

# 牙釉质防龋与再矿化的研究进展与思考

钟琦 李晓东

浙江大学医学院附属口腔医院,浙江大学口腔医学院,浙江省口腔疾病临床医学研究中心,全省口腔生物医学重点实验室,口腔生物材料与器械浙江工程研究中心,杭州 310000

通信作者:李晓东,Email:cisarli@zju.edu.cn



李晓东

**【摘要】** 早期龋损的病理本质是相对完整釉质表层下的矿物丢失。成熟牙釉质缺乏成釉细胞及内源性再生能力,其治疗目标不应停留于表面矿物沉积,而应进一步指向表层下矿物恢复、晶体取向与多等级结构重建及长期力学功能恢复。近年来,钙磷离子簇或预成核簇、无定形磷酸钙前驱体、釉蛋白来源肽及其他有机模板等

策略,提高了矿物前驱体稳定性和有序结晶调控能力;牙面功能化、湿黏附、酸响应释放及靶向抗菌体系,也推动防龋与再矿化由简单功能叠加向时空协同发展。然而,现有证据多来自简化的体外脱矿或单菌生物膜模型,修复仍主要局限于表面数微米范围;对于真实早期龋损表层下矿物恢复、釉柱/釉柱间质重建、界面连续性,以及耐酸、耐磨和长期力学稳定性的证据仍不充分,非选择性抗菌还可能扰动口腔微生态。本文从早期龋损的病理基础和天然牙釉质多等级结构出发,围绕表面矿物沉积、表层下修复、结构与功能重建及抗菌与微生态调控等方面总结研究进展,并讨论临床转化瓶颈。未来应采用更接近真实口腔环境的表层下龋损及多菌种生物膜模型,将龋病响应与材料滞留相结合,并建立矿化深度、结构连续性与长期功能相互对应的评价体系。牙釉质防龋与再矿化的核心,是在维持口腔微生态稳态的前提下,实现早期龋损深部矿物恢复,并重建与天然牙釉质连续且可长期稳定的结构与功能。

**【关键词】** 牙釉质; 龋病; 仿生矿化; 早期龋损

**基金项目:**国家自然科学基金(32371380)

**引用著录格式:**钟琦,李晓东.牙釉质防龋与再矿化的研究进展与思考[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2026,20(4):273-278.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.004

**Advances and perspectives in enamel caries prevention and remineralization**

Zhong Qi, Li Xiaodong

Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University

School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Zhejiang Key Laboratory of Oral Biomedical, Engineering Research Center of Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Li Xiaodong, Email: cisarli@zju.edu.cn

**【Abstract】** Early enamel caries is characterized by mineral loss beneath a relatively intact surface. Because mature enamel lacks ameloblasts and endogenous regenerative capacity, therapeutic goals should extend beyond surface mineral deposition to subsurface mineral recovery, restoration of crystal orientation and hierarchical organization, and durable mechanical function. Recent strategies based on calcium-phosphate ionic or pre-nucleation clusters, amorphous calcium phosphate precursors, amelogenin-derived peptides, and other organic templates have improved precursor stabilization and the regulation of ordered crystallization. Tooth-surface functionalization, wet adhesion, pH-responsive release, and targeted antimicrobial systems are also promoting a transition from the simple combination of anticaries and remineralizing functions toward their spatial and temporal coordination. Nevertheless, most available evidence has been obtained from simplified *in vitro* demineralization or monospecies biofilm models, while repair remains largely confined to micrometer-scale surface layers. Robust evidence is still lacking for mineral recovery throughout clinically representative subsurface lesions, reconstruction of enamel rod/interrod architecture and interfacial continuity, and resistance to recurrent acid challenge, wear, and fatigue. Nonselective antimicrobial interventions may additionally disrupt oral microbial ecology. This expert perspective summarizes advances in surface mineral deposition, subsurface repair, structural and functional reconstruction, and antimicrobial and ecological regulation, while examining the major barriers to clinical translation. Future studies should employ clinically relevant subsurface caries lesions and multispecies biofilm models, integrate lesion-responsive activation and durable material retention with selective virulence control, and establish an evaluation

framework linking mineralization depth, structural continuity, and long-term function. The central objective of enamel caries prevention and remineralization is to restore mineral within deep subsurface lesions and rebuild an enamel - continuous, hierarchically organized, and durable structure without compromising oral microbial homeostasis.

**【Key words】** Enamel; Dental caries; Biomimetic mineralization; Early carious lesion

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (32371380)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2026.04.004

## 一、牙釉质早期龋损的病理基础与再矿化目标

1. 牙釉质的形成过程和多等级结构赋予其优异的性能:天然牙釉质矿化是指在成釉细胞、釉原蛋白调控作用下,将环境中的无机离子有序沉积、结晶并组装成矿物组织的过程,经历分泌期和成熟期2个阶段。(1)分泌期:釉原蛋白及其他基质蛋白共同构建高度有序的有机模板,引导无定形磷酸钙等矿物前驱体发生定向成核(早期晶体成核为主)。(2)成熟期:基质蛋白逐步降解,晶体持续生长并发生界面融合,最终形成高度矿化且具有复杂层级结构的成熟牙釉质<sup>[1-3]</sup>。

牙釉质含96%无机物、3%水和1%有机质<sup>[4]</sup>。其多级结构始于羟基磷灰石纳米晶(宽50~70 nm、厚20~35 nm,长度贯穿牙釉质全层),纳米晶有序排列成直径4~6 μm的釉柱,釉柱与间质晶体c轴呈约60°夹角,赋予其优异的抗裂、耐磨及承载性能。牙釉质硬度3~6 GPa,弹性模量70~115 GPa<sup>[5-6]</sup>,均由表及里呈梯度递减,与矿物、蛋白及Mg<sup>2+</sup>、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、F<sup>-</sup>等离子分布相关<sup>[7-10]</sup>。天然牙釉质形成了跨越纳米、微米乃至毫米尺度的层级组织结构,赋予了牙釉质优异的力学性能、耐磨耗能力、抗疲劳性能及光学特性,也是其长期抵抗复杂口腔环境的重要基础<sup>[11]</sup>。

2. 早期龋损与牙釉质矿化修复相关概念的界定:早期龋损(early caries lesion)是一个临床-病理学诊断概念,指釉质表面完整、未形成龋洞的初期龋病状态。宏观表现为白垩色斑块,病理学特征为表层下脱矿(subsurface demineralization),即矿物质丧失主要发生于釉质相对完整的表层之下。

早期龋损是龋病发展过程中唯一可通过非手术方式逆转的阶段,由此构成矿化修复关键的时间窗口。牙釉质矿化修复存在“再矿化”“仿生矿化”

“结构重建”“牙釉质再生”等术语,明确区分上述概念,对于评价修复策略的效果及临床转化潜力具有重要意义。(1)再矿化(remineralization)是指脱矿牙釉质重新获得钙、磷等矿物离子以恢复其矿物质含量与表层硬度的过程,其本质属于基于离子补充的微创治疗策略,修复产物多为取向无序的矿化物。(2)仿生矿化(biomimetic re/mineralization,亦称仿生再矿化)与再矿化相比,进一步强调对天然牙釉质生物矿化过程的模拟。该策略通过引入有机基质模拟物、分子模板或矿物前驱体调控体系,调节晶体成核、生长及界面组装过程,以期获得具有一定晶体取向和力学性能的一类牙釉质矿化层。(3)结构重建(structural reconstruction)并非标准化定义的技术术语,用于描述修复效果和组织恢复程度。其核心在于评价新形成组织是否能够在多尺度水平上恢复天然牙釉质的结构特征,包括纳米尺度羟基磷灰石晶体排列与取向、微米尺度釉柱/釉柱间质组织特征以及有机-无机界面连续性等。强调修复产物与天然牙釉质在组织层级和功能表现上的接近程度。(4)牙釉质再生(enamel regeneration)是牙釉质修复领域的最高目标,指通过生物或仿生策略在受损部位重新生成在成分、结构与功能上均等效于天然牙釉质的组织。然而,成熟牙釉质为无细胞、无血管组织,且成釉细胞在牙齿发育完成后消失,缺乏再生能力。目前报道的大多数“牙釉质再生”策略,严格意义上仍属于仿生矿化或结构重建范畴,尚未实现真正意义上的牙釉质再生。

## 二、牙釉质防龋与再矿化相关研究的进展

由于早期龋损表层下脱矿的特点,牙釉质修复难点并不在于牙釉质表面是否能够形成矿物,而在于矿物离子或矿物前驱体能否穿过相对完整的表层,进入病损体部并恢复原有的矿物分布。且在临床应用时,牙釉质再矿化发生在动态口腔环境中,早期龋损部位具有致龋活性的菌斑生物膜,可持续产酸使新生矿物再次溶解。因此,本节内容将围绕表面矿物沉积、表层下矿物修复、多等级结构重建、力学性能恢复及抗菌与微生态调控等关键问题进行归纳比较。

1. 从表面矿物沉积到表层下矿物恢复:经典再矿化体系主要通过提高局部钙、磷或氟离子活度,促进残余晶体表面的矿物沉积。利用酪蛋白磷酸肽稳定无定形磷酸钙(casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, CPP-ACP),磷酸化壳聚糖等聚合

物亦可延缓非晶磷酸钙过早结晶并提供钙磷来源等<sup>[12-13]</sup>。这些体系在增加表面矿物含量、提高表面硬度和减缓进一步脱矿方面具有明确意义,但早期龋损通常保留相对完整的表层,新生矿物进入表层下病损区的深度有限。

为突破完整表层的屏障作用,研究逐渐转向磷酸钙前驱体纳米化策略。Shao等<sup>[14]</sup>利用三乙胺稳定约1.5 nm的磷酸钙离子簇(calcium phosphate ion clusters, CPIC),建立晶体-非晶连续矿化前沿促进新生矿物沿天然牙釉质羟基磷灰石晶体c轴外延生长。修复后牙釉质的硬度可达 $(3.84 \pm 0.20)$  GPa,弹性模量可达 $(87.26 \pm 3.73)$  GPa,接近天然牙釉质水平。该体系证明了晶体-非晶连续界面对取向修复的重要性,但对非水环境的依赖限制了在口腔环境的临床应用。2025年,Luo等<sup>[15]</sup>进一步利用甘油稳定1~2 nm钙磷离子簇(glycerol-stabilized calcium phosphate cluster, GCPC),在接触水后可快速转化为羟基磷灰石纳米棒,30 min内形成微米级修复层羟基磷灰石修复层。后者提高了水环境中的可操作性和矿化速度,但修复仍主要局限于微米尺度,且晶体排列无序,硬度 $[(2.30 \pm 0.38)$  GPa]、杨氏模量 $[(113.11 \pm 15.86)$  GPa]较健康釉质[硬度: $(4.29 \pm 0.07)$  GPa,杨氏模量: $(125.18 \pm 1.92)$  GPa]存在一定差距。且表层下脱矿区域的恢复还需进一步表征。

釉原蛋白是釉质发育过程中最重要的基质蛋白之一,占发育期釉质基质蛋白的80%~90%,可自组装形成纳米球或微纤维,在调控羟基磷灰石晶体取向和生长中发挥关键作用,然而天然釉原蛋白制备困难,成本较高,研究者开发了一系列多肽。目前自组装肽以P11-4<sup>[16-17]</sup>最具代表性,是唯一商品化制剂,临床证据最多,其可在早期龋损区域形成三维仿生支架,诱导钙磷离子沉积和羟基磷灰石再形成。除P11-4外,P26<sup>[18]</sup>、P32<sup>[19]</sup>等釉原蛋白来源的多肽也可通过自组装或模板调控作用促进牙釉质矿化;QP5(釉原蛋白来源多肽)<sup>[20]</sup>、8DSS(牙本质磷蛋白DPP来源的重复序列肽)<sup>[21-22]</sup>等则更偏向于钙磷结合、ACP稳定和晶体生长调控。2025年,Gamea等<sup>[23]</sup>从羊毛中提取天然角蛋白,可制备成水基角蛋白薄膜,形成纳米球、微纤维及 $\beta$ 折叠模板,并被报道可进入白斑病损约50~80  $\mu\text{m}$ 范围、促进针状或棒状磷灰石形成,提示大分子可在表层下脱矿区域起模板作用,并调控晶体生长的可能性。

## 2. 多等级结构重建及力学性能恢复:病损孔隙

被矿物填充并不意味着天然牙釉质结构已经重建。天然牙釉质从纳米级晶体取向、晶束组装到釉柱/釉柱间质排列形成连续的多等级体系,由此获得明显的各向异性、抗裂和耐磨能力。现有策略中,CPIC所形成的晶体-非晶连续界面可诱导新生羟基磷灰石沿残余晶体c轴外延生长<sup>[14]</sup>;两亲性肽(peptide amphiphile, PA)则通过调控ACP组装、融合和结晶,获得晶体取向、釉柱样排列及局部晶格连续性,单次修复层约1.5  $\mu\text{m}$ ,3次循环后累计约3.4  $\mu\text{m}$ <sup>[24]</sup>。这些结果比单纯表面沉积更接近“结构重建”,但仍主要证明天然界面附近数微米范围内的有序生长。当首层新生矿物覆盖原始晶格模板后,后续循环能否继续传递取向、能否形成釉柱间质及跨尺度界面连续性,尚缺乏直接证据。

近年来研究逐渐认识到,成熟期对于最终组织功能的形成具有决定性作用。成熟期中,釉原蛋白等基质蛋白在基质金属蛋白酶20(matrix metalloproteinase-20, MMP-20)及激肽释放酶相关肽酶4(kallikrein-related peptidase 4, KLK4)等蛋白酶作用下发生程序性降解,释放晶体生长空间,使羟基磷灰石持续侧向生长并形成紧密排列结构。这一动态重塑过程不仅决定矿化程度,更决定组织力学性能及长期稳定性<sup>[2,25]</sup>。 $\alpha$ -淀粉酶触发的淀粉/磷酸钙预成核簇体系,通过先稳定前驱体、再酶解模板以释放矿化前驱体<sup>[26]</sup>;核糖核酸(RNA)稳定ACP并由核糖核酸酶(RNase)逐步降解的自成熟体系,进一步尝试使前驱体渗入与有机相清除连续发生<sup>[27]</sup>;牛血清白蛋白淀粉样水凝胶则将ACP稳定和吡氯铵抗菌功能整合,并以次氯酸钠(NaClO)部分降解模板、诱导ACP向羟基磷灰石转化<sup>[28]</sup>。以上3个仿生矿化体系的共同创新在于由静态沉积转向“前驱体稳定-模板清除-晶体成熟”的全过程调控,但目前对最终层级结构、残余有机相、长期力学性能和口腔安全性的证据仍不充分。淀粉模板在菌斑环境中的代谢风险、酶触发的可控性及NaClO反复使用的组织安全性,均需要在转化前验证。

力学性能是检验结构重建是否具有功能意义的重要手段。CPIC修复区硬度可达 $(3.84 \pm 0.20)$  GPa、弹性模量可达 $(87.26 \pm 3.73)$  GPa,接近天然牙釉质的局部水平<sup>[14]</sup>;GCPC也可在短时间内显著改善表面力学性能<sup>[15]</sup>。然而,薄层上的纳米压痕或表面显微硬度主要反映局部刚度,不能替代对界面结合、断裂韧性、抗磨损、循环疲劳和酸挑战后性能保持

率的评价。尤其当修复层仅为微米级时,基底效应可能影响压痕结果,而初始硬度恢复也不意味着在反复脱矿-再矿化和咀嚼载荷下能够长期稳定。未来的力学证据应与矿化深度和结构表征在同一区域对应,并报告酸蚀、刷磨、热循环或疲劳前后的性能变化,而非仅与天然釉质的单次硬度数值进行比较。

3. 面向临床转化的抗菌与微生态调控:生物膜、酸性微环境及材料滞留能力共同决定仿生再矿化策略能否由体外研究走向临床应用。新生矿化层在口腔中受到致龋生物膜代谢产酸、唾液冲刷和机械摩擦等影响,因此,体外实验模型中观察到的矿化深度、结构重建和力学性能恢复等指标,只有在真实口腔环境中经受住上述挑战,才具有临床转化价值。

现有修复体系正从过去的“抗菌-再矿化”向牙面功能化、靶向抗菌、龋病响应和牙面滞留这几个方向转变。2021年,Zhou等<sup>[29]</sup>以唾液组氨酸来源抗菌肽P-113(histatin 5-derived antimicrobial peptide P-113)为基础,连接牙面结合的双磷酸丝氨酸结构域(diphosphoserine domain,DPS),使该肽兼具抗菌、抗污和促再矿化作用,将釉质表面由被动矿化基底转变为具有生物活性的功能化界面。2025年,Zhou等<sup>[30]</sup>进一步将P-113、变异链球菌来源的感受态刺激肽C8(competence-stimulating peptide C8)以及由8个天冬氨酸-丝氨酸-丝氨酸重复序列构成的矿化结构域(eight repeats of Asp-Ser-Ser,8DSS)组合,构建多功能肽8DSS-C8-P-113。其中,P-113发挥抗菌作用,C8靶向变异链球菌,8DSS促进钙磷富集和矿物成核;该肽还可自组装形成牙面黏附水凝胶,提高材料滞留。上述研究体现了抗菌-再矿化策略由广谱杀菌和表面矿物沉积向牙面功能化、致龋菌靶向干预及原位矿化一体化的转变。

为延长材料在湿润牙面的滞留时间,有研究将黑磷纳米片负载于贻贝仿生黏附水凝胶中,该水凝胶能够黏附于牙面,当近红外光照时,黑磷产生热量杀灭细菌,随后逐渐降解并释放磷酸根,为牙釉质再矿化提供磷源<sup>[31]</sup>。此外,还有研究者将光敏剂二氢卟吩e6(chlorin e6,Ce6)负载于肽树状大分子纳米凝胶(peptide dendrimer nanogel,PDN),并以唾液获得性膜来源肽(salivary-acquired peptide,SAP)修饰,形成Ce6@PDN-SAP。该体系黏附于牙面后,可在光照下产生活性氧以破坏生物膜,而PDN和肽

基团则作为矿物成核位点,促进局部矿化<sup>[32]</sup>。

与牙体组织靶向结合、智能感知口腔环境变化、启动抗菌、并摄取唾液钙磷,诱导矿化成为近期的研究热点。Xu等<sup>[33]</sup>将具有抗菌作用的单宁酸和氟化钠共同负载于聚合物胶束(polymeric micelles,PMs)中,并以SAP修饰,构建PMs@NaF-SAP体系。SAP可增强材料对釉质表面的黏附;在中性环境中,胶束保持相对稳定,而当致龋生物膜产酸导致局部pH下降时,酸敏感硼酸酯键断裂,定点释放单宁酸和NaF,分别抑制细菌黏附及生物膜形成,并促进唾液中钙磷离子参与釉质再矿化。近期,Xue等<sup>[34]</sup>以沸石咪唑酯骨架-8(zeolitic imidazolate framework-8Z,IF-8)作为酸响应外壳,内部封装CaO<sub>2</sub>、铜掺杂碳点(Cu-CDs)和L-精氨酸,合成多功能纳米反应器。该反应器在中性口腔环境中保持惰性,仅在致龋菌产酸引发的局部酸性微环境(pH≈4.5~5.5)中定点崩解,CaO<sub>2</sub>原位水解释放出H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和Ca<sup>2+</sup>,此时Cu-CDs发挥类过氧化物酶活性,催化H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成活性氧(reactive oxygen species,ROS),且L-精氨酸与H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>反应产生一氧化氮,凭借高脂溶性穿透生物膜屏障,协同ROS高效清除致龋生物膜。最后,原位缓释的Ca<sup>2+</sup>结合唾液中的磷酸根,在脱矿釉质表面诱导再生晶体层。该体系依靠龋损部位的酸性环境触发组分释放,使抗菌与再矿化作用优先发生于病灶区域,避免对正常口腔共生菌群的非特异性干扰。

龋病本质上是膳食糖和低pH选择驱动的菌斑生态失衡,而非单一病原体感染。然而当前多数材料仍以变异链球菌单菌、少数菌种生物膜或短期菌落减少率作为抗菌证据;光热、光动力或阳离子抗菌域虽然能够减少细菌数量,却可能同时影响有益共生菌,并不能证明微生态已向稳态恢复。C8介导的靶向识别及抗黏附策略为减少非选择性杀菌提供了方向,但其生态获益仍需通过多菌种生物膜、真实人类唾液样本以及龋病动物模型来验证。理想干预不应追求高瞬时杀菌率,而是精准降低变异链球菌的丰度,降低生态选择压力,同时维持有益的共生菌群,恢复微生态稳态。临床转化评价还应将材料滞留和治疗窗口期纳入标准。在唾液获得性膜存在、间歇性糖暴露、pH波动、唾液流动及机械剪切条件下,定量材料在牙面的滞留时间、活性成分释放与矿化完成时间,并表征生物膜形成、表层下矿物恢复、晶体取向及力学性能。随后再通过原

位和体内模型验证黏膜安全性、菌群稳定性、耐酸耐磨性及复发风险。由此,早期龋损牙釉质仿生修复的核心科学问题应为能否在不破坏口腔微生态的前提下,恢复早期龋损表层下的脱矿区域,重建与天然牙釉质连续的多级结构,并获得可长期维持的力学功能。

### 三、牙釉质修复面临的瓶颈及未来展望

再矿化研究在材料设计、前驱体稳定及晶体调控方面有所进展,但迄今为止绝大多数再矿化修复效果都停留于微米级表层矿化,新生层厚度有限,且难以深入修复早期龋损的表层下脱矿区。这一瓶颈与早期龋损的病理特点直接相关,“表层相对完整、表层下脱矿、矿物梯度丢失和孔隙率增加”。这要求牙釉质再矿化研究不能仅追求表面矿物沉积,而应关注能否突破相对完整的表层屏障,进入表层下脱矿区,实现深部矿物恢复。

目前,抑制变异链球菌的药物以传统广谱抗菌剂为主,长期或不合理使用可能增加细菌耐药风险,并影响非靶向菌群的存活。未来牙釉质防龋与再矿化研究,应从广谱杀菌剂转向降低致龋菌优势、恢复微生态平衡。例如靶向抗菌肽、抑制细菌黏附和生物膜形成、干扰群体感应和毒力调控、调节局部pH、促进共生菌竞争性抑制、pH激活型纳米酶抗生物膜治疗等,以减少对正常菌群的破坏。未来的仿生矿化或再矿化研究中,除了需要提升矿化厚度、矿化深度、矿化速度及新生矿化层的力学性能,还需考虑新生矿化层能否在反复酸挑战、唾液冲刷和菌斑覆盖条件下长期保持稳定。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 钟琦:文章撰写;李晓东:文章撰写及文章的知识性内容审阅

### 参 考 文 献

- [1] Moradian-Oldak J, George A. Biomineralization of enamel and dentin mediated by matrix proteins [J]. J Dent Res, 2021, 100(10):1020-1209. DOI:10.1177/00220345211018405.
- [2] Prajapati S, Tao J H, Ruan Q C, et al. Matrix metalloproteinase-20 mediates dental enamel biomineralization by preventing protein occlusion inside apatite crystals [J]. Biomaterials, 2016(75):260-270. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.10.031.
- [3] Madupe P P, Koenig C, Patramanis I, et al. Enamel proteins reveal biological sex and genetic variability in southern African paranthropus [J]. Science, 2025, 388(6750):969-973. DOI:10.1126/science.adt9539.
- [4] Zolotarev V M, Grisimov V N. Architectonics and optical properties of dentin and dental enamel [J]. Opt Spectrosc, 2001, 90(5):753-

759. DOI:10.1134/1.1374665.
- [5] Zhao X L, O'Brien S, Shaw J, et al. The origin of remarkable resilience of human tooth enamel [J]. Appl Phys Lett, 2013, 103(24):241901. DOI:10.1063/1.4842015.
- [6] Cui F Z, Ge J. New observations of the hierarchical structure of human enamel, from nanoscale to microscale [J]. J Tissue Eng Regen M, 2007, 1(3):185-191. DOI:10.1002/term.21.
- [7] Tang Z H, Shan S Z, Chen Z, et al. Progress in the application of biomimetic mineralization for tooth repair [J]. Minerals, 2023, 13(11):1433. DOI:10.3390/min13111433.
- [8] He L H, Swain M V. Understanding the mechanical behaviour of human enamel from its structural and compositional characteristics [J]. J Mech Behav Biomed, 2008, 1(1):18-29. DOI:10.1016/j.jmbbm.2007.05.001.
- [9] Xu C Q, Reed R, Gorski J P, et al. The distribution of carbonate in enamel and its correlation with structure and mechanical properties [J]. J Mater Sci, 2012, 47(23):8035-8043. DOI:10.1007/s10853-012-6693-7.
- [10] Xu B, Xue B, Yi J, et al. Mg<sup>2+</sup>-regulated directional assembly of enamel-like fluorapatite nanoarrays reinforced via amorphous intergranular phases for accelerated mineralization [J]. J Mater Chem B, 2026, 14(15):4585-4592. DOI:10.1039/d6tb00328a.
- [11] Baldassarri M, Margolis H C, Beniash E. Compositional determinants of mechanical properties of enamel [J]. J Dent Res, 2008, 87(7):645-649. DOI:10.1177/154405910808700711.
- [12] Tantihirojn D, Huang A, Ericson M D, et al. Change in surface hardness of enamel by a cola drink and a CPP-ACP paste [J]. J Dent, 2008, 36(1):74-79. DOI:10.1016/j.jdent.2007.10.008.
- [13] Zhang X, Li Y Q, Sun X X, et al. Biomimetic remineralization of demineralized enamel with nano-complexes of phosphorylated chitosan and amorphous calcium phosphate [J]. J Mater Sci Mater Med, 2014, 25(12):2619-2628. DOI:10.1007/s10856-014-5285-2.
- [14] Shao C Y, Jin B A, Mu Z, et al. Repair of tooth enamel by a biomimetic mineralization frontier ensuring epitaxial growth [J]. Sci Adv, 2019, 5(8):eaaw9569. DOI:10.1126/sciadv.aaw9569.
- [15] Luo N, Lu B Q, Deng Y W, et al. The glycerol stabilized calcium phosphate cluster for rapid remineralization of tooth enamel by a water-triggered transformation [J]. Nat Commun, 2025(16):58. DOI:10.1038/s41467-024-54785-y.
- [16] Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide [J]. J Dent Res, 2017, 96(7):790-797. DOI:10.1177/0022034517698419.
- [17] Kirkham J, Firth A, Vernals D, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization [J]. J Dent Res, 2007, 86(5):426-430. DOI:10.1177/154405910708600507.
- [18] Mukherjee K, Chakraborty A, Sandhu G, et al. Amelogenin peptide-chitosan hydrogel for biomimetic enamel regrowth [J]. Front Dent Med, 2021(2):697544. DOI:10.3389/fdmed.2021.697544.
- [19] Nath S J C, Fu Y, Li K C, et al. A comparison of the enamel

- remineralisation potential of self-assembling peptides [J]. *Int Dent J*, 2024, 74(2): 187-194. DOI: 10.1016/j.identj.2023.07.003.
- [20] Ren Q, Li Z C, Ding L J, et al. Anti-biofilm and remineralization effects of chitosan hydrogel containing amelogenin-derived peptide on initial caries lesions [J]. *Regen Biomater*, 2018, 5(2): 69-76. DOI: 10.1093/rb/rby005.
- [21] Yang Y, Lv X P, Shi W, et al. 8DSS-promoted remineralization of initial enamel caries [J]. *J Dent Res*, 2014, 93(5): 520-524. DOI: 10.1177/0022034514522815.
- [22] Hsu C C, Chung H Y, Yang J M, et al. Influence of 8DSS peptide on nano-mechanical behavior of human enamel [J]. *J Dent Res*, 2011, 90(1): 88-92. DOI: 10.1177/0022034510381904.
- [23] Gamea S, Radvar E, Athanasiadou D, et al. Biomimetic mineralization of keratin scaffolds for enamel regeneration [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(30): e02465. DOI: 10.1002/adhm.202502465.
- [24] Tang Z H, Chen Z, Wang D Y, et al. Peptide amphiphile-mediated assembly and fusion of anisotropic amorphous particles for enamel remineralization [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(21): 2306900. DOI: 10.1002/adfm.202306900.
- [25] Simmer J P, Hu Y Y, Lertlam R, et al. Hypomaturational enamel defects in *KLK4* knockout/*LacZ* knockin mice [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(28): 19110-19121. DOI: 10.1074/jbc.M109.013623.
- [26] Zhou Q L, Guo M X, Zhang Q L, et al. On-site smart biomimetic mineralization of starch-templated CaP prenucleation clusters triggered by  $\alpha$ -amylase [J]. *Mater Design*, 2021(210): 110093. DOI: 10.1016/j.matdes.2021.110093.
- [27] Lei C, Wang K Y, Ma Y X, et al. Biomimetic self-maturation mineralization system for enamel repair [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(16). DOI: 10.1002/adma.202311659.
- [28] Li F, Lu D Y, Li X R, et al. An amyloid-based hydrogel with remineralizing and antibacterial properties for interrupting dental caries [J]. *Acta Biomater*, 2026(213): 200-213. DOI: 10.1016/j.actbio.2026.01.053.
- [29] Zhou L, Li Q L, Wong H M. A novel strategy for caries management: Constructing an antibiofouling and mineralizing dual-bioactive tooth surface [J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2021, 13(26): 31140-31152. DOI: 10.1021/acsami.1c06989.
- [30] Zhou L, Liu Q, Fang Z H, et al. Targeted antimicrobial self-assembly peptide hydrogel with in situ bio-mimic remineralization for caries management [J]. *Bioact Mater*, 2025(44): 428-446. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.10.022.
- [31] Ran Y, Shi J Y, Ding Y Q, et al. Black phosphorus nanosheets-loaded mussel-inspired hydrogel with wet adhesion, photothermal antimicrobial, and in situ remineralization capabilities for caries prevention [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(45): 2409155. DOI: 10.1002/advs.202409155.
- [32] Shi J Y, Qi X K, Ran Y, et al. Saliva-acquired pellicle inspired multifunctional gargle with wet adhesion, photodynamic antimicrobial, and in situ remineralization properties for dental caries prevention [J]. *Bioact Mater*, 2025(47): 212-228. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.01.008.
- [33] Xu Y, You Y, Yi L Y, et al. Dental plaque-inspired versatile nanosystem for caries prevention and tooth restoration [J]. *Bioact Mater*, 2023(20): 418-433. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.06.010.
- [34] Xue W, Zhang L, Zou Y, et al. A targeted synergistic antimicrobial and remineralizing nanoreactor triggers on-demand self-healing of early dental caries [J]. *Chem Eng J*, 2026(546): 179971. DOI: 10.1016/j.cej.2026.179971.

(收稿日期: 2026-06-06)

(本文编辑: 王嫚)