、生物成像等方面意义重大^[6-10]. SRPNs能够针对特定的生物医学需求, 实现精准定位和快速反应. 例如, 肿瘤和生物膜的微环境通常呈酸性, 且特定蛋白质、酶以及其他生物分子水平升高^[11,12]. 基于这些特点, 可以设计pH响应性肽纳米材料, 实现药物释放或抗菌活性的增强. 微环境中过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及过表达的酶也可作为刺激源, 设计相对应的SRPNs^[13]. 在刺激作用下, SRPNs的尺寸发生变化, 例如, 由纳米纤维转化为纳米颗粒或水凝胶发生降解. 大尺寸的肽纳米纤维可延长药物在病灶部位的滞留时间, 而肽纳米颗粒则因尺寸缩小而具有更好的组织穿透性和细胞摄取能力^[14]. 这种动态尺寸转化

引用格式: 苏运哲, 吕银凤, 冯兴军, 等. 刺激响应性肽纳米材料的分类及应用进展. 科学通报, 2025, 70: 3764–3778

Su Y, Lv Y, Feng X, et al. Classification and application progress of stimuli-responsive peptide nanomaterials (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3764–3778, doi: [10.1360/TB-2025-0131](https://doi.org/10.1360/TB-2025-0131)

机制能提升药物在病灶部位的累积效率, 优化治疗效果。

尽管SRPNs在纳米材料研究中展现出巨大的潜力, 但在实际研究和应用中, 仍存在不少问题, 例如功能基团选择的局限性、多重响应设计的复杂性, 以及如何平衡材料的生物安全性与功能效率等难题。这些问题限制了SRPNs从基础研究向临床应用的转化。本综述系统梳理了SRPNs的设计以及在pH、温度、酶和氧化还原等环境刺激下的自组装行为, 探讨了其在药物递送、抗菌、免疫调节和伤口愈合中的实际应用。期望此综述能为相关领域的深入研究提供参考, 助力推动SRPNs的创新发展。

1 SRPNs的分类

1.1 pH响应性肽纳米材料

pH响应性肽纳米材料能够根据外部环境中的pH变化发生结构改变并调节自身功能^[15-17]。例如, 炎症或肿瘤组织通常比健康组织的pH更低, 根据这一特性, pH响应性肽纳米材料可变换自身结构或增强活性, 从而提高治疗的特异性和效率^[18,19]。pH响应性肽纳米材料的作用机制与所含的氨基酸以及特定化学键密切相关, 其中组氨酸是实现pH响应的关键结构单元。随着pH的波动, 组氨酸的咪唑基团会改变其质子化状态, 进而调节肽链的亲水疏水平衡并驱动肽链自组装^[20]。

Lai等人^[21]用组氨酸和异亮氨酸设计了pH响应性抗菌肽3IH3, 序列为(IHHIHHH)₃。该抗菌肽基于具有 α -螺旋特性的七肽重复序列模型(abcdef)设计, a位置和d位置选用了具有疏水性的异亮氨酸, 通过疏水作用形成稳定的疏水核心, 在其他位置引入组氨酸, 增强与细菌膜的静电结合能力。在中性条件时, 组氨酸残基不带电荷, 3IH3呈现无规则构象, 无法有效插入膜结构, 几乎没有抗菌活性。随着pH的降低, 组氨酸残基质子化, 促进肽链折叠为刚性 α -螺旋, 3IH3整体净正电荷升至+13, 通过静电作用靶向细菌外膜的LPS, 增强了与膜的相互作用。在酸性环境中, 3IH3对常见革兰氏阴性菌均有较强的抗菌效果。此外, 溶液pH的改变还会动态调控3IH3的自组装行为, 可能介导其多层级抗菌作用机制。Edirisinghe等人^[22]设计了一种名为FHHF-11的短肽, 其序列为FHHFRFRFHHF。FHHF-11的设计核心包含苯丙氨酸和组氨酸, 并引入精氨酸以增强其抗菌性能。苯丙氨酸的苯环通过 π - π 堆积形成稳定的疏水核心,

这种疏水作用在碱性条件下增强, 是维持凝胶刚度的主要因素。FHHF-11在pH为8时能够自组装形成水凝胶, 而当pH降低至6及以下时, 组氨酸残基质子化, 使肽骨架带上正电荷, 静电斥力增加, 导致肽链难以维持有序的组装结构, 水凝胶溶解。

除了上述通过组氨酸实现pH响应外, 谷氨酸、天冬氨酸及肽链C端羧酸基团同属pH响应单元。例如, C16-VVAEEE是一种带有烷基链的pH响应性肽纳米材料, 其可以在酸性细胞微环境中自组装成水凝胶^[23]。如图1(a)所示, C16-VVAEEE由十六烷基链与VVAEEE序列构成, 烷基链作为疏水核心促进自组装, VVA序列形成 β -折叠结构并利用氢键网络稳定纳米纤维二级结构, 三个连续的谷氨酸残基作为pH响应模块。当C16-VVAEEE在肿瘤组织中聚集时, 受到酸性微环境的刺激, 谷氨酸残基质子化, 负电荷减少, 分子间静电排斥降低, 进而形成纳米纤维结构。在另一个例子中, Yuan等人^[24]设计了一种两亲性肽纳米载体Pep1, 其由两部分组成: 一是酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor, aFGF)靶向序列AGNWTP1, 二是由天冬氨酸组成的pH响应序列DDD。在中性缓冲液中, Pep1能通过疏水相互作用和氢键自组装为纳米颗粒(nanoparticles, NPs), 顺铂(cisplatin, CDDP)通过羧基-铂配位作用与Pep1的羧基结合, 全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)则作为脂溶性分子被包裹在Pep1自组装的疏水核心中, 三者共组装形成球形纳米颗粒DA/Pep1。肿瘤的酸性微环境促使DA/Pep1转变为含有片状结构的松散化聚集体, 表面积增加加速了CDDP与ATRA的释放。

pH依赖性的电荷变化通过动态调控肽链间静电作用力, 成为诱导分子构象重组并驱动纳米级自组装的核心机制。同时, 一些特殊化学键丰富了pH响应性SRPNs的响应机制。例如, 席夫碱键(Schiff base bond)是由伯胺与羰基化合发生缩合反应而形成的亚胺键。在酸性条件下, 亚胺中的氮原子容易发生质子化, 导致该键稳定性下降, 易于断裂^[28]。Tian等人^[29]基于蛋清衍生肽QIGLF的氨基和戊二醛(glutaraldehyde, GA)的醛基之间的席夫碱反应构建了QIGLF-GA自组装体。QIGLF-GA通过氢键、疏水作用及静电相互作用进一步自组装并包封姜黄素(curcumin, Cur)形成超分子纳米颗粒。在弱酸环境下, 亚胺键水解为氨基和醛基, 导致动态共价网络解体, 颗粒聚集为无序聚集体, 粒径增大至微米级, 释放包封的Cur。

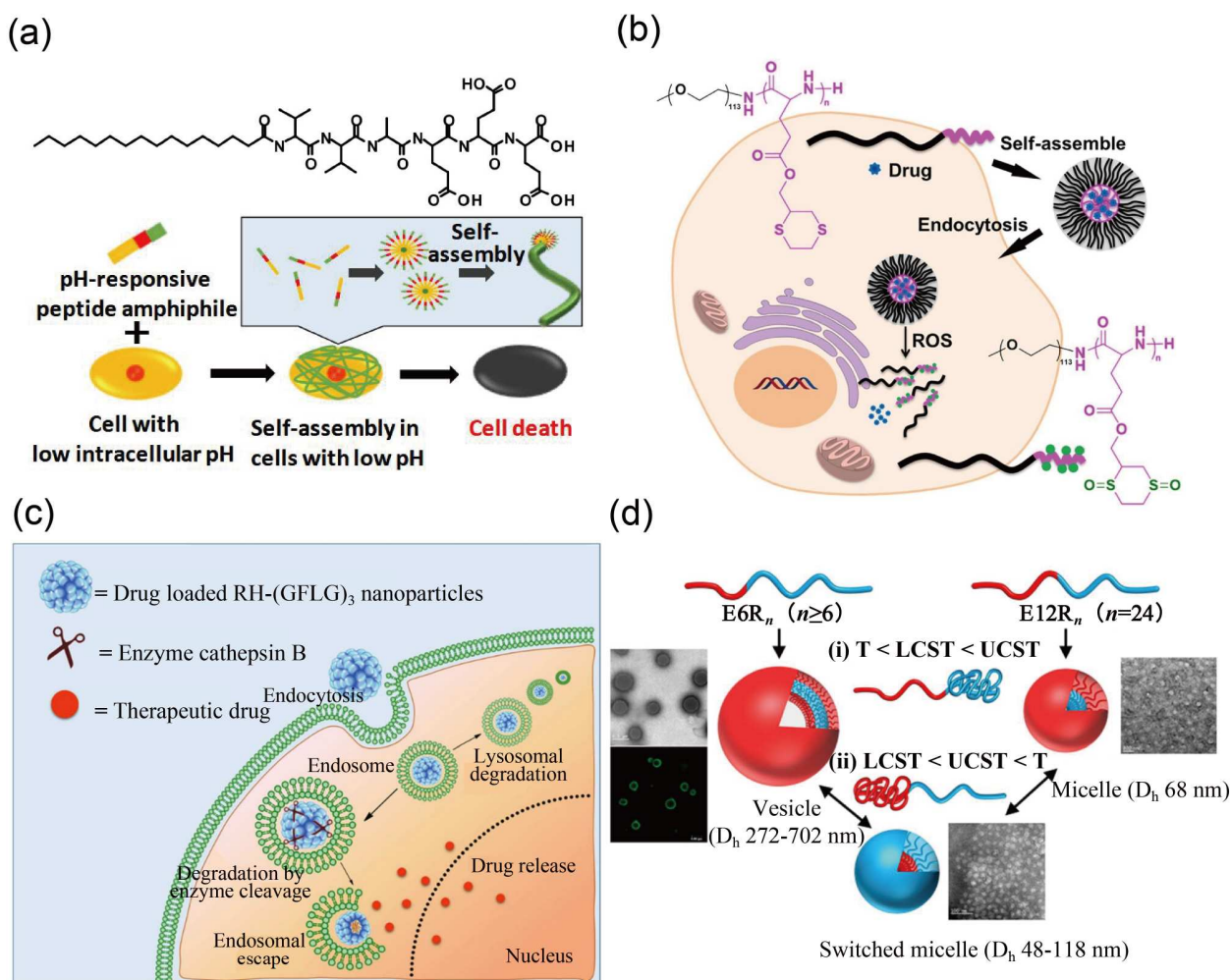


图 1 (网络版彩色)不同SRPNs的作用示意图. (a) C16-VVAEEE结构图与作用示意图^[23]. (b) mPEG-b-PDTG胶束结构及作用示意图^[25]. (c) RH-(GFLG)₃纳米颗粒释放药物示意图^[26]. (d) EBP-RBP的分子设计及由于其相反相变行为而形成的转换纳米结构^[27]

Figure 1 (Color online) Schematic diagrams of the effects of different SRPNs. (a) Structural diagram and schematic diagram of the function of C16-VVAEEE^[23]. (b) Schematic diagram of the structure and function of mPEG-b-PDTG micelles^[25]. (c) Schematic diagram of the drug release from RH-(GFLG)₃ nanoparticles^[26]. (d) Molecular design of EBP-RBP and the transformed nanostructure formed due to their opposite phase-transition behaviors^[27]

脰键是由醛或酮与胍反应形成的. 酸性环境中的质子会促进脰键的断裂反应, 且水解过程可逆, 在特定的pH条件下能重新形成^[30]. 这一特性在药物控释领域具有重大价值. 例如, Ding等人^[31]利用脰键的低pH敏感性, 构建了一种经聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)和细胞穿透肽修饰的药物递送载体CPPL, 用于递送抗肿瘤药物. 在肿瘤的酸性微环境中, CPPL中的脰键断裂, PEG配体脱离暴露出细胞穿透肽(cell-penetrating peptides, CPP), 提高了CPPL对肿瘤组织的穿透能力. 这种动态构象切换特性使CPPL成为精准肿瘤给药的高效载体平台.

除了席夫碱键和脰键, 氨基脲亚胺键同样具有独特的pH响应特性. 氨基脲亚胺键在一些偏酸性的环境中, 如果有合适的催化条件, 也可能发生水解反应, 导致断裂. 例如, 有研究人员制备了具有自组装能力的含氨基脲的聚乙二醇-b-多肽杂化嵌段共聚物(polyethylene glycol-b-polypeptide hybrid block copolymers, HBCPs)^[32]. HBCPs的氨基脲部分能够与醛或酮衍生物发生简单的官能化反应, 形成具有pH响应性的氨基脲亚胺键. 负载药物的HBCPs在肿瘤细胞内溶酶体的低酸性环境中, 氨基脲亚胺键断裂, 触发药物释放. 同时, 断裂后恢复的氨基脲残基具有缓冲能力, 能够破坏溶

酶体膜,促进药物从内溶酶体转移到细胞质和细胞核中,增强了抗肿瘤效果。

1.2 氧化还原响应性肽纳米材料

ROS是在生物体内产生的一类含氧活性化学物质,在生理代谢和病理进程中发挥双重调控作用。正常生理状态下,ROS通过动态平衡参与细胞信号转导,调控维持组织稳态的关键通路,而ROS代谢失衡则与氧化应激损伤、炎症反应及多种疾病的发生密切相关^[33,34]。基于病理组织细胞中ROS水平升高的特性,研究人员开发了氧化还原响应性肽纳米材料。

氧化还原响应性肽纳米材料的核心在于将对氧化还原环境高度敏感的官能团巧妙地整合到肽链中。其中,硫醚、硒醚、二硫键等尤为关键^[35]。在氧化过程中,以硫醚为例,当暴露于过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)等氧化剂时,硫醚基团会逐渐被氧化为亚砷,甚至被氧化为砷^[36]。这种化学转变使相对疏水的硫醚转变为更具亲水性的亚砷或砷。亲水性和疏水性的变化直接干扰了肽链在溶液中的状态。比如,原本稳定的自组装结构可能会因这种变化而趋于解体或重新构建。Zhang等人^[25]基于活性氧(ROS)响应性药物递送需求,设计并合成了含硫醚基团的ROS响应性SRPNs。首先,通过含有1,4-二硫杂环己烷侧链的L-谷氨酸单体合成含二硫烷的聚谷氨酸(polydithiane-containing glutamic acid, PDTG),再以亲水的甲氧基聚乙二醇(methoxy polyethylene glycol, mPEG)为引发剂,通过开环聚合(ring-opening polymerization, ROP)合成两性亲水嵌段共聚物mPEG-b-PDTG。mPEG-b-PDTG在水中自组装形成胶束,疏水的PDTG段为核心包裹药物,亲水的mPEG段为外壳稳定胶束。如图1(b)所示,当mPEG-b-PDTG胶束进入病理组织细胞后,PDTG段侧链上的硫醚基团被微环境中过量的ROS氧化为亲水的亚砷基团,促使胶束解体,释放出用于治疗药物。类似地,Hoang等人^[37]合成了具有ROS响应性的聚乙二醇-聚蛋氨酸[polyethylene glycol-poly(methionine), PEG-P(Met)],用于递送药物。不同的是,含硫醚基团的P(Met)段作为疏水核心包裹药物,PEG-P(Met)中亲水的PEG段作为外壳增强胶束的稳定性和生物相容性。肿瘤细胞中高浓度ROS将P(Met)段的硫醚基团氧化为亲水的亚砷或砷,导致疏水核心向亲水性转变,胶束解体为不规则聚集体,进而释放药物。

除了硫醚基团,二硫键在氧化还原响应性肽纳米

材料中也发挥着关键作用。在还原剂存在的环境中,二硫键可被还原为两个巯基^[38]。如果含有巯基的氨基酸残基原本隐藏在肽链内部,那么这种还原作用会使其暴露于溶剂中,从而引发肽链折叠模式的重塑以及整体构象的改变。此类结构变化将进一步影响肽链之间的相互作用。在肿瘤微环境中,谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量远高于健康组织。Yang等人^[39]合成了一种基于环肽自组装的氧化还原响应性纳米药物C-1。C-1通过二硫键形成环状结构,增加体外稳定性,避免过早自组装。在肿瘤细胞高浓度GSH的环境下,环肽C-1的二硫键被还原断裂,形成线性肽L-1。L-1通过疏水作用自组装成纳米纤维,直接靶向抑制Polo样激酶1 (polo-like kinase 1, PLK1)和Polo样激酶4 (polo-like kinase 4, PLK4),从而在避免全身毒性的同时实现肿瘤特异性激活与双靶点治疗。此外,Song等人^[40]利用环肽cRGD修饰聚乙二醇-b-聚酪氨酸-硫辛酸偶联物[polyethylene glycol-b-poly(L-tyrosine)-lipoic acid, PEG-b-P(Tyr)-LA],设计了一种具有氧化还原响应特性的聚酪氨酸胶束cRGD-rPTM。PEG作为外壳,延长胶束循环时间并减少非特异性清除。聚酪氨酸[poly(L-tyrosine), P(Tyr)]作为疏水核心可负载疏水性药物,硫辛酸(lipoic acid, LA)通过酯化反应连接至P(Tyr)链,在胶束内核形成二硫键交联网络,增强稳定性。最后,引入整合素 $\alpha v \beta 3$ 靶向肽cRGD,通过“硫醇-烯点击反应”修饰至胶束表面,提高对肿瘤细胞的特异性摄取。

1.3 酶响应性肽纳米材料

酶是维持生物体正常生命活动所不可或缺的生物大分子^[41]。它们的催化反应具有高效、温和、特异性强以及灵敏度高的特点^[42]。在各类疾病的病理组织微环境中,酶的异常过度表达十分常见,例如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和透明质酸酶(hyaluronoglucosaminidase, HAase)等。

酶响应性肽纳米材料的关键在于肽链中特定的酶切位点。不同的酶如同具有高度特异性的分子“剪刀”,能够精准地识别并作用于特定的氨基酸序列。以MMPs为例,其大量存在于肿瘤组织、炎症组织、伤口以及其他部位^[43~46]。在这些复杂且有序的生理过程中,MMPs能精准地识别并切割含有特定序列的肽段^[46]。Li等人^[47]设计了一种酶响应性载体WINNER,用于功能蛋白药物的精准递送。WINNER的外壳由磷脂酰胆碱和基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinases 2,

MMP-2)酶切序列组成, 外壳可使其免受正常细胞的吞噬. WINNER在肿瘤部位聚集后, 过量表达的MMP-2会特异性识别并切割外壳上的VPLGVRTK序列, 将内部的功能蛋白药物释放, 释放的药物可靶向结合肿瘤细胞表面受体, 从而达到有效抑制肿瘤生长的目的. Qi等人^[48]构建了一个用于递送骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2)的肽纳米胶囊递送平台. 以BMP-2为核心, MMP-2酶切序列作为交联剂, 2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱[2-(methacryloyloxy)ethyl phosphor-ylcholine, MPC]作为亲水单体, 通过原位自由基聚合在BMP-2表面形成了稳定的纳米胶囊外壳, 减少蛋白吸附和免疫清除. 骨折部位炎症环境导致MMP-2过表达, 纳米胶囊外壳的MMP-2酶切序列会被MMP-2降解, 释放出BMP-2加速骨折愈合.

除了MMPs在酶响应性肽纳米材料中发挥重要作用外, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALPs)、组织蛋白酶B (cathepsin B, CB)等都有着各自独特的底物特异性. 例如, Song等人^[26]开发了一种酶响应性肽递送系统, 肽序列为RH-(GFLG)₃. 该肽包含精氨酸、组氨酸以及一个具有酶响应性的(GFLG)₃寡肽核心. (GFLG)₃能被CB特异性切割, 这有助于控制载荷分子在细胞质中的释放. 精氨酸能够诱导细胞穿透, 而组氨酸凭借其缓冲能力促进溶酶体逃逸. 如图1(c)所示, RH-(GFLG)₃包裹阿霉素(doxorubicin, Dox)并自组装形成稳定的纳米颗粒, 进入肿瘤细胞后, CB特异性切割GFLG引发疏水核心结构解体, 进而触发药物控释. 酶响应性肽纳米材料在治疗性水凝胶构建中也展现出精准调控潜力, 其能够在病理相关酶微环境刺激下发生特异性构象重排或酶切反应, 进而动态调控水凝胶的三维网络重构及功能转化^[49]. Fores等人^[50]展示了一种催化生长的超分子水凝胶. 他们设计了一种七肽水凝胶因子H(序列为Fmoc-GFFYGHY). 水凝胶因子H的酪氨酸酚羟基通过琥珀酸酐酯化得到两亲性二酯七肽HE₂. 亲水性酯基确保HE₂水溶性, 阻止自组装. H中的Y磷酸化则生成HP₂, 通过ALPs特异性去磷酸化则又转化为H. ALPs仅作用于HP₂将其转化为H, 而与HE₂无关. 初始H由HP₂转化生成, 直至局部浓度超过临界凝胶浓度, 触发自组装. 水凝胶中组氨酸的咪唑环的协同氢键网络形成类酯酶活性口袋(分子动力学模拟显示相邻3~6个组氨酸构成的微环境), 水解HE₂中的酯键, 生成更多的H并进一步参与自组装, 指数级加速反应. 通过ALPs催化来启动并定位水凝胶合成是一种新颖的方法, 是开发模拟细胞

分裂式局部自组装策略的重要一步.

1.4 温度响应性肽纳米材料

温度响应性SRPNs能够根据外界温度的变化发生结构变化, 在药物递送、组织工程以及抗菌治疗等领域有着广泛的应用. 这类SRPNs在分子设计中引入了温度敏感结构域, 以类弹性蛋白多肽(elastin-like polypeptides, ELPs)为例, 当温度低于下临界溶解温度(lower critical solution temperature, LCST)时, ELPs在溶液中处于良好的溶解状态, 并均匀地分散在溶液中. 当温度升高并超过LCST时, 多肽内部的疏水基团开始相互聚集, 逐渐从原本均匀透明的溶液演变成水凝胶甚至沉淀^[51]. 这种变化过程具有高度可逆性, 当温度下降至LCST以下时, 水凝胶或沉淀能够重新溶解到溶液中^[52].

Mizuguchi等人^[53]采用ELPs作为温度响应基团, 制备了水凝胶CUBEs. CUBEs的设计基于四个功能模块的协同作用: ELPs赋予温度敏感特性, 在生理温度下触发溶胶-凝胶可逆相变; 聚天冬氨酸(poly(L-aspartic acid), P(Asp))通过负电荷调控ELPs的聚集行为, 并静电吸附带正电的生长因子; 四聚体卷曲螺旋Coil-LL作为交联核心, 形成稳定的三维网络; 骨唾液蛋白来源的RGD肽增强内皮细胞整合素介导的黏附与血管生成. 低温(<25°C)时, ELPs保持亲水溶解态; 温度升高至30°C时, ELP发生疏水折叠, 通过Coil-LL交联形成弹性水凝胶. 同时这种变化具有可逆性, 降温时水凝胶可逆转为溶液状态, 便于细胞封装或注射应用. 除了上述基于ELPs制备的具有温度响应性的水凝胶CUBEs外, 还有一些蛋白表现出更特殊的双相热转变行为, 为温度响应性SRPNs带来了新的特性和应用可能. Basheer等人^[27]设计的嵌段共聚多肽EBP-RBP就是其中的代表. EBP-RBP表现出双相热转变行为, 其既具有LCST, 也具有上临界溶解温度(upper critical solution temperature, UCST). EBP模块为ELPs, 具有LCST, 升温至LCST以上时发生疏水聚集. RBP模块设计基于天然节肢弹性蛋白(resilin-based polypeptide, RBP)的氨基酸序列, 具有UCST, 降温至UCST以下时因亲水基团间相互作用减弱而聚集. 如图1(d)所示, 当处于低温阶段时, 即温度低于LCST和UCST时, RBP疏水聚集形成核, EBP此时处于溶解状态形成亲水壳层, EBP-RBP自组装成胶束或囊泡. 中温阶段(温度高于LCST而低于UCST)时, EBP疏水聚集, 同时RBP保持聚集态, 导致整体EBP-RBP聚沉. 在高温阶段, 即温度高于LCST和UCST

时, EBP形成疏水核, RBP溶解并形成亲水壳层, 结构逆转为反向胶束。EBP-RBP可以在不同温度刺激下自组装成不同的纳米结构, 这在药物递送、再生医学和生物医学纳米技术方面具有广阔的应用前景。

1.5 多重刺激响应肽纳米材料

基于病理特征性微环境响应机制, SRPNs可实现精准药物控释与协同治疗。然而, 由于靶点微环境复杂, 单一的刺激反应可能无法准确达到预期的结果。因此, 研究人员一直致力于开发多重响应性的SRPNs, 提升靶向精准度与治疗安全性, 以实现更精确的治疗。例如, pH响应性与氧化还原响应性相结合, 实现双重刺激响应性系统。Chen等人^[54]利用刺激响应性壳层分离技术设计了一种壳层纳米颗粒(shell-stacked nanoparticle, SNP)。如图2(a)所示, 其外壳部分由带负电荷的二甲基马来酸酐(dimethyl maleic anhydride, DMMA)修饰的甲氧基聚乙二醇-b-聚赖氨酸[methoxy polyethylene glycol-b-poly(L-lysine), mPEG-b-P(Lys)]组成, 内壳层是由带正电的二硫键交联PZLL₁₀-P(LP₇-co-LC₅)纳米凝胶与Dox组成。SNP在血液循环中保持大尺寸(约145 nm)和负表面电荷(-7.4 mV), 以延长循环时间并利用EPR效应积累于肿瘤组织; 在肿瘤弱酸性微环境中, 外层壳层脱落, 尺寸显著减小至约40 nm, 表面电荷反转至+8.2 mV, 促进肿瘤深部渗透和细胞摄取。肿瘤微酸环境(pH 6.8)下, DMMA修饰的壳层脱去羧酸基团, 静电相互作用减弱, mPEG壳脱落, 暴露内壳层。在高浓度GSH的作用下, 二硫键分解, 使得原本稳定的内壳层结构破坏, 从而将负载的药物Dox释放到细胞内。

除了基于pH响应性和氧化还原响应性的SRPNs外, 基于pH响应性和酶响应性的SRPNs在药物递送中也有应用。例如, Su等人^[55]制备了一种双重响应的纳米载体, 同时装载aPD-1抗体和化疗药物PTX。该纳米载体的核心由pH敏感的聚天冬氨酸衍生物通过疏水作用与 π - π 堆积包裹化疗药物PTX组成。通过MMP-2酶切序列将aPD-1抗体连接至胶束表面, 并通过酸不稳定键将可脱落的PEG_{20K}衍生物连接到胶束表面。如图2(b)所示, 在肿瘤微酸性环境下, 酸不稳定键率先断裂, PEG_{20K}衍生物外壳脱落, 胶束尺寸从128.7 nm缩小至99.6 nm, 表面电荷由-4.7 mV转为-2.9 mV。肿瘤中高表达的MMP-2裂解肽链, 释放出aPD-1抗体。脱壳后带正电荷(+4.8 mV)的核心更易被肿瘤细胞内吞, 细胞溶酶体的酸性环境触发聚天冬氨酸衍生物中的二异丙基乙

二胺(diisopropyl ethylenediamine, Dip)基团质子化, 核心解聚释放PTX, 实现了两种药物按需顺序精准释放, 充分发挥了两种药物的协同作用。

2 SRPNs在生物医学领域的应用

2.1 药物递送

SRPNs靶向递送药物是生物医学领域的一个重要研究方向, 其良好的生物相容性以及响应性等优势, 为药物的精准递送提供了新方向。Zhang等人^[58]运用可被CB特异性切割的四肽GFLG构建了纳米级的药物递送系统。利用四肽GFLG偶联抗肿瘤药物盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride, GEM)与聚乙二醇化赖氨酸树枝状大分子, 所制备的纳米粒子能够在肿瘤细胞环境中CB作用下释放GEM。体外实验表明, 与不存在CB的对照环境相比, GEM的释放量高出80%以上。在小鼠4T1乳腺癌模型中, 纳米粒子负载的GEM有60%会在30分钟内释放, 90%的药物会在24小时内释放, 且对正常细胞无毒性迹象。

Gong等人^[59]将pH响应性肽融入药物递送系统中, 利用富含天冬氨酸的pH响应性肽Pep1设计了一种药物递送系统。Pep1可以在中性环境中自组装并包封紫杉醇(paclitaxel, PTX)和拉帕替尼(lapatinib, LAP)形成球形纳米颗粒PL/Pep1。PL/Pep1在肿瘤组织的酸性环境中转化为纳米纤维释放药物, 显著提高了局部药物浓度, 延长了药物滞留时间。此外, PL/Pep1还能抑制肿瘤迁移, 抑制肿瘤血管生成, 减少肿瘤血液营养供应, 促进肿瘤细胞凋亡。根据肿瘤组织细胞ROS水平升高的特性, Li等人^[56]设计了一种基于mPEG与聚甲硫氨酸(poly(L-methionine), P(Met))构建的ROS响应性热敏水凝胶mPEG-b-P(Met), 用于递送Dox、瑞喹莫德(resiquimod, R848)和aPD-1抗体等药物进行肿瘤化学免疫治疗。如图2(c)所示, 不同聚合度的mPEG-b-P(Met)溶液在特定温度和浓度下发生溶胶到凝胶的转变, 其中mPEG-b-P(Met)₂₂的转变温度为20~26°C, 在低于该温度区间时主要为溶液状态, 高于此区间则形成水凝胶。通过体温诱导疏水P(Met)段自组装形成物理交联网络, 包裹药物形成凝胶屏障, 同时P(Met)段的硫醚被ROS氧化为亚砷, 聚合物亲水性增加, 导致胶束解离、凝胶降解, 展现出可控的降解以及持续的药物释放特性。向患有B16F10黑色素瘤的小鼠进行瘤内注射负载药物的mPEG-b-P(Met)后, 有效地抑制了肿瘤生长, 延长了动

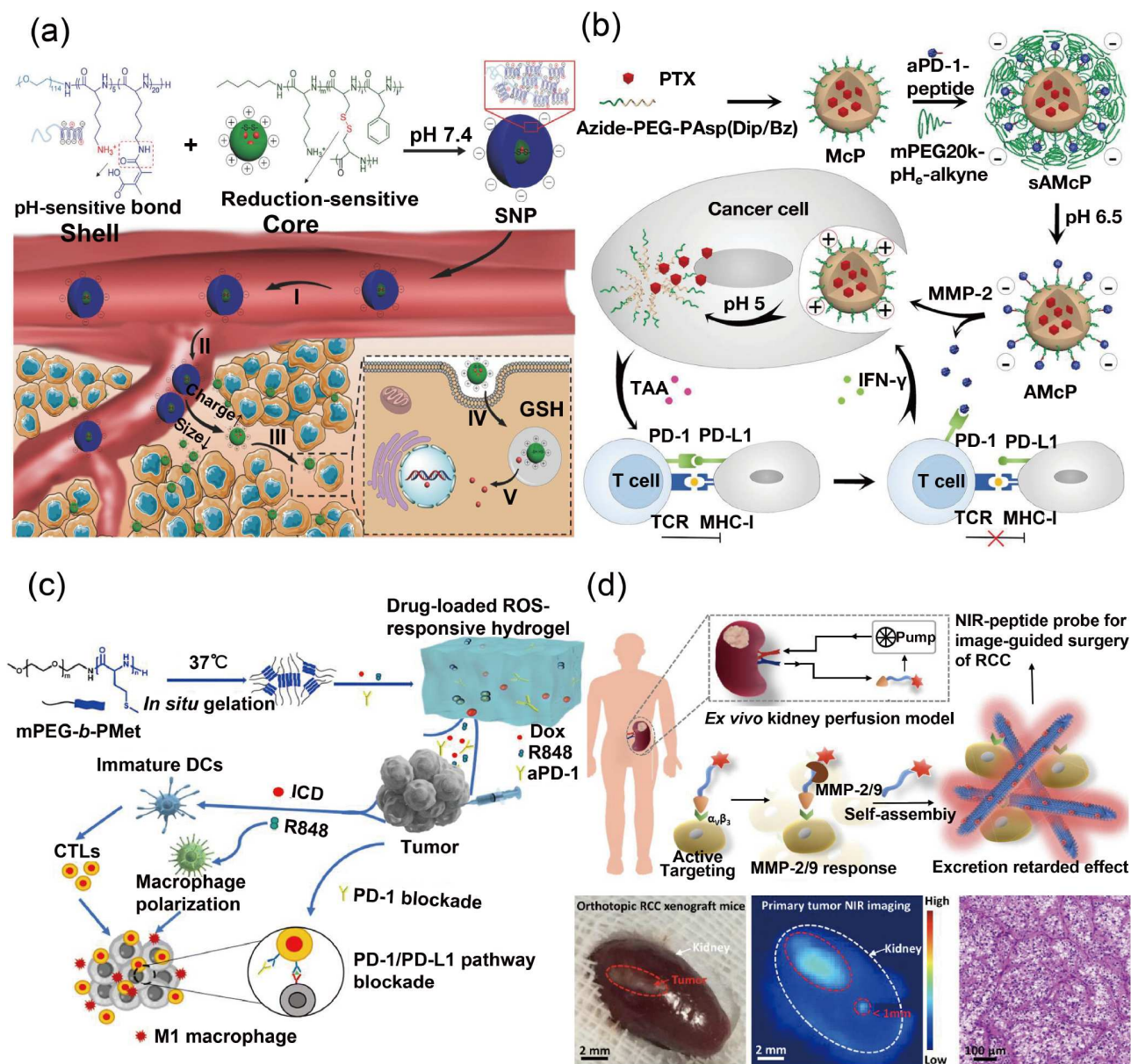


图 2 (网络版彩色)不同SRPNs的作用示意图及应用效果. (a) SNP释放药物的示意图^[54]. (b) 双响应纳米载体释放药物的示意图^[55]. (c) mPEG-b-PMet释放药物的示意图^[56]. (d) TER-SA用于肾细胞癌图像引导手术的示意图以及原位786-O细胞异种移植小鼠模型的典型图像、原位786-O细胞异种移植小鼠模型相应的近红外荧光图像、苏木精-伊红(H&E)染色组织切片图像^[57]

Figure 2 (Color online) Schematic diagrams illustrating the mechanisms and application efficacy of distinct SRPNs. (a) Schematic diagram of SNP drug release^[54]. (b) Schematic diagram of drug release from the dual-responsive nanocarrier^[55]. (c) Schematic diagram of drug release from mPEG-b-PMet^[56]. (d) Schematic diagram of TER-SA used in image-guided surgery for renal cell carcinoma, typical images of the orthotopic 786-O cell xenograft mouse model, corresponding near-infrared fluorescence images of the orthotopic 786-O cell xenograft mouse model, and images of H&E stained tissue sections^[57]

药物存活时间, 并促进了抗肿瘤免疫反应.

2.2 生物成像

生物成像是一种无创成像技术, 用于在一段时间内观察活体生物的行为. 它为深入了解生物过程以及

药物作用提供了直观依据, 在临床诊断和治疗中发挥着不可替代的作用^[60]. SRPNs能够以靶向方式与病变部位相结合, 提高成像的稳定性和准确性. Kong等人^[61]通过将细胞穿透肽(cell penetrating peptides, CPP)与双酪氨酸相结合, 设计出了一种序列为Fc-

YYGCGPGRC的环肽。这种肽能够自组装成具有生物活性的pH响应性纳米颗粒。当酪氨酸的酚羟基发生去质子化时, 纳米粒子会发出明亮的绿色荧光, 其能有效穿透细胞膜进入细胞发挥作用。此外, 基于酪氨酸的多肽具有良好的生物相容性、内涵体逃逸能力以及较低的细胞毒性。针对肿瘤微环境酸性环境, Sun等人^[62]提出了一种基于酸激活肽的用于光动力疗法的纳米系统, 该系统由一种WG二肽和卟啉组成。色氨酸为荧光提供离域 π 电子, 甘氨酸的羧基则起到pH响应单元的作用。在pH 7.4时, 去质子化的肽-卟啉偶联物因较弱的分子内氢键和较强的排斥力有利于纳米粒子的形成; 在酸性的肿瘤微环境中, 其质子化的羧基产生更强的分子间氢键, 促使纳米粒子转变为纳米纤维。这种肽-卟啉平台已取得了良好的肿瘤成像效果以及相对较高的光动力疗法疗效。

基于肿瘤组织中过表达的MMPs, An等人^[57]合成了一种具有肿瘤特异性排泄延迟效应(tumor-specific excretion-retarded, TER)的近红外多肽酶响应探针TER-SA, 用于肾细胞癌的图像引导手术。TER-SA由 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素靶向肽、MMP-2/9酶切序列、自组装基序(YLGFFC)以及一个近红外信号分子Cy组成。如图2(d)所示, TER-SA首先特异性识别肾癌细胞中过度表达的 $\alpha\text{v}\beta 3$ 整合素, 探针在肿瘤部位富集, 而正常肾脏组织因 $\alpha\text{v}\beta 3$ 低表达仅显示微弱信号。随后TER-SA被在肿瘤微环境中上调的MMP-2/9切割, 释放YLGFFC模块, 触发自组装形成纳米纤维。这种纤维状结构使TER-SA残基能长时间留存于肿瘤内, 即TER效应。基于TER策略的多肽探针实现了对人肾细胞癌的高性能成像。如图2(d)所示, 在肉眼观察下, 仅能看到肾脏表面的一处长条状病变, 借助近红外成像系统, 可以清晰地看到整个肿瘤边界, 还能检测到一个直径小于1 mm的卫星病灶, 经病理切片诊断该病灶为恶性。T₁&T₂双模式磁共振成像能综合T₁与T₂弛豫时间特性, 从多维度呈现肿瘤边界、内部结构及与周边组织差异等关键信息, 有效提高肿瘤诊断、疗效评估等方面的准确性。上述研究从不同角度展示了SRPNs在生物成像中的应用潜力。而随着技术的发展, 多模式成像及诊疗一体化成为新的研究方向, Chen等人^[63]的工作便是这方面的典型代表。他们基于T₁&T₂双模式磁共振成像设计了诊疗一体化平台PMPSD, 实现了诊断引导治疗、疗效可视化评估的一体化精准医疗策略。PMPSD以两亲性聚合物PMP为载体, 通过共价键连接MMP-9酶切序列和PEG, 形成动

态自组装的纳米胶束。将磁共振对比剂超小超顺磁性氧化铁(ultrasmall superparamagnetic iron oxide, USPIO)、化疗药物DOX、光敏剂PIX三者共封装于胶束疏水核内。生理条件下, USPIO以紧密团簇形式存在, 磁耦合效应导致磁场不均匀性增强, 显著缩短T₂弛豫时间, 使PMPSD可充当T₂造影剂; 而在肿瘤微环境中, MMP-9切割多肽后, 胶束解体, USPIO分散, 表面自旋倾斜效应和磁核缩小, 使PMPSD转变为T₁造影剂。此外, PMPSD还具备出色的光热性能, 结合激光照射比单一的化学疗法或光热疗法更为有效。PMPSD实现了诊断、化疗、光热治疗一体化的精准联合治疗。

2.3 抗菌治疗新策略

SRPNs是一类具有环境响应特性的生物活性分子, 对外界刺激的敏感性使其在抗菌领域展现出显著优势。与传统抗生素相比, SRPNs不仅能够有效抑制细菌生长, 更重要的是能在外界环境刺激下实现抗菌活性的精准调控。这不仅提高了抗菌效率, 还降低了非特异性毒性, 为开发新型抗菌策略提供了创新思路, 在应对细菌耐药性等临床挑战方面具有广阔的应用前景。

细菌感染伤口后, 由坏死的中性粒细胞、组织碎片、纤维蛋白和密闭空间内的活细菌组成的脓液快速积聚形成脓肿。在脓肿环境中, 氧气供应不足且组织灌注不充分, 导致酸性副产物增加, 从而形成化脓性病变的酸性环境, 降低了抗生素在脓肿部位根除细菌的能力。针对脓肿的酸性环境, Wang等人^[64]以源于北非蝎子毒液的AaeAP2a为模板, 设计了pH响应抗菌肽F5。在pH 6.5以下时, F5对多种致病细菌表现出较强的杀菌活性。此外, F5的毒性较低, 对皮肤成纤维细胞的抑制效应几乎为零, 表明其具有良好的选择性杀菌能力。在小鼠皮肤脓肿模型中, F5组小鼠在治疗后的48小时内, 脓肿体积减少了约70%, 细菌负荷在F5处理后减少了约80%。更重要的是, F5在治疗过程中未引起小鼠的体重下降或肝肾功能损害。

耐酸肠道病原体可以逃避胃和小肠的酸性屏障, 导致细菌在肠道定植, 诱发细菌性胃肠炎。针对耐酸肠道致病菌感染, Li等人^[65]利用组氨酸为pH响应单元, 设计了一种 β -发夹型pH响应性自组装肽SAP。该肽在酸性条件下结构转变, 从纳米球变为纳米纤维, 从而增强其抗菌活性, 能够有效破坏细菌膜完整性, 对大肠杆菌、沙门氏菌、单核细胞增生李斯特菌和蜡样芽孢杆菌等多种致病菌表现出显著的抗菌效果。在体外实验中,

SAP在高达250 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下仍表现出优异的生物相容性,且毒性低。此外,在浓度超过62.5 $\mu\text{g/mL}$ 时,SAP表现出对细菌的捕获特性,这促进了免疫系统清除病原体。针对胃部感染,为解决在酸性环境下杀灭幽门螺杆菌等病原菌和抗生素耐药性问题,Liao等人^[66]设计了pH响应性抗菌肽3D,其序列为GIKDIKDIKDI。3D在中性环境(pH 7.4)下,抗菌能力较弱,但在酸性环境(pH 5.5)下,3D形成了自组装的纳米纤维,并显著提高了LPS结合能力,加快了细菌渗漏,显著提高了杀菌能力。此外,在酸性环境下,3D与传统抗生素米诺环素联合使用,表现出显著的协同效果。无论是SAP还是3D,pH响应性抗菌肽的这些特性在治疗胃肠道感染方面极具潜力。

生物膜是由细菌群落分泌的多糖、蛋白质和其他物质组成的胞外聚合物,可保护细菌并阻止抗菌药物的渗透。由于细胞外聚合物的闭塞作用,细菌在生物膜内的厌氧发酵使其内部环境呈酸性(pH 4.5~6.5)。Tan等人^[67]设计了一种由烷基链疏水单元、pH响应单元、靶向识别单元和亲水单元构成的具有pH响应能力的SRPNs。其中pH响应单元就是由连续的4个组氨酸构成。该自组装肽在pH 7.4时自组装成纳米纤维,而在pH 5.0的酸性生物膜感染微环境中转变为纳米颗粒,实现了尺寸减小和电荷增加,提高了对细菌生物膜的穿透能力并能杀灭耐药菌。如图3(a)所示,在扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)下观察,在pH 7.4时,未经处理的细菌细胞表面光滑且完整,用自组装肽处理后,细菌细胞膜表面没有明显变化,并且可以清楚地看到细菌被纳米纤维包围。在pH 5.0时,用自组装肽处理后,细菌细胞膜表面变得起皱且粗糙,此外,一些细菌发生破裂,还能观察到游离的细胞碎片。在透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)下观察,在pH 7.4时,与SEM的结果类似,细菌细胞膜完整被纳米纤维包围,没有明显的孔洞。在pH 5.0时,经自组装肽处理的样本显示出细胞膜破裂以及细胞内容物泄漏的现象。银纳米材料是研究最为广泛的抗菌剂之一,其能渗透进入生物膜,破坏生物膜的完整性。Cheng等人^[68]设计了一种pH响应肽,其序列为KRRRRRGHHHC,利用mPEG将其接枝到银纳米粒子表面,合成了具有pH响应能力和自聚集能力的银纳米颗粒Ag-P&C NPs。如图3(b)所示,在细菌生物膜的酸性微环境中,表面肽的质子化增强了Ag-P&C NPs对细菌的亲合力,这使得Ag-P&C NPs易于穿透生物膜,破坏细菌细胞膜完整

性,导致ATP水平下降、 K^+ 泄漏和ROS产生。Ag-P&C NPs对生物膜有良好的穿透能力,其自聚集特性又有助于长时间留存在生物膜中,破坏细菌生物膜的形成。Ag-P&C NPs在杀灭细菌、抑制菌斑生物膜以及缓解牙周炎症方面表现出色。

除了pH响应性肽在抗菌领域表现出色外,酶响应性肽同样发挥着重要作用。Li等人^[71]设计了一种由阳离子多肽与阴离子基团通过静电作用构建的酶响应性聚电解质复合胶束PTPMN。阳离子多肽的 α -螺旋结构被阴离子磷酸酯屏蔽,形成 β -折叠结构,导致电荷中和,减少对宿主细胞的非特异性损伤(溶血率<5%)。细菌感染部位分泌的ALPs特异性切断磷酸酯键,释放阳离子多肽,恢复其 α -螺旋构象,暴露出正电荷和疏水区域,增强膜靶向杀菌能力。与单阳离子多肽相比,PTPMN的细胞毒性、溶血率均显著降低。体内实验显示,在大肠杆菌感染的小鼠伤口模型中,PTPMN组15天后细菌菌落数显著减少,伤口愈合率达95%,显著高于对照组(75%)。HE染色结果显示PTPMN组炎症细胞显著减少,胶原沉积增加显著高于对照组。Du等人^[69]将光热治疗与SRPNs结合,制备了一种明胶酶响应的纳米探针AuNS-APT-Cy,用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染近红外荧光成像和局部光热治疗。以金纳米星(gold nanostars, AuNS)为核心,修饰MRSA识别适配体APT、明胶酶响应性七肽接头(序列为CPLGVRG)和Cy染料,合成了AuNS-APT-Cy纳米探针,同时引入PEG提高生物相容性、稳定性和血液循环时间。到达感染部位后,APT能够特异性地识别并结合MRSA,使纳米探针在感染部位靶向积累。MRSA感染部位会过量表达明胶酶,纳米探针中的七肽接头可被其识别并切割。连接子断裂后,Cy染料与AuNS核心之间的荧光共振能量转移被阻断,Cy染料恢复荧光发射,从而实现感染部位的近红外荧光成像。在近红外激光照射下,AuNS核心和Cy染料会产生光热效应,使局部温度迅速升高。这种高温能够破坏MRSA的细胞壁和细胞膜结构,致使细菌细胞变形、表面塌陷,最终死亡。AuNS-APT-Cy可靶向聚集在MRSA感染部位,减少对健康组织的热损伤,实现了MRSA特异性治疗和局部光热治疗。如图3(c)所示,AuNS-APT-Cy可以轻松喷涂在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染的糖尿病伤口表面,用于进行体内近红外荧光成像的激发和光热治疗。患有MRSA感染伤口的糖尿病小鼠在喷涂AuNS-APT-Cy后1小时,在感染的

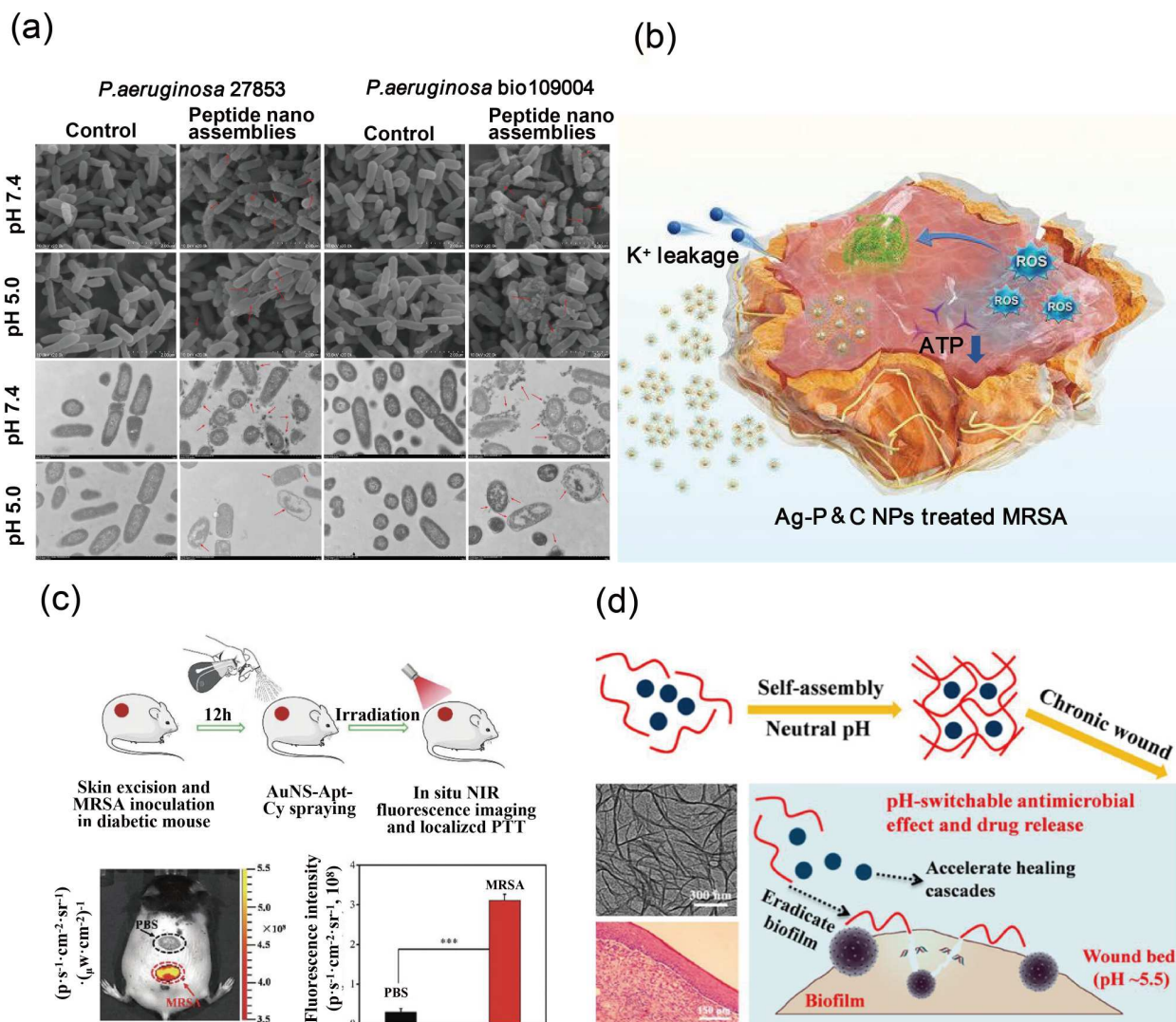


图 3 (网络版彩色)不同SRPNs抗菌与修复伤口的效果及作用示意图。(a) 未经处理的铜绿假单胞菌和在pH 7.4或5.0下用自组装肽处理后的铜绿假单胞菌的SEM和TEM图像^[67]。(b) Ag-P&C NPs抗菌途径的示意图^[68]。(c) 糖尿病小鼠MRSA感染伤口的AuNS-Apt-Cy原位近红外荧光成像和局部光热治疗示意图以及喷涂AuNS-APT-Cy后1小时, MRSA感染的糖尿病小鼠伤口的原位近红外荧光成像^[69]。(d) 水凝胶在慢性伤口治疗中的作用机制示意图^[70]

Figure 3 (Color online) Schematic diagrams elucidating the antibacterial and wound-healing efficacy and mechanisms of diverse SRPNs. (a) Scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscopy (TEM) images of untreated *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with self-assembled peptides under the conditions of pH 7.4 or 5.0^[67]. (b) Schematic diagram of the antibacterial pathways of Ag-P&C NPs^[68]. (c) Schematic diagram of *in situ* near-infrared (NIR) fluorescence imaging and local photothermal treatment of MRSA-infected wounds in diabetic mice using AuNS-Apt-Cy, and *in situ* near-infrared fluorescence imaging of the wounds of diabetic mice infected with MRSA 1 hour after spraying AuNS-Apt-Cy^[69]. (d) Schematic diagram of the mechanism of action of hydrogels in chronic wound treatment^[70]

伤口处检测到了激发的荧光,而在对照伤口处则没有检测到。这表明,基于AuNS-APT-Cy能在短时间内清晰且快速地对MRSA感染进行成像。

2.4 慢性伤口修复

皮肤是人体最大的器官,能保护人体免受细菌、

温度、化学物质及其他外部因素的伤害。然而,皮肤也很脆弱,容易受伤。一般来说,伤口愈合是一个复杂且长期的生物过程,包含止血、炎症、增殖以及组织重塑等多个阶段^[72]。慢性伤口若未得到及时治疗,危害相当大,严重情况下,可能导致患者死亡^[73]。具有高生物相容性的刺激响应性肽,可根据生理环境改变其结构,

在伤口愈合的不同阶段进行功能调控,促进伤口治疗.

伤口感染细菌后,由于细菌代谢产生酸性物质,会使局部环境pH下降.这种酸性环境会干扰细胞正常代谢和功能,降低抗菌效果,影响伤口处细胞活性,还可能导致细菌产生耐药性,阻碍伤口愈合进程,增加治疗难度. Liu等人^[74]基于苯丙氨酸和组氨酸的基本序列设计了一系列自组装肽,并根据其凝胶形成特性和生物利用度筛选出了肽L5.肽L5的抗菌活性受pH调控,在pH 7.4时几乎无抗菌活性,pH降低到5.5时,抗菌活性增强,可破坏细菌细胞膜,对革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌USA300、XN108)和革兰氏阴性菌(如铜绿假单胞菌PAO1)均有抑制作用.肽L5在中性pH下可负载内溶素LysSYL组装成L5@LysSYL水凝胶,这提高了LysSYL的热稳定性,并展现出缓释LysSYL的效果. L5@LysSYL水凝胶能够通过破坏细菌细胞膜以及抑制细胞分裂来有效清除金黄色葡萄球菌,并且具有较高的生物相容性,在MRSA感染的小鼠伤口模型中,其在促进伤口愈合方面展现出巨大潜力.为了更好地去除生物膜并加速慢性伤口的愈合,Wang等人^[70]构建了一种基于八肽(序列为IKFQFHFD)的pH响应性抗菌水凝胶.在中性条件下向水凝胶中添加光热剂Cy以及前胶原成分脯氨酸,自组装形成纳米纤维网络结构.如图3(d)所示,水凝胶会在感染区域的酸性环境中解组装,释放八肽发挥抗菌作用,Cy在近红外照射下实现光热治疗,破坏生物膜胞外聚合物结构,实现更好的生物膜清除效果.在糖尿病小鼠伤口感染模型中,载有Cy和脯氨酸的水凝胶在近红外光照射下,能显著加速伤口愈合,减少炎症,促进胶原蛋白沉积、纤维排列和血管生成,且对正常组织毒性低.这种方法实现了抗菌水凝胶、光热疗法以及脯氨酸之间的协同作用,在抗菌和加速慢性伤口愈合方面具有巨大潜力.

糖尿病伤口微环境中过度的氧化应激和持续的炎症,抑制了表皮细胞迁移和增殖,伤口难以愈合.为了促进糖尿病伤口的愈合以及皮肤再生,Shi等人^[75]设计了具有ROS响应性的肽基自组装胶束P311@PEPS.在ROS刺激下,P311@PEPS可解组装并释放P311肽,激活PPAR信号通路,上调PPAR β/δ 、ILK1、p-PDK1和p-Akt等蛋白表达,促进表皮细胞迁移和肌成纤维细胞标志物表达.同时,P311@PEPS能清除ROS,下调IL-17等炎症相关信号通路,减轻炎症反应,为伤口愈合创造有利微环境.巨噬细胞在伤口炎症和组织修复中发挥重要作用,调控巨噬细胞极化,对组织修复有促进作用.

为调节巨噬细胞的免疫功能,Wang等人^[76]将丙烯酸酯化的透明质酸(HA-AC)大分子链与MMP酶切序列进行交联,制备了可作为仿生细胞外基质的水凝胶.将巨噬细胞包裹在水凝胶中,细胞在生长时分泌的MMP-1和MMP-2等蛋白酶,使水凝胶局部发生降解,为细胞的迁移、铺展提供了空间,有利于细胞与周围环境进行物质交换.同时,水凝胶中负载的RGD肽释放并与巨噬细胞的 $\alpha\beta3$ 整合素结合,增强抗炎性M2巨噬细胞的极化,促进抗炎细胞因子(如TGF- $\beta1$ 和IL-10)的分泌,抑制促炎细胞因子(如TNF- α 和IL-6)的分泌,实现了对巨噬细胞免疫功能的动态调节.这项研究为通过调节免疫细胞来促进组织修复提供了新途径.

3 总结与展望

SRPNs为新兴智能生物材料,凭借其精准的环境响应特性、优异的生物相容性及功能可编程性,在生物医学领域展现出巨大潜力.本文系统梳理了基于pH、氧化还原、酶、温度及多重刺激响应的SRPNs设计策略,并探讨了其在药物递送、生物成像、抗菌治疗及慢性伤口修复中的应用进展. pH响应性SRPNs通过质子化介导电荷变化或动态化学键解离实现精准调控;氧化还原响应性SRPNs利用硫醚氧化、二硫键还原等机制响应病理微环境;酶响应系统通过靶向酶切位点设计实现特异性功能激活;温度响应性材料借助相变特性调控自组装行为.通过合理设计分子结构,SRPNs已成功应用于肿瘤靶向递药、病原体特异性清除、成像引导手术及慢性伤口微环境调控等领域,展现出优于传统材料的治疗效率和安全性.然而,SRPNs临床转化仍面临诸多挑战.例如,功能基团局限,天然氨基酸种类有限,难以满足复杂的环境响应需求,需开发新型化学修饰策略;多重响应调控复杂,多刺激协同机制中响应顺序与动力学匹配有待精细设计;存在安全性与效率平衡问题,部分材料体内长循环可能引发免疫原性,动态组装过程中的免疫互作机制尚不明晰;体内稳定性及长期毒理学评价存在不足.

面对这些挑战,SRPNs未来的发展需要从多个方面进行突破和创新.未来,SRPNs的发展应聚焦于新型响应基团开发,拓展非天然氨基酸、动态共价键及仿生超分子模块库,开发新型响应肽基材料.进行多功能协同设计,构建按需激活的级联响应系统,如酶触发pH响应或ROS诱导温度相变.构建仿生动态网络,模拟细胞外基质动态重构特性,开发自适应修复的类生命材

料。进行跨学科技术融合, 结合机器学习设计肽序列, 加速材料优化与筛选。开发规模化生产工艺, 解决生产难题, 推动临床转化。随着跨学科的合作、技术创新以

及对病理微环境认识的加深, SRPNs有望突破现有局限, 在智能诊疗、再生医学及合成生物学等领域开拓更多可能性, 推动医疗健康领域的变革。

参考文献

- Chen W, Li G, Lai Z, et al. Design strategy and application of self-assembled nano-antimicrobial peptides (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2024, 69: 4267–4280 [陈雯雯, 李国雨, 来振衡, 等. 自组装纳米抗菌肽的设计策略及应用. *科学通报*, 2024, 69: 4267–4280]
- Xiang Y, Liu C, Ma S, et al. Stimuli-responsive peptide self-assembly to construct hydrogels with actuation and shape memory behaviors. *Adv Funct Mater*, 2023, 33: 2300416
- Wang L, Gong C, Yuan X, et al. Controlling the self-assembly of biomolecules into functional nanomaterials through internal interactions and external stimulations: a review. *Nanomaterials*, 2019, 9: 285
- Munro C J, Knecht M R. Applications and advancements of peptides in the design of metallic nanomaterials. *Curr Opin Green Sustain Chem*, 2018, 12: 63–68
- Patel K D, Mohid S A, Dutta A, et al. Synthesis and antibacterial study of cell-penetrating peptide conjugated trifluoroacetyl and thioacetyl lysine modified peptides. *Eur J Med Chem*, 2021, 219: 113447
- Su D, Gao L, Gao F, et al. Peptide and protein modified metal clusters for cancer diagnostics. *Chem Sci*, 2020, 11: 5614–5629
- Li X, Wang Y, Zhang Y, et al. Enzyme-instructed self-assembly (EISA) assists the self-assembly and hydrogelation of hydrophobic peptides. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 3242–3247
- Abbas M, Zou Q, Li S, et al. Self-assembled peptide- and protein-based nanomaterials for antitumor photodynamic and photothermal therapy. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605021
- Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 2018, 14: 450–464
- Richardson B J, Zhang C, Rauthe P, et al. Peptide self-assembly controlled photoligation of polymers. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 15981–15989
- Meng H, Zhao Y, Dong J, et al. Two-wave nanotherapy to target the stroma and optimize gemcitabine delivery to a human pancreatic cancer model in mice. *ACS Nano*, 2013, 7: 10048–10065
- Merkel P, Aschtgen M S, Henriques-Normark B, et al. Biofilm interfacial acidity evaluation by pH-responsive luminescent nanoparticle films. *Biosens Bioelectron*, 2021, 171: 112732
- Cao Z, Wang H, Chen J, et al. Silk-based hydrogel incorporated with metal-organic framework nanozymes for enhanced osteochondral regeneration. *Bioact Mater*, 2023, 20: 221–242
- Xiao Y, Chinoy Z S, Pecastaings G, et al. Design of polysaccharide-*b*-elastin-like polypeptide bioconjugates and their thermoresponsive self-assembly. *Biomacromolecules*, 2020, 21: 114–125
- Conrad J C, Robertson M L. Towards mimicking biological function with responsive surface-grafted polymer brushes. *Curr Opin Solid State Mater Sci*, 2019, 23: 1–12
- Gonuguntla S, Lim W C, Leong F Y, et al. Performing calculus: asymmetric adaptive stimuli-responsive material for derivative control. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe5698
- Mackenzie K J, Francis M B. Recyclable thermoresponsive polymer–cellulase bioconjugates for biomass depolymerization. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 293–300
- Rahimi M, Shojaei S, Safa K D, et al. Biocompatible magnetic tris(2-aminoethyl)amine functionalized nanocrystalline cellulose as a novel nanocarrier for anticancer drug delivery of methotrexate. *New J Chem*, 2017, 41: 2160–2168
- Deb A, Konwar A, Chowdhury D. pH-responsive hybrid jute carbon dot-cotton patch. *ACS Sustain Chem Eng*, 2020, 8: 7394–7402
- Ceci P, Mangiarotti L, Rivetti C, et al. The neutrophil-activating Dps protein of *Helicobacter pylori*, HP-NAP, adopts a mechanism different from *Escherichia coli* Dps to bind and condense DNA. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35: 2247–2256
- Lai Z, Tan P, Zhu Y, et al. Highly stabilized α -helical coiled coils kill gram-negative bacteria by multicomplementary mechanisms under acidic condition. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 22113–22128
- Edirisinghe D I U, D'Souza A, Ramezani M, et al. Antibacterial and cytocompatible pH-responsive peptide hydrogel. *Molecules*, 2023, 28: 4390
- Yamamoto S, Nishimura K, Morita K, et al. Microenvironment pH-induced selective cell death for potential cancer therapy using nanofibrous self-assembly of a peptide amphiphile. *Biomacromolecules*, 2021, 22: 2524–2531
- Yuan X, Liu X, Li H, et al. pH-triggered transformable peptide nanocarriers extend drug retention for breast cancer combination therapy. *Adv*

- Healthcare Mater, 2024, 13: e2400031
- 25 Zhang T, Yao J, Tian J, et al. Synthesis of polypeptide bearing 1,4-dithiane pendants for ROS-responsive drug release. *Chin Chem Lett*, 2020, 31: 1129–1132
- 26 Song S J, Choi J S. Enzyme-responsive amphiphilic peptide nanoparticles for biocompatible and efficient drug delivery. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 143
- 27 Basheer A, Shahid S, Kang M J, et al. Switchable self-assembly of elastin- and resilin-based block copolypeptides with converse phase transition behaviors. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 24385–24400
- 28 Rapp M A, Baudendistel O R, Steiner U E, et al. Rapid glycoconjugation with glycosyl amines. *Chem Sci*, 2021, 12: 14901–14906
- 29 Tian L, You X, Liu J, et al. Schiff base mediated food-derived peptide supramolecular self-assembly as curcumin carriers. *J Agric Food Chem*, 2024, 73: 2471–2482
- 30 Han Y, Hu B, Wang M, et al. pH-sensitive tumor-targeted hyperbranched system based on glycogen nanoparticles for liver cancer therapy. *Appl Mater Today*, 2020, 18: 100521
- 31 Xie Y, Ding Y, Sun D, et al. An efficient PEGylated liposomal nanocarrier containing cell-penetrating peptide and pH-sensitive hydrazone bond for enhancing tumor-targeted drug delivery. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 6199
- 32 Pan W, Zhang L, Li L, et al. Engineering semicarbazide-bearing polypeptide conjugates for efficient tumor chemotherapy and imaging of tumor metastasis. *Adv Mater*, 2024, 36: e2309315
- 33 Liu J, Jia B, Li Z, et al. Reactive oxygen species-responsive polymer drug delivery systems. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1115603
- 34 Yao Y, Zhang H, Wang Z, et al. Reactive oxygen species (ROS)-responsive biomaterials mediate tissue microenvironments and tissue regeneration. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 5019–5037
- 35 Lou X, Zhang D, Ling H, et al. Pure redox-sensitive paclitaxel–maleimide prodrug nanoparticles: endogenous albumin-induced size switching and improved antitumor efficiency. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2048–2058
- 36 Carrizzo A, Basilicata M G, Pepe G, et al. A novel vasoactive peptide “PG1” from buffalo ice-cream protects from angiotensin-evoked high blood pressure. *Antioxidants*, 2021, 10: 441
- 37 Truong Hoang Q, Lee D Y, Choi D G, et al. Efficient and selective cancer therapy using pro-oxidant drug-loaded reactive oxygen species (ROS)-responsive polypeptide micelles. *J Industrial Eng Chem*, 2021, 95: 101–108
- 38 Wang J, Wang J, Shen T, et al. H₂S catalysed by CBS regulates testosterone synthesis through affecting the sulfhydrylation of PDE. *J Cell Mol Medi*, 2021, 25: 3460–3468
- 39 Yang D, Yang Y, Zhou Y, et al. A redox-triggered bispecific supramolecular nanomedicine based on peptide self-assembly for high-efficacy and low-toxic cancer therapy. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1904969
- 40 Xue S, Gu X, Zhang J, et al. Construction of small-sized, robust, and reduction-responsive polypeptide micelles for high loading and targeted delivery of chemotherapeutics. *Biomacromolecules*, 2018, 19: 3586–3593
- 41 Wang B, Zhong Z, Wang X, et al. Knockout of the *OsNAC006* transcription factor causes drought and heat sensitivity in rice. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2288
- 42 Shi M, Ren X, Li L, et al. Tyrosinase-triggered formation of fluorescent pigments based on Y-peptide. *Colloids Surfs A-Physicochem Eng Aspects*, 2023, 661: 130932
- 43 Wei J, Zhang L, Li J, et al. MicroRNA-205 promotes cell invasion by repressing TCF21 in human ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 2017, 10: 33
- 44 Huang S, Feng K, Ren Y. Molecular modelling studies of quinazolinone derivatives as MMP-13 inhibitors by QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations techniques. *MedChemComm*, 2019, 10: 101–115
- 45 Greene C J, Anderson S, Barthels D, et al. DPSC products accelerate wound healing in diabetic mice through induction of SMAD molecules. *Cells*, 2022, 11: 2409
- 46 Lienemann P S, Rossow T, Mao A S, et al. Single cell-laden protease-sensitive microniches for long-term culture in 3D. *Lab Chip*, 2017, 17: 727–737
- 47 Li S, Chen L, Huang K, et al. Tumor microenvironment-tailored weakly cell-interacted extracellular delivery platform enables precise antibody release and function. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1903296
- 48 Qi H, Yang L, Li X, et al. Systemic administration of enzyme-responsive growth factor nanocapsules for promoting bone repair. *BioMater Sci*, 2019, 7: 1675–1685
- 49 Chen G, Ren C, Wang L, et al. Orthogonal enzymatic reactions to control supramolecular hydrogelations. *Chin J Chem*, 2012, 30: 53–58
- 50 Rodon Fores J, Criado-Gonzalez M, Chaumont A, et al. Autonomous growth of a spatially localized supramolecular hydrogel with autocatalytic ability. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 14558–14563
- 51 Cho Y, Sagle L B, Iimura S, et al. Hydrogen bonding of β -turn structure is stabilized in D₂O. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 15188–15193
- 52 Chen L, Liu M, Lin L, et al. Thermal-responsive hydrogel surface: tunable wettability and adhesion to oil at the water/solid interface. *Soft Matter*,

- 2010, 6: 2708–2712
- 53 Mizuguchi Y, Mashimo Y, Mie M, et al. Temperature-responsive multifunctional protein hydrogels with elastin-like polypeptides for 3-D angiogenesis. *Biomacromolecules*, 2020, 21: 1126–1135
 - 54 Chen J, Ding J, Wang Y, et al. Sequentially responsive shell-stacked nanoparticles for deep penetration into solid tumors. *Adv Mater*, 2017, 29: 1701170
 - 55 Su Z, Xiao Z, Wang Y, et al. Codelivery of anti-PD-1 antibody and paclitaxel with matrix metalloproteinase and pH dual-sensitive micelles for enhanced tumor chemoimmunotherapy. *Small*, 2020, 16: e1906832
 - 56 Li F, Ding J, Li Z, et al. ROS-responsive thermosensitive polypeptide hydrogels for localized drug delivery and improved tumor chemoimmunotherapy. *BioMater Sci*, 2024, 12: 3100–3111
 - 57 An H W, Hou D, Zheng R, et al. A near-infrared peptide probe with tumor-specific excretion-retarded effect for image-guided surgery of renal cell carcinoma. *ACS Nano*, 2020, 14: 927–936
 - 58 Zhang C, Pan D, Li J, et al. Enzyme-responsive peptide dendrimer-gemcitabine conjugate as a controlled-release drug delivery vehicle with enhanced antitumor efficacy. *Acta BioMater*, 2017, 55: 153–162
 - 59 Gong Z, Zhao H, Bai J. pH-responsive drug-loaded peptides enhance drug accumulation and promote apoptosis in tumor cells. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2024, 239: 113954
 - 60 Luan X, Kong H, He P, et al. Self-assembled peptide-based nanodrugs: molecular design, synthesis, functionalization, and targeted tumor bioimaging and biotherapy. *Small*, 2023, 19: e2205787
 - 61 Kong J, Zhang J, Wang Y, et al. Bioinspired pH-sensitive fluorescent peptidyl nanoparticles for cell imaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 4212–4220
 - 62 Sun B, Chang R, Cao S, et al. Acid-activatable transmorphic peptide-based nanomaterials for photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 20582–20588
 - 63 Chen A, Lu H, Cao R, et al. A novel MMP-responsive nanoplatfrom with transformable magnetic resonance property for quantitative tumor bioimaging and synergetic chemo-photothermal therapy. *Nano Today*, 2022, 45: 101524
 - 64 Wang Z, Li Q, Li J, et al. pH-responsive antimicrobial peptide with selective killing activity for bacterial abscess therapy. *J Med Chem*, 2022, 65: 5355–5373
 - 65 Li Q, Li J, Yu W, et al. De novo design of a pH-triggered self-assembled β -hairpin nanopeptide with the dual biological functions for antibacterial and entrapment. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 183
 - 66 Liao M, Gong H, Liu H, et al. Combination of a pH-responsive peptide amphiphile and a conventional antibiotic in treating Gram-negative bacteria. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 659: 397–412
 - 67 Tan P, Wu C, Tang Q, et al. pH-triggered size-transformable and bioactivity-switchable self-assembling chimeric peptide nanoassemblies for combating drug-resistant bacteria and biofilms. *Adv Mater*, 2023, 35: e2210766
 - 68 Cheng X, Pei X, Xie W, et al. pH-triggered size-tunable silver nanoparticles: targeted aggregation for effective bacterial infection therapy. *Small*, 2022, 18: e2200915
 - 69 Du X, Wang W, Wu C, et al. Enzyme-responsive turn-on nanoprobe for *in situ* fluorescence imaging and localized photothermal treatment of multidrug-resistant bacterial infections. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 7403–7412
 - 70 Wang J, Chen X Y, Zhao Y, et al. pH-switchable antimicrobial nanofiber networks of hydrogel eradicate biofilm and rescue stalled healing in chronic wounds. *ACS Nano*, 2019, 13: 11686–11697
 - 71 Li L, Wang R, Zhao B, et al. Enzyme-triggered polyelectrolyte complex for responsive delivery of α -helical polypeptides to optimize antibacterial therapy. *Biomacromolecules*, 2024, 25: 3112–3121
 - 72 Guan T, Li J, Chen C, et al. Self-assembling peptide-based hydrogels for wound tissue repair. *Adv Sci*, 2022, 9: e2104165
 - 73 Kharaziha M, Baidya A, Annabi N. Rational design of immunomodulatory hydrogels for chronic wound healing. *Adv Mater*, 2021, 33: e2100176
 - 74 Liu H, Wei X, Peng H, et al. LysSYL-loaded pH-switchable self-assembling peptide hydrogels promote methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* elimination and wound healing. *Adv Mater*, 2024, 36: 2412154
 - 75 Shi R, Li H, Jin X, et al. Promoting Re-epithelialization in an oxidative diabetic wound microenvironment using self-assembly of a ROS-responsive polymer and P311 peptide micelles. *Acta BioMater*, 2022, 152: 425–439
 - 76 Wang H, Morales R-T, Cui X, et al. A photoresponsive hyaluronan hydrogel nanocomposite for dynamic macrophage immunomodulation. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8: e1801234

Summary for “刺激响应性肽纳米材料的分类及应用进展”

Classification and application progress of stimuli-responsive peptide nanomaterials

Yunzhe Su, Yinfeng Lv, Xingjun Feng, Chongpeng Bi* & Anshan Shan*

College of Animal Science and Technology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China

* Corresponding authors, E-mail: bnm0722@163.com; asshan@neau.edu.cn

Stimuli-responsive peptide-based nanomaterials (SRPNs) have emerged as a revolutionary class of smart biomaterials, transforming biomedical applications through their inherent structural adaptability, intrinsic biocompatibility, and precise microenvironmental sensitivity. By capitalizing on the programmable self-assembly characteristics and natural biocompatibility of peptides, SRPNs enable spatiotemporally precise control over therapeutic delivery, bioimaging, and tissue regeneration. This comprehensive review delineates recent advances in SRPN design strategies, biomedical implementations, and translational challenges. pH-responsive systems utilize protonation-sensitive motifs (e.g., histidine imidazole groups, aspartic acid carboxyls) or acid-labile linkages (Schiff bases, hydrazones) to trigger payload release or antimicrobial activation in the acidic microenvironments found within tumors and biofilms. Notable examples include histidine-rich 3IH3 antimicrobial peptides that adopt α -helical membrane-disrupting conformations under acidic conditions, and C16-VVAEEE nanofibers forming tumor-localized hydrogels for extended drug retention. Redox-responsive platforms exploit sulfur/selenium-based moieties (thioethers, disulfides) undergoing ROS or GSH-mediated transformations for oxidative-environment triggered destabilization, exemplified by mPEG-b-PDTG micelles releasing chemotherapeutics through ROS-induced sulfoxide conversion. Alternatively, the *in vitro* stability can be increased through disulfide bonds to avoid premature self-assembly. In the environment with a high concentration of glutathione (GSH) in tumor cells, the disulfide bonds are reduced and broken, and then self-assemble into nanofibers through hydrophobic interactions. In this way, tumor-specific activation and targeted therapy can be achieved while avoiding systemic toxicity. Enzyme-activated SRPNs integrate protease-specific cleavage domains (MMP-2, cathepsin B) for targeted payload delivery, demonstrated by tumor microenvironment-responsive WINNER nanocapsules exposing therapeutic proteins through protective shell shedding, and lysosome-sensitive RH-(GFLG)3 nanoparticles for doxorubicin release. Thermoresponsive architectures employing phase-transitioning peptides (elastin-like polypeptides) exploit LCST/UCST properties to create injectable depots for sustained therapy, such as endothelial cell-encapsulating CUBES hydrogels and temperature-threshold reconfigurable EBP-RBP copolymers. Multi-stimuli systems enhance precision through synergistic triggers: pH/enzyme-responsive nanocarriers enable sequential PEG deshielding and MMP-sensitive linker degradation for enhanced tumor penetration, while ROS/temperature dual-responsive hydrogels combine oxidative dissolution with thermogelation for localized chemoimmunotherapy. In biomedical applications, SRPNs demonstrate remarkable versatility. Drug delivery platforms achieve tumor-specific accumulation through size-switchable nanoparticles or charge-reversal micelles, significantly enhancing therapeutic indices compared to conventional therapies while minimizing systemic toxicity. Bioimaging innovations employ enzyme-activated probes (TER-SA) maintaining near-infrared fluorescence in tumors, or acid-triggered peptide-porphyrin conjugates switching between diagnostic nanoparticles and therapeutic nanofibers. Antimicrobial SRPNs utilize infection-associated acidity to activate membranolytic peptides (3IH3, F5) or enzymatically cleavable polyelectrolytes (PTPMN), effectively eradicating resistant biofilms with minimized off-target effects. Chronic wound repair benefits from ROS-scavenging hydrogels mitigating inflammation, MMP-responsive matrices promoting angiogenesis, and thermosensitive depots releasing growth factors to accelerate collagen remodeling, achieving over 90% wound closure rates in diabetic models. Despite these advances, SRPN translation faces challenges including the limited functional diversity of natural amino acid building blocks, unpredictable biological interactions in complex systems, and difficulty in balancing stimulus responsiveness with material stability. Future development requires the integration of non-canonical amino acids, machine learning-guided peptide design, and biomimetic dynamic networks for programmable multistimuli systems. Progress in scalable manufacturing, immunocompatibility optimization, and real-time biodistribution monitoring will bridge the gap between laboratory innovation and clinical implementation. Through the convergence of peptide engineering, systems biology, and precision medicine, SRPNs promise to revolutionize therapeutic paradigms in oncology, antimicrobial resistance, and regenerative medicine, ultimately enabling personalized interventions tailored to pathological microenvironments.

stimuli-responsive peptide nanomaterials, self-assembly, microenvironment response, precision therapydoi: [10.1360/TB-2025-0131](https://doi.org/10.1360/TB-2025-0131)