

硼硅酸盐生物活性玻璃的研究现状与发展趋势

丁晶鑫¹, 王 会², 崔 旭³, 庞力斌¹, 叶 松¹, 姚爱华¹, 潘浩波³, 王德平¹(1. 同济大学 材料科学与工程学院, 上海 201804; 2. 中国科学院上海高等研究院, 绿色化学研究中心, 上海 201210;
3. 中国科学院深圳高等研究院, 人体组织与器官退化性研究中心, 广东 深圳 518055)

摘 要: 硼硅酸盐生物活性玻璃因具有降解可控、可原位转化为羟基磷灰石、生物相容性好、与软硬组织键合良好、组织修复能力强等优点, 在生物医用领域具有良好的应用前景。本文综述了硼硅酸盐生物活性玻璃及其衍生材料开发应用的历史沿革、研究现状及发展趋势; 重点阐述了通过元素掺杂、有机-无机杂化复合、微/纳米结构构建等多功能的改性研究, 及其在组织修复、肿瘤治疗、药物递送等领域的最新成果, 最后探讨了硼硅酸盐生物活性玻璃的发展前景和面临的挑战。

关键词: 硼硅酸盐; 玻璃生物活性; 功能化构建; 多样组织修复; 疾病诊疗一体化

中图分类号: R318.08 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2022)04-1074-11

网络出版时间: 2022-03-21



Recent Development on Borosilicate Bioactive Glass

DING Jingxin¹, WANG hui², CUI Xu³, PANG Libing¹, YE Song¹, YAO Aihua¹, PAN Haobo³, WANG Deping¹(1. School of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 201804, China; 2. Green Chemical Engineering Technology Research Center, Shanghai Advanced Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201210, China;
3. Center for Human Tissues and Organs Degeneration, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Science, Shenzhen 518055, Guangdong, China)

Abstract: Borosilicate bioactive glass promises broad application prospects in biomedical field because of the controllable degradation, hydroxyapatite convertibility *in situ*, biocompatibility, bond-ability with hard and soft tissues, strong tissue repair and regeneration capability. This review briefly represented recent development and application of borosilicate bioactive glass and its derived materials, and some research work on the multifunctional modification of borosilicate bioactive glass *via* functional element doping, organic-inorganic hybrid composition, and construction of micro/nano-structure. The latest achievements in tissue repair, tumor therapy, drug delivery and other fields were summarized. In addition, the prospects and challenges of borosilicate bioactive glass were also discussed.

Keywords: borosilicate glass; bioactive; multifunction; tissue regeneration; therapies

近年来, 由于基础代谢疾病、老龄化、过度运动、自然灾害、交通事故等多种因素造成的骨损伤、骨质疏松、皮肤创伤、糖尿病皮肤溃疡、骨肿瘤与皮肤肿瘤等疾病, 日益频发, 严重影响了患者生命健康和生活质量。目前, 全球大约有 1 100 万皮肤损伤的患者需要救治, 其中 30 万人由于缺乏有效治

疗而死亡; 在我国, 单就骨科而言, 骨关节炎患者已达 1.2 亿人, 骨质疏松患者达 1 亿余人, 骨创伤患者年达 300 万人, 且骨科相关疾病患者数量进一步增长的趋势明显^[1-2]。临床上, 组织修复的金标准是“自体”组织移植。但是自体移植病人需要经历多次手术的痛苦, 不但伴随着严重的并发症, 还往往

收稿日期: 2021-11-16。 修订日期: 2022-01-04。

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1106302); 国家自然科学基金(52172286, 51772210, 51872200 和 51802340)。

第一作者: 丁晶鑫(1992—), 男, 博士研究生。

通信作者: 王德平(1961—), 男, 博士, 教授。

Received date: 2021-11-16. Revised date: 2022-01-04.

First author: DING Jingxin (1992—), male, Doctoral candidate.

E-mail: dingjingxin@tongji.edu.cn

Correspondent author: WANG Deping (1961—), male, Ph.D, Professor.

E-mail: wdpskh@tongji.edu.cn

缺少合适和足够的供体位点。因此,研究和开发满足临床需求的人工再生材料已成为生物医学工程再生领域的重要方向^[3-4]。生物活性玻璃降解可控、生物相容性好、能原位转化为羟基磷灰石,可与软硬组织的形成良好键合。此外,多样化的材料形态加工潜能,使生物活性玻璃不仅具有力学性能可控特点,还能适配不同组织的再生需求,从而高效有序地促进组织修复。因此在骨与皮肤再生修复领域,生物活性玻璃备受广大科研工作者的青睐^[5]。

生物活性玻璃最初是由 Larry Hench 教授团队于 1969 年发明的一种具有组织再生活性的四元体系玻璃材料($\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$),商品名 Bioglass^[6-7]。在后续系统性的临床安全性和有效性相关研究后,45S5 生物活性玻璃于 1985 年,被美国 FDA 批准,可以用于临床组织再生治疗。45S5 硅酸盐生物活性玻璃由硅氧四面体 $[\text{SiO}_4]$ 和磷氧多面体 $[\text{PO}_x]$ 组成玻璃骨架网络结构,同时 Na^+ 和 Ca^{2+} 填充在玻璃的网络间隙中。当其与组织液相接触时,能与周围液体介质发生离子交换,并释放出 Si, Ca, Na, P 等离子或离子基团。硅酸盐生物活性玻璃结构中饱和的硅氧多面体以 $\text{Si}^4-\text{O}-\text{Si}^4$ 配位的方式连接,其水解焓达到了 16.61 kJ/mol ^[8],玻璃网络骨架降解速率十分缓慢,在硅酸盐生物活性玻璃与液体接触的界面上形成富硅层,增强与骨组织的结合能力,提供羟基磷灰石成核的位点,有利于羟基磷灰石的形成,同时延缓了内部离子进一步释放^[9]。

硼与硅处于元素周期表中对角位置,具有许多相似的化学性质^[10]。硼元素是一种准金属元素,在生物体内,硼常以与钠、氧形成的有机硼复合物形式存在。硼在微生物、动植物中发挥重要的生物作用。例如在微生物中,硼在诱导抗生素链霉菌产生抗生素、固氮菌固氮、酵母菌分裂等方面具有十分重要的作用^[11]。在植物中,硼在核酸代谢、碳水化合物和蛋白质代谢、细胞壁合成、稳定细胞壁结构与细胞膜完整性和功能以及苯酚代谢中具有重要作用^[12-13]。人体中硼的主要来源是蔬菜和水果,每天摄入量为 $3\sim 7 \text{ mg}$,健康人体中的硼含量为 $15\sim 80 \mu\text{g/kg}$ (体重)^[10, 14]。硼在进入人体后,能被肠道迅速吸收,然后通过尿液排出体外。硼在人体中的分布并不均衡,在骨骼、指甲、头发中含量较高,而在脂肪组织中的含量较低^[15]。在人体和动物中,硼在类固醇激素代谢、骨骼正常发育和细胞膜功能维持等生理活动中发挥着重要的作用,如硼在体外以可逆的方式抑制凝血系统中的丝氨酸蛋白酶,从而调控炎症

反应;还可以通过直接影响弹性蛋白酶、胰蛋白酶样酶、胶原酶等调节细胞外基质;增加硼的浓度,可以上调胶原蛋白、骨桥蛋白、骨钙素、骨唾液蛋白的基因表达水平,调节骨骼生长激素,增益钙代谢、骨代谢;缺少硼时,成骨性能则会明显抑制^[11-12, 16]。因此,基于硼元素多样性的生物学效应,构建新型的硼酸盐生物活性玻璃,有望赋予其在骨与皮肤再生和调控方面独特的功能。

硼酸盐生物活性玻璃的核心组成是 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{B}_2\text{O}_3$, 玻璃的网络骨架主要由硼氧三角体 $[\text{BO}_3]$ 、硼氧四面体 $[\text{BO}_4]$ 、磷氧多面体 $[\text{PO}_x]$ 组成。与硅酸盐生物活性玻璃类似, Na^+ 和 Ca^{2+} 等其他元素填充在玻璃网络间隙中。硼酸盐玻璃中饱和 $\text{B}^3-\text{O}-\text{B}^3$ 的水解焓为 -16.98 kJ/mol ,水解速率随着 B_2O_3 含量的增加而增强,因此可以通过调控硼含量调控其体内降解速率。与含磷溶液接触后,在硼酸盐生物活性玻璃的表面会形成一层富硼层,并提供 Ca 的成核位点,使其与溶液中的磷酸根离子相结合,进而矿化沉积形成羟基磷灰石。这种原位沉积形成的羟基磷灰石天然具有多孔结构,有利于 Na^+ 、 Ca^{2+} 扩散,促进硼酸盐生物活性玻璃进一步降解^[17]。在 2016 年,基于硼酸盐生物活性玻璃构建的纤维形态材料(商品名 13-93B3)通过了美国 FDA 的审查,可用于难愈性创面,如糖尿病足、压疮和褥疮等的临床治疗^[18]。

硼与硅在生命过程中都发挥着积极的作用,将二者结合,能够起到互相补充、互相促进的效果,由此发展出了硼硅酸盐生物活性玻璃(BG)体系。与纯硅酸盐、纯硼酸盐相比,硼硅酸盐生物活性玻璃兼具两者的优势^[19-22]。硼硅酸盐生物活性玻璃网络结构中的 $[\text{BO}_3]$ 、 $[\text{BO}_4]$ 和 $[\text{SiO}_4]$,以“ $-\text{Si}-\text{O}-\text{B}-$ ”键合连接,构建相对稳定、短程有序的三维网络结构^[23-24]。 $\text{Si}^4-\text{O}-\text{B}^3$ 水解焓是 -3.03 kJ/mol ^[8],居于 $\text{Si}^4-\text{O}-\text{Si}^4$ (16.61 kJ/mol) 和 $\text{B}^3-\text{O}-\text{B}^3$ (-16.98 kJ/mol) 的水解焓之间,因此通过优化硼/硅的相对含量,能调控硼硅酸盐生物活性玻璃的水解能力,优化其生物活性^[25-26]。硼硅酸盐生物活性玻璃具有较大的玻璃形成区域,可以容纳多种改性离子,相比于硅酸盐玻璃熔制温度更低,易于加工成形。因此硼硅酸盐生物活性玻璃受到了广大医、工科研人员的关注和研究,并已经开发出大量的衍生硼硅酸盐生物活性玻璃体系。同时用不同的功能元素掺杂上述母玻璃系统,在实现材料和生物学特性的定制研究方面形成了特色。本

文重点回顾近年来硼硅酸盐生物活性玻璃的研究现状及发展趋势,在讨论目前所取得的研究成果及存在的问题基础上,展望硼硅酸盐生物活性玻璃的应用前景。

1 硼硅酸盐生物活性玻璃/羟基磷灰石核壳微球在药物递送方面的应用

将硼硅酸盐生物活性玻璃微球浸泡在含磷溶液后,通过调控其浸泡时间和降解速率,可调控微球表面的羟基磷灰石(HA)转化,进而构建出以硼硅酸盐生物活性玻璃为内核、羟基磷灰石为外壳的核壳结构微球(BG@HA)^[27–29]。BG@HA 微球表面具有微纳结构的羟基磷灰石,能增强材料表面细胞的附着和蛋白的沉积,核心的硼硅酸盐生物活性玻璃则能通过离子释放,进一步介导相关细胞的增殖、分化和功能表达,因此 BG@HA 微球植入体内后有望具有更好的骨组织亲和力、骨传导和骨诱导成效^[29]。

此外,BG@HA 微球具有多孔的结构,比表面积大,可作为 BMP 等生长因子的载体,实现生长因子和组织微环境双调控骨相关细胞功能表达,协同促进骨组织修复的作用^[30];同时 BG@HA 微球也可以负载治疗用药物,在局部炎症的控制和组织再生方面显示出极大的临床应用前景^[31–32]。然而,单纯将治疗药物以 Van der Waals 力和物理吸附等相对较弱的表面相互作用力负载于 BG@HA 微球,存在药物爆发性突释、释放时间短的缺陷。为了解决药物突释问题,实现局部化学信号响应释放的特性,Yao 等在 BG@HA 微球表面包裹壳聚糖,利用壳聚糖对局部 pH 的敏感响应特性,实现了负载药物的可控释放,提高了药物的使用效率,降低了毒副作用^[29, 33–34]。

2 硼硅酸盐生物活性玻璃在骨组织修复方面的应用

骨组织是人体最重要的承重组织。由于老龄化、代谢异常、交通事故、自然灾害和肿瘤等导致的骨缺损患者日益增加。硼硅酸盐生物活性玻璃植入体内后,能逐渐降解释放离子并形成碱性和离子微环境。碱性微环境能抑制破骨细胞活性和分化,离子微环境能调控巨噬细胞极化和功能表达,介导干细胞定向成骨和成血管分化。因此硼硅酸盐生物活性

玻璃可应用于不同骨缺损微环境的修复重建,其中,基于硼硅酸盐生物活性玻璃构建骨水泥和支架是两类具有代表性的材料呈现形式,分别可以实现骨缺损的微创治疗和个性化修复。此外,在非承重骨的修复方面,硼硅酸盐生物活性玻璃水凝胶同样具有十分重要的应用前景。

2.1 硼硅酸盐生物活性骨水泥

骨水泥一般由固相粉体和液相溶液组成。使用时,将固相粉体和液相混合形成具有黏弹性质的非牛顿流体,通过微创注射的方式填充于骨缺损处,并完美适配骨缺损的大小和形状。当骨水泥植入体内后能够原位自固化,可以为缺损骨组织提供填充初期的力学支撑,同时其降解形成的新骨又能进一步促进骨组织再生,最终实现骨缺损的微创修复。硼硅酸盐生物活性玻璃粉体是硼硅酸盐生物活性玻璃骨水泥的主体固相材料,可由高温熔融法、溶胶凝胶法、气泡法等方法制备,具有颗粒尺寸小,比表面积大,孔径体积大等优点^[35–37]。为了增强骨水泥的生物活性,白磷钙矿也可以作为固体增益相添加入硼硅酸盐生物活性玻璃粉体中,从而促进成骨细胞的增殖和分化^[38]。硼硅酸盐生物活性骨水泥的液相通常由壳聚糖溶液、海藻酸钠溶液、或其改性溶液等组成^[39]。调控固相和液相的比例,可以调节骨水泥的触变环形状、剪切稀化属性、可注射率、凝固时间、抗压强度等属性,从而获得临床综合性能最优的骨水泥组分^[35, 39]。

硼硅酸盐生物活性玻璃骨水泥降解时,将会以离子或者基团的方式释放出 $[\text{BO}_3]^{3-}$, $[\text{SiO}_4]^{4-}$, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} 等。由于硼酸基团 $[\text{BO}_3]^{3-}$ 是弱碱性的基团,易与水中的 H^+ 结合,导致 pH 值增加,形成局部的碱性环境。当 pH 值为 8.5 时,硼将显著上调成骨细胞的活性^[28, 40]。通过无创微测试技术对硼硅酸盐玻璃界面处的 H^+ 分布进行了时空监测,发现玻璃表面 H^+ 的分布均匀,且与破骨细胞反应的“开关”相关联。在骨质疏松小鼠中植入具有更高表面 pH 值和更宽有效 pH 值范围的材料后,破骨细胞活性更低,新骨更厚,因此碱性微环境可能通过抑制异常活化的破骨细胞来促进骨组织的再生^[41]。同时,硼硅酸盐生物活性玻璃降解形成的局部碱性环境,能增强锶和硼的生物学活性,进而促进成骨细胞的增殖和分化,碱性磷酸酶(ALP)的表达,上调成骨相关基因的表达^[42–43],更有利于新骨的形成。进一步的分子机制研究表明硼硅酸盐生物活性玻璃可以上调 BMP/SMAD 通路,促进新骨形

成, 表现出更好的成骨性能^[40, 44-46]。

此外, 硼硅酸盐生物活性玻璃也是一种理想的添加相, 与生物医用高分子材料复合, 以实现材料性能的优化。聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)骨水泥是一种广泛应用于骨科整形领域的生物医用材料, 具有固化时间短, 固化强度高, 性能稳定的特点。但 PMMA 是一种生物惰性且不可降解的材料, 在聚合过程中的释放大量的热, 对周边组织造成热损伤。此外在 PMMA 表面很可能发生继发性染菌, 造成二次感染^[47-48], 严重的将会导致创伤性骨髓炎。因此改善 PMMA 的生物活性和抑制局部的细菌感染是目前 PMMA 骨水泥性能优化的重要研究方向。将硼硅酸盐生物活性玻璃与 PMMA 复合是一项非常具有应用前景的改进措施, 它不仅优化 PMMA 的杨氏模量与人体骨组织更加匹配, 减小界面应力, 增多与骨组织结合的位点, 而且还能降低 PMMA 与骨组织错位的几率。Cole 等研究了不同粒径尺寸的硼酸盐生物活性玻璃与 PMMA 复合对力学性能的影响, 随着浸泡时间的延长, 虽然抗压强度有一定程度的下降, 但是仍与骨组织的力学强度相匹配^[18]。为改善硼硅酸盐生物活性玻璃/PMMA 复合骨水泥的抗菌性能, Rahaman 等还将银作为抗菌剂引入硼硅酸盐生物活性玻璃, 构建了可抗菌的硼硅酸盐生物活性玻璃/PMMA 复合骨水泥。在植入体内降解的同时, Ag^+ 可同步析出, 从而抑制局部细菌感染, 控制炎症^[47]。将含锶硼酸盐生物活性玻璃(SrBG)作为增益相和生物活性填料引入 PMMA 中可优化复合骨水泥的聚合温度、凝固时间和力学强度, 使之与骨质疏松成骨微环境更加匹配。SrBG 释放出 Ca, P, B 和 Sr 等元素, 能增强复合骨水泥的生物活性, 并促进 MC3T3-E1 细胞黏附、迁移、增殖和胶原分泌, 以获得更好的材料与骨之间的界面整合, 即骨整合性。在植入大鼠胫骨干骺端 8 周和 12 周后, 复合骨水泥中的 SrBG 可以刺激材料与宿主骨界面的新骨形成。因此, 相较于应用广泛的纯 PMMA 骨水泥, SrBG/PMMA 复合骨水泥可能更好选择, 在微创外科领域中具有广阔的应用前景^[48]。

2.2 硼硅酸盐生物活性玻璃支架

3D 打印技术使得骨缺损的个性化修复成为可能。通过 3D 打印技术制备的硼硅酸盐生物活性玻璃支架, 不仅可以提供良好的力学支撑, 还可引导蛋白沉积和细胞附着, 实现支架、种子细胞和生长因子三位一体的组织工程构建, 最终能够实现恢复

缺损处的力学稳定性和结构完整性等的效果。通过结合模板法、3D 打印技术和高温烧结等技术, 可调控硼硅酸盐生物活性玻璃支架的宏孔和微孔结构, 实现血管和新骨在同一材料基体不同空间分布和时序性长入; 通过支架组成设计, 可调控 $[\text{BO}_3]^{3-}$, $[\text{SiO}_4]^{4-}$, Ca^{2+} , Mg^{2+} 等离子的释放, 实现细胞和分子生物学层面的刺激。上述结构和组成调控, 有望实现新生组织最优化的仿生构建和功能恢复。

Jia 等基于 3D 打印技术分别制备了硼硅酸盐生物活性玻璃支架(2B6Sr)和硅酸盐生物活性玻璃支架(1393)。该 2 种支架结构严密、均匀且互相连通, 其三维模型结构、孔隙分布、截面图如图 1a~图 1h 所示。力学性能研究表明, 2B6Sr 和 1393 支架的抗压强度均介于密质骨和松质骨之间, 可满足骨缺损修复的力学强度需求, 如图 1i~图 1j 所示。体外细胞实验表明, 2B6Sr 和 1393 支架均能在促进 MC3T3-E1 黏附、增殖、体外矿化、血管内皮生长因子(VEGF)的分泌以及成骨相关基因的表达, 但是 2B6Sr 支架比 1393 支架具有更好的体外矿化和上调成骨相关基因表达能力, 因此植入兔子胫骨节段性骨缺损后, 2B6Sr 支架骨愈合能力更快^[24, 49]。

为加速骨组织再生, 实现局部血管的长入, 控制局部感染并上调相关细胞的成骨表达是关键。硼硅酸盐生物活性玻璃具有较大的玻璃形成区域, 网络结构相容性良好, 使得上述性能需求成为可能。向网络结构中单独或协同引入 Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , 可赋予硼硅酸盐生物活性玻璃支架更多的生物学功能^[50-54]。Wang 等基于泡沫浸渍制备出含锌的硼硅酸盐生物活性玻璃支架。体外研究表明, Zn^{2+} 可减缓生物活性玻璃的体外降解, 同时能促进人骨髓间充质干细胞的黏附和 ALP 的表达, 具有更好的骨再生修复能力^[50]。Deng 等研制出含钴硼硅酸盐生物活性玻璃支架。 Co^{2+} 的可控释放, 能在局部产生缺氧的效果, 刺激血管因子的生成, 极大的提高 HIF-1 α 的生成、VEGF 蛋白分泌、ALP 活性, 并上调成骨细胞和血管生成相关基因的表达, 显著促进缺损部位的骨再生和血管网络^[52]。Wang 等研制的含铜硼硅酸盐生物活性玻璃支架, 通过 CuO 的含量调控硼氧多面体结构 $[\text{BO}_3]$ 和 $[\text{BO}_4]$ 之间的转换, 继而调控离子释放速率。 Cu^{2+} 可以有效地促进血管的生成, 并进一步诱导新生骨组织的长入^[55]。Abulyazied 等开发了含银的硼硅酸盐生物活性玻璃支架。研究表明释放

的 Ag^+ 离子, 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的体外抑菌效果高达 90%, 有望有效降低骨修复过程中细菌感染风险^[53–54]。

此外, 基于存在较大骨量丢失和血管环境严重破坏的缺损修复, 为了加速早期新骨形成和血管重建, 开发一类可高效递送生长因子/药物的复合支架十分有必要。Gu 等^[55] 在多孔硼硅酸盐生物活性玻璃支架上负载了富血小板血浆(PRP), 植入兔子缺损后, PRP 的释放能更快促进桡骨骨干节段性缺损的再生修复^[56]。Wang 等^[57] 在 1393 生物活性玻璃支架的表面包覆一层纳米级介孔生物活性玻璃微球。介孔生物活性玻璃微球更大表面积, 使其能高效负载并可控制释放地塞米松(DEX)和 BMP-2, 从而有效杀死金黄色葡萄球菌, 增强 ALP 活性, 上调 OCN,

RUNX2 等基因的表达, 与纯 1393 支架相比, 具有更好的促成骨性能和抗菌性能^[57]。

2.3 硼硅酸盐生物活性玻璃水凝胶

通过高温烧结热处理获得的支架, 具有孔隙率和比表面积可调的特性, 继而调控生物活性玻璃支架的降解速率和离子释放速率。为获得更大比表面积的支架, Pang 等^[58] 采用溶胶凝胶技术制备了纳米硼硅酸盐生物活性玻璃, 并基于有机无机复合技术, 将纳米硼硅酸盐生物活性玻璃引入聚乙烯醇水凝胶, 构建了性能优异的复合水凝胶体系。该复合水凝胶具有良好的溶胀性能, 在冷冻干燥后, 获得 PVA-BG 复合支架, 可以促进兔子骨髓间充质干细胞(rBMSCs)的增殖, 可上调 ALP 活性和成骨相关基因表达。植入大鼠股骨髁临界尺寸的结果表明,

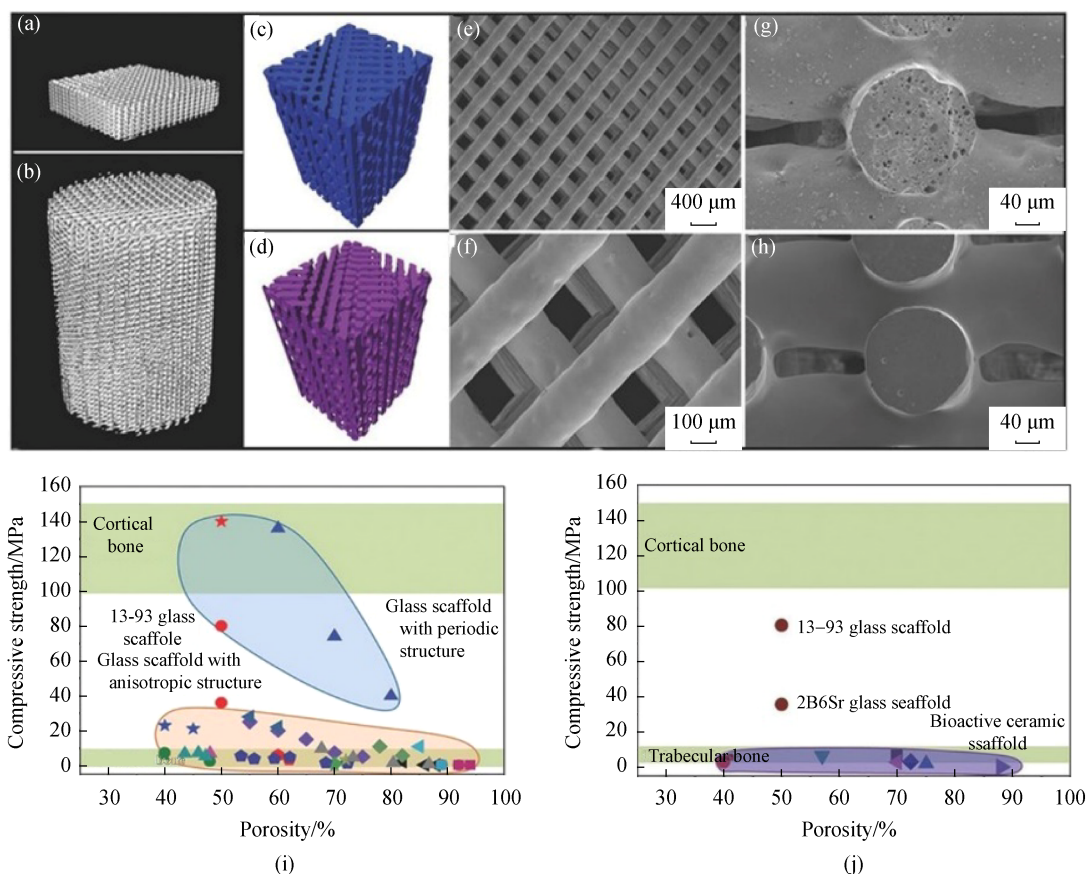


图 1 (a, b) 烧结 13-93 玻璃支架三维重建图; 断面图 3D 可视化支架分别显示(c)玻璃支柱和(d)气孔; (e, f) 烧结玻支架孔隙结构控制严密、均匀且相互连通的 SEM 图像; (g, h) 分别为 2B6Sr 和 13-93 玻璃支架的截面放大图像。(i) 传统(红色)和 3D 打印(蓝色)制备的生物活性玻璃支架抗压强度比较; (j) 2B6Sr 与 13-93 玻璃支架、陶瓷支架(紫色)用于长骨缺损修复的抗压强度比较^[24]

Fig. 1 (a, b) 3D reconstructed view of sintered 13-93 glass scaffolds; Sectional 3D visualization of scaffolds showing the (c) glass struts and (d) pores, respectively; (e, f) SEM images of sintered glass scaffolds with tightly controlled, well uniform, and interconnected pore structure; (g, h) Magnified images of cross sections of 2B6Sr and 13-93 glass scaffolds, respectively. (i) Comparison of the compressive strength of bioactive glass scaffolds prepared using traditional (in red) and 3D printing technique (in blue); (j) Comparison of the compressive strength of 2B6Sr and 13-93 glass scaffolds and ceramic scaffolds (in purple) used for long bone defect repair^[24]

PVA-BG 复合支架显著促进能促进骨组织再生^[58-59]。Xia 等将硼硅酸盐生物活性玻璃与聚己内酯(PCL)复合, 获得了综合性能更好的 PCL-BF 支架。体外研究表明 PCL-BF 支架具有更好的拉伸强度、中性 pH 值和快速降解的特点。细胞研究也显示其能增强大鼠骨髓基质细胞的增殖、成骨分化和血管生成因子表达。也能促进人脐静脉内皮细胞的血管生成分化, 在骨重建领域具有重要的研究价值和应用前景^[51]。Abd El-Aziz 等将硼硅酸盐生物活性玻璃引入了明胶, 构建了复合水凝胶体系。该复合水凝胶具有大孔相互连接的微观结构, 且支架的抗压模量提高 413%, 抗压强度提高 20%, 显示出较好的组织再生修复前景^[60]。

3 硼硅酸盐生物活性玻璃在治疗骨疾病方面的应用

诸多研究已经证明, 硼硅酸盐生物活性玻璃在治疗骨缺损方面具有独特的效果。但是, 针对细菌感染或是肿瘤导致的骨缺损修复, 不仅要求生物活性材料具有骨再生修复性能, 还需要具有细菌抑制和抗肿瘤性能, 因此, 硼硅酸盐生物活

性玻璃的抗菌和抗肿瘤功能化构建, 也是近些年的研究热点。

3.1 骨肿瘤

骨肿瘤是一类威胁人类生存的严重疾病, 并伴随骨痛、骨溶解、病理性骨折以及高血钙等多种并发症, 给患者带来巨大痛苦。目前临床治疗骨肿瘤主要手段是手术切除骨肿瘤治疗, 辅之以放射治疗和化疗的综合疗法^[61-62]。化疗是常用的术后辅助疗法, 但是化疗药物对人体正常的组织存在严重的毒副作用, 长期化疗将会产生耐药性。多数骨肿瘤对放射性射线不敏感, 且脊柱等部位放疗的风险性较大。因此, 引入新型的骨肿瘤治疗方法, 具有十分重要的意义。

利用高温杀死局部肿瘤细胞的光热疗法是一种以光热效应为主的肿瘤治疗方法。为了降低正常组织对外载光源的吸收, 选择第一生物窗口或第二生物窗口的光源, 可以降低激光对正常组织损伤。808 nm 的红外光作为光热疗法的光源^[63], 在光热疗法领域, 研究应用十分广泛。Wang 等将硼硅酸盐生物活性玻璃制备成多孔支架, 并在支架表面旋涂 MoS₂-PLGA 的薄膜, 获得具有光热效应的硼硅酸盐生物活性玻璃复合支架(如图 2 所示)。MoS₂ 是一种

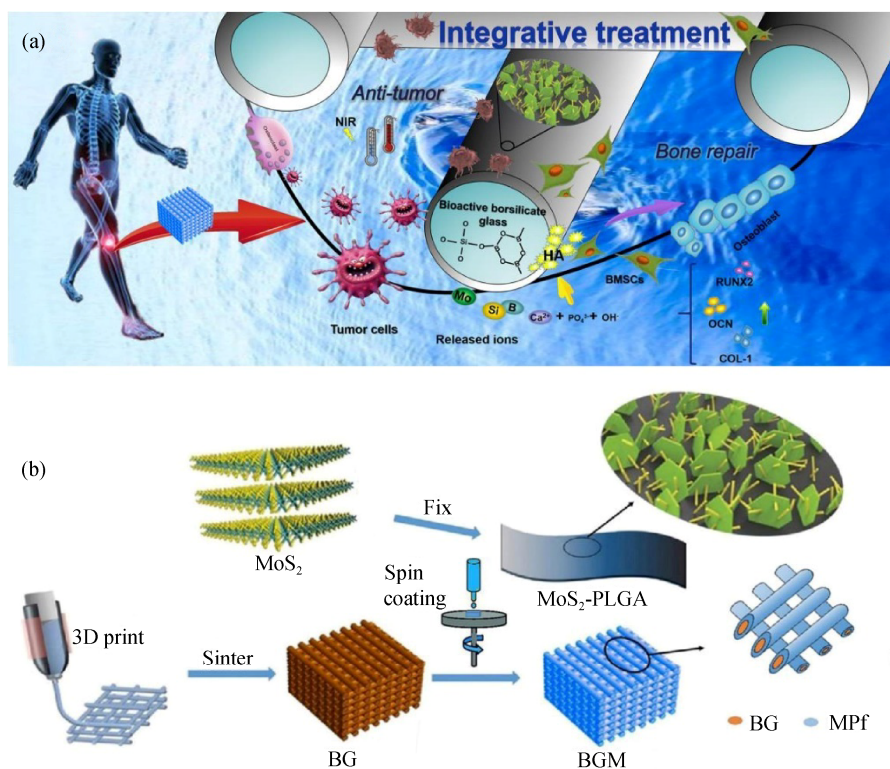


图 2 (a) 3D 打印 BGM 支架抗肿瘤/骨修复综合治疗研究示意图和(b) BGM 综合抗肿瘤/骨修复支架的制备方案^[64]

Fig. 2 (a) Schematic diagram for investigation on the integrative treatment of anti-tumor/bone repairing with 3D printing BGM scaffolds and (b) scheme of fabrication the integrative anti-tumor/bone repair BGM scaffolds^[64]

半导体纳米粒子,具有良好的光热转换效率。利用 808 nm 的激光照射在旋涂有 MoS_2 纳米粒子的支架上,局部温度最高可达 50 °C,能在杀死肿瘤组织的同时,保护正常组织不受到损伤。此外,基体硼硅酸盐生物活性玻璃则还能同时促进兔骨间充质干细胞的增殖分化,上调成骨相关基因如 Runx-2、OCN、Col-I 的表达,实现肿瘤抑制和骨再生双重修复^[64]。

磁热疗法是利用超顺磁性的纳米颗粒,在交变磁场的作用下,产生磁畴之间的转换,产生热量,利用局部高温杀死肿瘤细胞的一种治疗方法。Yao 等合成出具有超顺磁性的 Fe_3O_4 微晶,并采用泡沫法制备出硼硅酸盐生物活性玻璃支架。而后将 Fe_3O_4 纳米微晶与硼硅酸盐生物活性玻璃支架复合。研究表明 Fe_3O_4 纳米微晶能增强支架的力学性能,且在交变磁场下表现出显著的磁热性能,有望实现肿瘤治疗^[65]。

3.2 骨髓炎

骨髓炎是一种常见病,是骨及其附属组织被细菌感染,导致骨膜、骨密质、骨松质与骨髓组织等组织被感染破坏的一种疾病。

骨髓炎若未得到及时的治疗,往往导致局部持续性炎症和骨质破坏,从而极大影响患者的生存质量,因此治疗过程中需要在抑制感染的同时促进骨的再生修复。基于硼硅酸盐生物活性玻璃构建复合材料实现药物的高效负载和局部可控释放等特点,其在骨髓炎治疗方面具有十分重要的意义。Jia 等将硼硅酸盐生物活性玻璃与替考拉宁和壳聚糖复合,实现了局部给药系统的构建,在实现控制并清除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌诱导的兔子骨髓感染的同时,也高效地实现了新骨再生^[66-67]。Xie 等将硫酸庆大霉素负载于硼硅酸盐生物活性玻璃,并植入革兰氏阴性大肠杆菌导致的兔子胫骨骨髓炎模型。结果显示,植入兔子胫骨 6 周后的骨髓炎的治愈率高达 81.82%,并能显著促进新骨形成,显示出良好的骨髓炎治疗和新生骨再生能力^[68]。为实现微创治疗骨髓炎,Ding 和 Cui 等还将万古霉素、硼硅酸盐生物活性玻璃与改性壳聚糖液相共混,开发了新型的可注射再生物活性玻璃骨水泥。体外研究结果显示万古霉素的累计释放率高达 89%,释放周期长达 23 d。与静脉注射万古霉素治疗骨髓炎相比,可注射载药生物活性玻璃骨水泥的骨髓炎治愈率更高,且能实现骨组织高效修复^[69-70]。

4 硼硅酸盐生物活性玻璃在皮肤创面修复方面的应用

皮肤是人体最大的组织^[2],皮肤创面的愈合修复过程中主要经过止血、应激性炎症、上皮再生、肉芽组织形成、基底膜和细胞外基质的重塑以及真皮和表皮的成熟等过程,大多数的创面都会得到自愈。但是,慢性、不愈合的伤口会逐渐导致组织丢失和细菌定植,尤其是静脉淤滞、糖尿病性溃疡和褥疮,因此给伤口护理产品研究人员带来了巨大挑战。硼硅酸盐生物活性玻璃可以释放无机离子可以抑制微生物,刺激胶原蛋白的产生,加速伤口愈合过程,减少炎症反应和伤口渗出液,并具有一定的抗菌和止血潜力。因此,开发硼硅酸盐生物活性玻璃敷料具有十分重要的意义。

4.1 硼硅酸盐生物活性玻璃纤维

硼硅酸盐生物活性玻璃在高温熔融状态下具有良好的流动性。通过高速气流吹丝的方法,将熔融态的玻璃液,吹制成微米级的玻璃纤维^[71]。研究表明,其降解释放的基体离子,能有效促进成纤维细胞的增殖,以及内皮相关细胞的迁移、成血管因子和基因的表达,具有很好的皮肤再生修复前景。且硼硅酸盐生物活性玻璃降解时,表面会形成一层羟基磷灰石,有利于新生组织的迁移和攀爬。Zhou 等利用高速气流喷吹法将硼硅酸盐生物活性玻璃高温熔融液喷吹制备了微米级硼硅酸盐生物活性玻璃纤维。与硅酸盐生物活性玻璃(45S5)制备的纤维相比,硼硅酸盐生物活性玻璃纤维熔制温度低,降解速率快,促血管生成、皮肤重建的能力更佳^[71]。在此基础上,Zhao 等将 Cu^{2+} 引入硼硅酸盐生物活性玻璃纤维中,硼硅酸盐生物活性玻璃纤维与人脐静脉内皮细胞(HUVEC)共培养后, Cu^{2+} 的引入能促进 HUVEC 的迁移和管状结构的生成,并上调 VEGF 的分泌和血管生成相关基因的表达,具有优异的大鼠全层皮肤创伤修复性能^[72]。Hu 等采用高速气流吹丝的方法制备出含 Cu 的硼硅酸盐生物活性玻璃纤维,并与维生素 E 复合,制备成含铜的硼酸盐生物活性玻璃/聚乳酸-羟基乙酸复合成新型有机-无机复合敷料,掺铜的玻璃纤维和搭载维生素 E 敷料的离子溶解产物具有良好的迁移、血管形成能力,刺激人脐静脉内皮细胞中血管内皮生长因子的分泌以及上调体外成纤维细胞中血管生成相关基因的高表达,是一种很有前景的全层皮肤损伤重建敷料^[73]。

4.2 硼硅酸盐生物活性玻璃复合水凝胶

随着生活水平的持续提升, 碳水化合物过量地摄入和长时间的高糖饮食, 使得糖尿病患者持续增多。糖尿病患者的组织液中葡萄糖含量较高, 在葡萄糖自氧化过程中, 产生过量的自由基活性氧(ROS), 损伤蛋白质、DNA、脂肪、糖类和上皮细胞, 进而导致皮肤组织发生神经和血管病变, 并进一步削弱皮肤自我再生性能。因此糖尿病患者罹患的溃疡和慢性创面后, 往往难以自行修复, 从而严重损害了糖尿病患者的生活质量^[74-75]。因此临床亟需针对性地开发适配糖尿病慢性创面修复的功能材料。Ma 等通过静电纺丝技术制备了具有抗菌功能的生物活性玻璃纳米纤维膜, 小鼠体内实验表明, 该复合膜四周内完全降解, 且不会引起任何炎症, 对于慢性创面的愈合具有指导意义^[76]。Abeer M. El-Kadyd 等在硼硅酸盐生物活性玻璃与海藻酸盐-琼脂糖聚合物的共混物种引入硒, 同时搭载环丙沙星, 将药物与硒的抗菌、抗氧化、抗癌和抗炎作用结合治疗, 对慢性创面的治疗极为有利^[77]。Pang 等通过溶胶-胶法制备了纳米硼硅酸盐生物活性玻璃, 并将其与修饰了甲基丙烯酰氧基团的丝素蛋白复合制备出可紫外光交联功能的光敏水凝胶体系。该光敏水凝胶体系能够释放出基体离子, 从而调控巨噬细胞的极化, 抑制炎症因子和基因的表达, 促进抗炎因子和基因的上调。同时, 其优异的血管化效应得益于上调 HIF-1(α)相关通路, 从而实现局部免疫调控的同时, 增强局部血管化, 实现糖尿病难愈创面的愈合^[78]。

5 总结与展望

硼硅酸盐生物活性玻璃是一类具有良好应用前景的无机生物医用材料, 尤其在硬组织和软组织的修复和促组织再生方面具有显著的特色。在组成上, 硼硅酸盐生物活性玻璃体系具有理想的玻璃形成区域, 易加工成形, 且组分可调, 可以容纳包括 Cu、Ag、Co、Sr、Bi、Nd 等多功能元素, 有利于实现理想的材料生物学效应; 在结构上, 具有宏孔/微孔的多级结构设计性, 作为生物医用材料, 非常有利于血管、组织的时序性长入; 此外, 可控的降解速率, 使得其作为骨组织工程支架, 具有明显的优势或特色, 而降解释放的离子既能够在改善组织微环境, 促进骨组织再生、修复方面起到积极的作用, 又有利于基于硼硅酸盐生物活性玻璃为基体的多种衍生材料、复合材料的创新开发。总而言

之, 人们已经在硼硅酸盐生物活性玻璃骨水泥与硼硅酸盐生物活性玻璃支架方面开展了大量卓有成效的研究工作, 取得了丰硕成果, 展现了良好的应用前景。

但是, 即便如此, 硼硅酸盐生物活性玻璃在朝着临床应用的发展过程中, 仍然存在着一些亟需解决的关键科学和关键技术问题。例如, 硼硅酸盐生物活性玻璃组成-结构之间的相互影响及其规律仍需深入研究。硼硅酸盐生物活性玻璃可控的降解过程与玻璃的组成、结构之间具有十分密切的关系, 基于材料基因、多通量模拟等的技术, 建立合理的组成-结构-离子释放之间的数理模型, 对指导硼硅酸盐生物活性玻璃的组成设计、结构设计、特异性生物学应用具有十分重要的意义。

硼调控组织再生的机制仍需进一步探讨。在研究硼硅酸盐生物活性玻璃的各类文献中, 目前有关硼的引入主要还是立足于调整玻璃的结构, 而关于硼对组织修复、周围微环境的影响仍缺少足够的研究。在此基础上, 由于硼硅酸盐生物活性玻璃在体内的材料生物学效应是基于复杂的动态微环境和多细胞体系作用下的宿主反应, 因此, 还要重视研究他们在生物体全寿命过程中的不同层面所面临的问题, 尤其是在生物体内基于免疫微环境调控的骨再生机理、与生长因子的协同效应、在促血管化和抗肿瘤等方面的调控规律等问题, 从而最终能够为硼硅酸盐生物活性玻璃在临床治疗中的应用提供扎实的理论基础和实践经验。

参考文献:

- [1] PECK M D. Epidemiology of burns throughout the World. Part II: intentional burns in adults[J]. Burns, 2012, 38(5): 630-637.
- [2] PROKSCH E, BRANDNER J M, JENSEN J M. The skin: An indispensable barrier[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(12): 1063-1072.
- [3] WANG J, LIU C. Materiobiology-opportunities and challenges for bone regenerative biomaterials[J]. Mater Chin, 2019, 38: 5.
- [4] MEHRABI T, MESGAR A S, MOHAMMADI Z. Bioactive glasses: A promising therapeutic ion release strategy for enhancing wound healing[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(10): 5399-5430.
- [5] HENCH L L, POLAK J M. Third-generation biomedical materials[J]. Science, 2002(295): 1014-1017.
- [6] HENCH L L. The story of bioglass[J]. J Mater Sci Mater Med, 2006, 17(11): 967-978.
- [7] HENCH L L, SPLINTER R J, ALLEN W C. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials[J]. J Biomed Mater Res Symposium, 1971(2): 117-141.
- [8] STONE-WEISS N, BRADTMÜLLER H, FORTINO M, et al. Combined experimental and computational approach toward the structural design of borosilicate-based bioactive glasses[J]. J Phys

- Chem C, 2020, 124(32): 17655–17674.
- [9] STONE-WEISS N, BRADTMULLER H, ECKERT H, et al. Composition-structure-solubility relationships in borosilicate glasses: toward a rational design of bioactive glasses with controlled dissolution behavior[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(27): 31495–31513.
 - [10] BAKER S J, TOMSHO J W, BENKOVIC S J. Boron-containing inhibitors of synthetases[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(8): 4279–4285.
 - [11] ULUISIK I, KARAKAYA H C, KOC A. The importance of boron in biological systems[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45: 156–162.
 - [12] GOLDBACH H E, WIMMER M A. Boron in plants and animals: Is there a role beyond cell-wall structure?[J]. *J Plant Nutr Soil Sci*, 2007, 170(1): 39–48.
 - [13] MIWA K, TAKANO J, OMORI H, et al. Plants tolerant of high boron levels[J]. *Science*, 2007, 318(5855): 1417–1417.
 - [14] CLARKE W B, WEBBER C E, KOEKEBAKKER M, et al. Lithium and boron in human blood[J]. *J Labor Clin Med*, 1987, 109(2): 155–158.
 - [15] KU W W, CHAPIN R E, MOSEMAN R F, et al. Tissue disposition of boron in male Fischer rats[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 1991, 111(1): 145–151.
 - [16] DZONDO-GADET M, MAYAP-NZIETCHUENG R, HESS K, et al. Action of boron at the molecular level[J]. *Biolog Trace Element Res*, 2002, 85(1): 23–33.
 - [17] HUANG W, DAY D E, KITTIRATANAPIBOON K, et al. Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (4SS5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solutions[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2006, 17(7): 583–596.
 - [18] COLE K A, FUNK G A, RAHAMAN M N, et al. Mechanical and degradation properties of poly(methyl methacrylate) cement/borate bioactive glass composites[J]. *J Biomed Mater Res B*, 2020, 108(7): 2765–2775.
 - [19] YIFEI G, WEI X, LINNAN L, et al. Kinetics and mechanisms of converting bioactive borate glasses to hydroxyapatite in aqueous phosphate solution[J]. *J Mater Sci*, 2010, 46(1): 47–54.
 - [20] LIU X, XIE Z, ZHANG C, et al. Bioactive borate glass scaffolds: in vitro and in vivo evaluation for use as a drug delivery system in the treatment of bone infection[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21(2): 575–582.
 - [21] ZHANG X, JIA W, GU Y, et al. Teicoplanin-loaded borate bioactive glass implants for treating chronic bone infection in a rabbit tibia osteomyelitis model[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(22): 5865–5874.
 - [22] ZHAO D, YU J, HUANG W, et al. Dysprosium lithium borate glass microspheres for radiation synovectomy: The in vitro and in vivo performance evaluation[J]. *Mater Sci Eng C*, 2010, 30(7): 970–974.
 - [23] ZHANG W, SHEN Y, PAN H, et al. Effects of strontium in modified biomaterials[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(2): 800–808.
 - [24] JIA W, LAU G Y, HUANG W, et al. Bioactive glass for large bone repair[J]. *Adv Health Mater*, 2015, 4(18): 2842–2848.
 - [25] STONE-WEISS N, PIERCE E M, YOUNGMAN R E, et al. Understanding the structural drivers governing glass-water interactions in borosilicate based model bioactive glasses[J]. *Acta Biomater*, 2018, 65: 436–449.
 - [26] GEORGE J L, BROW R K. In-situ characterization of borate glass dissolution kinetics by μ -Raman spectroscopy[J]. *J Non-Cryst Solids*, 2015, 426: 116–124.
 - [27] WANG Y, YAO A, HUANG W, et al. In situ fabrication of hollow hydroxyapatite microspheres by phosphate solution immersion[J]. *J Cryst Growth*, 2011, 327(1): 245–250.
 - [28] SONG Y E, AI-HUA Y A O, HUI W, et al. In-situ Transformation of borate glass and its effect on pH value of soaking-liquid[J]. *J Inorg Mater*, 2015, 30(10): 1069–1074.
 - [29] YAO A, AI F, LIU X, et al. Preparation of hollow hydroxyapatite microspheres by the conversion of borate glass at near room temperature[J]. *Mater Res Bull*, 2010, 45(1): 25–28.
 - [30] YAO A H, LI X D, XIONG L, et al. Hollow hydroxyapatite microspheres/chitosan composite as a sustained delivery vehicle for rhBMP-2 in the treatment of bone defects[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2015, 26(1): 1–12.
 - [31] ZHU K, SUN J, YE S, et al. A novel hollow hydroxyapatite microspheres/chitosan composite drug carrier for controlled release[J]. *J Inorg Mater*, 2016, 31(4): 434–442.
 - [32] JIANG F, WANG D P, YE S, et al. Strontium-substituted, luminescent and mesoporous hydroxyapatite microspheres for sustained drug release[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2014, 25(2): 391–400.
 - [33] INJAMURI S, RAHAMAN M N, SHEN Y, et al. Relaxin enhances bone regeneration with BMP-2-loaded hydroxyapatite microspheres[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(5): 1231–1242.
 - [34] XIAO W, FU H, RAHAMAN M N, et al. Hollow hydroxyapatite microspheres: a novel bioactive and osteoconductive carrier for controlled release of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(9): 8374–8383.
 - [35] WU Z, LIN Z, YAO A, et al. Influence of particle size distribution on the rheological properties and mathematical model fitting of injectable borosilicate bioactive glass bone cement[J]. *Ceram Int*, 2020, 46(15): 24395–24406.
 - [36] CHANG Yuchen, LIN Ziyang, XIE Xin, et al. An injectable composite bone cement based on mesoporous borosilicate bioactive glass spheres[J]. *J Inorg Mater*, 2020, 35(12): 1398–1406.
 - [37] WU Y, YE S, YAO A, et al. Effect of gas-foaming porogen- NaHCO_3 and citric acid on the properties of injectable macroporous borate bioactive glass cement[J]. *J Inorg Mater*, 2017, 32(7): 777–784.
 - [38] CHANG Y, ZHAO R, WANG H, et al. A novel injectable whitlockite-containing borosilicate bioactive glass cement for bone repair[J]. *J Non-Cryst Solids*, 2020, 547: 120291 (1–11).
 - [39] CUI X, ZHANG Y, WANG H, et al. An injectable borate bioactive glass cement for bone repair: Preparation, bioactivity and setting mechanism[J]. *J Non-Cryst Solids*, 2016, 432: 150–157.
 - [40] SHEN Y, LIU W, WEN C, et al. Bone regeneration: Importance of local pH—strontium-doped borosilicate scaffold[J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(17): 8662–8670.
 - [41] LIU W, DAN X, LU W W, et al. Spatial distribution of biomaterial microenvironment pH and its modulatory effect on osteoclasts at the early stage of bone defect regeneration[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(9): 9557–9572.
 - [42] CUI X, HUANG W, ZHANG Y, et al. Evaluation of an injectable bioactive borate glass cement to heal bone defects in a rabbit femoral condyle model[J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 73: 585–595.
 - [43] ZHANG Y, CUI X, ZHAO S, et al. Evaluation of injectable strontium-containing borate bioactive glass cement with enhanced osteogenic capacity in a critical-sized rabbit femoral condyle defect model[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(4): 2393–2403.
 - [44] ZHU Y, OUYANG Y, CHANG Y, et al. Evaluation of the

- proliferation and differentiation behaviors of mesenchymal stem cells with partially converted borate glass containing different amounts of strontium *in vitro*[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4): 1129–1136.
- [45] ZHANG J, GUAN J, ZHANG C, et al. Bioactive borate glass promotes the repair of radius segmental bone defects by enhancing the osteogenic differentiation of BMSCs[J]. *Biomed Mater*, 2015, 10(6): 1–10.
- [46] WEI X, XI T, ZHENG Y, et al. *In vitro* comparative effect of three novel borate bioglasses on the behaviors of osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. *J Mater Sci*, 2014, 30(10): 979–983.
- [47] RAHAMAN M N, BAL B S, HUANG W. Review: emerging developments in the use of bioactive glasses for treating infected prosthetic joints[J]. *Mater Sci Eng C*, 2014, 41: 224–231.
- [48] CUI X, HUANG C, ZHANG M, et al. Enhanced osteointegration of poly(methylmethacrylate) bone cements by incorporating strontium-containing borate bioactive glass[J]. *J R Soc Interface*, 2017, 14(131): 1–13.
- [49] JIA W, LAU G Y, HUANG W, et al. Cellular response to 3-D printed bioactive silicate and borosilicate glass scaffolds[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2019, 107(3): 818–824.
- [50] WANG H, ZHAO S, XIAO W, et al. Three-dimensional zinc incorporated borosilicate bioactive glass scaffolds for rodent critical-sized calvarial defects repair and regeneration[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 130: 149–156.
- [51] XIA L, MA W, ZHOU Y, et al. Stimulatory effects of boron containing bioactive glass on osteogenesis and angiogenesis of polycaprolactone: *In Vitro* study[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8961409 (1–12).
- [52] DENG Z, LIN B, JIANG Z, et al. Hypoxia-mimicking cobalt-doped borosilicate bioactive glass scaffolds with enhanced angiogenic and osteogenic capacity for bone regeneration[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(6): 1113–1124.
- [53] WANG H, ZHAO S, CUI X, et al. Evaluation of three-dimensional silver-doped borate bioactive glass scaffolds for bone repair: Biodegradability, biocompatibility, and antibacterial activity[J]. *J Mater Res*, 2015, 30(18): 2722–2735.
- [54] ABULYAZIED D E, ALTURKI A M, YOUNESS R A, et al. Synthesis, structural and biomedical characterization of hydroxyapatite/borosilicate bioactive glass nanocomposites[J]. *J Inorg Organomet Polym Mater*, 2021, 31(10): 4077–4092.
- [55] WANG H, ZHAO S, XIAO W, et al. Influence of Cu doping in borosilicate bioactive glass and the properties of its derived scaffolds[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 58: 194–203.
- [56] GU Y, WANG G, ZHANG X, et al. Biodegradable borosilicate bioactive glass scaffolds with a trabecular microstructure for bone repair[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 36: 294–300.
- [57] WANG H, DENG Z, CHEN J, et al. A novel vehicle-like drug delivery 3D printing scaffold and its applications for a rat femoral bone repairing *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(11): 1821–1832.
- [58] TANG Y, PANG L, WANG D. Preparation and characterization of borate bioactive glass cross-linked PVA hydrogel[J]. *J Non-Cryst Solids*, 2017, 476: 25–29.
- [59] PANG L, SHEN Y, HU H, et al. Chemically and physically cross-linked polyvinyl alcohol-borosilicate gel hybrid scaffolds for bone regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 105: 110076.
- [60] ABD EL-AZIZ A M, ABD EL-FATTAH A, EL-MAGHRABY A, et al. Viscoelasticity, mechanical properties, and *in vitro* bioactivity of gelatin/borosilicate bioactive glass nanocomposite hydrogels as potential scaffolds for bone regeneration[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(12): 1–13.
- [61] PANAGOPOULOS G N, MAVROGENIS A F, MAUFFREY C, et al. Intercalary reconstructions after bone tumor resections: A review of treatments[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2017, 27(6): 737–746.
- [62] CHO H S, PARK Y K, GUPTA S, et al. Augmented reality in bone tumour resection: An experimental study[J]. *Bone Joint Res*, 2017, 6(3): 137–143.
- [63] WANG C, GAI S, YANG G, et al. Switchable up-conversion luminescence bioimaging and targeted photothermal ablation in one core-shell-structured nanohybrid by alternating near-infrared light[J]. *Dalton Trans*, 2019, 48(17): 5817–5830.
- [64] WANG H, ZENG X, PANG L, et al. Integrative treatment of anti-tumor/bone repair by combination of MoS₂ nanosheets with 3D printed bioactive borosilicate glass scaffolds[J]. *Chem Eng J*, 2020, 396: 125081.
- [65] YAO A, CHEN Q, AI F, et al. Preparation and characterization of temperature-responsive magnetic composite particles for multi-modal cancer therapy[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2011, 22(10): 2239–2247.
- [66] JIA W T, ZHANG X, ZHANG C Q, et al. Elution characteristics of teicoplanin-loaded biodegradable borate glass/chitosan composite[J]. *Int J Pharm*, 2010, 387(1/2): 184–186.
- [67] JIA W T, FU Q, HUANG W H, et al. Comparison of borate bioactive glass and calcium sulfate as implants for the local delivery of teicoplanin in the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus-induced osteomyelitis in a rabbit model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12): 7571–7580.
- [68] XIE Z, CUI X, ZHAO C, et al. Gentamicin-loaded borate bioactive glass eradicates osteomyelitis due to *Escherichia coli* in a rabbit model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7): 3293–3298.
- [69] DING H, ZHAO C J, CUI X, et al. A novel injectable borate bioactive glass cement as an antibiotic delivery vehicle for treating osteomyelitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85472.
- [70] CUI X, ZHAO C, GU Y, et al. A novel injectable borate bioactive glass cement for local delivery of vancomycin to cure osteomyelitis and regenerate bone[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2014, 25(3): 733–745.
- [71] ZHOU J, WANG H, ZHAO S, et al. *In vivo* and *in vitro* studies of borate based glass micro-fibers for dermal repairing[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 60: 437–445.
- [72] ZHAO S, LI L, WANG H, et al. Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a rodent model[J]. *Biomaterials*, 2015, 53: 379–391.
- [73] HU H, TANG Y, PANG L, et al. Angiogenesis and full-thickness wound healing efficiency of a copper-doped borate bioactive glass/poly(lactic- co-glycolic acid) dressing loaded with vitamin E *in vivo* and *in vitro*[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(27): 22939–22950.
- [74] TSANG C K, LIU Y, THOMAS J, et al. Superoxide dismutase 1 acts as a nuclear transcription factor to regulate oxidative stress resistance[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3446.
- [75] PONUGOTI B, XU F, ZHANG C, et al. FOXO1 promotes wound healing through the up-regulation of TGF- β 1 and prevention of

- oxidative stress[J]. *J Cell Biol*, 2013, 203(2): 327–343.
- [76] MA W, YANG X, MA L, et al. Fabrication of bioactive glass-introduced nanofibrous membranes with multifunctions for potential wound dressing[J]. *RSC Adv*, 2014, 4(104): 60114–60122.
- [77] EL-KADY A M, ALI A A, EL-FIQI A. Controlled delivery of therapeutic ions and antibiotic drug of novel alginate-agarose matrix incorporating selenium-modified borosilicate glass designed for chronic wound healing[J]. *J Non-Cryst Solids*, 2020, 534: 119889.
- [78] PANG L, TIAN P, CUI X, et al. *In situ* photo-cross-linking hydrogel accelerates diabetic wound healing through restored hypoxia-inducible factor 1- α pathway and regulated inflammation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(25): 29363–29379.

※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※ ※



丁晶鑫，同济大学材料科学与工程学院王德平教授课题组在读博士研究生，在 *Bioactive materials*, *Optical materials*, *Journal of Non-crystalline solids* 等期刊上发表多篇学术论文，主要研究方向为硼硅酸盐生物活性玻璃在生物组织的修复、疾病检测及治疗等方面的应用研究。



王德平，同济大学材料科学与工程学院教授，博士研究生导师，工学博士。兼任同济-科思创新研究院副院长、上海硅酸盐学会副理事长、中国生物材料学会生物陶瓷分会候任主任委员、中国生物医学工程学会生物材料委员会理事、上海生物材料学会理事等。长期从事无机非金属材料领域的科学研究和专业教学工作，近十余年的主要研究方向为硼硅酸盐生物活性玻璃在生物医学工程领域的应用研究。承担或参与国家重点研发计划项目(课题)、国家自然科学基金、上海市科委、企业等多项科研项目，发表 SCI 科技论文百余篇，获得十余项中国发明专利的授权。