

述 评



专家介绍:裴丹丹,教授、主任医师、研究员,博士生导师,国家级青年人才,中国西部科技创新-口腔与颅颌面研究所所长,国家药物临床试验机构主任, *Translational Dental Research* 创刊副主编。美国 Augusta University 口腔生物学系访问学者,陕西省青年科技新星,陕西省杰出青年基金获得者。主持国家自然科学基金项目 4 项,牵头陕西省“三秦英才”创新团队项目,以第一/通信作者身份发表 SCI 论文 40 余篇。以第一完成人身份获陕西省科技进步二等奖、陕西省教学成果二等奖。主/参编专著多部,指导学生获 2024 年度中国国际大学生创新大赛金奖。获中国专利 17 项,完成专利成果转化 100 余万元。

无定形磷酸钙在骨再生材料中的应用进展:从在体调控机制到仿生材料构建

张钰晨,李 劭,李 昂,裴丹丹

[摘要] 颅颌面骨缺损发病率高,严重影响患者的生活质量,其高效修复对患者颅颌面部功能重建及生存水平的提升具有重要意义。无定形磷酸钙(amorphous calcium phosphate, ACP)作为骨矿化过程中的关键前体,兼具良好的生物活性、可塑性及可控降解性,在构建矿化微环境与促进骨组织再生方面展现出独特优势。该文对生物体内 ACP 稳定与结晶行为的调控机制进行综述,重点探讨其在涂层、骨水泥、水凝胶、纳米平台及构建梯度矿化体系等多类材料中的应用进展,为未来基于 ACP 的生物材料实现更广泛的临床应用提供理论依据。

[关键词] 无定形磷酸钙;仿生矿化;颅颌面骨再生

[中图分类号] R782.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-9872(2026)02-0081-08

[doi] 10.13591/j.cnki.kqyx.2026.02.001

Progress in the application of amorphous calcium phosphate in bone regeneration materials: From *in vivo* regulatory mechanisms to biomimetic material construction

ZHANG Yuchen, LI Meng, LI Ang, PEI Dandan. (College and School of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Key Laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, Xi'an 710000, China)

Abstract: Craniomaxillofacial bone defects exhibit high incidence rates and significantly impair patients' quality of life. Effective reconstruction of these defects is crucial for functional rehabilitation and improved survival prognosis. As a key precursor in bone mineralization, amorphous calcium phosphate(ACP) exhibits exceptional bioactivity, plasticity, and controllable degradability, offering unique advantages in establishing mineralized microenvironments and promoting bone tissue regeneration. This review summarizes the biological mechanisms that regulate the stability and crystallization behavior of ACP, with a particular focus on its applications in various biomaterial systems, including coatings, bone cements, hydrogels, nanoparticle platforms, and gradient mineralization constructs. It aims to provide a theoretical basis for the broader clinical translation of ACP-based biomaterials.

Key words: amorphous calcium phosphate; biomimetic mineralization; craniomaxillofacial bone regeneration

Stomatology, 2026, 46(2): 81-88

颅颌面骨缺损可由先天畸形、肿瘤、创伤及炎症等多种因素引起,常导致面容畸形、咀嚼和发音功能

障碍,严重影响患者的生活质量^[1]。实现缺损区域的高效骨再生对重建颅颌面部的结构和功能至关重要。目前临床常用的骨再生材料,如羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)和磷酸三钙等,虽具有良好的生物相容性和骨传导性,但由于其结晶度高、降解缓慢,在实际应用中往往难以有效诱导新骨形成^[2-3]。因此,亟需开发具有优异成骨性能的新型骨再生

基金项目:1 国家自然科学基金面上项目(82470960, 82170927, 82370939);2 国家自然科学基金重点国际(地区)合作研究项目(W2411086)

作者单位:西安交通大学口腔医(学)院,陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室,陕西西安(710000)

通信作者:裴丹丹 E-mail: peidandan@xjtu.edu.cn

材料。

近年研究表明,无定形磷酸钙(amorphous calcium phosphate, ACP)是天然骨形成过程中关键的矿化前体^[4-8]。ACP作为一种结构无序的纳米颗粒,能够渗入胶原纤维间隙,在受限空间内成核并逐步转化为骨磷灰石,从而启动“自下而上”的骨形成过程^[9-11]。此外,ACP的非晶态结构赋予其较高的自由能和较快的溶解速率,可持续释放矿物离子,构建有利于成骨的微环境,促进新骨快速形成并与宿主组织整合^[12]。这些特性使ACP成为实现高效骨再生的理想材料。

然而,ACP作为热力学亚稳态相,在体外环境中易自发向结晶相转变,导致其成骨诱导作用显著减弱,限制了其临床应用^[13]。尽管ACP在体内同样受到热力学与动力学规律的约束,但生物体可通过复杂微环境中的有机分子、无机离子等调控机制,精确控制ACP的形成、稳定及结晶转化过程,从而确保其在特定组织部位的稳定存在和有序转化,最终形成具有精细层级结构的成熟骨组织。因此,本文总结ACP在体内的稳定与结晶转化调控机制,并综述其在骨再生材料中的研究进展,为推动基于ACP材料的临床转化提供理论基础。

1 ACP的理化特征与结晶转化机制

1.1 ACP的理化性质

ACP作为骨矿化的关键前驱体,其形成与相变行为具有显著特征。在生理条件下,当钙离子(Ca^{2+})和磷酸根离子(PO_4^{3-})浓度达到过饱和水平时,ACP以高度水合、结构无序的胶状纳米团簇析出,其化学组成可表示为 $[\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}]$,其中水分子占比达15%~20%^[14]。高分辨率透射电镜观察显示,ACP的基本结构单元为直径0.5~1.0 nm的预成核簇。在离子浓度升高或环境条件(如pH、温度)变化的驱动下,这些预成核簇可进一步聚集并增长,最终形成粒径为20~200 nm的ACP颗粒^[15]。ACP具有较强的动态重组能力,可进一步构建为更大尺度的无序聚集体或支架结构。此外,ACP的高度水合特性赋予其类液体行为,尤其在聚合物诱导液相前体(polymer-induced liquid precursor, PILP)体系中,ACP以纳米液滴形式存在,展现出良好的可塑性与流动性,有利于其在胶原纤维等限域结构中的渗透与均匀矿化^[16-17]。

1.2 ACP的结晶转化机制

ACP作为一种亚稳态磷酸钙(calcium phosphate, CaP)相,其热力学不稳定性显著高于结

晶型CaP(如HAP)。这种特性使得ACP在生理条件下表现出显著的自发结晶转化倾向。基于多种原位表征技术(包括原位透射电镜与冷冻电镜)的研究结果,目前学界普遍认为ACP的结晶转化主要通过以下3种机制进行,首先是溶解—再沉淀(dissolution-reprecipitation)机制:ACP首先发生解离形成游离的 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} ,随后这些离子在局部过饱和环境中重新结晶形成HAP^[18];其次是内部重构(internal rearrangement)机制:ACP内部的预成核簇通过结构重组直接转变为有序的晶体结构^[19];最后是表面介导的转化(surface-mediated transformation)机制:HAP晶核优先在ACP表面形成,并通过界面离子迁移实现晶体外延生长^[20]。值得注意的是,ACP向HAP的转化可能并非遵循单一途径,而是一个多路径并行的动态过程,其具体转化机制往往取决于溶液环境和界面特性。此外,为深入解析ACP在胶原内的相变过程,Lotsari等^[21]通过构建仿生软聚合物基质,提出了组合生长模型。该模型指出,除了溶解—再沉淀过程外,ACP颗粒还可通过团簇的阶跃式迁移和逐层沉积过程,最终形成与天然骨磷灰石形貌高度相似的片状晶体结构。

综上,ACP独特的非晶态结构和水合特性,使其成为生物体内高效、灵活的矿物离子储备形式。然而,这种结构特性也导致其在生理环境中极易向热力学更稳定的结晶相转化。因此,生物体在进化过程中建立了精密的调控体系,通过有机基质分子和离子调控等多种机制,实现对ACP形成、稳定及转化过程的控制。

2 生理环境中ACP稳态维持与相变调控的分子机制

2.1 细胞内ACP的生成与稳定

在骨形成活跃期,大量钙磷离子通过骨形成细胞的精密调控进入矿化区域^[22]。为维持细胞内稳态并避免离子过载,这些离子通常被暂时储存于特定细胞器中^[23]。研究表明, Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 在内质网富集,随后被线粒体摄取,并在线粒体基质中优先生成ACP,作为高度浓缩的CaP储存形式^[24]。该过程被认为是细胞在短时间内高效储存矿物离子的关键策略。

在矿化活跃的成骨细胞中,线粒体钙负荷显著上升,提示其必须具备有效的ACP稳定机制,以防止胞内异常矿化的发生^[23]。尽管目前尚缺乏直接证据揭示线粒体如何稳定ACP,但已有多项体外研究指出,柠檬酸、三磷酸腺苷(adenosine

triphosphate, ATP)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)及多聚磷酸盐(polyphosphate, polyP)等小分子,因富含羧基或磷酸基团,具有较强的 Ca^{2+} 螯合能力,可显著降低局部游离 Ca^{2+} 浓度^[25-26];同时通过吸附于 ACP 颗粒表面,抑制 ACP 颗粒生长与内部结构重排^[14];此外,线粒体内镁离子(Mg^{2+})亦可部分取代 Ca^{2+} 掺杂于 ACP 结构中,诱导晶格缺陷并提升 ACP 向晶体转化的能垒,维持 ACP 的稳定^[27-28]。综合现有证据,推测上述小分子在线粒体内 ACP 的形成与稳定过程中可能发挥重要作用,但其确切的作用机制仍有待进一步研究验证。

2.2 细胞外基质中 ACP 的稳定与结晶转化

ACP 经线粒体自噬或胞吐途径运输至胞外后,在进入胶原纤维之前需保持无定形态;而当 ACP 进入胶原限域结构后,则需及时启动结晶转化过程。为精准调控这一时空动态变化,机体通过复杂的胞外调控机制,引导 ACP 在不同空间位置的稳定与结晶行为。

非胶原蛋白(non-collagenous proteins, NCPs)如骨钙素和骨桥蛋白等,可通过其天冬氨酸与谷氨酸残基中的羧酸结构,有效结合 Ca^{2+} 并稳定 ACP;其磷酸化丝氨酸残基能够与胶原特异性结合,阻止 ACP 持续渗入纤维内部,从而限制磷灰石优先在胶原纤维间隙区(gap zone)内成核,并沿胶原轴向有序生长,最终形成类骨矿化结构^[9-10]。人工聚阴离子如聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)与聚天冬氨酸(polyaspartic acid, PASP)因富含羧基,常用于模拟 NCPs 功能,已在多项体外实验中被证实可有效诱导胶原纤维内矿化^[29-30]。

蛋白聚糖作为骨基质中重要的矿化调控因子,其糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)侧链可填充胶原间隙,提升骨的力学性能并参与矿化调控^[31]。以硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)为代表的 GAGs 富含羧基与硫酸基团,能与 Ca^{2+} 结合并吸附 PO_4^{3-} 。在无胶原基质的环境中,CS 可抑制 ACP 结晶;但在胶原基质存在下,CS 可与 ACP 形成复合物并诱导 ACP 渗透纤维间隙并促进纤维内矿化^[32]。

除结构性大分子外,高能磷酸化合物如 ATP 与 polyP 也在 ACP 稳定过程中发挥重要调控功能。ATP 可通过磷酸酐键与 Ca^{2+} 络合,延缓 ACP 晶核的形成与生长^[33]。polyP 作为能量储存分子,其磷酸基团与 Ca^{2+} 形成可溶性络合物,抑制 CaP 沉淀生成并减少离子团簇聚集^[34]。此外,细胞外 polyP 与 ATP 可被相关酶(如碱性磷酸酶)水解,提供无机磷酸源的同时释放能量,从而协同满足骨形成过程中的

矿物补给与代谢能量需求。

柠檬酸作为另一类代谢小分子,分子中的羧基结构可与 ACP 表面 Ca^{2+} 结合,抑制晶体长大并调控晶体尺寸^[35]。此外,柠檬酸与胶原之间的结合可降低界面能,提升 ACP 在胶原内部的渗透效率^[36]。研究表明,在 PASP 协同作用下,柠檬酸处理能显著提高胶原纤维内的矿物沉积水平,实现更完整的类骨结构重建^[37]。

综上,从细胞内 ACP 的生成与稳定,到其在细胞外胶原纤维中的成核与结晶转化,生物体通过细胞器分配、分子抑制、空间限域与界面调控等多层级机制,系统调节 ACP 的形成、稳定及结晶行为,确保骨组织的有序形成。对该调控机制的深入研究,不仅有助于解析骨组织矿化的发生机制,也为基于 ACP 的仿生矿化材料的设计与制备提供了重要理论依据。

3 基于 ACP 的骨再生材料研究进展

ACP 已广泛应用于多种骨再生材料体系,在骨缺损修复中展现出良好潜力,尤其适用于解剖结构复杂、功能需求较高的颅颌面骨组织再建。当前研究主要围绕涂层、骨水泥、水凝胶、纳米颗粒及梯度矿化材料等多个方向展开,并积极探索体内 ACP 稳定机制的仿生再现,以优化其在组织工程材料中的应用性能。

3.1 ACP 涂层

在金属或聚合物植入体表面涂覆 CaP 材料是提升植入体生物活性和骨传导性的常用策略^[38]。传统结晶型 CaP 涂层虽具有良好的机械强度与化学稳定性,但其降解缓慢,与基底材料结合力有限,常难以满足快速骨整合和功能恢复的需求。相较之下,ACP 具备更高的生物可降解性和离子释放能力,在植入后可促进新骨形成,并通过形成表面粗糙的互锁结构,增强植入体的初期稳定性。

多项研究表明,ACP 涂层在促进细胞铺展、增强及提升骨整合效果方面优于 HAP 涂层^[39-40]。但也有报道指出,ACP 虽然可增强细胞在钛表面早期铺展,但其快速释放的高浓度 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 可能对细胞的增殖和成骨分化产生不利影响^[41-42]。上述结果提示,应进一步优化 ACP 与结晶相的比例,或通过调控 ACP 降解动力学,以降低瞬时高浓度离子释放对细胞行为的负面影响,提升材料的生物适配性与安全性。

为克服上述问题,Feng 等^[43]构建了一种明胶稳定 ACP 的复合涂层(Gel-CaP)。该涂层具备良好

的纳米形貌、表面粗糙度和润湿性,能够有效避免 CaP 颗粒脱落所致的炎症反应,同时实现 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 缓慢释放。在此基础上,该涂层显著增强了 MC3T3 细胞的黏附与成骨相关基因表达,促进了植入体的长期骨整合。该研究为开发兼具生物活性与生物安全性的功能化 ACP 涂层材料提供了新的策略。

3.2 ACP 骨水泥

CaP 骨水泥(calcium phosphate cement, CPC)可在体内实现原位固化,精确塑形于骨腔,适用于不规则骨缺损的填充。其操作流程包括:将 CaP 粉末与液体组分(如磷酸盐缓冲液)混合形成浆料,经注射或填充至缺损区后,在体温下通过溶解—再沉淀反应逐渐转化为 HAP,实现初步固定。术后,材料可在体内逐渐降解并被新生骨组织替代^[44]。然而,CPC 在可注射性、凝固时间、力学性能及降解行为等关键参数之间存在相互制约关系,常难以兼顾^[45]。例如,为提高可注射性,通常需降低浆料黏度,但这可能导致凝固时间延长^[46];而为增强早期力学强度,则可能导致材料结构致密,进而抑制其后期降解,降低骨替代效率^[47]。

将 ACP 引入 CPC 体系,为协调上述性能矛盾提供了有效策略。ACP 作为热力学亚稳态相,其颗粒细小、分散性好,能有效降低浆料黏度,有利于材料的注射和填充,并适度延长初凝时间,拓宽临床操作窗口;其高溶解性有利于形成低结晶度产物,更易在体内降解^[38,48]。因此,通过调控 ACP 与结晶相的比例,有望实现 CPC 在可注射性、固化效率、机械支撑和组织替代之间的平衡。

尽管有研究表明 ACP 有助于诱导骨样磷灰石的形成,但其快速溶解带来的 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 瞬时释放亦存在一定风险,可能导致高渗透压、局部离子失衡及细胞毒性,进而影响成骨效果。因此,控制 ACP 的结晶转化动力学成为提升其应用安全性和有效性的关键。为改善 ACP 在 CPC 体系中的稳定性,研究者尝试将 ACP 与聚合物基质(如明胶、PSAP、聚乙二醇等)复合,通过调节聚合物的网络密度及官能团种类进而调控 ACP 的水解行为与成核动力学,从而延长操作窗口并实现 ACP 可控降解^[47,49]。同时,掺杂 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 F^- 等无机离子亦被证实有助于改善 CPC 固化性能与提高材料力学强度,且对成骨细胞无不良影响。例如, Mg^{2+} 能稳定 ACP 并提高其生物相容性^[50];锶掺杂纳米玻璃(Sr-BGn)则在骨质疏松模型中表现出成骨与血管生成的协同效应,并可抑制破骨细胞活性,展现出骨形成与骨吸收双向调控潜力^[51]。上述策略为构建性能均衡、可控降解

且具有骨再生活性的 CPC 材料提供了新思路。

3.3 ACP 水凝胶

水凝胶因其优异的生物相容性、可调力学性能以及良好的药物与细胞递送能力,在骨组织再生中具有广泛的应用前景。其三维网络结构和可功能化修饰的化学特性,也为 ACP 的稳定递送提供了理想平台。近年来,多项研究将 ACP 负载于富含羧基的功能性水凝胶,如 PAA、PASP、羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CMCh)等,以增强其稳定性、改善矿化特性并提升成骨效果。例如,Yao 等^[12]通过 PAA 与 PASP 协同稳定 ACP 纳米团簇(约 1 nm)制备可注射的 CaP-PILP 水凝胶,ACP 纳米簇可以通过渗透的方法直接进入脱矿的胶原纤维内部,进而快速有效地修复骨质疏松骨。Zhu 等^[52]基于氧化丝素蛋白和纤维蛋白构建复合水凝胶负载 ACP。该支架可通过 PI3K/AKT 信号通路发挥作用,并调控线粒体钙摄取,促进外源性 ACP 转化为内源性矿化前体,提高了大鼠颅骨缺损的再生效率。Zhao 等^[53]将 CMCh 与 ACP 结合,构建 CMCh-ACP 水凝胶,该体系兼具良好的生物相容性,有效支持骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)的增殖和黏附,显著提高骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-9 诱导的体内骨形成的效率和成熟度,并抑制破骨细胞活性。此外,为进一步阐明羧基结构在 ACP 稳定中的调控机制,本课题组构建了具有不同羧基结构的水凝胶支架,探究羧基数量与分布对 ACP 稳定性的影响。研究发现,所构建的聚丙烯酰胺天冬氨酸(polyacrylamide aspartic acid, PAASP)水凝胶具有紧密双羧基结构,可显著增强 Ca^{2+} 的螯合能力和水凝胶的机械强度,从而有效延缓 ACP 结晶,并促进大鼠颅骨缺损区胶原矿化与矿物沉积,提升骨再生效果^[54]。

尽管当前多种负载 ACP 的水凝胶体系展现出良好的成骨潜能,但 ACP 在体内的作用机制仍不明确,尤其在 ACP 的降解行为、细胞利用方式及再矿化过程等方面尚缺乏深入研究。此外,实现 ACP 在水凝胶中的长期稳定仍是一项挑战。多数水凝胶体系中 ACP 在短期内(如 7 d)即发生完全结晶,导致其离子释放及成骨活性迅速衰减。因此,未来研究应致力于提升水凝胶中 ACP 的稳定性与可控性释放,以发挥其在骨修复过程中的持久有效作用。

3.4 ACP 纳米颗粒

ACP 纳米颗粒以其高比表面积和自组装能力,在药物递送与骨再生中展现出独特优势。ACP 能与多种无机离子或生物大分子自组装形成稳定的纳

米结构。核酸分子如 DNA 和 RNA,除了承载遗传信息外,其所具备的多阴离子特性还能够稳定 ACP。Shen 等^[55]研究发现,RNA 可与 Ca^{2+} 结合并减弱 RNA 主链的负电荷,进而通过氢键诱导 RNA 自组装,形成 RNA-ACP 复合颗粒。RNA 主要集中于颗粒中心,外部被 ACP 包覆,保护 RNA 不被降解,并增强颗粒稳定性。实验显示,该复合颗粒在 24 h 内可实现胶原纤维的完全矿化,具备显著的成骨诱导效果。此外,基于 ATP/polyP 构建的仿生 ACP 颗粒也在骨再生方面展现出积极作用。Jiang 等^[56]采用体外酶促反应策略,在弱碱性水溶液条件下(pH 8.0~8.5)通过碱性磷酸酶催化 ATP 水解,生成仿生无定形磷酸钙(biomimic amorphous calcium phosphate, EACP)纳米颗粒,其释放的 ADP、AMP 及游离 Ca^{2+} 可激活 AMPK 通路,诱导 BMSCs 的自噬与成骨分化,在大鼠股骨缺损模型中显著提升骨再生效率。此外,polyP 作为高能磷酸化合物,可在 ALP-ADK 轴的调控下生成 ATP/ADP,为骨形成提供能量,同时参与调节矿化过程^[57]。掺杂 polyP 的 CaP 纳米颗粒可增强成骨与血管生成能力,在兔颅骨模型中的修复效果优于传统结晶 CaP 材料。进一步,Cheng 等^[58]构建了以 polyP 为能量核心的活性磷酸钙纳米矿物(energetic calcium phosphate nanominerals, ECPN)颗粒,可通过激活 AMPK 通路改善骨质疏松状态,同时具备良好的胶原矿化能力,可恢复骨质疏松骨的力学强度。此外,ACP 纳米颗粒因其高比表面积与溶质吸附能力,也可应用于药物递送体系。Lei 等^[59]利用无定形碳酸磷酸钙(amorphous calcium carbonate phosphate, ACCP)成功负载胰岛素样生长因子-1,实现在颅骨缺损模型中蛋白质的缓释递送,显著促进新骨形成。

ACP 纳米颗粒在骨缺损修复中展现出良好前景,但其生物安全性仍需严谨评估。ACP 颗粒可通过血液循环进入肝脏、脾脏等高灌流器官,并被细胞内吞。虽然 ACP 自身毒性较低,但在溶酶体中快速降解释放大量 Ca^{2+} ,在高剂量条件下可能引发细胞内钙超载反应,易导致细胞毒性。此外,ACP 快速溶解虽有利于成骨,但局部离子浓度骤增亦可能引起不良组织反应。因此,在临床应用中应科学评估其剂量与释放行为,优化递送体系,在提升成骨效率的同时,最大限度降低潜在风险,确保其在骨修复中的安全性与可控性。

3.5 基于 ACP 的梯度矿化材料

基于 ACP 的原位结晶行为构建梯度矿化材料体系,为复杂界面组织的功能性重建提供了新策略。

以牙周复合体为例,其由牙槽骨、牙周膜和牙骨质构成,呈现“硬-软-硬”的结构布局,各层组织间存在显著的刚度差异。实现牙周复合体的功能性再生需构建具有渐进刚度过渡的多层结构,并确保各层间的稳定衔接。为实现该组织的仿生重建,Lausch 等^[60]构建了基于胶原支架的三层复合体系,采用 PASP 稳定 ACP,通过调控 ACP 的矿化深度与分布,在支架中实现底层高度矿化、中层未矿化、顶层轻度矿化的梯度结构。该支架各层之间过渡平滑、结构连续,可有效模拟天然牙周组织的结构特征。

此外,骨软骨组织是另一种具有典型梯度的组织,由于其组织基质成分、细胞分布及生物力学性能的多级连续变化,其全层缺损的修复难度大^[61]。Sun 等^[62]使用聚乙二醇二甲基丙烯酸酯(polyethylene glycol dimethacrylate, PEGDMA)和透明质酸(hyaluronic acid, HA)制备 PH 水凝胶,通过重力渗透引入 ACP 形成矿化梯度。在 37 °C 条件下培养 7 d 后,水凝胶中 ACP 自转化为 HAP,形成顶部 HAP 含量高、中部为过渡区,底部几乎不含 HAP 的纵向梯度结构,较好地模拟了牙周复合体的矿化特征。

尽管当前研究在构建矿物梯度分布与力学性能连续的仿生材料方面已取得初步进展,但天然界面组织的复杂性远不止于刚度差异,还涉及细胞类型、生物信号及基质成分等多维梯度。目前对这些生化与生物物理梯度尚缺乏系统解析,限制了仿生材料的精准设计。因此,未来研究不仅需加强对复杂梯度组织中结构及信号分布的整体解析,也应将这些生物梯度融入材料设计中,探索通过生物活性因子等的梯度负载策略,构建同时具备“生化-力学”梯度的功能化材料。

4 总结与展望

ACP 作为骨矿化的关键前体,具有非晶结构与可控结晶性,在骨组织形成与再生过程中发挥着重要作用。本文围绕 ACP 在生理环境中的形成、稳定与结晶转化调控机制展开综述,明确了线粒体微环境、非胶原蛋白、糖胺聚糖、ATP/polyP 及柠檬酸等多因子在调控 ACP 稳定与结晶动力学中的协同机制。接着围绕 ACP 在骨再生材料中的应用进展,综述了其在涂层、骨水泥、水凝胶、纳米颗粒以及梯度矿化材料体系中的构建策略与骨再生效果(图 1)。研究表明,ACP 相较传统结晶型 CaP 具有更高的骨诱导性与生物活性,在促进骨形成、提升组织整合及构建多级仿生结构方面展现出广阔的应用潜力。

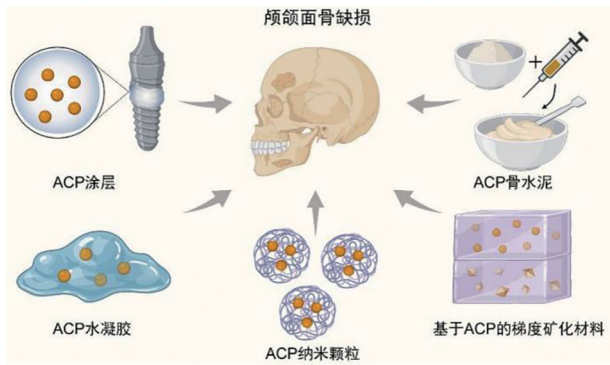


图1 基于 ACP 的骨再生材料

Fig.1 Bone regeneration materials based on ACP

尽管当前研究已取得显著进展,但 ACP 在临床应用中的可行性仍需进一步验证。首先,其在体内的递送效率、降解模式及成骨机制尚未完全明确,亟需通过同位素示踪、高分辨率成像等技术深入解析其与宿主组织间的相互作用。其次,现有研究多基于健康动物模型开展,ACP 在复杂病理微环境(如炎症、应力负载等)下的成骨效果仍缺乏验证。最后,ACP 材料在制备工艺、储存稳定性及质量控制方面尚缺乏统一标准,影响了其批量生产及规范化应用。未来研究应围绕上述瓶颈问题,进一步完善 ACP 材料的作用机制研究,建立复杂疾病模型评估体系,并推动材料制备与质控标准的统一,为其在骨再生中的临床转化奠定坚实基础。

[参 考 文 献]

[1] Huang XY, Lou YX, Duan YH, *et al.* Biomaterial scaffolds in maxillofacial bone tissue engineering: A review of recent advances [J]. *Bioact Mater*, 2024, 33: 129–156.

[2] Zijdeveld SA, Zerbo IR, van den Bergh JPA, *et al.* Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts [J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2005, 20(3): 432–440.

[3] Okada T, Kanai T, Tachikawa N, *et al.* Long-term radiographic assessment of maxillary sinus floor augmentation using beta-tricalcium phosphate: Analysis by cone-beam computed tomography [J]. *Int J Implant Dent*, 2016, 2(1): 8.

[4] Mahamid J, Sharir A, Addadi L, *et al.* Amorphous calcium phosphate is a major component of the forming fin bones of zebrafish: Indications for an amorphous precursor phase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(35): 12748–12753.

[5] Mahamid J, Aichmayer B, Shimoni E, *et al.* Mapping amorphous calcium phosphate transformation into crystalline mineral from the cell to the bone in zebrafish fin rays [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(14): 6316–6321.

[6] Mahamid J, Sharir A, Gur D, *et al.* Bone mineralization proceeds through intracellular calcium phosphate loaded vesicles: A cryo-electron microscopy study [J]. *J Struct Biol*, 2011, 174(3):

527–535.

[7] Akiva A, Malkinson G, Masic A, *et al.* On the pathway of mineral deposition in larval zebrafish caudal fin bone [J]. *Bone*, 2015, 75: 192–200.

[8] Akiva A, Kerschnitzki M, Pinkas I, *et al.* Mineral formation in the larval zebrafish tail bone occurs *via* an acidic disordered calcium phosphate phase [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(43): 14481–14487.

[9] Jiao K, Niu LN, Ma CF, *et al.* Complementarity and uncertainty in intrafibrillar mineralization of collagen [J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(38): 6858–6875.

[10] Liu Y, Luo D, Wang T. Hierarchical structures of bone and bioinspired bone tissue engineering [J]. *Small*, 2016, 12(34): 4611–4632.

[11] Shan SZ, Tang ZH, Sun KD, *et al.* ACP-mediated phase transformation for collagen mineralization: A new understanding of the mechanism [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(2): 2302418.

[12] Yao SS, Lin XF, Xu YF, *et al.* Osteoporotic bone recovery by a highly bone-inductive calcium phosphate polymer-induced liquid-precursor [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(19): 1900683.

[13] Posner AS, Betts F. Synthetic amorphous calcium phosphate and its relation to bone mineral structure [J]. *Acc Chem Res*, 1975, 8(8): 273–281.

[14] Zhang YC, Ma SY, Nie JM, *et al.* Journey of mineral precursors in bone mineralization: Evolution and inspiration for biomimetic design [J]. *Small*, 2024, 20(3): 2207951.

[15] Habraken WJEM, Tao JH, Brylka LJ, *et al.* Ion-association complexes unite classical and non-classical theories for the biomimetic nucleation of calcium phosphate [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1507.

[16] Jee SS, Thula TT, Gower LB. Development of bone-like composites *via* the polymer-induced liquid-precursor (PILP) process. Part 1: Influence of polymer molecular weight [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(9): 3676–3686.

[17] Gower LB, Odom DJ. Deposition of calcium carbonate films by a polymer-induced liquid-precursor (PILP) process [J]. *J Cryst Growth*, 2000, 210(4): 719–734.

[18] He K, Sawczyk M, Liu C, *et al.* Revealing nanoscale mineralization pathways of hydroxyapatite using *in situ* liquid cell transmission electron microscopy [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(47): eaaz7524.

[19] Onuma K. Recent research on pseudobiological hydroxyapatite crystal growth and phase transition mechanisms [J]. *Prog Cryst Growth Charact Mater*, 2006, 52(3): 223–245.

[20] Puech J, Heughebaert JC, Montel G. A new mode of growing apatite crystallites [J]. *J Cryst Growth*, 1982, 56(1): 20–25.

[21] Lotsari A, Rajasekharan AK, Halvarsson M, *et al.* Transformation of amorphous calcium phosphate to bone-like apatite [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4170.

[22] Blair HC, Larrouette QC, Li YN, *et al.* Osteoblast differentiation and bone matrix formation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2017, 23(3): 268–280.

[23] Bordat C, Guerquin-Kern JL, Lieberherr M, *et al.* Direct visual-

- ization of intracellular calcium in rat osteoblasts by energy-filtering transmission electron microscopy[J]. *Histochem Cell Biol*, 2004, 121(1): 31–38.
- [24] Tang CZ, Wei Y, Gu L, *et al.* Biomineral precursor formation is initiated by transporting calcium and phosphorus clusters from the endoplasmic reticulum to mitochondria [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(8): 1902536.
- [25] Posner AS, Betts F, Blumenthal NC. Role of ATP and Mg in the stabilization of biological and synthetic amorphous calcium phosphates[J]. *Calcif Tissue Res*, 1977, 22 Suppl:208–212.
- [26] Qi C, Zhu YJ, Zhao XY, *et al.* Highly stable amorphous calcium phosphate porous nanospheres: Microwave-assisted rapid synthesis using ATP as phosphorus source and stabilizer, and their application in anticancer drug delivery [J]. *Chemistry*, 2013, 19(3): 981–987.
- [27] Gelli R, Scudero M, Gigli L, *et al.* Effect of pH and Mg^{2+} on amorphous magnesium-calcium phosphate (AMCP) stability [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 531: 681–692.
- [28] Betts F, Blumenthal NC, Posner AS, *et al.* Atomic structure of intracellular amorphous calcium phosphate deposits [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72(6): 2088–2090.
- [29] Nudelman F, Pieterse K, George A, *et al.* The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors[J]. *Nat Mater*, 2010, 9(12): 1004–1009.
- [30] Kim YK, Gu LS, Bryan TE, *et al.* Mineralisation of reconstituted collagen using polyvinylphosphonic acid/polyacrylic acid templating matrix protein analogues in the presence of calcium, phosphate and hydroxyl ions [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(25): 6618–6627.
- [31] Bayat P, Rambaud C, Priem B, *et al.* Comprehensive structural assignment of glycosaminoglycan oligo- and polysaccharides by protein nanopore [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5113.
- [32] Hao JX, Wan QQ, Mu Z, *et al.* A seminal perspective on the role of chondroitin sulfate in biomineralization [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 310: 120738.
- [33] Christoffersen MR, Christoffersen J. The inhibitory effects of ATP, ADP, and AMP on the rate of dissolution of calcium hydroxyapatite [J]. *Calcif Tissue Int*, 1984, 36(6): 659–661.
- [34] Müller WEG, Neufurth M, Wang SF, *et al.* Polyphosphate nanoparticles: Balancing energy requirements in tissue regeneration processes [J]. *Small*, 2024, 20(33): e2309528.
- [35] Hu YY, Rawal A, Schmidt-Rohr K. Strongly bound citrate stabilizes the apatite nanocrystals in bone [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(52): 22425–22429.
- [36] Delgado-López JM, Bertolotti F, Lyngsø J, *et al.* The synergic role of collagen and citrate in stabilizing amorphous calcium phosphate precursors with platy morphology [J]. *Acta Biomater*, 2017, 49: 555–562.
- [37] Shao CY, Zhao RB, Jiang SQ, *et al.* Citrate improves collagen mineralization *via* interface wetting: A physicochemical understanding of biomineralization control [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(8): 1704876.
- [38] Gelli R, Ridi F, Baglioni P. The importance of being amorphous: Calcium and magnesium phosphates in the human body [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019, 269: 219–235.
- [39] de Bruijn JD, Bovell YP, van Blitterswijk CA. Structural arrangements at the interface between plasma sprayed calcium phosphates and bone [J]. *Biomaterials*, 1994, 15(7): 543–550.
- [40] Nagano M, Nakamura T, Kokubo T, *et al.* Differences of bone bonding ability and degradation behaviour *in vivo* between amorphous calcium phosphate and highly crystalline hydroxyapatite coating [J]. *Biomaterials*, 1996, 17(18): 1771–1777.
- [41] Dos Santos EA, Moldovan S, Mateescu M, *et al.* Physical-chemical and biological behavior of an amorphous calcium phosphate thin film produced by RF-magnetron sputtering [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2012, 32(7): 2086–2095.
- [42] Hu QH, Tan Z, Liu YK, *et al.* Effect of crystallinity of calcium phosphate nanoparticles on adhesion, proliferation, and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *J Mater Chem*, 2007, 17(44): 4690–4698.
- [43] Feng Y, Wu D, Knaus J, *et al.* A bioinspired gelatin-amorphous calcium phosphate coating on titanium implant for bone regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(20): e2203411.
- [44] Tofighi A, Mounic S, Chakravarthy P, *et al.* Setting reactions involved in injectable cements based on amorphous calcium phosphate [J]. *Key Eng Mater*, 2000, 192/193/194/195: 769–772.
- [45] Zhu JJ, Yang SH, Cai KW, *et al.* Bioactive poly(methyl methacrylate) bone cement for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures [J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6544–6560.
- [46] Wang XP, Ye JD, Wang H. Effects of additives on rheological properties and injectability of a calcium phosphate bone substitute material [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2006, 78(2): 259–264.
- [47] Mickiewicz RA, Mayes AM, Knaack D. Polymer: Calcium phosphate cement composites for bone substitutes [J]. *J Biomed Mater Res*, 2002, 61(4): 581–592.
- [48] Van den Vreken NMF, Pieters IY, Declercq HA, *et al.* Characterization of calcium phosphate cements modified by addition of amorphous calcium phosphate [J]. *Acta Biomater*, 2010, 6(2): 617–625.
- [49] Ghosh S, Wu V, Pernal S, *et al.* Self-setting calcium phosphate cements with tunable antibiotic release rates for advanced antimicrobial applications [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(12): 7691–7708.
- [50] Julien M, Khairoun I, LeGeros RZ, *et al.* Physico-chemical-mechanical and *in vitro* biological properties of calcium phosphate cements with doped amorphous calcium phosphates [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(6): 956–965.
- [51] Lee NH, Kang MS, Kim TH, *et al.* Dual actions of osteoclastic-inhibition and osteogenic-stimulation through strontium-releasing bioactive nanoscale cement imply biomaterial-enabled osteoporosis therapy [J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121025.
- [52] Zhu YH, Gu H, Yang JW, *et al.* An injectable silk-based hydrogel as a novel biomineralization seedbed for critical-sized bone defect regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2024, 35: 274–290.

• 88 •

张钰晨,等.无定形磷酸钙在骨再生材料中的应用进展:从在体调控机制到仿生材料构建

[53] Zhao C, Qazvini NT, Sadati M, *et al.* A pH-triggered, self-assembled, and bioprintable hybrid hydrogel scaffold for mesenchymal stem cell based bone tissue engineering[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(9): 8749–8762.

[54] Zhang YC, Liu Z, Zhang WQ, *et al.* Non-collagenous protein-inspired hydrogels with repeated dicarboxylic structure and high matrix strength for amorphous calcium phosphate stabilization to promote bone defect regeneration[J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(27): 2500075.

[55] Shen MJ, Wang CY, Hao DX, *et al.* Multifunctional nanomachinery for enhancement of bone healing[J]. Adv Mater, 2022, 34(9): e2107924.

[56] Jiang YY, Zhou ZF, Zhu YJ, *et al.* Enzymatic reaction generates biomimic nanominerals with superior bioactivity[J]. Small, 2018, 14(51): e1804321.

[57] Müller WEG, Schröder HC, Wang XH. Inorganic polyphosphates as storage for and generator of metabolic energy in the extracellular matrix[J]. Chem Rev, 2019, 119(24): 12337–12374.

[58] Cheng XT, Li YZ, Chui XX, *et al.* Energetic calcium phosphate nanominerals for osteoporosis treatment[J]. Adv Funct Mater, 2025, 35(8): 2415906.

[59] Lei JS, Zheng Y, Meng YF, *et al.* Drug protein-stabilized biomimetic amorphous mineral nanoparticles as superior drug carriers[J]. Adv Funct Mater, 2022, 32(30): 2202928.

[60] Lausch AJ, Chong LC, Uludag H, *et al.* Multiphasic collagen scaffolds for engineered tissue interfaces[J]. Adv Funct Mater, 2018, 28(48): 1804730.

[61] Li WY, Wang XZ, Mao RW, *et al.* A tough soft-hard interface in the human knee joint driven by multiscale toughening mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, 122(4): e2416085122.

[62] Sun RT, Zhang Q, Yu CC, *et al.* Continuous-gradient mineralized hydrogel synthesized *via* gravitational osmosis for osteochondral defect repair[J]. Adv Funct Mater, 2024, 34(48): 2408249.

(收稿日期:2025–09–18)

(本文编辑:孙 鑫)

《口腔医学》关于论文投审稿中使用 AIGC 的规定

随着人工智能(artificial intelligence, AI)技术的发展,人工智能内容生成(artificial intelligence generated content, AIGC)已被广泛利用。为加强科研诚信,防范学术不端,《口腔医学》对在论文投审稿中使用 AIGC 的有关事宜规定如下。

1 研究开展和论文撰写、投稿

1.1 统计分析

作者可使用 AIGC 来选择最合适的分析方法或进行统计分析,但所用的数据必须是研究人员进行实验并收集的或其他合理方式获得的,并且作者需要对 AIGC 所提供的统计分析结果进行验证,确保统计结果的可靠性和有效性。

1.2 图像处理

禁止使用 AIGC 生成的图像。蛋白质印迹实验图、细胞技术分析、组织细胞染色图等实验生成类图像必须由真实开展的实验研究获得,不得对科学图表、照片插图进行增强、模糊、移动、删除或引入图像中的特定特征,可以接受添加图例和图像标注。

1.3 文字撰写

AIGC 不可以用来产生研究假设、直接撰写整篇论文文本或解释数据、得出科学结论等,所有属于科学或智力贡献范围的任务都应该由研究人员自己来完成,特别是论文重要部分的撰写。

1.4 作者署名

AIGC 不能履行文章作者的角色,不能被列为文章作者。

1.5 披露和声明

若作者使用 AIGC 工具撰写了稿件的任何部分,则必须在方法或致谢部分中公开、透明、详细地进行描述。内容包括:使用者;人工智能技术或系统(需注明版本号);使用的时间和日期;用于生成文本的提示和问题;文本中由 AIGC 编写或共同编写的部分;论文中因使用 AIGC 而产生的想法。

2 审稿

不建议同行评议专家在论文评审过程中使用 AIGC 工具;如果确需使用,只可以提取关键信息来审查或协助起草评审意见,不得将被评审论文上传到 AI 工具。

注:本规定主要观点来自中国科学技术信息研究所《学术出版中 AIGC 使用边界指南 3.0》。

本刊编辑部