学科评述

DOI: 10.15541/jim20250006

无机非金属生物材料发展战略研究

陈 曦[1], 袁 媛[1], 谭业强[2], 刘昌胜[1]

(1. 华东理工大学 材料科学与工程学院, 教育部医用生物材料工程研究中心, 上海 200237; 2. 国家自然科学基金委员会 工程与材料科学部, 北京 100085)

摘 要: 无机非金属生物材料是生物材料的主要类型之一, 在组织修复、肿瘤治疗、药物递送等生物医药领域应用广泛, 为国民生命健康做出了重要贡献。我国无机非金属生物材料的研究日渐繁盛, 但其生产和应用仍处于攻坚克难阶段。为了实现我国无机非金属生物材料的高质量发展, 提高其为国民生命健康保驾护航的硬实力, 本文通过战略研究, 分析了我国无机非金属生物材料研究应用的热点和难点问题。基于目前的发展机遇与挑战, 提出了在材料的独特性能设计、材料生物学效应研究、材料介导的新原理和新机制探索、智能个性化定制、大数据筛选和人工智能设计、标准化评价和监管等方面系统发展无机非金属生物材料的建议, 以期为无机非金属生物医药产品的发展提供指导并积蓄科研和人才力量。

关 键 词: 无机非金属生物材料; 磷酸钙; 生物陶瓷; 无机纳米材料; 骨修复

中图分类号: TB33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-324X(2025)05-0449-08

Strategic Study on the Development of Inorganic Non-metallic Biomaterials

CHEN Xi[1], YUAN Yuan[1], TAN Yeqiang[2], LIU Changsheng[1]

(1. Engineering Research Center for Biomedical Materials of Ministry of Education, School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Department of Engineering and Materials Science, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China)

Abstract: Inorganic non-metallic biomaterial is one of main types of biomaterials, which is widely used in biomedical fields such as tissue repair, tumor therapy, and drug delivery, making an important contribution to national life and health. Research on inorganic non-metallic biomaterials in China is flourishing, but their production and application are still in the stage of overcoming difficulties. To realize the high-quality development of China's inorganic non-metallic biomaterials and improve their hard power to protect national life and health, this paper analyzes hotspots and difficult problems in research and application of China's inorganic non-metallic biomaterials by means of strategic study. Based on current development opportunities and challenges, some suggestions are proposed for the development of inorganic non-metallic biomaterials, such as material design for unique performance, research on materiobiology, exploration of new principles and mechanisms mediated by materials, customization by intelligent personalization, design through big data screening and artificial intelligence, and standardization based evaluation/regulation. This aims to provide guidance for development of inorganic non-metallic biomedical products and push forward scientific research while accumulating talent resources.

收稿日期: 2025-01-06; **收到修改稿日期:** 2025-01-17; **网络出版日期:** 2025-01-24

基金项目: 国家自然科学基金(52342203) National Natural Science Foundation of China (52342203)

作者简介: 陈 曦(1986–), 女, 副教授. E-mail: chenxi@ecust.edu.cn
CHEN Xi (1986–), female, associate professor. E-mail: chenxi@ecust.edu.cn

通信作者: 谭业强, 研究员. E-mail: tanyq@nsfc.gov.cn; 刘昌胜, 教授. E-mail: liucs@ecust.edu.cn
TAN Yeqiang, professor. E-mail: tanyq@nsfc.gov.cn; LIU Changsheng, professor. E-mail: liucs@ecust.edu.cn

Key words: inorganic non-metallic biomaterial; calcium phosphate; bioceramic; inorganic nanomaterial; bone repair

无机非金属生物材料是与生命系统相互接触和作用，并对生命体的细胞、组织和器官进行诊断治疗、替换修复或诱导再生的无机非金属材料，常见种类有生物玻璃、生物陶瓷、磷酸钙骨水泥等。早在古埃及时期，陶土就被用于骨缺损填充。1808 年，陶瓷首次作为镶牙材料使用，揭开了生物陶瓷发展的序幕。20 世纪中叶，羟基磷灰石等生物活性陶瓷的合成和应用极大地推动了无机非金属生物材料的发展。近年来，无机非金属生物材料在组织修复、疾病诊断、药物递送、生物成像和传感等方面的研究、应用及机理探索取得了重要成果，这主要得益于其独特的物理化学特性，如高熔点、高硬度、耐腐蚀性、生物相容性等[1-3]。根据材料成分和性质，可将无机非金属生物材料分为生物陶瓷、生物玻璃、生物玻璃陶瓷、医用碳材料、复合无机生物材料等。羟基磷灰石因其与人体骨骼和牙齿成分相似，被广泛用于骨修复和牙科植入物，如人工髋关节和牙根[4]。生物玻璃和生物玻璃陶瓷因其良好的生物活性和生物可降解性，被用于骨组织工程和药物缓释，如 45S5 生物玻璃在骨缺损修复中的应用[5-6]。纳米技术的发展使得二氧化硅和氧化锆等纳米颗粒在药物递送和生物成像中展现出优异的性能[7-8]。碳材料如碳纳米管和石墨烯，在生物传感和组织工程中表现出良好的生物相容性和力学性能。此外，增材制造(3D 打印)等技术的应用实现了复杂结构无机非金属生物材料的精确制造，如定制化的骨植入物和组织工程支架[9-10]。这些研究成果不仅促进了生物材料的发展，也为临床疾病治疗提供了更多选择。

经过多年的不懈努力，我国无机非金属生物材料的研发取得了长足的进步，拥有自主定义的生物材料概念，比如张兴栋院士提出的“组织诱导性生物材料”、王迎军院士提出的“生物材料的生物适配性”、刘昌胜院士提出的“材料生物学效应”，基于这些概念成功开发并生产出的国际领先的骨修复产品已逐步应用于临床[11-13]。然而不容忽视的是，目前我国学者科研论文中的无机非金属生物材料琳琅满目，真正转化为产品并走向临床应用的却寥寥可数，还需要积攒力量，积极推动相关行业的发展。为了实现无机非金属生物材料研发、生产和应用的百花齐放，进一步推动我国无机非金属生物材料的高质量发展，本文综述了目前广泛研究和应用的无机非金属生物材料类别及其研究应用现状，针对现有问题和面临的挑战，提出无机非金属生物材料的优先发展建议(图 1)。

1 无机非金属生物材料的研究热点与应用现状

1.1 钙磷基生物材料在骨修复方面的最新研究与临床应用

骨缺损通常由创伤、骨髓炎、骨肿瘤切除和先天性骨缺损等引起，严重影响患者的正常生活。目前临床上治疗骨缺损的材料包括自体骨、异体骨、异种骨和人工骨。自体骨固然是骨缺损临床治疗的“金标准”，但其非常有限的来源以及对患者造成的二次损伤限制了其应用。异体骨也存在来源短缺的突出问题，而且无法完全避免疾病传播和免疫排斥风险，应用受限。因此，能够媲美自体骨的高质量人工骨的开发和应用势在必行。无机非金属人工骨具有骨传导性、骨诱导性和可生物降解等优点，在骨缺损治疗中极具价值，其主要类别是钙磷基材料，包括羟基磷灰石、磷酸三钙、生物活性玻璃、磷酸钙骨水泥、磷酸钙生物陶瓷等[14]。

20 世纪 90 年代初，四川大学张兴栋院士团队与国际学者同期开展了磷酸钙生物陶瓷的研究，发

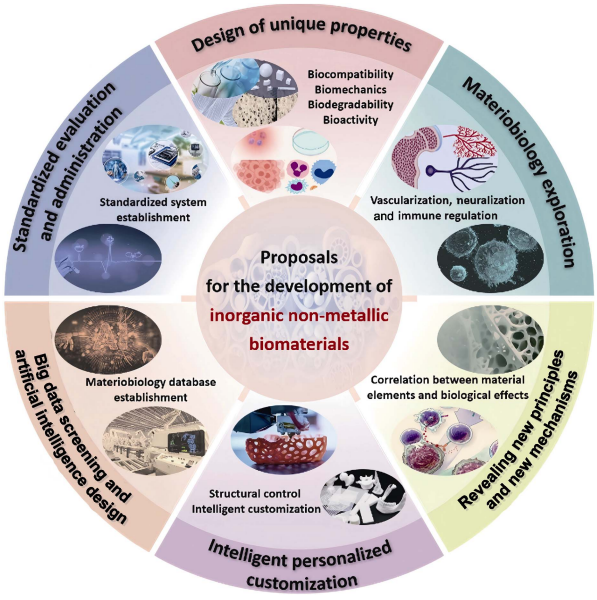

图 1 建议重点发展的无机非金属生物材料领域

Fig. 1 Recommendations for development in inorganic non-metallic biomaterials

现其具有骨诱导性，在此基础上研发出国际首创的骨诱导人工骨，并获批国家药品监督管理局(NMPA)颁发的医疗器械注册证(III 类)。已上市销售的骨诱导人工骨在临床骨缺损修复中的应用已超过 30 万例，疗效显著。此外，张兴栋院士团队在国际上率先制定了国家标准 GB/T 41672—2022《外科植入物骨诱导磷酸钙生物陶瓷》，推动了组织诱导性植入器械的研发与应用。华东理工大学刘昌胜院士团队自 20 世纪 90 年代起一直从事骨修复材料的研发工作，其团队成功研制出自固化磷酸钙人工骨产品，实现了准确塑形、自行固化、生物降解、同步成骨特性的统一，并于2000年获批NMPA首张此类产品注册证。目前该材料已在全国 500 多家医院广泛使用30万例，最长达13年的临床随访证明其治疗效果令人满意，治愈率超过 95%。此外，针对老龄患者组织再生能力弱、损伤后修复困难这一世界性难题，刘昌胜院士团队发展了生长因子负载型高活性生物材料[15-16]。其团队规模化制备的高纯度、高活性重组人骨形态发生蛋白-2(rhBMP-2)与生物材料复合活性人工骨修复体，于 2013 年获批临床，目前已在上海第六人民医院等 30 余家医院使用 4 万余例，取得了良好的治疗效果，为大段骨缺损及老龄患者等成骨能力弱的病人的临床治疗提供了新材料。在针对老龄骨修复的最新研究中，该团队以实现生物功能为目标，基于材料生物学提出系统组合生物材料中的各“元素”，利用功能化生物材料在细胞、组织、器官和整个机体层面精确调节和恢复生物功能[17]。在干细胞操控、炎症微环境调控、血管再生、骨合成代谢和分解代谢的干预以及神经调控等层面，采用多种手段进行生物材料的设计和构建，有望实现理想的老龄骨组织再生[18-20]。华南理工大学王迎军院士团队也一直致力于钙磷基生物材料在骨修复方面的研究，创新性地提出了骨再生修复材料类骨仿生构建的途径[21]。其团队基于材料结构适配性、降解适配性、机械适配性和应用适配性等设计和制造了多种性能优异的钙磷基生物陶瓷，为钙磷基生物材料的发展做出了重要贡献[22-23]。

1.2　硅酸盐生物陶瓷在组织神经化方面的最新研究进展

生物陶瓷材料用于人体硬组织修复的历史悠久，近年来已从传统的骨填充替代材料发展到骨组织工程材料，并且逐渐从硬组织修复领域扩展到软组织再生领域。特别是硅酸盐生物陶瓷，作为一种新型陶瓷材料，因其独特的生物学效应受到研究人员的广泛关注，通过调控其化学组成和表面宏微观结构，不仅可以促进硬组织再生，还可促进多种软组织再生[24]。

中国科学院上海硅酸盐研究所吴成铁教授团队的最新研究显示，神经化对组织再生具有显著促进作用，硅酸盐生物陶瓷的组成和结构能够诱导组织神经化。其团队考虑到神经在维持组织稳态中发挥着不可或缺的作用，创新性地研究了生物陶瓷对体内外神经化的影响，发现具有一定结构的 3D 打印生物陶瓷材料对体外神经相关细胞共培养过程中的神经化作用显著[25]，将其应用于体内成骨也显著促进了神经纤维的形成[26]。这些结果证明生物陶瓷材料一定的支架结构对骨再生过程中的神经化具有增强作用。除此之外，吴成铁教授团队证实硅酸钙具有一定的活性成分，其不仅能促进干细胞的成骨分化，还可以促进组织再生过程中的神经化[27]；硅酸锌也促进了皮肤创面修复过程中神经纤维的形成[28]。因此，硅酸盐材料对于组织神经化具有显著的促进作用。进一步地，吴成铁教授团队通过 3D 打印把硅酸钙锂陶瓷微球和神经干细胞结合起来，制备了功能化的神经构建体，发现硅酸钙锂可以促进神经干细胞向神经元分化，展现出优异的神经调控活性。此构建体对脊髓、骨和肌肉三种组织的再生均具有显著的促进作用[29]。由此可见，神经支配调控在组织再生过程中能发挥关键作用。聚焦于组织神经化，通过对包括生物陶瓷在内的无机非金属生物材料进行设计、构建和应用，解决组织修复中神经化的问题，再通过神经化把无机非金属生物材料和多种组织的有效再生联系起来，这将是一个极具潜力的新发展方向。

1.3　无机非金属纳米材料在肿瘤治疗方面的最新研究进展

无机非金属生物材料的研究和应用涉及众多领域，除了组织工程，还有药物和疾病诊疗，比如影像技术、肿瘤增效治疗、免疫调节、杀菌等，而这些方面所研究和应用的无机非金属材料主要在纳米尺度[30]。无机纳米材料本身具有优异的物理化学特性(如催化、光学、热学、电学或磁学性能)，可提供理想的功能，然而其安全性和转化可行性往往成为广泛讨论的问题，可被生物降解和可被快速清除成为其重要的发展目标[31-32]。无机纳米材料在肿瘤治疗临床应用的先例，比如氧化铪纳米颗粒治疗头颈癌，为该领域科研工作者提供了信心。

苏州大学刘庄教授团队针对肿瘤微环境乏氧、低pH、高活性氧(ROS)的生理特征设计了系列生物材料，通过调控微环境来激活免疫，进而增强肿瘤治疗效

果[33]。比如利用碳酸钙、磷酸钙或一些金属材料将肿瘤微环境由弱酸性变为持续的弱碱性[34-36]，通过产生氢气的策略清除肿瘤内的 ROS，刺激肿瘤细胞死亡[37-38]。刘庄教授团队已经将具有肿瘤微环境调控功能的栓塞微球应用于基于 TACE(经动脉化疗栓塞术)疗法的肝癌治疗临床试验，目前已展现出良好效果。但此临床试验还处于早期阶段，后面会持续推进。希望这种通过材料调控微环境来激活免疫，再联合系统免疫治疗的策略，能为肝癌患者带来新的治疗机会。此外，在羟基磷灰石纳米颗粒抗肿瘤的研究与应用方面，刘昌胜院士团队通过液相沉淀法、溶胶凝胶法、超声微波法等多种方法制备得到具有多种肿瘤细胞毒性的羟基磷灰石纳米颗粒，并对其钙超载介导的凋亡途径及逆转耐药生物效应进行了深入研究[39-43]。张兴栋院士团队在羟基磷灰石纳米颗粒的抗肿瘤作用和机制方面也有重要进展[44-46]，已将羟基磷灰石纳米颗粒临床应用于治疗骨与软组织肿瘤的术后复发。无机非金属纳米材料具有丰富的物理化学特性，能够响应或调控病灶微环境，未来在利用这些优势的同时还要关注一些问题：(1)保障材料安全性，或可以代谢，或惰性足够高，如此，材料的安全性方可被验证；(2)材料设计简洁和材料可控合成，过于复杂的材料设计难以转化；(3)材料需要具备强大的应用场景，并发挥不可替代的功能；(4)材料转化时选择合适的注册路径。

1.4 无机非金属纳米药物载体的最新研究进展

无机非金属纳米颗粒具有独特的物理化学特性，为广泛的药物、蛋白和核酸递送提供了多用途平台[47]，为开发药物输送和成像系统提供了机会，可以独特地应对目前临床尚未解决的挑战。介孔二氧化硅纳米颗粒是该领域的热点，其独特和卓越的性能为药物载体领域做出了重要贡献[7]。尽管无机非金属纳米颗粒具有明显的性能优势，但进入临床的无机纳米颗粒体系却寥寥无几[48]。归根结底是因为一些关键科学问题没有解决，比如其精准调控机制和生物学效应还未被明确。在这方面，石河子大学/华东理工大学李永生教授团队通过引入无机组分来调控有机胶束载体的结构、稳定性、形貌以及功能，制备了一类有机-无机杂化纳米材料[49]，以满足纳米药物载体实际应用的要求，此途径可以很好地实现纳米药物载体的可控批量制备[3, 50-51]。除此之外，还需要考虑具体应用场合和病理特征来设计并赋予纳米药物载体特定的生物学效应，比如调控 ROS 水平[52]。另外，若要转化无机非金属纳米药物载体，仍有诸多问题需要考虑，比如从设计阶段到实验阶段再到制造和临床阶段，其生物相容性、体内实施和监控、安全性评价标准、制备工艺、制剂储藏稳定性等。全面考虑这些问题才有可能推动其临床转化和应用。目前无机非金属纳米药物载体发展面临的挑战包括：(1)缺乏可产业化的递送载体材料，目前很多材料的制备工艺比较复杂，制备可重复率较低；(2)缺乏有效的临床前评价模型，不能进行及时的临床验证；(3)缺乏长期的生物安全性评价标准。为了更好地应对这些挑战，需要依托相关生物医药产业建立该领域的材料生物安全性评价标准。

1.5 无机非金属生物能量活性复合材料的最新研究探索

华中科技大学张胜民教授在国际上最早提出“生物能量活性材料”这一概念，并明确了生物能量对组织再生的重要性。张胜民教授团队以实现组织再生过程中内源性腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)供给为目标，设计和构建了一类能够参与细胞内三羧酸(TCA)循环，从而提高 ATP 水平的生物材料，并将其命名为生物能量活性材料。张胜民教授团队将 α-酮戊二酸、琥珀酸、柠檬酸、丙酮酸、乳酸等作为能量活性单元，构建生物能量活性材料，这类材料在体内响应性降解后产生的能量活性单元参与 TCA 循环，实现原位生成 ATP，从而加速组织再生[53]。其团队近期开展的系列前沿工作，比如生物能量活性外泌体[54]、3D 打印生物能量活性材料以及有机/无机复合的生物能量活性材料，它们对于骨组织再生均展现出良好效果，并且再生骨的质量与自然骨类似。目前这类生物能量活性材料的构建单元主要是有机物，研究应用的材料主要是有机材料。无机非金属生物材料在组织修复过程中是否对生物能量的变化产生影响尚未得到充分研究，这或许能成为无机非金属生物材料应用和机制研究的一个新方向。生物能量活性方面的研究有可能使无机非金属生物材料的发展和应用焕发新生。对于无机非金属生物材料的未来发展，面向临床难愈合性硬组织再生的颠覆性材料探索，以及面向多组织快速再生的生物能量效应医用材料研究是非常重要的。

2 无机非金属生物材料的发展机遇与挑战

目前，我国无机非金属生物材料的研究和应用主要分布在三个方面：(1)作为组织工程支架或植入物在骨、软骨、牙齿修复中的研究和应用；(2)作为微纳米药物递送载体在疾病治疗及药物增效方面的研究和应用；(3)作为智能响应性生物材料在肿瘤诊

断与治疗中的研究和应用。

无机非金属骨修复材料是临床需求量最大的生物医用材料之一。现代社会交通事故频发，人口老龄化加剧以及人们投身“全民健身”事业，都在很大程度上提高了骨损伤发生的概率。全世界每年约有一千万人发生骨折，我国骨缺损患者人数巨大。骨缺损临床治疗中自体骨移植顾此失彼的不足之处和异体骨来源紧缺且免疫排斥的明显短板使得高质量骨修复材料的研究和开发成为当务之急，其具有重大战略意义。目前我国获批 NMPA 注册证的人工骨主要是钙磷/钙硅类材料，尽管这类骨修复材料有很好的临床效果，但其适应症仍旧局限在小尺寸骨缺损，对于复杂骨缺损，比如大段骨缺损、骨缺损合并感染、骨缺损合并糖尿病等，其治疗效果仍然不尽如人意。国内品牌的骨修复材料市场占有率逐年提升，也给无机非金属骨修复材料的发展带来了良好机遇。在此背景下，发展无机非金属骨修复材料还面临诸多挑战(图 2)，主要有以下五个方面: (1)临床使用的无机非金属骨修复产品存在较大的进口替代空间，需要提升自主品牌产品质量; (2)我国骨科医用材料科研转化率较低(~15%)，外加骨科医用材料转化周期长、环节多，这对我国骨修复材料的转化提出了更高的要求; (3)我国现有骨科医用材料临床修复效果有待进一步提升，可以从降解与再生进程的适配、成骨成血管活性的提升和多功能赋予等方面进行改善; (4)现有人工骨材料难以满足骨力学重建需求，复杂骨缺损修复需求有待满足; (5)已有产品同质化较为严重，需要更加高效和丰富的骨科医用产品来应对临床需求。面对上述现状和挑战，通过智能制造手段推动无机非金属生物材料研发，发展可满足骨科微创手术的高强度可注射无机非金属生物材料，提高无机非金属骨修复材料的生物活性和力学性能，加强高校、企业、医院之间的紧密合作，这些途径有望推进无机非金属骨修复材料的国产化进程。

此外，无机非金属纳米颗粒的药物递送系统在疾病治疗方面极具潜力，加强其转化和临床应用也是当前的重要发展目标。在肿瘤治疗领域，我国也需要加快步伐，建立完善的质量评价和监管体系，尽快推进无机非金属纳米材料的临床应用。开发这类无机非金属纳米材料需要特别关注设计的简洁性、功能的针对性、体内应用的安全性和有效性，在材料设计的初始阶段全面考虑后续医疗应用的场合和需求，不断提高材料的质量并加快其应用。

3　无机非金属生物材料优先发展建议

3.1　材料的独特性能设计

无机非金属生物材料具有丰富的物理化学特性，以及抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、免疫调节等生物活性，其成分和结构还具有多样的选择性和可设计性，基于这些要素进行设计或改造，可以使其具备应用所需的独特性能。在材料设计的最初环节，应综合考虑生物应用所需的性能，比如良好的生物相容性、合适的力学性能、预期的生物活性、匹配的降解性能等。

首先，无机非金属生物材料必须具备良好的生物相容性，即不引起免疫排斥反应，进一步地还要求其能够进行生物整合，降解释放成分安全无毒、可被代谢。然而，现有某些材料在长期使用中仍可能引发局部不可控炎症，影响其生物功能。因此，设计并提高材料的生物相容性，减少免疫反应，是当前的重点研究任务之一。第二，无机非金属生物材料在骨科和牙科应用中需要具备足够的机械强度和韧性，以承受生理负荷。然而，大多数无机非金属材料具有较高的硬度和脆性，难以同时满足微创手术中的可注射性和高强度。因此，合理设计并调控材料的力学性能，使其更好地匹配组织再生进程中的力学强度变化，是亟待解决的问题之一。第三，无机非金属生物材料的生物活性至关重要。材料在体内应具备强大的生物活性，能够促进损伤组织的修复和新旧组织的整合，完成组织神经化和血管化的

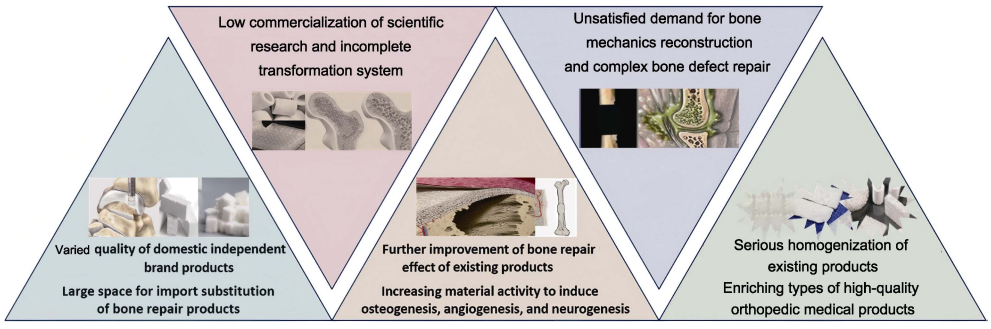

图 2　无机非金属骨修复材料面临的挑战

Fig. 2　Challenges of inorganic non-metallic bone repair materials

任务。因此，设计无机非金属材料的生物活性并确保其在体内的预期作用，是当前材料开发的关键。第四，材料的降解性能需要匹配应用场景。某些场合可能需要材料的降解时间与组织再生修复时间完美匹配，也可能需要材料先于组织完全修复而降解，为组织再生提供动力之后再留出空间，还可能需要材料作为结构支撑或者缓慢释药载体长期存在。因此，材料的降解性能视具体应用而设计，重要的是其降解释放成分安全无毒，不会对人体产生副作用或危害。

3.2 材料生物学效应研究

材料生物学效应可简单理解为材料对生物功能的影响规律，比如免疫调控效应、促血管化效应、促神经化效应。在生物材料研究和应用过程中势必要注重材料的物理化学特性对细胞、组织/器官及整个生物体等不同层面生物学功能的影响规律及相关机制。研究材料的生物学效应，可以丰富生物材料的内涵，指导生物材料的设计和研究，明确材料要素对生物功能的影响规律，这对无机非金属生物材料的理论和实践发展都具有重要价值。

3.3 材料介导的新原理、新机制探索

目前大多数无机非金属生物材料的研究都重点关注材料作用于生命体产生的影响或结果，鲜少探究具体的材料学因素和生物学效应之间的作用机制或分子和细胞过程，这导致材料介导的生物结果与材料学要素(如成分、结构、强度、硬度、形貌、亲疏水性)难以紧密关联。在进一步的材料设计及其性能改进方面缺乏指导，限制了无机非金属生物材料的发展。因此，需要在材料介导的组织修复或疾病治疗原理方面深入探索和挖掘，为无机非金属生物材料的高质量快速发展提供更精确的理论指导。

3.4 材料的智能个性化定制

随着个性化医疗的发展，无机非金属生物材料的个性化和定制化越来越受到关注。3D 打印技术为制备结构精确可控的个性化植入物提供了机会，能够在微观/宏观尺度上精确控制支架的结构(包括内部孔隙的尺寸和形状，以及支架总体的形状)，比如挤出成型和数字光固化成型技术打印骨修复生物陶瓷支架。另外，3D 生物打印也是无机非金属生物材料个性化定制的重要发展方向。在 3D 打印过程中如何确保打印材料的安全性和成品的性能，优化打印工艺，是需要解决的重要问题。

3.5 大数据筛选和人工智能设计

如今，信息化和数字化发展迅猛，人工智能(AI)和大数据已成为推动社会变革和技术进步的两大支柱。在医疗领域，AI 可以帮助医生进行精准诊断和个性化治疗。在无机非金属生物材料领域，更好地利用这些技术，依托 AI 和大数据建立材料与生物学效应的关联数据库，通过机器学习推动无机非金属生物材料的海量高效筛选和智能化设计，再通过智能制造手段变革无机非金属生物材料的生产加工和成型，将引领无机非金属生物材料研发的新范式。

3.6 材料的标准化评价和监管

无机非金属生物材料的标准化评价和监管是确保其安全性和有效性的基础。目前，不同国家和地区对生物材料的监管标准和测试方法存在差异，缺乏统一的标准。建立和完善我国无机非金属生物材料开发和应用的标准化体系，制定科学合理的测试方法和评价标准，是当前研究和监管机构面临的挑战之一。

4 总结与展望

近年来，无机非金属生物材料在组织修复、疾病诊疗、药物递送等方面的研究和机理探索取得了重要成果，为新型无机非金属生物医药产品的研发提供了多种选择。然而，科学研究所设计的材料在临床转化过程中仍存在许多亟待解决的重大基础、临床及技术问题。本文分析了目前无机非金属生物材料研究的热点和难点问题，侧重生物材料产品开发的临床前研究阶段，提出了设计和制造高质量无机非金属生物材料的建议，希望从材料的源头设计和研究开始，为其临床转化打好基础。未来需要以临床需求为导向，精准评估和把握无机非金属生物材料的重点发展方向，充分发挥其在国民健康领域的积极作用，更好地应对逐步加剧的老龄化。同时，通过顶层设计，以国家重大/重点研究计划为抓手形成系统的研究计划与方案，联合国内相关领域优势力量合力攻关，将极大程度地提升无机非金属生物材料的发展速度和发展质量，从而进一步提升无机非金属生物材料在国民健康领域的战略地位。此外，加强对无机非金属生物材料领域青年人才的培养和使用，同时进一步完善专家队伍建设，将为无机非金属生物材料的发展提供源源不断的动力，为国家新质生产力的高质量发展汇聚强大的智力支撑。

致谢

本文初为“无机非金属生物材料应用探索的战略研究”研讨会综述，衷心感谢张胜民、翁杰、常江、吴成铁、刘宣勇、李斌、朱向东、李永生、刘庄、陈雨、王靖等教授对本战略研究提供的建设性意见

和建议; 感谢华东理工大学材料科学与工程学院博士研究生王碧雪对本文在文字整理、绘图等方面的辅助。

参考文献:

[1] PEI Z F, LEI H L, CHENG L. Bioactive inorganic nanomaterials for cancer theranostics. *Chemical Society Reviews*, 2023, **52(6):** 2031.

[2] IELO I, CALABRESE G, DE LUCA G, *et al*. Recent advances in hydroxyapatite-based biocomposites for bone tissue regeneration in orthopedics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, **23(17):** 25.

[3] YANG S B, LI Y S. Fluorescent hybrid silica nanoparticles and their biomedical applications. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2020, **12(3):** 20.

[4] ARCOS D, VALLET-REGÍ M. Substituted hydroxyapatite coatings of bone implants. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8(9):** 1781.

[5] WU C T, CHANG J. Multifunctional mesoporous bioactive glasses for effective delivery of therapeutic ions and drug/growth factors. *Journal of Controlled Release*, 2014, **193:** 282.

[6] 鞠银燕, 陈晓峰, 王迎军. 生物活性玻璃多孔材料的制备及性能研究. 硅酸盐通报, 2005**(3):** 9.

[7] VALLET-REGÍ M, COLILLA M, IZQUIERDO-BARBA I, *et al*. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: current insights. *Molecules*, 2018, **23:** 47.

[8] CHEN F, GOEL S, VALDOVINOS H F, *et al*. *In vivo* integrity and biological fate of chelator-free zirconium-89-labeled mesoporous silica nanoparticles. *ACS Nano*, 2015, **9(8):** 7950.

[9] CHEN L, DENG C J, LI J Y, *et al*. 3D printing of a lithium-calcium-silicate crystal bioscaffold with dual bioactivities for osteochondral interface reconstruction. *Biomaterials*, 2019, **196:** 138.

[10] WANG X Y, ZHANG M, MA J G, *et al*. 3D printing of cell-container-like scaffolds for multicell tissue engineering. *Engineering*, 2020, **6(11):** 1276.

[11] TANG Z R, LI X F, TAN Y F, *et al*. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regenerative Biomaterials*, 2018, **5(1):** 43.

[12] WANG Y J. Bioadaptability: an innovative concept for biomaterials. *Journal of Materials Science & Technology*, 2016, **32(9):** 801.

[13] LI Y L, XIAO Y, LIU C S. The horizon of materiobiology: a perspective on material-guided cell behaviors and tissue engineering. *Chemical Reviews*, 2017, **117(5):** 4376.

[14] ELIAZ N, METOKI N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials*, 2017, **10(4):** 104.

[15] CHEN R, WANG J, LIU C S. Biomaterials act as enhancers of growth factors in bone regeneration. *Advanced Functional Materials*, 2016, **26(48):** 8810.

[16] NIU H Y, MA Y F, WU G Y, *et al*. Multicellularity-interweaved bone regeneration of BMP-2-loaded scaffold with orchestrated kinetics of resorption and osteogenesis. *Biomaterials*, 2019, **216:** 17.

[17] DAI K, GENG Z, ZHANG W C, *et al*. Biomaterial design for regenerating aged bone: materiobiological advances and paradigmatic shifts. *National Science Review*, 2024, **11(5):** 15.

[18] 王靖, 刘昌胜. 材料生物学——骨修复材料的机遇与挑战. 中国材料进展, 2019, **38(4):** 359.

[19] WANG Y, XIE F R, HE Z R, *et al*. Senescence-targeted and NAD^+-dependent SIRT1-activated nanoplatform to counteract stem cell senescence for promoting aged bone regeneration. *Small*, 2024, **20(12):** 16.

[20] HE Z R, SUN C H, MA Y F, *et al*. Rejuvenating aged bone repair through multihierarchy reactive oxygen species-regulated hydrogel. *Advanced Materials*, 2024, **36(9):** 15.

[21] ZHENG J Q, LU X, LU Y J, *et al*. Functional bioadaptability in medical bioceramics: biological mechanism and application. *Journal of Inorganic Materials*, 2024, **39(1):** 1.

[22] LIU X, MIAO Y L, LIANG H F, *et al*. 3D-printed bioactive ceramic scaffolds with biomimetic micro/nano-HAp surfaces mediated cell fate and promoted bone augmentation of the bone-implant interface *in vivo*. *Bioactive Materials*, 2022, **12:** 120.

[23] LU Q J, DIAO J J, WANG Y Q, *et al*. 3D printed pore morphology mediates bone marrow stem cell behaviors *via* RhoA/ROCK2 signaling pathway for accelerating bone regeneration. *Bioactive Materials*, 2023, **26:** 413.

[24] 王晓亚, 常江. 生物陶瓷在组织工程中的应用. 生命科学, 2020, **32(3):** 257.

[25] ZHANG M, QIN C, WANG Y F, *et al*. 3D printing of tree-like scaffolds for innervated bone regeneration. *Additive Manufacturing*, 2022, **54:** 10.

[26] ZHANG H J, ZHANG M, ZHAI D, *et al*. Polyhedron-like biomaterials for innervated and vascularized bone regeneration. *Advanced Materials*, 2023, **35(42):** 14.

[27] ZHANG H J, QIN C, ZHANG M, *et al*. Calcium silicate nanowires-containing multicellular bioinks for 3D bioprinting of neural-bone constructs. *Nano Today*, 2022, **46:** 15.

[28] ZHANG H J, MA W P, MA H S, *et al*. Spindle-like zinc silicate nanoparticles accelerating innervated and vascularized skin burn wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2022, **11(10):** 13.

[29] ZHANG H J, QIN C, SHI Z, *et al*. Bioprinting of inorganic-biomaterial/neural-stem-cell constructs for multiple tissue regeneration and functional recovery. *National Science Review*, 2024, **11(4):** 17.

[30] TANG L, ZHANG A N, ZHANG Z Y, *et al*. Multifunctional inorganic nanomaterials for cancer photoimmunotherapy. *Cancer Communications*, 2022, **42(2):** 141.

[31] WANG X W, ZHONG X Y, LI J X, *et al*. Inorganic nanomaterials with rapid clearance for biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 2021, **50(15):** 8669.

[32] SONG G S, HAO J L, LIANG C, *et al*. Degradable molybdenum oxide nanosheets with rapid clearance and efficient tumor homing capabilities as a therapeutic nanoplatform. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, **55(6):** 2122.

[33] YANG Y, WU H, LIU B, *et al*. Tumor microenvironment-responsive dynamic inorganic nanoassemblies for cancer imaging and treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, **179:** 23.

[34] ZHANG A M, XIAO Z S, LIU Q F, *et al*. $CaCO_3$-encapuslated microspheres for enhanced transhepatic arterial embolization treatment of hepatocellular carcinoma. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, **10(19):** 13.

[35] WANG D, ZHANG L, YANG W H, *et al*. Arginine-loaded nano-calcium-phosphate-stabilized lipiodol pickering emulsions potentiates transarterial embolization-immunotherapy. *Advanced Science*, 2024, **12(6):** 2410484.

[36] LI Q F, CHAO Y, LIU B, *et al*. Disulfiram loaded calcium phosphate nanoparticles for enhanced cancer immunotherapy. *Biomaterials*, 2022, **291:** 13.

[37] GONG F, XU J C, LIU B, *et al*. Nanoscale CaH_2 materials for synergistic hydrogen-immune cancer therapy. *Chem*, 2022, **8(1):** 268.

[38] YANG N L, GONG F, LIU B, *et al*. Magnesium galvanic cells produce hydrogen and modulate the tumor microenvironment to inhibit cancer growth. *Nature Communications*, 2022, **13:** 12.

[39] DONG X L, SUN Y, LI Y Y, *et al*. Synergistic combination of

bioactive hydroxyapatite nanoparticles and the chemotherapeutic doxorubicin to overcome tumor multidrug resistance. *Small*, 2021, **17(18):** 12.

[40] DONG X L, ZANG C Y, SUN Y, *et al*. Hydroxyapatite nanoparticles induced calcium overload-initiated cancer cell-specific apoptosis through inhibition of PMCA and activation of calpain. *Journal of Materials Chemistry B*, 2023, **11(32):** 7609.

[41] MA X Y, CHEN Y Y, QIAN J C, *et al*. Controllable synthesis of spherical hydroxyapatite nanoparticles using inverse microemulsion method. *Materials Chemistry and Physics*, 2016, **183:** 220.

[42] SHEN T, WANG H, ZHANG S Q, *et al*. Safe, simple and multifunctional hydroxyapatite nanoparticles for efficient overcoming of tumor multidrug resistance. *Applied Materials Today*, 2024, **40:** 15.

[43] SUN Y, CHEN Y Y, MA X Y, *et al*. Mitochondria-targeted hydroxyapatite nanoparticles for selective growth inhibition of lung cancer *in vitro* and *in vivo*. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, **8(39):** 25680.

[44] CHEN S Y, XING Z Y, GENG M Y, *et al*. Macrophage fusion event as one prerequisite for inorganic nanoparticle-induced antitumor response. *Science Advances*, 2023, **9(29):** 14.

[45] WANG R Q, HUA Y C, WU H F, *et al*. Hydroxyapatite nanoparticles promote TLR4 agonist-mediated anti-tumor immunity through synergically enhanced macrophage polarization. *Acta Biomaterialia*, 2023, **164:** 626.

[46] ZHAO H, WU C H, GAO D, *et al*. Antitumor effect by hydroxyapatite nanospheres: activation of mitochondria dependent apoptosis and negative regulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B pathway. *ACS Nano*, 2018, **12(8):** 7838.

[47] LUTHER D C, HUANG R, JEON T, *et al*. Delivery of drugs, proteins, and nucleic acids using inorganic nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2020, **156:** 188.

[48] ANSELMO A C, MITRAGOTRI S. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles. *AAPS Journal*, 2015, **17(5):** 1041.

[49] LI X L, JIANG C, JIA X L, *et al*. Dual "unlocking" strategy to overcome inefficient nanomedicine delivery and tumor hypoxia for enhanced photodynamic-immunotherapy. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, **12(6):** 9.

[50] NIU D C, LIU Z J, LI Y S, *et al*. Monodispersed and ordered large-pore mesoporous silica nanospheres with tunable pore structure for magnetic functionalization and gene delivery. *Advanced Materials*, 2014, **26(29):** 4947.

[51] SHEN L Y, PAN S, NIU D C, *et al*. Facile synthesis of organosilica-capped mesoporous silica nanocarriers with selective redox-triggered drug release properties for safe tumor chemotherapy. *Biomaterials Science*, 2019, **7(5):** 1825.

[52] QIU Y W, LUO Y J, QIN Y C, *et al*. Efficient synthesis of multi-responsive MSN sensitive to ROS, pH and temperature with significant anticancer effects. *Materials Letters*, 2024, **365:** 5.

[53] LIU H M, DU Y Y, ST-PIERRE J P, *et al*. Bioenergetic-active materials enhance tissue regeneration by modulating cellular metabolic state. *Science Advances*, 2020, **6(13):** 14.

[54] LIU X L, JIANG S T, JIANG T, *et al*. Bioenergetic-active exosomes for cartilage regeneration and homeostasis maintenance. *Science Advances*, 2024, **10(42):** 18.