

微纳米生物活性玻璃的制备与应用

杨峥宇^{1,2,3}, 赵夫健⁴, 杜 昶^{1,2,3}, 陈晓峰^{1,2,3}

(1. 华南理工大学材料科学与工程学院生物材料系, 广州 510641; 2. 国家人体组织功能重建工程技术研究中心, 广州 510641; 3. 生物医用材料与工程教育部重点实验室, 广州 510641; 4. 南方医科大学口腔医院, 广州 510641)

摘 要: 微纳米生物活性玻璃(MNBG)已被证明具有良好的生物活性, 在骨、齿及皮肤创面修复及组织工程领域受到高度关注。在近些年的研究中, 多种金属离子在 MNBG 的制备过程中被掺入材料的网络结构中, 从而赋予 MNBG 各种理化及生物学功能特性。然而, MNBG 的离子释放产物与人体细胞之间相互作用的确切机制尚不完全清楚, 这促使国内外研究者对离子掺杂的 MNBG 进行了较深入的研究。本文综述了有关 MNBG 的制备方法和工艺流程及其溶解产物在骨、齿等硬组织修复, 皮肤组织修复, 癌症治疗及细胞成像等方面的应用。为进一步开发应用于生物医学领域的新型 MNBG 提供参考。

关键词: 微纳米生物活性玻璃; 离子掺杂; 生物活性; 组织工程

中图分类号: R318.08 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2023)10-2553-13

网络出版时间: 2023-08-04



Preparation and Applications of Micro-Nano Bioactive Glass

YANG Zhengyu^{1,2,3}, ZHAO Fujian⁴, DU Chang^{1,2,3}, CHEN Xiaofeng^{1,2,3}

(1. Department of Biomaterials, School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China; 2. National Engineering Research Center for Tissue Restoration and Reconstruction, Guangzhou 510006, China; 3. Key Laboratory of Biomedical Materials and Engineering of the Ministry of Education, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 4. Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China)

Abstract: Micro-nano bioactive glass (MNBG) has a good biological activity and is widely used in tissue engineering. In recent years, a variety of metal ions are incorporated into the network structure of materials during the preparation of MNBG, thereby endowing MNBG with various physicochemical and biological functional properties. However, the exact mechanism of interaction between the ion release products of MNBG and human cells is not fully clarified. This review represented the preparation methods and processes of MNBG and the application of its lysates in bone and tooth and other hard tissue repair, skin tissue repair, cancer treatment and cell imaging. This review could provide a reference for the further development of MNBGs applied to the biomedical field.

Keywords: micro-nano bioactive glass; ionic doping; biological activity; tissue engineering

近年来, 生物活性玻璃(BG)被越来越多地用于骨、齿及皮肤创面修复及组织工程研究中^[1]。生物活性玻璃(BG)在生理环境中发生生物矿化形成羟基磷灰石表层, 表现出独特的骨结合能力, 同时介导组织再生过程^[2]。此外, BG 的组成元素可以提供抗

菌活性和诱导抗炎反应的功能且使用溶胶凝胶结合模板剂法制备的生物活性玻璃具有微纳米级别的粒径及巨大的比表面积, 是良好的药物载体^[3]。因此, BG 在骨再生, 软组织修复和伤口愈合以及药物输送系统方面具有巨大潜力^[4]。陈晓峰教授团队近年

收稿日期: 2023-03-31。 修订日期: 2023-06-09。

基金项目: 国家自然科学基金(32000933, 32171311, U1501245, 51672088)。

第一作者: 杨峥宇(1997—), 男, 博士研究生。

通信作者: 陈晓峰(1956—), 男, 博士, 教授。

Received date: 2023-03-31. Revised date: 2023-06-09.

First author: YANG Zhenyu (1997—), male, Doctoral candidate.

E-mail: 837102961@qq.com

Correspondent author: CHEN Xiaofeng (1956—), male, Ph.D., Professor.

E-mail: chenxf@scut.edu.cn

来在微纳米生物活性玻璃(MNBG)的制备、理化性能表征、材料的细胞学和组织学研究,以及临床应用研究等方面做了较多的工作。MNBG 具有形貌、结构、尺寸可控,分散性好的特点。相比于第一代熔融法生物活性玻璃, MNBG 解决了第一代生物活性玻璃能耗高、成分不均匀且活性有限等问题。MNBG 在第二代溶胶凝胶法生物活性玻璃的基础上,结合不同的模板剂,提高了生物活性玻璃的分散性,比表面积和孔隙率。MNBG 在以下几个方面具有明显优势:可与高分子材料复合以提高基体的生物活性以及力学性能;可用来制备具有多孔结构和良好生物活性的微纳米陶瓷支架;可用来制备生物活性材料涂层;可用于作为药物和基因的载体;可用于组织填充及修复等方面^[5]。在对于 MNBG 中基本构成组分硅、磷及钙离子或离子基团在骨、齿及皮肤创面修复中的作用研究基础上,近年来在特定功能离子掺杂的 MNBG 的组织学及细胞学方面也做了大量探讨工作,发现通过功能离子掺杂,对于材料在骨、齿及皮肤创面修复方面都可以在原来的硅、磷、钙离子或离子基团的基础上起到进一步改善和增强的作用^[5–10]。

鉴于 MNBG 的特殊制备方法,一方面决定了 MNBG 是一种可降解的生物活性材料,降解过程中会释放硅、磷、钙离子及离子基团;另一方面,由于 MNBG 的非晶态特性,各种功能性离子可以在制备的过程中被掺杂到 MNBG 的硅氧网络结构中。大量研究表明, MNBG 已被认为是局部传递和释放活性离子的有效平台,这些生物活性离子可诱导特定的组织或细胞响应。目前,多种生物活性离子已被用于增强 MNBG 的生物和物理有效性,旨在开发用于广泛生物医学应用的多功能生物材料。生物活性离子不仅对人体健康至关重要,而且可以替代高价药物^[11]。关于在 BGs 中掺入各种生物活性离子的研究已相继发表,如锶(Sr)、铜(Cu)、锌(Zn)、镁(Mg)、钡(Ba)、锰(Mn)、硒(Se)、银(Ag)、镱(Eu)、镧(La)、铷(Rb)、铌(Nb)、铈(Ce)等元素离子已被添加到 BG 系统中,以促进功能特性,具有促进成骨,血管生成,生物活性,抗菌作用和免疫调节,以及用于组织再生以及感染和癌症治疗的作用^[12]。本文就国内外有关 MNBG 掺入生物活性离子的制备方法及生物医学领域应用进行综述。

1 离子掺杂的 MNBG 的制备

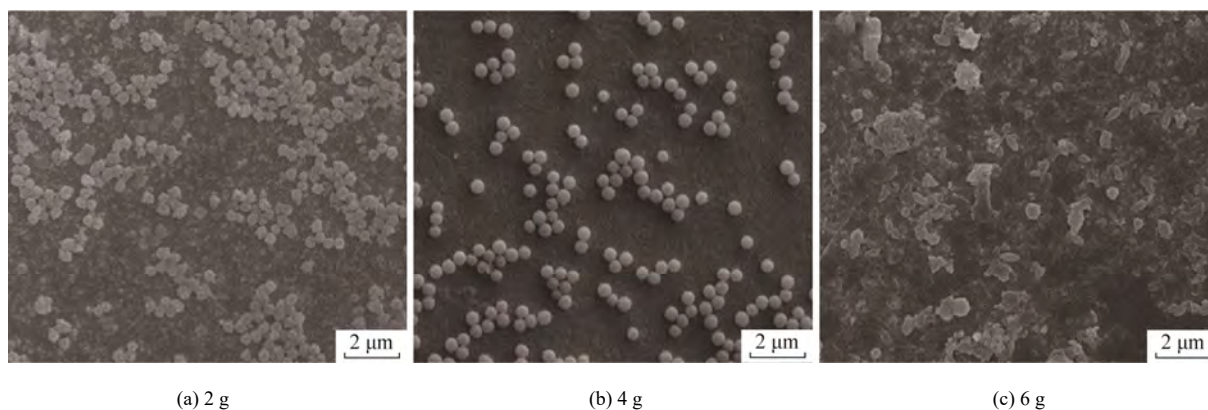
离子掺杂多功能微纳米生物活性玻璃的制备方

法主要包括溶胶–凝胶法/有机模板法,微乳液法和火焰喷射法。溶胶–凝胶法/有机模板法:根据需求将具有特定结构或者特定性质的物质作为模板加入到底物中,随后采取适宜的方法将模板去除,从而获得具有模板结构或性质的所需材料。微乳液法:微乳液的形成过程是自动的,在反应体系中,表面活性剂与辅助表面活性剂的接触面可以使得微乳液稳定存在,其尺寸通常为 10~100 nm,且此反应体系一般具有稳定的热力学条件,并且呈现透明状或半透明状^[13]。火焰喷射法:把高熔点的氧化物制备成纳米级物质。其制备原理为:在水或者有机溶剂中加入可以吸热的盐类,把溶液通过特定仪器处理为雾状气体,然后将其喷射到高温燃烧的火焰中,燃烧的火焰使得前驱体产生氧化分解反应,从而将氧化物制备成成分比较均一的纳米颗粒^[14]。

溶胶–凝胶/有机模板法是 MNBG 制备中最常用的方法之一。该方法通过在溶胶–凝胶反应过程,适当改变制备工艺参数,如原料比例和模板剂种类等条件,实现调控生物玻璃的形貌和结构的目的。下面根据在溶胶–凝胶/有机模板法制备 MNBG 材料的物理化学性能差异分类,对不同理化性质的 MNBG 的制备方法进行介绍^[15]。

1.1 MNBG 的粒度调控

MNBG 的制备工艺,决定了材料的粒度大小。在基于溶胶–凝胶/有机模板法中,氨、水和正硅酸乙酯的浓度会显著影响所得颗粒的大小。添加含金属离子的前驱体是生产 MNBG 的重要步骤。MNBG 的大小不可避免地受到合成过程中添加此类前体的浓度和时间的影 响^[16–17]。因此使用有机模板作为模板剂,为调节 MNBG 的大小提供了一种通常可控的策略。通过简单地改变这些有机模板的种类和浓度,可以方便地实现 MNBG 大小的控制。有机模板的类型也会影响颗粒大小。胡庆^[18]使用十二胺(DDA)作为催化剂和模板剂,通过使用较低浓度的 DDA,可以减小 MNBG 的大小,在合适的 DDA 浓度下可以得到分散良好的 MNBG 球体(图 1)。在使用十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)作为模板的 MNBG 生产中发现了相反的趋势,其中模板浓度的增加导致粒径减小同时也发生了形貌改变。梁绮明^[19]在使用溶胶–凝胶法/有机模板法合成 MNBG 时,可以通过调整微乳液滴的大小(例如催化剂的浓度)来定制粒径。虽然合成过程中可以通过调节反应参数来控制 MNBG 的粒度,但制备小于 100 nm 且仍保持高度分散的 MNBG 仍较难实现。一方面由于较小的颗粒容

图 1 不同 DDA 模板剂用量对微纳米生物活性玻璃的粒径大小影响^[18]Fig. 1 Effect of different didodecylamine (DDA) template concentrations on particle size of micro-nano bioactive glass^[18]

易聚集,另一方面合成过程中添加金属盐会显着降低 MNBG 颗粒的稳定性^[20]。

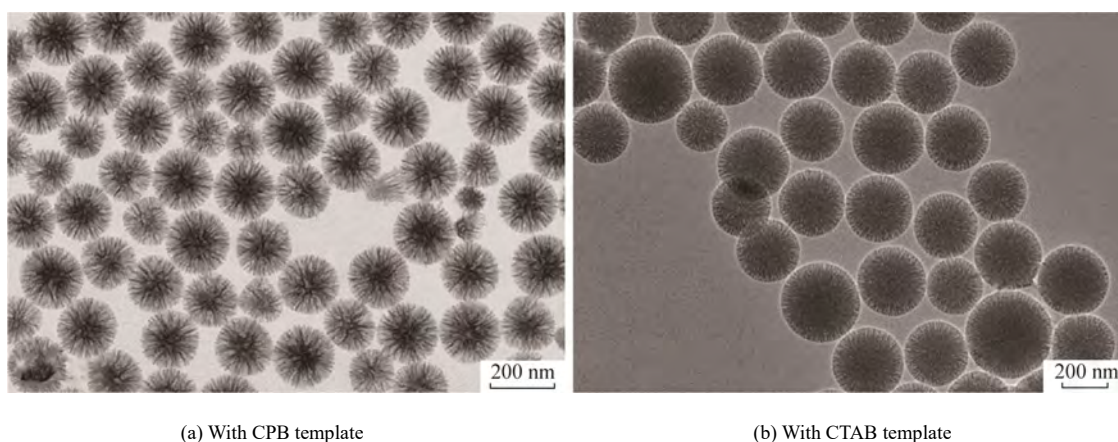
1.2 微纳米生物活性玻璃表面介孔调控

人们对开发用于药物输送的多孔 MNBG 非常感兴趣。通过溶胶-凝胶/有机模板法合成的纳米颗粒本质上是纳米多孔的,但在高温处理后它们会失去孔隙率。然而, MNBG 合成需要一个煅烧步骤,因为煅烧时产生的高温可以驱动金属离子扩散到 MNBG 的硅酸盐结构中^[21]。因此, MNBG 在没有模板参与合成的情况下,表面几乎是没有介孔的。随着超分子化学的发展, MNBG 表面的介孔结构也可以通过调整模板的使用和催化环境来控制。例如,苗国厚^[21]采用溶胶-凝胶法/有机模板法以尿素为催化剂制备的介孔生物活性玻璃,以溴代十六烷基吡啶(CPB)作为模板剂时(图 2a),介孔呈现出放射状,放射状纤维间距较大,长度较长,表面介孔也较大。而用 CTAB 为模板剂制备的放射状纤维间距较小,

长度较段,表面介孔也较小(图 2b)。当使用同一种模板剂 CTAB 时(图 3),改变催化剂氨水的浓度,介孔的大小随着氨水浓度的升高而增大。Martínez 等^[22]详细研究了有序介孔生物活性玻璃(MBGs)的孔结构、组成与制备工艺条件的关系。结果表明,介孔的有序度随着 SiO₂ 含量的增加而增大, CaO 含量的增加而降低,因此无法制备出高 CaO 含量的 MBG。

1.3 微纳米生物活性玻璃形貌控制

大多数溶胶-凝胶/有机模板法制备的 MNBG 呈球形(也有短棒状及丝状)。这种球形形貌提供了 MNBG 理想的流动特性,可直接与体液接触。例如,球形 MNBG 可以在体内长时间循环,相对容易地进入细胞^[19]。随着表面活性剂或有机模板制备技术的发展,通过使用溶胶-凝胶法/有机模板法可以制备各种形貌的 MNBG (图 4)。CTAB 是制备 MNBG 的较为常用的有机模板剂。胡庆^[18]研究发现,模板剂

图 2 以 CPB 或 CTAB 为模板合成的介孔生物活性玻璃^[21]Fig. 2 Mesoporous bioactive glass synthesized with cetylpyridinium bromide (CPB) or hexadecyl trimethyl ammonium bromide (CTAB) template^[21]

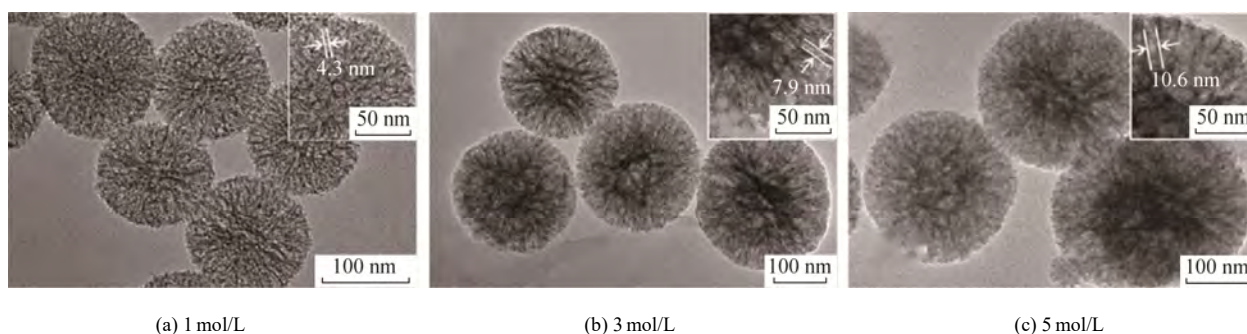


图3 溶胶-凝胶法结合微乳液法采用CTAB为模板,在1、3 mol/L和5 mol/L氨水浓度下介孔生物活性玻璃的介孔变化^[19]
Fig. 3 Mesoporous variation of mesoporous bioactive glass at 1, 3 mol/L and 5 mol/L ammonia concentrations using CTAB as template by sol-gel method combined with microemulsion method^[19]

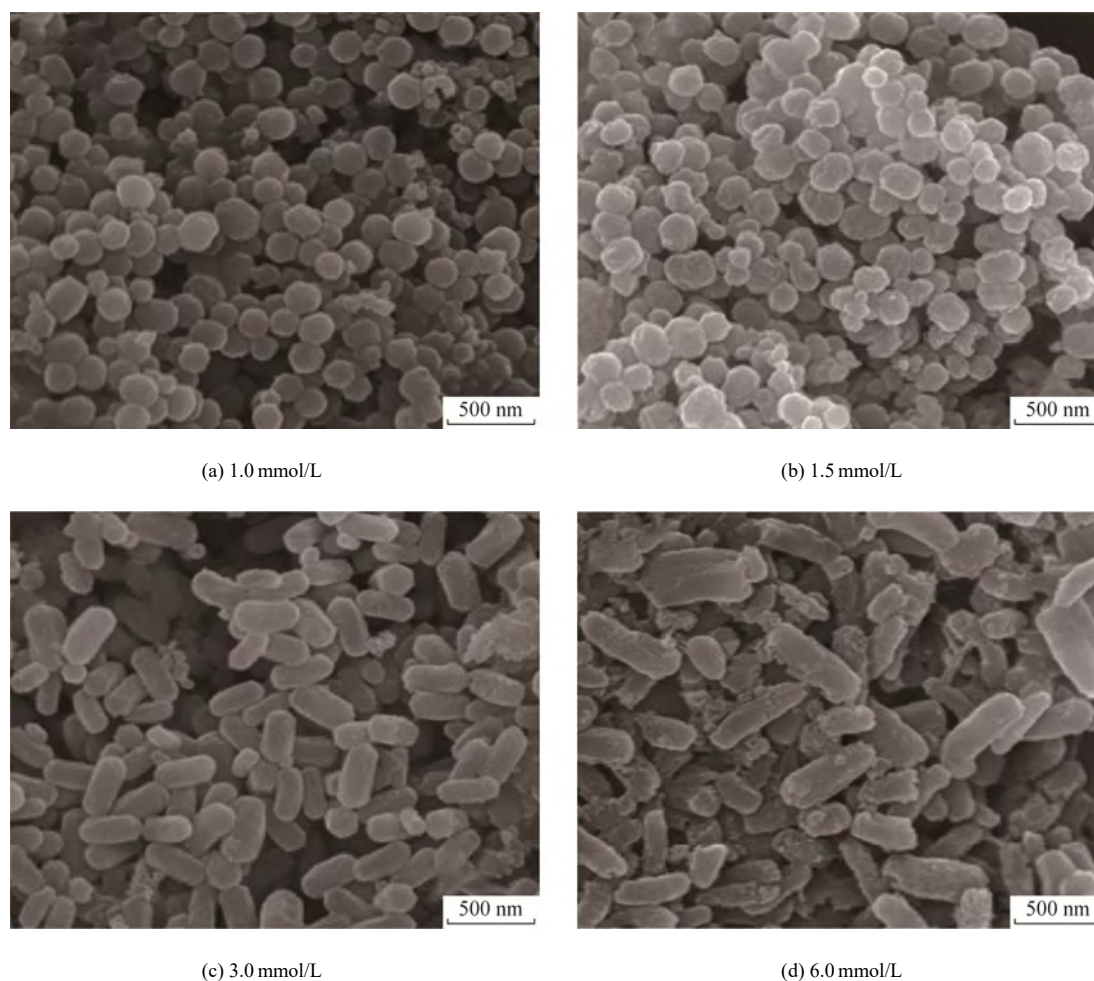


图4 CTAB浓度对MNBG颗粒形貌的影响^[18]
Fig. 4 Effect of CTAB concentration on bioactive glass particle morphology^[18]

CTAB 的浓度决定了颗粒的形态即长径比,即相对较高的 CTAB 浓度可以制备棒状 MNBG,在相对较低的 CTAB 浓度下则可以形成球形。梁绮明^[19]通过水热条件下制备出松塔形状的 MNBG (图 5)。这些松塔状 MNBG 的形成可能是由于在苛刻处理过程中球形 MNBG 的两两融合。非球形纳米颗粒对于特

定的生物医学应用也是有用的。例如,具有高纵横比的棒状 MNBG 纳米颗粒能够比球形 MNBG 纳米颗粒更有效地粘附在细胞上,这有利于实现靶向抗癌药物递送。此外,棒状或纤维状 MNBG 用作增强生物活性填料时,其力学性能可能比球形 MNBG 更高^[18]。

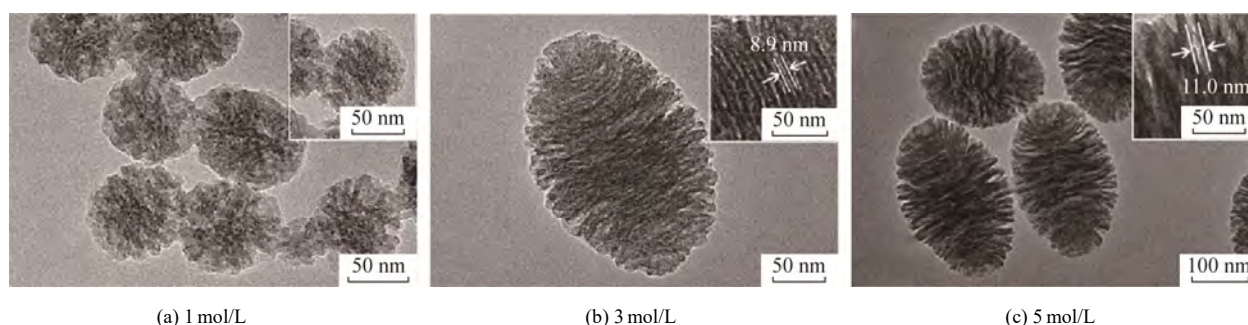


图 5 在水热合成条件下, 不同氨水浓度所合成的松塔状 MNBG 颗粒^[19]

Fig. 5 Nano-bioactive glass loading synthesized by different ammonia concentrations under hydrothermal synthesis conditions^[19]

2 离子掺杂的微纳米生物活性玻璃的应用

微纳米生物活性玻璃是一种可降解材料, 其可以在降解过程中释放离子。BG 已被公认为局部递送和释放活性离子的有效平台, 可诱导特定的生物反应, 如成骨、血管生成和抗菌作用^[12]。越来越多的证据表明, 在组织工程应用中, MNBG 的离子溶解产物是诱导或影响体外和体内生物学行为的关键(表 1)。特别是在人体内存在的许多微量元素如 Sr, Cu 和 Zn 等, 在骨代谢中发挥着重要的作用, 因此正在研究通过将治疗性离子引入支架材料来增强支架材料生物活性的新方法^[23-24]。

2.1 掺锶微纳米生物活性玻璃的应用

Sr 是一种碱土金属, 在人体骨组织中广泛分布。由于锶元素同钙元素同属碱土金属, 因此可以取代生物活性玻璃中的钙的位置, 进入到硅氧网络结构中。在临床上, 雷奈酸锶(strontium ranelate)广泛应用于骨质疏松症的治疗^[25]。根据锶独特的修复能力, 掺锶的生物活性玻璃可以被加入牙膏中以修复蛀牙^[26], 以及通过提高成骨细胞活性和抑制破骨细胞功能来增强骨组织的密度, 达到降低骨折风险的目的^[27]。此外, 锶元素还具有免疫调节作用, 为增强骨再生提供了合适的免疫微环境^[6]。研究者发现, 锶离子还具有一定的抗菌特性^[28]。将锶添加到 MNBG 中主要是因为锶可以激活促进成骨分化或抑制破骨分化相关的信号通路。有研究表明, 锶可以与钙敏感受体结合, 从而激活 Ras/MAPK 信号通路, 上调成骨分化相关基因的表达(例如 Runx2)^[29]。还可以激活 NFATc1 信号通路, 上调 Wnt3A mRNA 表达并触发骨髓间充质干细胞(MSCs)中的 Wnt/ β -catenin 信号通路^[30]。先前已经表明, Wnt/ β -catenin 信号传导在骨骼发育和稳态以及调节骨折愈合过程中干细胞分化为成骨细胞谱系的承诺中起重要作用^[31]。值

得注意的是, 锶元素的成骨作用具有剂量依赖性。研究表明, 低浓度(25~500 $\mu\text{mol/L}$)的锶可促进细胞的成骨分化, 而在高浓度(1 000~3 000 $\mu\text{mol/L}$)时则对分化产生相反影响^[32]。除了成骨细胞生成外, 锶在破骨细胞生物学活动中也起着重要作用。锶可以降低破骨细胞的分化、活性并抑制骨吸收。其机制与雷奈酸锶相似, 雷奈酸锶可以通过激活一些众所周知的受体(例如钙敏感受体)和增加成骨细胞产生的前列腺素 E2 来刺激骨形成^[33]。在骨免疫调控等方面, 张文, 赵夫健等发现掺锶的微纳米生物活性玻璃起到了调节巨噬细胞向 M2 型极化, 促进早期的血管生成, 创造有利于成骨的微环境^[7, 34]。

2.2 掺铜微纳米生物活性玻璃的应用

掺铜(Cu)的 MNBG 主要通过改善细胞增殖、血管生成和抑制受损部位的细菌生长来改善骨再生和伤口愈合过程, 也可以通过其光热性能应用于癌细胞的清除^[10, 35-36]。一些研究已经充分证明了掺铜的 MNBG 在成骨分化的有效性。例如, 铜显示通过 HIF-1 α 通路调节的 Rnd3 依赖性细胞骨架重塑, 在 MSC 的迁移中发挥有效作用^[37]。由于改善血管生成直接加速骨愈合过程, 因此掺杂铜的 MNBG 的合成和应用在组织工程概念中具有重要意义。在促进血管再生方面, 含 5% (摩尔分数)铜的 MNBG 在斑马鱼胚胎模型的血管生成作用证实, 从材料中释放的离子溶解产物可以促进血管生成而不会引起任何毒性^[38]。Ryan 等^[39]制备的胶原支架嵌入 2% (摩尔分数)铜掺杂 MNBG 以减少感染并增强成骨和血管生成。并有可能被用作骨髓炎的一步疗法, 从而减少感染, 加速骨愈合。由于 MNBG 具有负载和输送各种药物的内在能力, 有研究者成功开发了 1.5%和 2.5% (摩尔分数)铜掺杂 MNBG 以释放抗炎药物对乙酰氨基酚和布洛芬。获得的数据表明, 掺杂铜的样品中的抗菌活性得到改善, 同时药物释放作用得到延长^[37]。

表 1 离子掺杂微纳米生物活性玻璃的应用及生物学作用

Table 1 Application and biological role of ion-doped micro-nano bioactive glass

Ion	Application	Biological response	Reference
Sr	Bone regeneration	Promote osteogenic differentiation	[6, 7, 26, 28]
	Treatment of osteoporosis	Inhibit osteoclastic differentiation	
	Immunomodulation	Regulate macrophage polarization	
		Promote early angiogenesis	
Cu	Bone and skin regeneration	Promote osteogenic differentiation	[10, 37–38]
	Drug delivery	Promote angiogenesis	
	Cancer treatment	Antimicrobial properties	
		Photothermal effect	
Zn	Bone regeneration	Promote osteogenic differentiation	[55, 57, 59]
	Treatment of inflammatory bone disease	Antimicrobial properties	
		Macrophage immunomodulation	
Mg	Bone regeneration	Promote osteogenic differentiation	[61–62]
		Promote angiogenesis	
Ba	Tissue engineering	Promote hydroxyapatite formation	[64–66]
	Hyperthermia for cancer	Antimicrobial properties	
		Magnetocaloric heat	
Mn	Bone regeneration	Promote hydroxyapatite formation	[68–70]
		Promote osteogenic differentiation	
		Antimicrobial properties	
Se	Bone regeneration	Promote hydroxyapatite formation	[73–74]
	Bone tumor treatment	Moderate concentrations of Se are selectively toxic to tumor cells	
Ag	Inflammatory wound healing	Anti-inflammatory and antibacterial effect	[77–78]
Eu	Bone and skin regeneration	Promotes hydroxyapatite formation	[83–86]
	Drug delivery	Promotes osteogenic differentiation and angiogenesis	
	Cell imaging	Photoluminescent properties	
		Drug control release	
La	Drug delivery	Promote osteogenic differentiation and angiogenesis	[91–92]
		Extended-release ciprofloxacin	
Rb	Bone regeneration	Promote hydroxyapatite formation	[94]
Nb	Alveolar bone regeneration	Promote osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells	[87–89]
		Promote vascular regeneration	
Ce	Bone regeneration	Antioxidant activity	[99]
	Treatment of inflammatory bone disease	Inhibit macrophage inflammatory gene expression	
		Promote osteoblastic osteogenesis	

铜具有良好的抗菌特性，在牙科领域也有广泛的应用^[40]。在治疗牙科疾病的过程中，细菌感染的发生率非常高，而由于过度或不当使用抗生素，传统治疗逐渐变得无效，导致耐药微生物的发展^[41]。El-Fiqi 等^[42]最近报道了胺(NH₂)功能化铜掺杂 MNBG 纳米球的成功合成，用于通过增加血管生成和减少受损部位的细菌感染来控制牙齿缺损体外细胞测定证实了细胞通过 ATP 依赖性内吞作用和微胞饮作用摄取掺铜 MNBG。并通过上调人牙髓多能干细胞(hMSC)的早期(I 型胶原)和晚期骨/牙源性基因标记物(牙本质唾液酸磷蛋白、牙本质基质蛋白 1 和骨钙素)的表达促进体外成骨和牙形成。在抗菌方面掺铜 MNBG 可以抑制粪肠球菌的生长并在植入感染粪肠球菌的大鼠磨牙证明了掺铜 MNBG 在感染条件下

应用于牙本质再生潜力。

除此之外，铜已被用作治疗各种皮肤伤口的治疗剂，如慢性糖尿病足溃疡^[43]。铜元素可以诱导血管内皮生长因子(VEGF)的产生，促进血管生成，抑制感染，并刺激细胞外基质的表达和稳定^[44]。因此，含铜 MNBG 单独应用或与各种形式的聚合物(纤维、薄膜和水凝胶)结合使用经常用于治疗急性和慢性伤口缺陷^[45]。此外，铜被认为是细胞外基质生物合成和稳定的效应物，包括 I、II 和 V 型胶原蛋白，以及纤维成分(弹性蛋白、原纤维蛋白)。有助于皮肤成纤维细胞增殖和新血管形成^[46]。Li 等^[47]制备了铜掺杂 MNBG/天然蛋壳膜纳米复合材料，通过诱导血管生成和抗菌活性来改善伤口愈合。研究团队通过脉冲激光沉积技术在蛋壳膜上制备含铜玻璃纳米

涂层与内皮细胞孵育后, 5% (摩尔分数) 铜掺杂纳米复合材料可增强缺氧诱导因子蛋白和一系列参与血管生成的基因(VEGF、VEGF 受体 2 和内皮一氧化氮)的分泌, 以及降低革兰氏阴性菌(大肠杆菌)。并小鼠体内验证了掺铜 MNBG 的体内血管生成活性。

随着光热疗法在癌症治疗中的兴起, 铜无论是作为原始形式还是改性形式, 均已被用于癌症的光

热治疗^[48-50]。有研究表明, 用掺铜 MNBG 制备多功能生物活性支架, 能够装载和输送抗癌药物(曲美替尼), 随后用于皮肤癌的激光光热疗法和皮肤组织再生^[51]。Yang 等^[10]利用掺铜 MNBG 的光热性能, 制备了可注射原位成型双交联水凝胶, 在骨肿瘤术后残余癌细胞清除及后续的骨修复中具有良好的治疗和修复效果(图 6)。

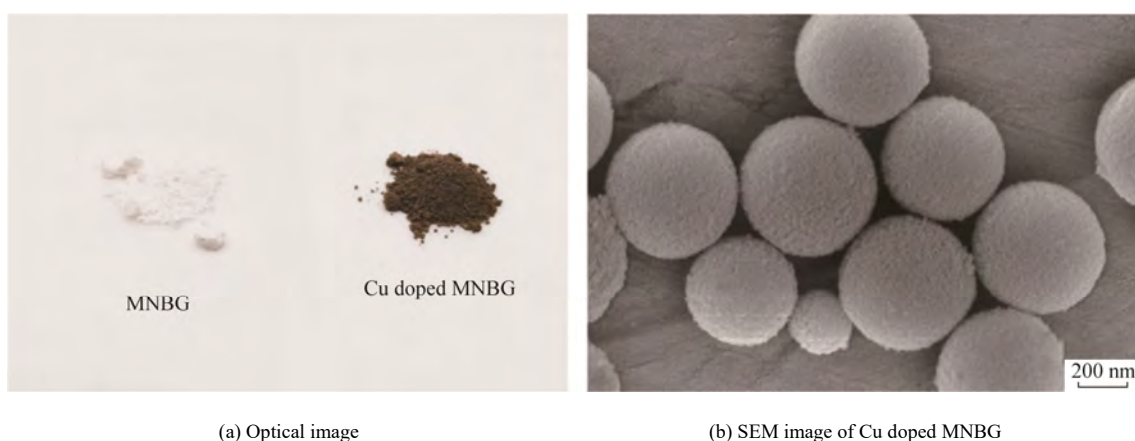


图 6 掺杂 Cu 元素前后 MNBG 粉体的光学照片和 SEM 照片^[10]

Fig. 6 Optical image and SEM image of micro-nano bioactive glass (MNBG) powder before and after Cu-doped^[10]

2.3 掺锌微纳米生物活性玻璃的应用

Zn 一种必需的微量元素, 所有生物组织都含有锌, 85%集中在骨骼和肌肉中, 11%集中在皮肤和肝脏中, 4%集中在其他组织中^[52]。在促进成骨分化方面, 各项研究的结果并不一致, 在特定的浓度下可以促进成骨细胞的增值和分化, 高浓度的锌离子可能具有细胞毒性^[53-55]。向 MNBG 网络中添加锌可以提高化学稳定性和并使其致密^[56]。锌是多种促进蛋白质合成的酶的辅助因子, 蛋白质合成是 DNA 复制以及骨细胞增殖、发育和分化所必需的元素。在抗菌方面, 有研究组使用溶胶-凝胶法/有机模板法的组合制备掺锌的 MNBG, 评价了它们对枯草芽孢杆菌和铜绿假单胞菌的抗菌性能。结果表明, 对铜绿假单胞菌的抑菌率为 89.4%, 枯草芽孢杆菌为 91.3%, 具有良好的抗菌效果^[57-58]。在免疫调控方面, 有研究表明, 掺锌 MNBG 的提取物可协调理想的 M1 至 M2 表型转换, 在体外对人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)发挥优异的成骨分化作用。用其制备的多孔支架结构也被初步证明可以促进巨噬细胞粘附和极化。大鼠颅骨缺陷模型表明, 掺锌 MNBG 支架可以协调 M1 至 M2 极化, 促进体内内源性骨再生。这种免疫调节策略可以利用与从早期炎症到骨重塑的骨愈合阶段一致的巨噬细胞表型开关, 以

实现理想的成骨^[59]。

2.4 掺镁微纳米生物活性玻璃的应用

骨骼和牙齿约占人体总镁的 65%, 镁含量在人体中排名第 10。有报道称, 高镁剂量在体外具有生物学活性, 证明镁具有参与维持血管功能。研究人员发现, 在磷酸钙材料中添加镁可以增强碱性磷酸酶的合成、成骨细胞粘附、增殖和致密化。根据体内研究, 用羟基磷灰石治疗的股骨骨缺损, 磷酸钙的特定成分和相, 掺杂有磷酸镁, 显示出比纯对照更高的成骨特性^[60]。有研究利用掺镁的 MNBG 制备成复合支架, Mg 掺杂的 MNBG 在体外实验验证中对成骨细胞无毒性, 可促进体外骨结节的形成, 并可以诱导人类内皮细胞的迁移, 说明其具有促进成骨分化的能力和促血管生成能力。Mg 掺杂的 MNBG 衍生多孔支架的体内植入导致手术后 4 周和 12 周的大鼠骨再生增强^[61]。还有研究者报道了, Mg-MNBG/凝胶支架可以加速骨缺损的愈合并缩短骨重塑过程^[62]。Mg 掺杂的 MNBG 可以被认为是骨缺损再生修复的具有很好应用前景的新型生物活性材料。

2.5 掺杂其他离子

Ba 是人体中发现的一种微量元素。大多数 Ba 存在于骨骼中, 少量存在于肌肉、皮肤、结缔组织

和肺中。与其他元素类似,钡可以通过含有该元素的空气、食物和饮用水进入人体。然而,食物和水中的 Ba 含量通常不足以引起健康问题^[63]。并且在过去几年中,它被认为是一种治疗离子,因为它显示出对 MNBG 中生物活性、抗菌和抗炎特性的刺激作用^[64–66]。在研究中表明,掺杂钡的生物活性玻璃(Ba-MNBG)可以阻止脂多糖诱导的白细胞介素 6、肿瘤坏死因- α 和白细胞介素 10 的分泌,表明该离子具有抗炎作用^[66]。对于癌症热疗应用,含 Ba-MNBG 的磁性和生物活性行为的结合越来越受到关注。有研究表明 Ba-MNBG 具有良好的细胞相容性、生物活性和磁性,可用于癌症的热疗治疗^[64–65]。

Mn 是一种必需的微量元素,是生长、发育和维持健康骨骼所必需的。据报道,在产前和产后早期缺乏这种元素会导致骨骼异常^[24]。由于这种离子提供的特性,例如生物活性、生物相容性和抗菌作用^[67],已经对含有 Mn 的生物活性玻璃进行了研究。Nawaz 等^[68]在其他研究中证明了溶胶-凝胶 Mn 掺杂 MNBG 对枯草芽孢杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性。有研究报道了掺杂 5% (摩尔质量) MnO_2 的溶胶-凝胶衍生的介孔生物活性玻璃纳米粒子的生物学评价。与骨髓间充质干细胞共培养的体外实验表明, Mn-MNBG 通过上调碱性磷酸酶、骨钙素、骨桥蛋白和 I 型胶原的表达来增强成骨分化。但是,质量浓度为 1 mg/mL 的 Mn-MNBG 在第 14 d 和第 21 d 显示出显著的细胞毒性作用。而含有浓度为 0.1 mg/mL 的 Mn-MNBG 从第 7d 起增加了细胞活力,并且没有表现出任何细胞毒性作用,说明 Mn-MNBG 对细胞行为的剂量依赖性影响^[69–70]。

Se 是的人体重要元素以硒代半胱氨酸形式存在于体内,用于酶催化。Se 对大脑特别重要,因为缺乏它会导致不可逆的脑损伤^[71]。此外,研究表明,硒的摄入可能被用作胰腺癌高危患者的化学预防治疗^[72]。掺入 5% (摩尔分数) Se 的生物活性玻璃(Se-MNBG)已被证明可以诱导体外形成磷灰石的能力。此外, Se-MNBG 已经被成功用作骨组织治疗的药物输送系统。用 Se 替代 Si 引起的某些氧空隙和晶格缺陷使得 Se-MNBG 拥有更高的比表面积允许 Se-MNBG 提供更高阿霉素装载效率^[73]。另外一项研究评估了 Se-MNBG 对 MG63 骨肉瘤细胞和 MC3T3-E1 前成骨细胞的影响,研究发现所有 Se-MNBG 对 MG63 细胞都具有显著毒性。然而, Se-MNBG 纳米球中的 Se 元素比例在 0、1%和 3% (摩尔分数)时对 MC3T3-E1 细胞无毒,而含 5% (摩

尔分数) Se 的 Se-MNBG 对 MC3T3-E1 有显著毒性,说明含 5% (摩尔分数) Se 的 Se-MNBG 在一定程度上兼具抗肿瘤和促进成骨的作用^[74]。

Ag 被广泛认为对多种细菌具有强大的抑制和抗菌作用。此外, Ag^+ 在耐热性、抗菌持久性和安全性方面优于有机抗菌剂^[75]。在生物活性玻璃中添加银将受益于浸出的 Ag^+ 具有的抑菌和杀菌作用,可以降低微生物污染的危险,同时保持生物活性而不会对人体细胞造成伤害^[76]。有研究表明,浸出的 Ag^+ 对革兰氏阴性(大肠杆菌)和革兰氏阳性(金黄色葡萄球菌)细菌具有抑菌和杀菌的作用^[77–78]。 Ag^+ 的作用机制为, Ag^+ 迅速与细菌结合,通过外膜和内膜进入细胞质,在生理体液中将其氧化态变为 Ag^+ ,增加活性氧,抑制其呼吸作用,破坏细菌的 DNA、RNA、脂质和蛋白质,从而杀死细菌细胞^[79–81]。但是过量释放银可能有害,因此必须仔细控制注入的银量。有研究人员表示,掺银的 MNBG 可以大量杀灭细菌,过量掺银会产生毒性。人体血液中超过 300 $\mu\text{g/L}$ 的银浓度会导致肝脏、白细胞减少和肾脏损害,长期接触超过阈值的银会导致人体产生银中毒^[82]。

Eu 是一种稀土元素,不自然存在于人体内。但是,与其他元素一样,它可以通过摄入食物和吸入灰尘颗粒进入体内。通常这些元素会自然排出到体外,但少量可能会沉积在器官中。由于 Eu^{3+} 的发光特性,掺有铕的生物活性玻璃 Eu-MNBG 已被设计用于药物输送系统^[83–84]、细胞成像^[85]、以及骨骼和皮肤再生^[86]。当暴露于紫外线辐射时, Eu-MNBG 显示出在 590 nm 和 612–616 nm 处发出强烈的红色发光特征^[86]。有研究发现, Eu-MNBG 纳米球中 Eu 摩尔分数增加 0.5%、1.0%和 2.0%,改变了介孔二氧化硅的尺寸、形态和孔结构,并支持阿霉素的控释^[83]。在细胞成像方面,有报道称。表明, Eu-MNBG 纳米颗粒中的荧光 Eu 离子被用于标记活的小鼠颅骨来源的前成骨细胞(MC3T3-E1)细胞,用于体外细胞毒性研究具有高红色荧光和低背景噪音^[85]。此外, Shi 等^[86]观察到,不同浓度(5.6–25.0 mg/mL)的含 Eu 的 MNBG (100%, 摩尔分数)的离子溶解产物通过上调成骨基因(Runx2、COL1、OPN、OSX 和 BSP)的表达和诱导 ALP 活性(6.25 mg/mL 和 25.00 mg/mL)来促进骨髓基质细胞的增殖和成骨分化。并可提高人脐静脉内皮细胞的 CD31、PDGFR α/β 、VEGFR1/2 和 MMP9 的表达水平,表明可促进成骨和血管生成分化。

治疗性 Nb 离子已被证明在生物活性玻璃和生物陶瓷的生物活性、生物相容性和机械性能中起影响作用,用于再生骨组织^[87-88]。Zhao 等^[89]研究发现, Nb-MNBG 在体内可以促进血管生成,增加骨增量,并通过激活 RUNX2/Bglap 信号通路显著促进新骨形成。

La (图 7)是一种稀土元素,在饮用水和食物中的含量很低。据报道,它与钡,锶和钙具有化学相似性,并且最近被研究用于替代肾衰竭患者所需的钙基磷酸盐结合剂以减少心血管钙化^[90]。镧已被用于改变硅酸盐和磷酸盐生物活性玻璃的性能^[91-92]。有研究表明,含有镧掺杂生物活性玻璃(La-MNBG)壳聚糖复合支架的通过上调成骨标志物(ALP、OCN、BMP-2 和 Runx2)的表达水平。与人脐静脉内皮细胞的共培养时,复合 La-MNBG 的支架显著诱导了碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、VEGF、和血小板衍生生长因子(PDGF)的表达。在体内,在大鼠颅骨缺损中植入含有 La-MNBG 的壳聚糖支架,植入 8 周后可诱导骨再生和新血管形成^[91]。另一项

研究表明,将 La_2O_3 (5%和 10%, 摩尔分数)掺入到生物活性玻璃纳米颗粒中,可以持续递送抗生素环丙沙星长达 28 d; 另一方面,纯玻璃纳米粒子表现出持续 20 d 的药物释放^[92]。

Rb 是存在于人体和动物组织中的重要元素。它存在于人体器官中,例如肝脏、肾脏、大脑、小脑、心脏、胰腺和脾脏^[93]。掺铷生物活性玻璃(Rb-MNBG)的应用集中在骨再生。例如 Rb-MNBG 可提高在 SBF 中磷灰石的形成能力。相对于 Ca(1.48)和 Si(0.99), Rb(0.42)的离子半径较大,有助于开放的二氧化硅网络结构,并加速 Rb 和 Ca 在 SBF 中释放,磷灰石沉积速率更高^[94]。

Ce 是稀土元素中丰度最高的元素,可以在生理液中的氧化还原反应期间切换氧化态 Ce^{4+} 和 Ce^{3+} ^[95]。这种氧化态的切换可以淬灭包括 ROS 在内的自由基,并调节微环境中的含氧量,从而诱导抗炎,促成骨和促血管生成活性^[96-98]。例如, Zheng 等^[99]利用溶胶-凝胶法合成了掺铈的生物活性玻璃纳米颗粒,合成的 Ce 展出了 2 个 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 氧化态,诱

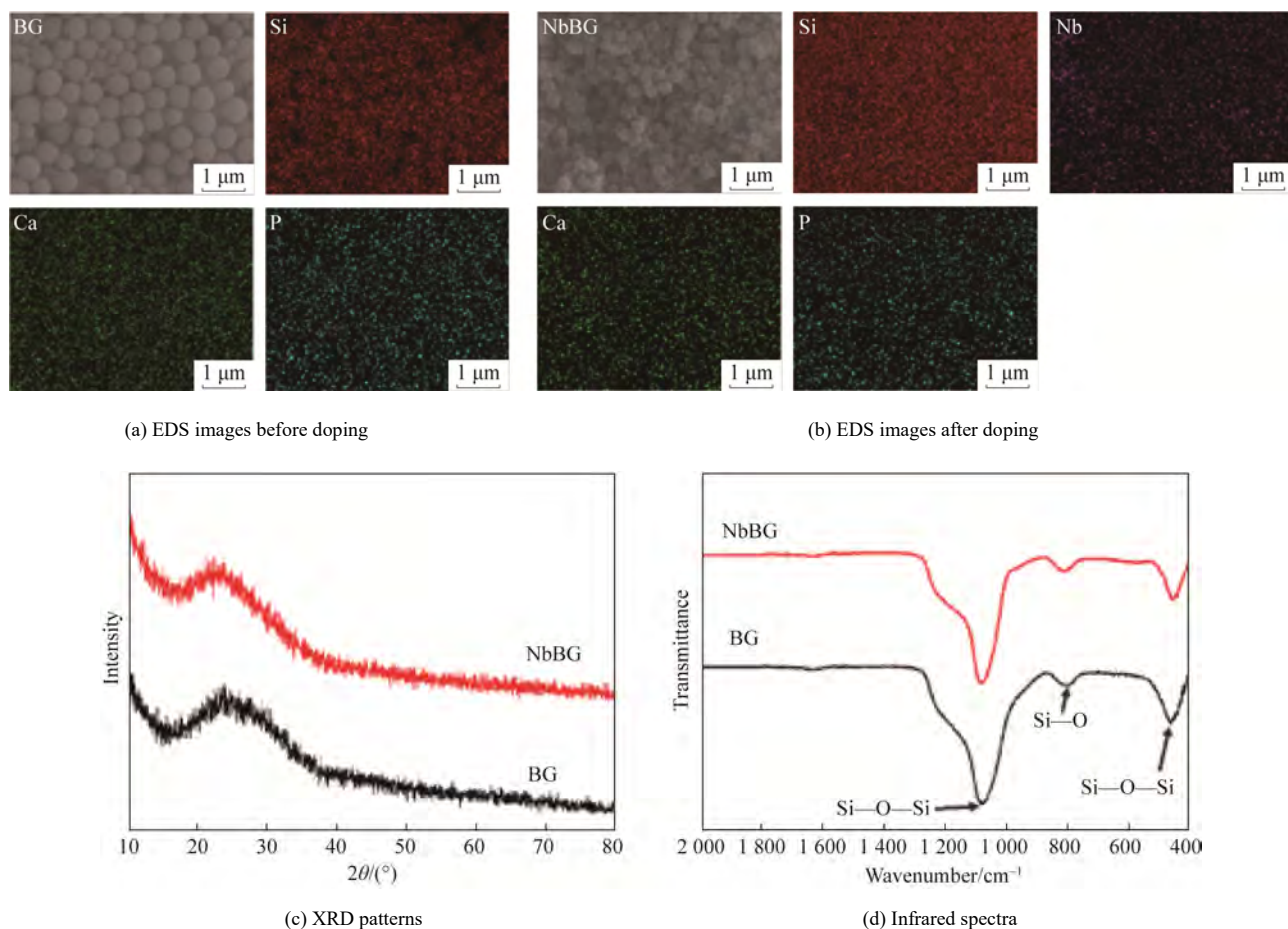


图 7 掺杂 Nb 前后的 MNBG 的 EDS 图、XRD 谱和红外光谱^[89]

Fig. 7 EDS analysis images, XRD patterns and infrared spectra of MNBG before and after doping with Nb elements

导其抗氧化活性。体内外实验表明, Ce-MNBG 在巨噬细胞培养中表现出抗炎反应, 降低了促炎基因 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达; 在成骨细胞样细胞 (SAOS-2) 培养中表现出促骨活性。合成的 Ce-MNBG 具有抗氧化, 抗炎和促进骨活性有望针对炎症性骨疾病(例如骨质疏松症)和感染的骨缺陷。

3 结语

近年来, 离子掺杂多功能微纳米生物活性玻璃作为一种新型生物活性材料, 受到了越来越多的关注。该材料具有良好的生物相容性和特定生物学功能, 被应用于骨、齿及皮肤创面再生修复, 癌症治疗和药物缓释等领域。离子掺杂多功能微纳米生物活性玻璃的发展趋势主要包括以下几个方面。首先, 制备方法将更加多样化和高效化, 如发展新的优异制备方法。其次, 性能将更加优异和多功能化, 如通过不同的离子掺杂赋予其更多的生物学性能。再次, 应用领域将更加广泛和深入, 发现生物活性玻璃在其他领域潜在的应用。最后, 研究方向将更加前沿和创新化, 例如生物活性玻璃是一个多元的体系, 在其发挥生物学作用的同时, 具体哪种离子发挥了哪些作用, 目前还是不明确的, 仍需要更多创新的手段和检测方式去进行探索。总之, 离子掺杂多功能微纳米生物活性玻璃是一种具有广泛应用前景的生物材料, 其研究进展将对生物医学领域的发展产生积极的推动作用。

参考文献:

- [1] BOCCACCINI A R, BRAUER D S, HUPA L. Bioactive glasses: Fundamentals, technology and applications[M]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2016.
- [2] KIM J J, EL-FIQI A, KIM H W. Synergetic cues of bioactive nanoparticles and nanofibrous structure in bone scaffolds to stimulate osteogenesis and angiogenesis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(3): 2059–2073.
- [3] 王聿栋. 用于药物载体的介孔生物活性玻璃的乳液法制备及其性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2015.
WANG Yudong. Emulsion preparation and characterization of mesoporous bioactive glasses for drug delivery (in Chinese, dissertation). Guangzhou: South China University of Technology.
- [4] KARGOZAR S, BAINO F, HAMZEHLLOU S, et al. Bioactive glasses: sprouting angiogenesis in tissue engineering[J]. Trends Biotechnol, 2018, 36(4): 430–444.
- [5] 陈晓峰, 常江. 生物活性玻璃[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- [6] ZHANG W, ZHAO F J, HUANG D Q, et al. Strontium-substituted submicrometer bioactive glasses modulate macrophage responses for improved bone regeneration[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(45): 30747–30758.
- [7] ZHAO F J, LEI B, LI X, et al. Promoting *in vivo* early angiogenesis with sub-micrometer strontium-contained bioactive microspheres through modulating macrophage phenotypes[J]. Biomaterials, 2018, 178: 36–47.
- [8] LUO M, ZHAO F J, LIU L, et al. IFN- γ /SrBG composite scaffolds promote osteogenesis by sequential regulation of macrophages from M1 to M2[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(7): 1867–1876.
- [9] SHI M, ZHAO F J, SUN L Y, et al. Bioactive glass activates VEGF paracrine signaling of cardiomyocytes to promote cardiac angiogenesis[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 124: 112077.
- [10] YANG Z, ZHAO F J, ZHANG W, et al. Degradable photothermal bioactive glass composite hydrogel for the sequential treatment of tumor-related bone defects: From anti-tumor to repairing bone defects[J]. Chem Eng J, 2021, 419: 129520.
- [11] THOMPSON K H, ORVIG C. Boon and bane of metal ions in medicine[J]. Science, 2003, 300(5621): 936–939.
- [12] HOPPE A, GÜLDAL N S, BOCCACCINI A R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics[J]. Biomaterials, 2011, 32(11): 2757–2774.
- [13] 杨宇霞, 王迎军, 陈晓峰, 等. 微乳法制备条件对 CaO-P₂O₅-SiO₂ 系统生物活性纳米粒子形貌和粒径分布的影响[C]//中国生物医学工程学会第六次会员代表大会暨学术会议论文摘要汇编. 武汉, 2004: 136.
- [14] BRUNNER T J, GRASS R N, STARK W J. Glass and bioglass nanopowders by flame synthesis[J]. Chem Commun, 2006(13): 1384–1386.
- [15] 陈晓峰, 翁杰. 生物医学材料学性能与制备[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [16] ZHENG K, LU M, RUTKOWSKI B, et al. ZnO quantum dots modified bioactive glass nanoparticles with pH-sensitive release of Zn ions, fluorescence, antibacterial and osteogenic properties[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(48): 7936–7949.
- [17] TSIGKOU O, LABBAF S, STEVENS M M, et al. Monodispersed bioactive glass submicron particles and their effect on bone marrow and adipose tissue-derived stem cells[J]. Adv Healthc Mater, 2014, 3(1): 115–125.
- [18] 胡庆. 用于牙髓损伤修复的新型微纳米生物活性玻璃的仿生制备及性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
HU Qing. Biomimetic preparation and characterization of the novel micro/nano-bioactive glasses for pulp repair (in Chinese, dissertation). Guangzhou: South China University of Technology, 2014.
- [19] 梁绮明. 新型生物玻璃牙髓修复材料的制备与性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2015.
LIANG Qiming. Preparation and characterization of novel bioglass material for dental pulp repair (in Chinese, dissertation). Guangzhou: South China University of Technology, 2015.
- [20] DE OLIVEIRA A A R, DE SOUZA D A, DIAS L L S, et al. Synthesis, characterization and cytocompatibility of spherical bioactive glass nanoparticles for potential hard tissue engineering applications[J]. Biomed Mater, 2013, 8(2): 025011.
- [21] 苗国厚. 用于药物及基因载体研究的介孔生物活性玻璃的制备及其性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
MIAO Guohou. Research on the preparation and characterization of mesoporous bioactive glasses for drug and gene delivery system (in Chinese, dissertation). Guangzhou: South China University of Technology, 2014.
- [22] MARTÍNEZ A, IZQUIERDO-BARBA I, VALLET-REGÍ M. Bioactivity of a CaO-SiO₂ binary glasses system[J]. Chem Mater, 2000,

- 12(10): 3080–3088.
- [23] SALTMAN P D, STRAUSE L G. The role of trace minerals in osteoporosis[J]. *J Am Coll Nutr*, 1993, 12(4): 384–389.
- [24] BEATTIE J H, AVENELL A. Trace element nutrition and bone metabolism[J]. *Nutr Res Rev*, 1992, 5(1): 167–188.
- [25] O'DONNELL S, CRANNEY A, WELLS G A, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3): CD005326.
- [26] HUANG M, HILL R G, RAWLINSON S C F. Strontium (Sr) elicits odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells (hDPSCs): A therapeutic role for Sr in dentine repair?[J]. *Acta Biomater*, 2016, 38: 201–211.
- [27] BONNELYE E, CHABADEL A, SALTEL F, et al. Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption *in vitro*[J]. *Bone*, 2008, 42(1): 129–138.
- [28] LIU J, RAWLINSON S C, HILL R G, et al. Strontium-substituted bioactive glasses *in vitro* osteogenic and antibacterial effects[J]. *Dent Mater*, 2016, 32(3): 412–422.
- [29] SCHINDELER A, LITTLE D G. Ras-MAPK signaling in osteogenic differentiation: Friend or foe?[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(9): 1331–1338.
- [30] YANG F, YANG D Z, TU J E, et al. Strontium enhances osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and *in vivo* bone formation by activating Wnt/catenin signaling[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(6): 981–991.
- [31] CHEN Y, WHETSTONE H C, LIN A C, et al. Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: Implications for therapy to improve bone healing[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(7): e249.
- [32] VERBERCKMOES S C, DE BROE M E, D'HAESE P C. Dose-dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(2): 534–543.
- [33] GENTLEMAN E, FREDHOLM Y C, JELL G, et al. The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts *in vitro*[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(14): 3949–3956.
- [34] 张文. 掺锶亚微米生物活性玻璃促进骨修复的机制研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- ZHANG Wen. Research on mechanism of strontium-substituted sub-micron bioactive glasses for improved bone repair (in Chinese, dissertation). Guangzhou: South China University of Technology, 2017.
- [35] ZHAO S C, 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.
- [36] EROL M M, MOURIÑO V, NEWBY P, et al. Copper-releasing, boron-containing bioactive glass-based scaffolds coated with alginate for bone tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(2): 792–801.
- [37] CHITRA S, BARGAVI P, BALASUBRAMANIAM M, et al. Impact of copper on *in-vitro* biomineralization, drug release efficacy and antimicrobial properties of bioactive glasses[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 109: 110598.
- [38] ROMERO-SÁNCHEZ L B, MARÍ-BECCA M, CARRILLO P, et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass promotes angiogenesis in an *in vivo* zebrafish model[J]. *Acta Biomater*, 2018, 68: 272–285.
- [39] RYAN E J, RYAN A J, GONZÁLEZ-VÁZQUEZ A, et al. Collagen scaffolds functionalised with copper-eluting bioactive glass reduce infection and enhance osteogenesis and angiogenesis both *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 405–416.
- [40] SKALLEVOLD H E, ROKAYA D, KHURSHID Z, et al. Bioactive glass applications in dentistry[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5960.
- [41] IVIGLIA G, KARGOZAR S, BAINO F. Biomaterials, current strategies, and novel nano-technological approaches for periodontal regeneration[J]. *J Funct Biomater*, 2019, 10(1): 3.
- [42] EL-FIQI A, MANDAKHBAYAR N, JO S B, et al. Nanotherapeutics for regeneration of degenerated tissue infected by bacteria through the multiple delivery of bioactive ions and growth factor with antibacterial/angiogenic and osteogenic/odontogenic capacity[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(1): 123–136.
- [43] XIAO J S, ZHU Y X, HUDDLESTON S, et al. Copper metal-organic framework nanoparticles stabilized with folic acid improve wound healing in diabetes[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1023–1032.
- [44] XIAO J S, CHEN S Y, YI J, et al. A cooperative copper metal-organic framework-hydrogel system improves wound healing in diabetes[J]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(1): 1604872.
- [45] WANG X J, CHENG F, LIU J, et al. Biocomposites of copper-containing mesoporous bioactive glass and nanofibrillated cellulose: Biocompatibility and angiogenic promotion in chronic wound healing application[J]. *Acta Biomater*, 2016, 46: 286–298.
- [46] PHILIPS N, SAMUEL P, PARAKANDI H, et al. Beneficial regulation of fibrillar collagens, heat shock protein-47, elastin fiber components, transforming growth factor- β 1, vascular endothelial growth factor and oxidative stress effects by copper in dermal fibroblasts[J]. *Connect Tissue Res*, 2012, 53(5): 373–378.
- [47] LI J Y, ZHAI D, LV F, et al. Preparation of copper-containing bioactive glass/eggshell membrane nanocomposites for improving angiogenesis, antibacterial activity and wound healing[J]. *Acta Biomater*, 2016, 36: 254–266.
- [48] HESSEL C M, PATTANI V P, RASCH M, et al. Copper selenide nanocrystals for photothermal therapy[J]. *Nano Lett*, 2011, 11(6): 2560–2566.
- [49] LI K C, CHU H C, LIN Y, et al. PEGylated copper nanowires as a novel photothermal therapy agent[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(19): 12082–12090.
- [50] LIU K, LIU K, LIU J C, et al. Copper chalcogenide materials as photothermal agents for cancer treatment[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(5): 2902–2913.
- [51] YU Q Q, HAN Y M, WANG X C, et al. Copper silicate hollow microspheres-incorporated scaffolds for chemo-photothermal therapy of melanoma and tissue healing[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 2695–2707.
- [52] CACCIOTTI I. Bivalent cationic ions doped bioactive glasses: The influence of magnesium, zinc, strontium and copper on the physical and biological properties[J]. *J Mater Sci*, 2017, 52(15): 8812–8831.
- [53] BALAMURUGAN A, BALOSSIER G, KANNAN S, et al. Development and *in vitro* characterization of sol-gel derived CaO-P₂O₅-SiO₂-ZnO bioglass[J]. *Acta Biomater*, 2007, 3(2): 255–262.
- [54] NEŠČÁKOVÁ Z, ZHENG K, LIVERANI L, et al. Multifunctional zinc ion doped sol-gel derived mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications[J]. *Bioact Mater*, 2019, 4: 312–321.
- [55] PÉREZ R, SANCHEZ-SALCEDO S, LOZANO D, et al. Osteogenic effect of ZnO-mesoporous glasses loaded with osteostatin[J].

- Nanomaterials, 2018, 8(8): 592.
- [56] ZHAO R, SHI L F, GU L, et al. Evaluation of bioactive glass scaffolds incorporating SrO or ZnO for bone repair: *In vitro* bioactivity and antibacterial activity[J]. J Appl Biomater Funct Mater, 2021, 19: 22808000211040910.
- [57] ATKINSON I, ANGHEL E M, PREDOANA L, et al. Influence of ZnO addition on the structural, *in vitro* behavior and antimicrobial activity of sol–gel derived CaO–P₂O₅–SiO₂ bioactive glasses[J]. Ceram Int, 2016, 42(2): 3033–3045.
- [58] PUNJ S, SINGH J, SINGH K. Ceramic biomaterials: Properties, state of the art and future perspectives[J]. Ceram Int, 2021, 47(20): 28059–28074.
- [59] BAI X, LIU W J, XU L J, et al. Sequential macrophage transition facilitates endogenous bone regeneration induced by Zn-doped porous microcrystalline bioactive glass[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(12): 2885–2898.
- [60] BOSE S, FIELDING G, TARAFDER S, et al. Understanding of dopant-induced osteogenesis and angiogenesis in calcium phosphate ceramics[J]. Trends Biotechnol, 2013, 31(10): 594–605.
- [61] KARGOZAR S, MILAN P B, AMOUPOUR M, et al. Osteogenic potential of magnesium (Mg)-doped multicomponent bioactive glass: *In vitro* and *in vivo* animal studies[J]. Materials, 2022, 15(1): 318.
- [62] SUN Y, LIN J, LI L L, et al. *In vitro* and *in vivo* study of magnesium containing bioactive glass nanoparticles modified gelatin scaffolds for bone repair[J]. Biomed Mater, 2022, 17(2): 025018.
- [63] SCHROEDER H A, TIPTON I H, NASON A P. Trace metals in man: Strontium and Barium[J]. J Chronic Dis, 1972, 25(9): 491–517.
- [64] YAZDANPANA A, MOZTARZADEH F. Synthesis and characterization of barium-iron containing magnetic bioactive glasses: The effect of magnetic component on structure and *in vitro* bioactivity[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 176: 27–37.
- [65] BIZARI D, YAZDANPANA A, MOZTARZADEH F. BaO–Fe₂O₃ containing bioactive glasses: A potential candidate for cancer hyperthermia[J]. Mater Chem Phys, 2020, 241: 122439.
- [66] MAJUMDAR S, HIRA S K, TRIPATHI H, et al. Synthesis and characterization of barium-doped bioactive glass with potential anti-inflammatory activity[J]. Ceram Int, 2021, 47(5): 7143–7158.
- [67] VADERA N, ASHOKAN A, GOWD G S, et al. Manganese doped nano-bioactive glass for magnetic resonance imaging[J]. Mater Lett, 2015, 160: 335–338.
- [68] NAWAZ Q, REHMAN M A U, BURKOVSKI A, et al. Synthesis and characterization of manganese containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications[J]. J Mater Sci Mater Med, 2018, 29(5): 1–13.
- [69] WESTHAUSER F, WILKESMANN S, NAWAZ Q, et al. Effect of manganese, zinc, and copper on the biological and osteogenic properties of mesoporous bioactive glass nanoparticles[J]. J Biomed Mater Res, 2021, 109(8): 1457–1467.
- [70] WESTHAUSER F, WILKESMANN S, NAWAZ Q, et al. Osteogenic properties of manganese-doped mesoporous bioactive glass nanoparticles[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(9): 1806–1815.
- [71] RAYMAN M P. Selenium and human health[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1256–1268.
- [72] AMARAL A F S, PORTA M, SILVERMAN D T, et al. Pancreatic cancer risk and levels of trace elements[J]. Gut, 2012, 61(11): 1583–1588.
- [73] WANG X, ZHANG Y, MA Y Y, et al. Selenium-containing mesoporous bioactive glass particles: Physicochemical and drug delivery properties[J]. Ceram Int, 2016, 42(2): 3609–3617.
- [74] HU M, FANG J, ZHANG Y, et al. Design and evaluation a kind of functional biomaterial for bone tissue engineering: Selenium/mesoporous bioactive glass nanospheres[J]. J Colloid Interface Sci, 2020, 579: 654–666.
- [75] PALZA H, ESCOBAR B, BEJARANO J, et al. Designing antimicrobial bioactive glass materials with embedded metal ions synthesized by the sol–gel method[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013, 33(7): 3795–3801.
- [76] EL-RASHIDY A A, WALY G, GAD A, et al. Preparation and *in vitro* characterization of silver-doped bioactive glass nanoparticles fabricated using a sol–gel process and modified Stöber method[J]. J Non Cryst Solids, 2018, 483: 26–36.
- [77] DIZAJ S M, LOTFIPOUR F, BARZEGAR-JALALI M, et al. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2014, 44: 278–284.
- [78] TAUTKUS S, ISHIKAWA K, RAMANAUSKAS R, et al. Zinc and chromium co-doped calcium hydroxyapatite: Sol–gel synthesis, characterization, behaviour in simulated body fluid and phase transformations[J]. J Solid State Chem, 2020, 284: 121202.
- [79] BRENNAN S A, FHOGHLÚ C N, DEVITT B M, et al. Silver nanoparticles and their orthopaedic applications[J]. Bone Joint J, 2015, 97-B(5): 582–589.
- [80] GHOSH R, DAS S, MALLICK S P, et al. A review on the antimicrobial and antibiofilm activity of doped hydroxyapatite and its composites for biomedical applications[J]. Mater Today Commun, 2022, 31: 103311.
- [81] GODOY-GALLARDO M, ECKHARD U, DELGADO L M, et al. Antibacterial approaches in tissue engineering using metal ions and nanoparticles: From mechanisms to applications[J]. Bioact Mater, 2021, 6(12): 4470–4490.
- [82] SHI C, GAO J Y, WANG M, et al. Ultra-trace silver-doped hydroxyapatite with non-cytotoxicity and effective antibacterial activity[J]. Mater Sci Eng C, 2015, 55: 497–505.
- [83] ZHANG Y, HU M, WANG X, et al. Design and evaluation of europium containing mesoporous bioactive glass nanospheres: Doxorubicin release kinetics and inhibitory effect on osteosarcoma MG 63 cells[J]. Nanomaterials, 2018, 8(11): 961.
- [84] HUANG S S, KANG X J, CHENG Z Y, et al. Electrospinning preparation and drug delivery properties of Eu³⁺/Tb³⁺ doped mesoporous bioactive glass nanofibers[J]. J Colloid Interface Sci, 2012, 387(1): 285–291.
- [85] XUE Y M, DU Y Z, YAN J, et al. Monodisperse photoluminescent and highly biocompatible bioactive glass nanoparticles for controlled drug delivery and cell imaging[J]. J Mater Chem B, 2015, 3(18): 3831–3839.
- [86] SHI M C, XIA L G, CHEN Z T, et al. Europium-doped mesoporous silica nanosphere as an immune-modulating osteogenesis/angiogenesis agent[J]. Biomaterials, 2017, 144: 176–187.
- [87] DE SIQUEIRA L, CAMPOS T M B, CAMARGO S E A, et al. Structural, crystallization and cytocompatibility evaluation of the 45S5 bioglass-derived glass-ceramic containing niobium[J]. J Non Cryst Solids, 2021, 555: 120629.
- [88] BALBINOT G S, LEITUNE V C B, PONZONI D, et al. Bone healing with niobium-containing bioactive glass composition in rat femur model: A micro-CT study[J]. Dent Mater, 2019, 35(10): 1490–1497.

- [89] ZHAO F J, YANG Z, XIONG H C, et al. A bioactive glass functional hydrogel enhances bone augmentation *via* synergistic angiogenesis, self-swelling and osteogenesis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 201–210.
- [90] Bronner F. Chapter 25-Metals in Bone: Aluminum, Boron, Cadmium, Chromium, Lanthanum, Lead, Silicon, and Strontium[M]// BILEZIKIAN J P, RAISZ L G, MARTIN T J. *Principles of Bone Biology* (3rd Ed). San Diego; Academic Press. 2008: 515–31.
- [91] ZHU D Y, LU B, YANG Q H, et al. Lanthanum-doped mesoporous bioglasses/chitosan composite scaffolds enhance synchronous osteogenesis and angiogenesis for augmented osseous regeneration[J]. *Chem Eng J*, 2021, 405: 127077.
- [92] EL-MELIEGY E, FARAG M M, EL-KADY A M, et al. Evaluation of solubility and cytotoxicity of lanthanum-doped phosphate glasses nanoparticles for drug delivery applications[J]. *J Non Cryst Solids*, 2017, 475: 59–70.
- [93] YAMAGATA N. The concentration of common cesium and rubidium in human body[J]. *J Radiat Res*, 1962, 3: 9–30.
- [94] OUYANG S H, ZHENG K, HUANG Q L, et al. Synthesis and characterization of rubidium-containing bioactive glass nanoparticles[J]. *Mater Lett*, 2020, 273: 127920.
- [95] CELARDO I, PEDERSEN J Z, TRAVERSA E, et al. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2011, 3(4): 1411–1420.
- [96] MAHAPATRA C, SINGH R K, LEE J H, et al. Nano-shape varied cerium oxide nanomaterials rescue human dental stem cells from oxidative insult through intracellular or extracellular actions[J]. *Acta Biomater*, 2017, 50: 142–153.
- [97] NAGANUMA T, TRAVERSA E. The effect of cerium valence states at cerium oxide nanoparticle surfaces on cell proliferation[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(15): 4441–4453.
- [98] NETHI S K, NANDA H S, STEELE T W J, et al. Functionalized nanoceria exhibit improved angiogenic properties[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(47): 9371–9383.
- [99] ZHENG K, TORRE E, BARI A, et al. Antioxidant mesoporous Ce-doped bioactive glass nanoparticles with anti-inflammatory and pro-osteogenic activities[J]. *Mater Today Bio*, 2020, 5: 100041.