

硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃促创面愈合进展

柳春玉¹, 王 雪², 舒 丹^{1,3}, 李帅杰¹, 张丽艳¹, 崔 旭¹, 李红龙^{1,2}, 潘浩波^{1,2}

(1. 中国科学院深圳先进技术研究院生物医药与技术研究所人体组织与器官退化性研究中心, 广东 深圳 518055;

2. 深圳市中科海世御生物科技有限公司, 广东 深圳 518120; 3. 南方科技大学, 广东 深圳 518055)

摘 要: 随着社会老龄化的加剧, 慢性创伤患者的发病率和死亡率激增。高复发率慢性创面难以得到简单有效和低成本的治疗, 加重了医疗系统的负担, 致使临床对高疗效、新疗法和创新产品的需求持续增长。近年来研究表明, 生物活性玻璃可以通过调节免疫相关巨噬细胞、内皮细胞、真皮成纤维细胞和表皮细胞等, 促进伤口愈合, 成为一种具有临床应用前景的伤口敷料。特别是硼酸盐和硼硅酸盐组成的生物活性玻璃显示出可控的降解速率, 可针对伤口愈合不同病理阶段, 持续性释放功能离子并调控伤口微环境, 以此诱导血管新生和加速病理伤口组织稳态恢复。本文简要概述了硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃结构与性能关系, 重点介绍了其临床应用研究进展, 并对未来生物活性玻璃创面敷料的发展进行了展望。

关键词: 硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃; 伤口愈合; 功能离子; 慢性创面; 血管生成

中图分类号: R318.08 **文献标志码:** A **文章编号:** 0454-5648(2024)02-0681-13

网络出版时间: 2023-12-13



创面愈合是一个复杂且高度协调的过程, 对于维持皮肤的屏障、感觉、代谢、吸收以及免疫等功能至关重要。于健康患者而言, 创面愈合会根据精确且程序化过程进行^[1]。然而, 基于患者自身的健康状况、创面产生的原因以及外部微环境的变化导致全世界超过 670 万患者患有慢性创面, 对医疗保健系统造成巨大的经济负担^[2]。糖尿病足是形成慢性创面的主要病因之一, 中国已经成为全球糖尿病患者人数最多的国家。国家卫健委发布的《中国居民营养与慢性病状况报告(2020)》显示, 中国 18 岁以上成年人糖尿病患病率约为 11.9%, 糖尿病已成为继肿瘤、心血管疾病之后威胁我国居民健康和生命安全的第 3 位重大疾病^[3]。慢性创面的治疗一直是临床伤口护理的难题, 其病程冗长, 常引起严重功能障碍, 给病人造成极大的痛苦和不便^[4]。如何寻找合理治疗方案以促进慢性创面快速修复成为临床工作中亟须解决的问题。

创面治疗一个显著的特征是新技术与新产品应用对治疗效果的作用。随着生命医学与分子生物学、材料学、化学和物理学等多学科深度融合的发展, 创面治疗方法得到了飞速的发展。伤口护理生物材料从传统的棉纱敷料、矿物质和软膏等发展到现如今包含水凝胶、海绵、泡沫、纤维、喷雾、甚至于细胞和生长因子的高级皮肤替代物, 但它们仍无法恢复受伤区域原生宿主皮肤的完整结构和生理机能, 或者缺乏皮肤附属器官再生功能, 离理想的伤口护理材料仍显差距^[5]。同时针对各种慢性创面, 目前已开发了多种治疗新策略。较成功的临床策略是低免疫原性的自体皮肤移植与负压引流技术的结合治疗。该方法的局限性是当受伤面积超过患者总体表面积的 60% 时, 自体移植物无法覆盖整个受伤部位, 且移植可能需要经过多次才能实现成功, 最为关键的是其也存在疼痛、色素沉积障碍和毛发再生等术后问题^[6]。

收稿日期: 2023-08-10。 修订日期: 2023-09-06。

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2400500)、广东省海洋经济发展专项资金项目(GDNRC[2023]35)、国家自然科学基金(U2001221、32161160327、3200930)、深圳市科技计划资助(JCYJ2020109114620793、JSGGKQTD20210831174330015)、中国博士后科学基金(2020M682992)和出站博士后留(来)深科研资助。

第一作者: 柳春玉(1989—), 女, 博士, 助理研究员。

通信作者: 潘浩波(1978—), 男, 博士, 研究员。

Received date: 2023-08-10. **Revised date:** 2023-09-06.

First author: LIU Chunyu (1989—), female, Ph. D., Assistant Professor.

E-mail: cy.liu@siat.ac.cn

Correspondent author: PAN Haobo (1978—), male, Ph. D., Professor.

E-mail: hb.pan@siat.ac.cn

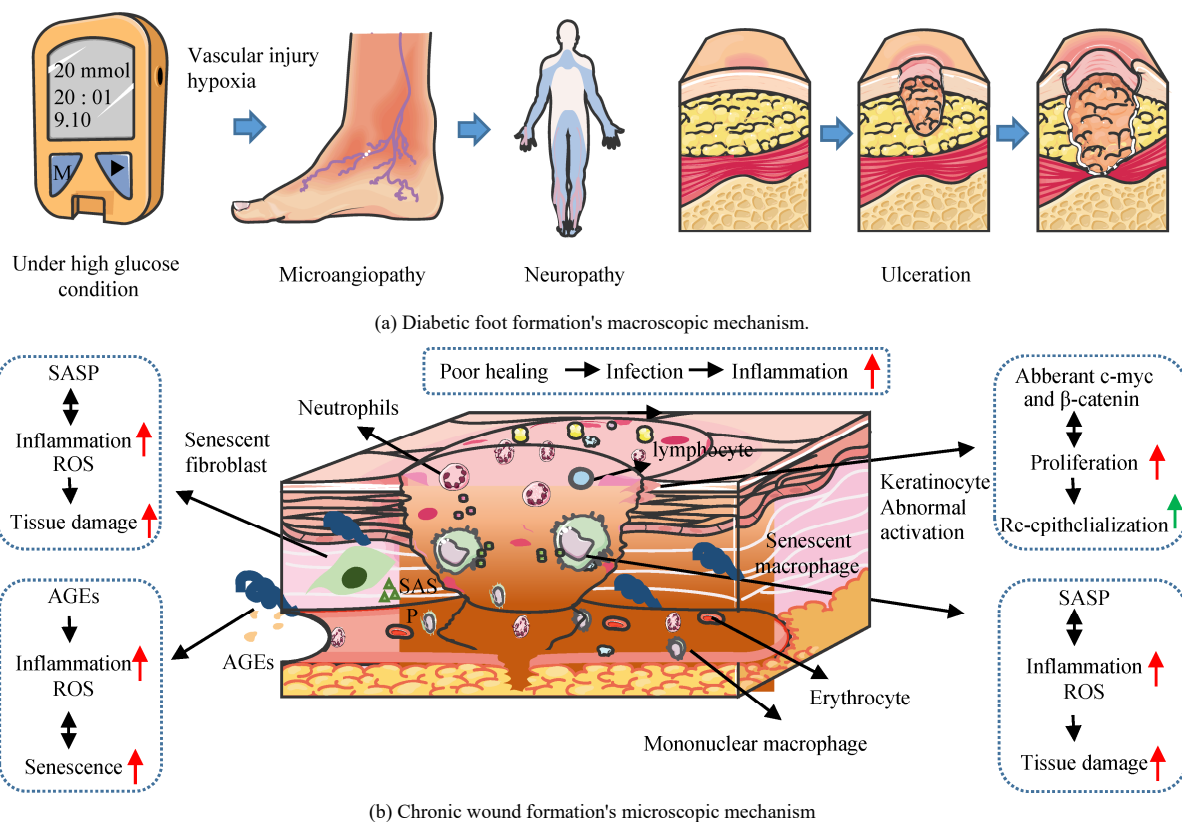
基于此现状,创新技术和新材料修复和再生创面组织仍处于广泛的研究中。生物活性玻璃是一种无机合成材料,保质期可长达3年,对人体几乎无明显毒性和副作用^[7]。自 Larry L. Hench 教授等于1969 年发现生物活性玻璃(BGs)以来,美国食品和药物管理局(FDA)授权了45S5 BGs 和13-93 BGs 材料的临床应用,目前该2种材料广泛用于骨科手术、骨缺损(PERIOGLAS®、NOVABONE®)、牙科护理(Prevest Micron Biological®、SENSODYNE®)和伤口愈合(DermFactor®)。然而,由于非晶结构的BGs 抗断裂性能差、机械强度弱,因此限制了BGs 的临床应用仅限于非承重部位的修复与再生。另一方面硅酸盐类BGs 在降解过程中因形成富硅层,难以实现新生组织的完全取代^[7-8]。随着BGs 作为生物材料快速发展,硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃(BBGs/BSGs)因其更快但可控的降解动力学,其释放的功能离子在慢性伤口^[9-11]、骨缺损修复^[12-13]、心脏和肺组织工程^[14]、肌肉和神经再生^[14]治疗方面显示出潜在的用途。且2016 年经FDA 许可,一种纤维状硼酸盐生物活性玻璃(13-93B3)Mirragen™ Advanced Wound Matrix, 可用于治疗各种急慢性伤口,包括糖尿病溃疡、压力性损伤、静脉/血管溃疡

等^[15]。相比植皮和生长因子/细胞因子等高成本治疗手段,通过BGs 功能元素的可控释放,介导相关基因的表达,进而调控促进人体内源性因子表达或分泌,可实现慢性创面的有效修复与重建。该治疗策略经济成本低,具有显著的社会和经济效益。在50多年的临床与基础研究中,BGs 修复骨组织的适用性已得到了充分验证,生物材料科学家对BGs 与骨之间相互作用的分子生物学机制也有了深入的解析。但BGs 在软组织修复新兴应用方面仍有待深入的探索。

本文介绍了慢性伤口形成机制,概述了BBGs/BSGs 的基本概念、结构及性能,着重分析了BBGs/BSGs 在创面修复中的研究进展以及作用机制。

1 慢性创面形成机制

慢性创面是指皮肤组织受伤后1个月内在外界或内在因素作用下,创面无法通过自身程序使皮肤组织达到解剖学和功能完整的皮肤状态^[16-17]。围绕慢性创面仍有许多悬而未决的问题,因此全面了解慢性创面难愈合伤口形成过程和潜在机制,可为慢性创面治疗新技术和新产品的开发提供更精准的突破口^[18]。图1为糖尿病足与慢性创面的形成机制。



SASP is senescence associated secretory phenotype. ROS is reactive oxygen species. AGEs is advanced glycation end products.

图1 糖尿病足与慢性创面的形成机制

Fig. 1 Formation mechanism of diabetes foot and chronic wound

慢性伤口难愈合因素复杂, 伤口病理的一个关键因素是过度炎症, 抑制增生期的启动, 使伤口组织损伤慢性作用永久化^[19]。而过度炎症引起的主要原因是老年和糖尿病伤口皮肤真皮层逐渐丧失, 伤口细胞衰老, 产生衰老相关的分泌表型(SASP), 该表型使衰老永久化, 触发活性氧(ROS)释放并加剧炎症^[20-21]; 大量的晚期糖基化终产物(AGEs)加剧伤口环境中的炎症和细胞衰老^[20-21]; 同时伤口被微生物渗透感染(金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌), 形成生物膜, 进一步加剧伤口炎症^[22]。慢性伤口的特征是聚集有大量的朗格汉斯细胞、中性粒细胞、促炎性巨噬细胞和蛋白酶等。随着特定免疫细胞亚群浸润的增加, 病理性免疫细胞功能被扰乱, 并共同导致愈合不良^[23]。这些特征共同导致组织和细胞功能损害, 从而阻止了伤口的正常愈合。因此, 如何抑制慢性伤口部位细菌, 降低 ROS 产生, 减轻组织炎症, 刺激细胞分泌生长因子, 调控相关细胞活力、趋化及迁移能力, 诱导新生血管形成是治疗慢性创面的关键。

2 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃概述

2.1 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃发展简史

人类使用玻璃已有数千年历史, 从最初使用天然玻璃制作工具和箭头, 到人造玻璃珠和饮用器皿。随后, 玻璃被广泛用于装饰物品、光学器件、建筑用途、化学反应用玻璃器皿和电信用纤维等。相比之下, BGs 属于陶瓷领域相对年轻的分支材料。1969 年 Larry L. Hench 开发了第一种 BG(Bioglass 45S5: 46.1 SiO₂、2.6 P₂O₅、24.4 Na₂O、26.9 CaO), 自 1985 年 FDA 批准到 2016 年, Hench 公司的 45S5 生物活性玻璃®植入了 150 万例患者, 用于修复骨和牙齿缺陷^[24]。BGs 是第一种能够与活组织结合, 并以与骨形成相匹配的速率降解, 可通过表面离子释放, 快速形成羟基磷灰石层, 促进骨相关细胞黏附、增殖与分化, 从而加速新骨形成的合成材料。BGs 经过近 50 年的发展, 在 45S5 体系之上, 目前已开发出硅酸盐、硼酸盐、硼硅酸盐和磷酸盐等新型 BGs^[7-8,25]。图 2 总结了 BGs 近些年的主要应用及其商业化临床应用产品^[7]。生物活性玻璃发展史揭示了其可在人体硬组织、软组织的治疗、修复与再生方面实现特定的生物与生理功能的积极作用, 相比于传统惰性生物材料具有深远的临床应用意义与前景。

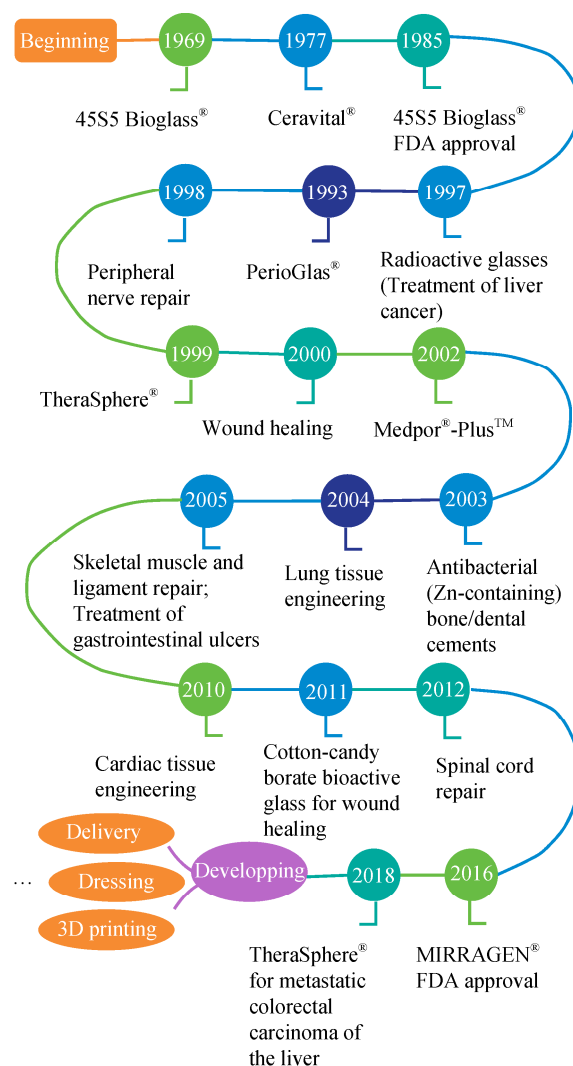


图 2 BGs 的主要应用以及商业化产品
Fig. 2 Main applications and commercial products of BGs

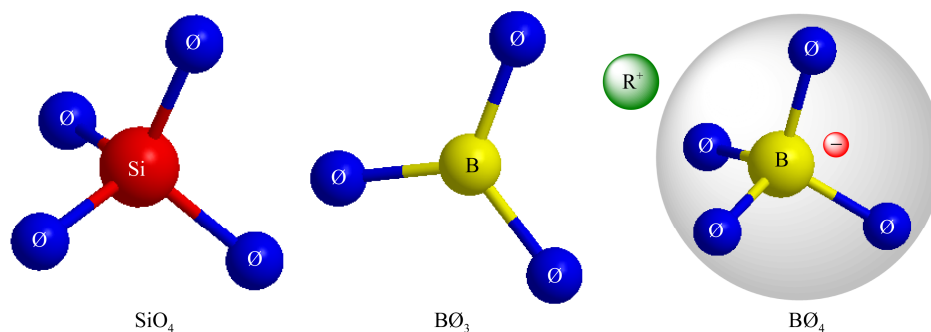
2.2 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃的结构

45S5 硅酸盐组成已被广泛研究多年。然而, 以硼酸盐和硼硅酸盐为基础的组合物, 直到最近才被研究。目前生物医用 BBGs 以氧化物玻璃为主, 基于结构中缺乏长程有序和原子周期性排列, 主要为无定形网络结构。Zachariasen 于 1932 年提出了玻璃原子排列的早期理论, 根据玻璃成分, 原子将以特定的短程有序排列, 得到性质不同的材料, 后续玻璃结构理论均基于该理论^[26]。通常, 基于玻璃结构, 其成分可分类为网络形成氧化物(构建玻璃骨架)、网络改性氧化物(在玻璃网络中插入额外的氧)和中间氧化物(充当网络改性剂或网络形成剂)^[25]。

图 3 为玻璃网络结构单元示意图。由图 3 可见, 硅酸盐生物活性玻璃的基本结构单元“SiO₄ 四面体”, 1 个中心硅原子被 4 个氧原子包围^[24], 而硼酸

盐生物活性玻璃的网络形成物主要为三氧化二硼(B_2O_3)。硼基玻璃的结构单元是“ $B\emptyset_3$ 平面三角形”。玻璃结构中存在的大部分 $B\emptyset_3$ 三角形以六元硼氧基环的形式连接在一起。碱金属或碱土金属(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 Zn^{2+} 和 Mg^{2+} 等阳离子), 被称为“网络改性剂”(R^+)。通过添加改性氧化物(R_2O), 可以将 $B\emptyset_3$ 平面三角形结构转变为 $[B\emptyset_4]^-$ 四面体, 改性阳离子 R^+ 可与 $[B\emptyset_4]^-$ 结合, 增强玻璃网络连通性, 而当改性剂含量增加, $[B\emptyset_4]^-$ 将逆转回 $B\emptyset_3$ 平面三角形,

导致非桥氧键数量增加, 从而降低了玻璃网络结构的连通性和化学耐久性^[26]。硼酸盐生物活性玻璃网络稳定性受改性剂组成影响较大。当网络连通性较低时, 玻璃更易降解, 表面离子释放更快。而硼硅酸盐生物活性玻璃(BSGs)的网络形成物主要为 SiO_2 和 B_2O_3 。其结构性能受硼酸盐和硅酸盐比例的影响, 呈现出不同性质^[27–28]。因此, 通过设计 BSGs 元素组成和比例, 可调控 BSGs 的表面特性及功能离子释放速率。



R represents a general network modifier cation. $\emptyset$ corresponds to BO atom, representing bridging oxygen groups.

图3 玻璃网络结构单元示意图
Fig. 3 Schematic diagram of glass network structure unit

2.3 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃制备工艺

BBGs 常通过熔融淬火技术生产, 该技术需要在高温(1 000 $^{\circ}C$ 以上)下熔化前驱体氧化物粉末, 然后快速淬火冷却熔体, 以获得非晶玻璃。BBGs 玻璃化转变温度(T_g)低于硅酸盐生物活性材料; 相比于硅酸盐生物活性玻璃, BBGs 更容易烧结^[29]。BBGs 可以制成粉末, 亦可进一步加工成 3D 支架或微纤维。图 4 为硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃制备工艺发展的时间轴。目前生物医学应用的 BBGs 主要是采用熔融淬火技术生产的 1393–3B ($54B_2O_3-22CaO-8K_2O-8MgO-6Na_2O-2P_2O_5$, 摩尔分数, 下同)^[29–30]。尽管熔融淬火技术已非常成熟, 但在熔融过程中, 由于高温的高耗能、融化及后续淬火粉碎工艺过程易引入其它污染物, 且 BBGs 的形貌以及粒径分布的质控也成为限制其发展的重要壁垒。基于硅酸盐生物活性玻璃制备工艺的发展, 溶胶–凝胶技术亦被应用于 BBGs 的制备, 但由于 BBGs 网络连通性较差较难凝胶化, 因此有关溶胶–凝胶法制备 BBGs 的报道较少^[29]。2015 年, Lepry 等^[31]首次采用溶胶–凝胶技术制备了 BBG ($46.1B_2O_3-26.9CaO-24.4Na_2O-2.6P_2O_5$), 相比熔融淬火法制备的 BBG, 其比表面积可提高 2 个数量

级, 可大大增加 BBGs 与体液接触面, 加速离子微环境形成。Lepry 等^[32]进一步探究了无钠组分的硼酸盐三元组分($61.1B_2O_3-35.6CaO-3.4P_2O_5$), 煅烧后各组分均可保持无定形态, 随钠含量的降低, 比表面积和孔隙率均增加, 且羟基磷灰石(HAp)的转化更为快速和均匀。

根据目标组织或器官治疗需求, 可通过调控化学元素周期表中的生物活性元素(如 Na、K、Ag、Au、B、Ca、Cu、Co、Ga、Mg、Sr 和 Zn 等)掺杂入玻璃网络结构的比例, 获得特定功能性质的 BBGs^[33–35]。研究发现, 离子的掺杂对溶胶–凝胶制备的 BBGs 的性能存在显著的影响。较低硼酸盐含量的 BBGs 在低温煅烧过程中致密化程度更大、更易结晶; 相反高硼酸盐含量的 BBGs 即使在较高温度下煅烧仍可保持无定型形态^[31]。最近, Deliormanlye 等^[36]用溶胶–凝胶法制备了 13-93B 玻璃。Lepry 等^[37]通过溶胶–凝胶法构建了 B_2O_3 –CaO 二元体系玻璃。所制备的玻璃均具有高的比表面积和纳米多孔性。Wang 等^[38]利用模板法, 以十二胺为模板剂与催化剂, 通过调控组份比例、反应温度以及反应时间成功制备了 50 nm~1 μm 微纳米级硼硅酸盐生物活性玻璃。除此之外, BBG 的制备也可

以采用高温喷雾热分解法, 该方法可获得小于 $1\ \mu\text{m}$ 的玻璃颗粒^[39]。Cho 等^[40]利用高温喷雾热解法制备

45S5B1 BBG($46.1\text{B}_2\text{O}_3-24.4\text{Na}_2\text{O}-26.9\text{CaO}-2.6\text{P}_2\text{O}_5$) 颗粒, 获得了具有高比表面积的纳米级颗粒。

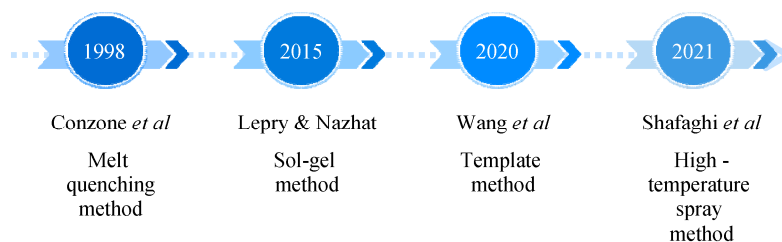


图 4 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃制备工艺发展的时间轴

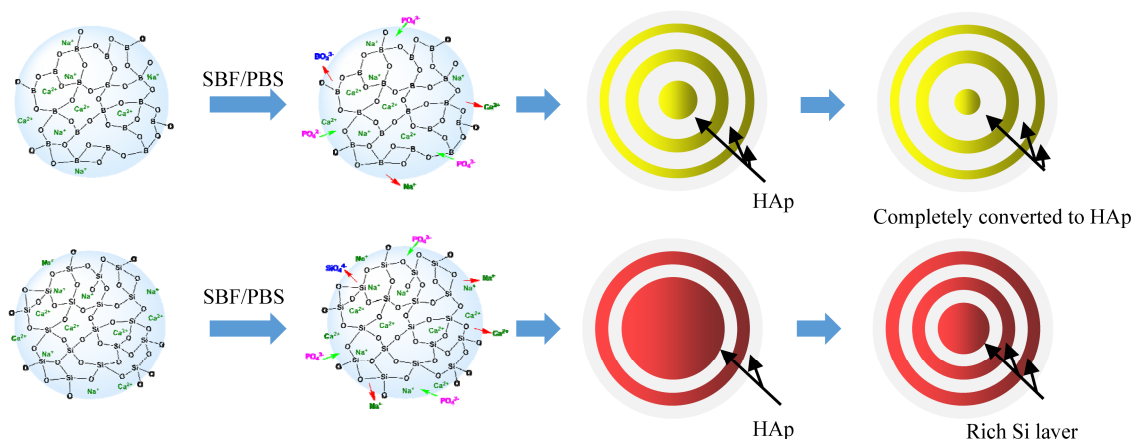
Fig. 4 Time axis of bioactive borate/borosilicate glass preparation

2.4 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃降解性能

生物活性玻璃在与机体体液相互作用后, 会在 BGs 表面会逐渐沉积羟基磷灰石(HAp), 类似于骨矿化阶段。为了解释这一现象, 欧洲生物材料学会(1987 年)将生物活性材料定义为“一种被设计用来诱导特定生物活性的材料”。Hench 教授首先提出的硅酸盐生物活性玻璃的生物活性过程是一种由无机化学物质与机体生物学组织相互作用所引导的玻璃腐蚀降解^[41-42]。而硅酸盐生物活性玻璃与硼酸盐生物活性玻璃降解的规律性相似, 其区别在于降解的速率以及降解的完全程度。图 5 为硼酸盐和硅酸盐生物活性玻璃降解过程。由图 5 所见, 硅酸盐生物活性玻璃因为中心形成富硅层, 难以实现完全降解, 而硼酸盐生物活性玻璃不仅降解速率快, 且可实现中心富硼

层完全被 HAp 替代^[43-44]。

硼酸盐生物活性玻璃的降解过程开始于 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 等改性剂从玻璃表面溶解到溶液中, 同时水发生水解反应, 产生 H^+ 不断破坏玻璃网络结构, 生成水溶性 $\text{B}(\text{OH})_3$ 或 $\text{B}(\text{OH})_4^-$; 当硼酸盐生物活性玻璃网络被破坏后, 在 M^+ 溶解形成的碱性环境下 (pH 值为 7~10), Ca^{2+} 与体液中的 PO_4^{3-} 发生反应, 促使 HAp 成核; 随后 PO_4^{3-} 可随着玻璃网络结构的破坏渗透到内层, 不断与内层 Ca^{2+} 发生形核反应, 这种持续的溶解-沉淀过程产生了多层 HAp, 降低了玻璃-溶液的相互作用, 直到硼酸盐生物活性玻璃完全转变为 HAp。而在含有硅酸盐作为共网络前体的硼酸盐生物活性玻璃中, 溶解-沉淀反应在其完全转化为 HAp 之前停止, 在反应产物中会留下富含 SiO_2 的凝胶层^[43-45]。



HAp is hydroxyapatite.

图 5 硼酸盐和硅酸盐生物活性玻璃降解过程

Fig. 5 Degradation process diagram of borate and silicate bioactive glass

Huang 等^[43]对多种生物活性玻璃降解行为的研究表明, 通过调节玻璃中 B_2O_3 的用量可调控 BGs 的降解过程以及降解程度, 且硼酸盐生物活性玻璃的降解速率显著快于硅酸盐或硼硅酸盐生物活性玻

璃。研究发现 4 d 内, 硼酸盐生物活性玻璃颗粒即可完全转化为 HAp, 但 45S5 颗粒以及等比例取代的硼硅酸盐生物活性玻璃颗粒即使在 70 d 时, 仅可部分转化为 HAp。Pramanik 等^[46]指出对于 BBGs 支

架, 在第 1 d 时降解最快, 且随着 SBF 浸泡时间的延长支架的质量损失增加。另一项研究表明^[47], BBGs 支架在 SBF 中放置 1 周后, 超过 90% 的玻璃降解形成了结晶度较差的 HAp。且 13-93B3 支架的质量损失百分比显著高于硅酸盐 13-93 和 45S5 支架。另外, 在 BBG 中掺杂不同离子会对其降解行为和生物活性产生重要影响, 如 Mg^{2+} 的掺杂会取代 Ca^{2+} , 在 HAp 成核过程中形成结晶度不纯的 HAp, 但 Mg^{2+} 可促进血管与神经形成, 进而促进软硬组织的再生, 具有优异的生物学活性特征^[29]。因此, 可通过玻璃组成的设计, 调节材料的降解行为与生物活性, 达到与宿主再生的匹配。

2.5 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃的生物相容性

生物相容性无疑是 BBGs 组织再生应用的先决条件。对于 BBGs 毒性研究主要集中在降解离子的全身毒性以及材料植入后的降解周期。尽管 BBGs 在体内的长期作用仍有待更深入的研究, 但现有研究验证了玻璃结构中大多数离子在体内外代谢过程中是相对较安全的^[15, 48]。硼存在于日常饮食中, 是人体必需的微量元素。硼对胚胎发育、免疫功能和精神运动技能有积极影响, 且低浓度的硼有利于骨生长。硼在体液中溶解迅速, 并可随尿液排出体外^[49]。

在常规的“静态”体外培养条件下, 观察到一些硼酸盐生物活性玻璃对细胞存在一定毒性, 但在“动态”培养条件下几乎无毒性^[50]。Brown 等^[50]发现, 当 BBG(6.1B₂O₃-26.9CaO-24.4Na₂O-2.1P₂O₅) 中浸出的硼酸盐离子浓度大于~16 mmol/L 时, 可显著抑制 MC3T3-E1 细胞的增殖; 即使浓度为 2 mmol/L 的硼离子也会导致细胞密度降低 40%。Modglin 等^[52]证明在体外静态培养条件下, 1393-B3 释放的硼酸盐离子对 MLO-A5 细胞存在一定的毒性。然而, Liu 等^[53]指出, 当 13-93B2 玻璃中释放的硼酸根离子浓度低于 105.1 mg/L 时, 对细胞几乎无明显毒性, 且可诱导骨髓间充质干细胞(BMSC)的增殖。Zhang 等^[54]发现硼酸盐生物活性玻璃颗粒植入兔胫骨后, 血液中的硼浓度远低于中毒水平。随后, Jung 等^[55]探究了硼酸盐生物活性玻璃支架(1393-B3)在体内和体外的潜在毒性。研究发现 1393-B3 支架对皮下组织、肝脏无明显毒性, 仅在大鼠肾脏中有正常的富集变化。植入体内 12 周后, 1393-B3 支架骨生长显著优于由硼硅酸盐(1393-B1)或硅酸盐生物活性玻璃纤维(13-93)组成的支架。Chen 等^[45]在动态条件下将纳米 HAp 涂层上硼酸盐生物活性玻璃(53% B₂O₃, 20%

CaO, 6% Na₂O, 5% MgO, 12% K₂O 和 4% SrO, 质量分数)然后浸入 4.2 mmol/L NaHCO₃, 1 mmol/L KH₂PO₄/K₂HPO₄ 和 2.5 mmol/L CaCl₂ 的缓冲溶液中, 证明某些硼浓度在上述静态体外条件下显示出毒性, 但相同浓度在动态条件下具有良好的生物相容性并能显著促进伤口愈合。硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃随着近十多年临床以及大小动物软硬组织应用研究数据显示^[45, 56-71], 从硼酸盐生物活性玻璃中释放的离子, 如碱或硼, 在人体等动态环境中是无毒的。研究者建议应考虑将 1393-B3 用于人类和其他哺乳动物的软硬组织工程应用^[45, 54-55]。

尽管在上述静态体外条件下过高的硼酸根浓度显示出一定的毒性, 但在体内研究中已证明, 动态条件下相同浓度的硼酸根浓度可显示出良好的生物活性。由此表明, 如何构建与体内环境相似的体外动态细胞/组织培养体系, 以更为真实的评价和体现可降解生物活性材料的生物安全性, 是未来 BBGs 实现临床更广泛应用需要进行深入研究的方向之一。

3 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃促伤口愈合研究进展

基于 BBGs 功能化应用的不断开发, 其不仅在硬组织再生方面获得了成功应用, 而且在促伤口愈合临床应用方面显现出了独特的疗效^[15, 56-57]。2016 年, FDA 批准了 1 种新的硼酸盐基纤维(BBGM) MIRRAGEN[®] (曾名 DermaFuse), 目前该产品已在美国全境范围使用。MIRRAGEN[®] 是第 1 种基于 13-93B3 硼酸盐生物活性玻璃纤维的高级伤口敷料, 根据质量百分比, 主要组成为 53%B₂O₃、20%CaO、12%K₂O、6%Na₂O、5%MgO 和 4%P₂O₅^[15, 56-57]。MIRRAGEN[®] 的特点是轻似棉花、柔韧性强, 可适应于各种不规则伤口。体内外研究已证明硼酸盐生物活性玻璃纤维可促进血管生成和表皮细胞的迁移^[56]。临床研究结果表明, 在使用硼酸盐生物活性玻璃纤维后, 一年内伤口难愈合患者可在数月内实现完全愈合, 而且几乎没有疤痕留下。该类型敷料可治疗多种急性和不愈合的慢性伤口, 包括糖尿病溃疡、静脉/血管溃疡、压迫性溃疡以及 I 度和 II 度烧伤^[57]。

Donald^[56]评估了 MIRRAGEN[®] 用于治疗慢性伤口有效性和相关性的研究。研究对 4 名采取各种复杂治疗和手术都失败的慢性创面患者(慢性创面平均持续时间 391 d)进行了 MIRRAGEN[®] 的治疗。治疗结果表明, 所有患者仅在 55 d 内就实现了伤口

的有效愈合。MIRRAGEN®的治疗不仅促进了慢性伤口的更快和更优愈合,而且其治疗成本大大降低,与其它治疗成本预估的 87 750 美元相比, MIRRAGEN®治疗的平均成本在 3 564 美元。

最新的一项多中心、单盲随机对照临床试验^[58],评估了 MIRRAGEN®(BBGFM)和标准护理胶原藻酸盐敷料(SOC)在治疗糖尿病足溃疡中的作用。主要终点指标是观察 12 周时愈合的全层、非感染、非缺血性伤口的比例,次要终点指标包括面积减少百分比(PAR)和 Semmes-Weinstein 单丝纤维测试的变化。12 周时,治疗分析结果显示 BBGFM 组 DFUs 的治愈率约为 70% (14/20),但 SOC 组的治愈率仅为 25% (5/20)($P=0.006$); BBGFM 组的平均 PAR 为 79%,而 SOC 组仅为 37% ($P=0.027$)。与 SOC 组相反, BBGFM 组没有溃疡相关感染。其原因主要是 BBG 结构中硼具有

显著的抗菌能力,单独的硼酸根离子已被证明可通过破坏细菌细胞膜的完整性以及通过抑制生物膜的生长来阻止革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的发展。另外 BBGFM 组的神经病理性评分的平均变化为 2.0,而 SOC 组为 0.6 ($P=0.080$)。该实验表明,与单独使用 SOC 相比,向 SOC 中添加含硼的 BGs 微纤维基质可显著改善 DFUs 的伤口愈合,在改善感染和神经病变方面具有显著性成效,并且不存在与治疗相关的不良事件发生。硼酸盐生物活性玻璃纤维(RediHeal)亦可用于治疗动物的皮肤伤口和慢性创面。

现有临床研究已表明, BBG 纤维具有血管生成、免疫调控、神经修复和抗菌活性等诸多特性,可显著改善创面病理微环境,促进皮肤级联修复与再生, BBG 纤维对于神经、微血管病变的慢性创面的治疗具有重大的临床应用意义。

表 1 MIRRAGEN®多中心、单盲随机对照临床试验结果

Tab. 1 Multicenter, single blind, randomized controlled clinical trial results of MIRRAGEN®

Nursing Model	Subjects /case	Cure rate of DFUs in 12 weeks	PAR	Neurological analysis
MIRRAGEN®	20	70% (14/20)	79%	2.0
SOC	20	25% (5/20)	37%	0.6

DFUs is diabetic foot ulcers. PAR is area reduction percentage. SOC is standard of care.

材料、化学、生命和物理等学科日新月异的交叉发展,成就了先进材料的多元化与多样化。将无机 BBGs 与有机高分子相结合,利用多种交联方式、冷冻干燥技术、静电纺丝技术以及先进的 3D 打印技术,可以制备出微纤维、水凝胶、海绵、纤维膜和支架等类型的活性伤口敷料。BBGs 的复合不仅能够增强有机高分子聚合物的生物活性,同时还可以增强其机械性能^[59-60]。

随着 MIRRAGEN®临床应用的逐步开展,诸多研究者通过生物活性离子 Cu、Ag、Ce 和 Co 等的掺杂可以显著提高生物活性玻璃的功能活性。慢性创面难以愈合的关键因素之一是局部血供不足、抗感染能力差。Zhao 等^[61]将 3% (质量分数) Cu^{2+} 掺杂入 13-93B3 玻璃纤维敷料中应用于 SD 大鼠全层皮肤缺损治疗。14 d 后,经 Microfil 染色后,采用计算机断层扫描分析皮肤组织样本,发现 Cu^{2+} 掺入 13-93B3 玻璃纤维后血管形成显著增加。Hu 等^[62]设计制备了含维生素 E 的掺铜硼酸生物活性玻璃/聚乳酸-羟基乙酸敷料应用于全层皮肤缺损修复。该敷料溶解产物可促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)迁移、小管形成和 VEGF 分泌,显著加速伤口在上皮化过程,促进血管发芽和胶原重塑。Naseri 等^[63]

采用溶胶-凝胶工艺制备了 2 种不同组成的 AgBBG: $(46\text{B}_2\text{O}_3-27\text{CaO}-(24-x)\text{Na}_2\text{O}-3\text{P}_2\text{O}_5-x\text{Ag}_2\text{O})$, 其中 $x=0, 0.15, 0.50$ 和 1.00 (摩尔分数); $60\text{B}_2\text{O}_3-36\text{CaO}-(4-x)\text{P}_2\text{O}_5-x\text{Ag}_2\text{O}$, 其中 $x=0, 0.3, 0.5$ 和 1.0 (摩尔分数)), 无 Na_2O 配方可以提高银的掺入率。AgBBG 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌活性与 Ag^+ 释放有关。所有组别均对成纤维细胞和角化细胞无毒。掺杂 0.3% 和 0.5% (摩尔分数)的 AgBBG 可显著加速伤口面积减小。Deliormanlye 等^[64]将多孔 BBG 支架植入 Sprague-Dawley 大鼠皮下结缔组织,组织学研究表明,掺入 5% (质量分数)氧化铈的 13-93B3 可显著增加血管形成,但将 3% (质量分数)的镓离子和钒离子分别掺入 13-93B3 支架,其均会减少血管的生成。

BBG 除了可以通过玻璃纤维的形式有效治疗慢性伤口外,还可以采用静电纺丝技术将其与羧甲基纤维素和聚(-己内酯)形成类似于皮肤组织的细胞外基质的纤维结构加速伤口愈合。BBG 的加入可以显著增强人类真皮成纤维细胞与人类角质形成细胞的增殖、分化等能力^[65]。将掺杂 5% (摩尔分数) SrO 1393-B3 颗粒作为交联剂与无机相,与 PVA 溶液混合形成 BBG@PVA 水凝胶。BBG 的加入不仅

提高了 PVA 水凝胶的机械性能, 且可实现 BBG 中硼酸根离子的缓慢释放(小于 100 mg/L), 显著提高 BBG 的生物相容性^[66]。

近来, 潘等发展了多种功能型硼酸盐/硼硅酸盐骨修复材料^[12–13, 67–68]与生物活性敷料^[10, 69–70]。利用静电纺丝技术制备了含有纳米生物活性玻璃的壳聚糖–聚乙烯醇三层纳米纤维膜(nBG-TFM), 其可上调 VEGF 和 TGF- β 等生长因子, 同时下调 TNF- α 和 IL-1 β 等炎性细胞因子的表达, 显著加速小鼠糖尿病创面愈合, 实现完全再上皮化, 改善胶原排列和皮肤附件形成^[69]; 以邻苯二酚修饰的季铵化壳聚糖(QCS-C)复合纳米生物活性玻璃的可注射温敏黏附抗菌水凝胶通过上调 VEGF 和 b-FGF 的基因表达实现细胞迁移和血管生成表达, 加速伤口愈合^[70]; 采

用紫外光交联策略, 构建了仿天然细胞外基质的硼硅酸盐生物活性玻璃/丝素蛋白水凝胶(SF-MA-BS), 并将其应用于感染兼 I 型糖尿病 SD 大鼠创面的愈合治疗。所构建的 SF-MA-BS 水凝胶体系可在数秒内成胶, 实现无缝贴合创面, 保持创面持久湿润。SF-MA-BS 时序性的离子释放不仅对创面起到了良好的抗菌作用, 且可调控创面愈合的炎症阶段, 促进血管形成, 显著加速伤口愈合^[10]。Schuhladen 等^[71]以甲基纤维素(MC)与麦卢卡蜂蜜(H)生物墨水, 通过加入 10%、20%、40% (质量分数)的 1393-B3 颗粒调节 3D 打印支架的机械强度与生物活性。40% BBG/MC 支架的抗压强度可达到 MC 支架的 3 倍, 且体外人真皮成纤维细胞培养研究表明, BBG/MC 支架具有良好的生物相容性。

表 2 硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃(BBG/BSG)促创面愈合效果

Tab. 2 Effect of boric acid/borosilicate bioactive glass (BBG/BSG) on promoting wound healing

Composition	Doped element	<i>In vitro</i> results	<i>In vivo</i> results
Cu doped BBG fibre (0.4–1.2 μm) 6Na ₂ O–8K ₂ O–8MgO–22CaO–54B ₂ O ₃ –2P ₂ O ₅ ; % (in mole) ^[61]	0, 0.5%, 1.0%, 3.0% (in mass) CuO	Promote the migration of HUVECs, tubular formation, secretion of VEGF, and stimulate the expression of genes related to angiogenesis in fibroblasts	SD rat full-thickness skin defect: At 7 days, 3.0% copper doped BBG has better angiogenesis ability
Cu-doped borosilicate glass/poly(lactic acid hydroxyacetate) fiber: 6Na ₂ O–8K ₂ O–8MgO–22CaO–18SiO ₂ –36B ₂ O ₃ –2P ₂ O ₅ –6SrO; % (in mole) ^[62]	3.0% (in mass) CuO	Promote the migration of HUVECs, tubular formation, and secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF); Increased expression of angiogenesis related genes in fibroblasts	Significantly improved epithelialization of wound healing, enhanced vascular sprouting and collagen remodeling
Ag doped borate glass powder 46B ₂ O ₃ –27CaO–(24– x)Na ₂ O–3P ₂ O ₅ – x Ag ₂ O ^[63]	$x=0, 0.15\%, 0.50\%$ and 1.00% (in mole)	Antibacterial activity against both Gram positive and negative bacteria was dose-dependent	
Ce, Ga, or V doped borate glass (1393-B3) porous scaffold ^[64]	1%, 3%, 5% (in mole) Ce ₂ O ₃ ; 1%, 5% Ga ₂ O ₃ , 0.15%, 1.0%, 3.0% V ₂ O ₅	None of the three types of glass had antibacterial effects	Ce containing glass could induce an increase in angiogenesis, while Ga and V containing glass reduced it
BBG/carboxymethyl cellulose/poly(-caprolactone) fiber pad: 5.5Na ₂ O–11.1K ₂ O–4.6MgO–18.5CaO–56.6B ₂ O ₃ –3.7P ₂ O ₅ ^[65]		Significantly enhance the proliferation and differentiation abilities of fibroblasts and keratinocytes; No antibacterial effect	
BBG/PVA hydrogel: 6Na ₂ O–8K ₂ O–8MgO–22CaO–54B ₂ O ₃ –2P ₂ O ₅ –6SrO; % (in mole) ^[66]		Release B(OH) ₄ [–] (less than 100 mg/L) slowly and improve biocompatibility	
Cu doped BSG/silk fibroin hydrogel (SF-MA-BS): 55SiO ₂ –5B ₂ O ₃ –4P ₂ O ₅ –22CaO–8MgO–6SrO–0.5CuO ^[10]	0.5% (in mole) CuO	Reduce the expression of inflammatory related factors and increase the secretion of anti-inflammatory cytokines; Cu ²⁺ could recover HIF-1 α pathways to promote angiogenesis; Inhibiting bacterial adhesion and growth	SF-MA-BS promoted angiogenesis and significantly accelerated wound healing of diabetes
BBG/Methylcellulose/Manuka Honey Hydrogel 3D scaffold (BBG/MC): 5.5Na ₂ O–11.1K ₂ O–4.6MgO–18.5CaO–56.6B ₂ O ₃ –3.7P ₂ O ₅ ^[72]	BBG 0, 10%, 20% and 40% (in mole)	Biocompatibility	

尽管目前 BBGs 敷料取得了较大的发展, 但临床产品组成仍较单一。由此可见, 根据治疗目标, 调控 BBGs 组成及结构, 实现离子最佳浓度的治疗成为目前 BBGs 基础研究和临床应用研究的挑战。

4 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃在创伤修复和再生中的可能机制

微量元素在人体内含量虽极其微小, 却具有强大的生命科学作用, 它们参与酶、激素、维生素和核酸的代谢过程。元素的生理和生化效应与剂量相关, 根据剂量反应图, 即使是必需元素也可能对人体有毒。因此, 每种元素都有一个较佳的浓度范围来发挥其重要的生理功能。人体内元素的缺乏或过量都可能导致生长异常、代谢紊乱和病理变化^[72]。值得关注的是, 这些元素大多是 BGs 的主要成分。BGs 在生理环境下可发生表面降解持续释放治疗离子。而 BGs 所释放的特异性离子包括硅、硼、钙、镁、锶、锌、铜、银、磷、钽、镓和硒等, 在伤口愈合各个阶段均起着特定的积极作用, 而这种作用与它们在人体内分子和细胞水平的作用密切相关^[6, 34, 73-74]。

BGs 促进伤口愈合的主要因素是其组成、微结构和降解的离子产物。在伤口愈合止血阶段, BGs 表面负电性可激活凝血因子 FXII, 同时在降解的钙离子协同下, 快速激活凝血级联反应, 加速伤口止血^[6, 75]; 另外所释放的 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ag^{+} 和 Mn^{2+} 等具有优异的抗菌性能, 防止伤口感染^[6, 74]。在炎症期、增生期和重塑期, BGs 所形成的离子微环境(如释放的 Ca^{2+} 、 SiO_4^{4-} 、 Cu^{2+} 、 Co^{2+} 等)可以通过刺激生长因子的分泌^[6, 74, 76], 如血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子、转化生长因子- β 和血管内皮生长因子等, 调控细胞(巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、角质细胞等)增殖、趋化、迁移、蛋白表达和酶的产生, 从而产生抗炎活性、诱导血管形成、加速再上皮化过程, 促进伤口胶原蛋白沉积与成熟^[6, 74, 77]。另外, BGs 特有表面矿化性能, 可以在生理环境下形成类羟基磷灰石纳米晶体, 促进材料表面细胞粘附生长, 调控伤口病理微环境^[34, 78]。

区别于硅酸盐 BGs, 硼酸盐/硼硅酸盐 BGs 促进创面修复的机制, 主要是硼引入硅酸盐 BGs 网络会降低 BGs 的连接程度, 从而提高其化学反应活性^[79]。而调控硼的引入量, 可实现硅酸盐 BGs 生物活性离子的可控降解, 使其更加匹配软、硬组

织的修复重建速度。同时, 作为人体介于微量和常量元素含量硼的引入还具有生物学效应, 其能促进皮肤再生相关细胞(成纤维细胞、内皮细胞、角化细胞)的增殖和迁移、纤维蛋白和层蛋白基因表达、创伤愈合生长因子的分泌, 提高创面组织的抗炎活性, 促进大鼠糖尿病创面的愈合^[49, 80]。硼引入硅酸盐生物活性玻璃后, 亦能促进人脐静脉内皮细胞(HUVECs)和成纤维细胞的增殖, 促进 HUVECs 的成血管化和血管内皮生长因子(VEGF)的分泌, 进而能诱导局部血管长入, 加速创面修复^[81]。

5 结论

与传统伤口敷料相比, 硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃材料具有生物活性优异、组分灵活、结构定制、多种生物活性等显著优势。相比硅酸盐生物活性玻璃, 硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃显示出更快的降解速度, 适合于软组织修复。不同离子、结构组成的硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃可针对伤口愈合不同病理阶段, 持续性释放功能离子并主动调控伤口微环境相关的促创面愈合细胞包括巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和角化细胞, 以此调控炎症、诱导血管新生、加速肉芽组织再生和再上皮化过程。硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃除了以纤维作为临床应用敷料显示出优越的临床治疗效果外, 亦可结合高分子聚合物, 形成功能性水凝胶敷料, 还可利用电纺丝技术或 3D 组织工程打印等技术制备出多功能型复合材料, 满足创面修复不同阶段的个性化需求。随着全球老龄化加剧, 慢性创面患者激增, 硼酸/硼硅酸盐生物活性玻璃创面修复材料成本低廉、易于储存, 具有显著的社会和经济效益。

虽然临床和基础研究已证实 BBGs 在伤口愈合应用中的潜力, 但 BBGs 结构组成, 尤其是所释放的治疗离子种类、浓度与病理伤口愈合的规律性以及分子生物学机制仍然值得更为深入的探究, 以更加全面的评价 BBGs 引起的软组织和器官, 甚至于全身毒性的风险。图 6 为硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃在未来生物医学中面临的重要挑战。如何有效评价和确保 BBGs 溶出离子的生物安全性, 构建更为先进的体外模型模拟伤口动态微环境是非常有必要的。此外, 将 BBGs 作为添加剂与其他治疗策略(如干细胞疗法或生长因子或药物)或技术(负压引流等)相结合, 可能是促进伤口愈合和修复的一种可能的协同策略。另外考虑到材料的临床应用和药品监督管理部门的审批, 在材料的选择和伤口敷

料产品的设计上,应优先考虑生物安全认证。随着上述问题的解决,新一代多功能生物活性伤口敷料

有望广泛应用于临床,以解决当前慢性伤口护理的挑战。

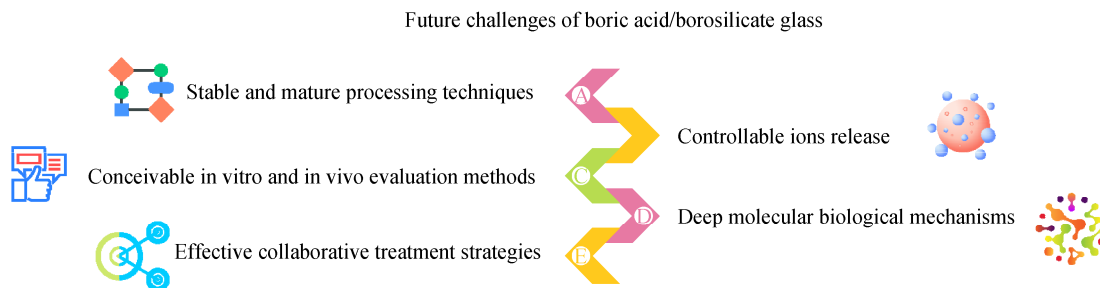


图6 硼酸盐/硼硅酸盐生物活性玻璃在未来生物医学中面临的重要挑战

Fig. 6 Important challenges proposed for borate/borosilicate bioactive glasses in the future of biomedicine.

参考文献:

- [1] WANG P H, HUANG B S, HORNG H C, et al. Wound healing[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(2): 94–101.
- [2] Chronic Wounds: A Growing Problem. <https://www.missionrmc.org/services/the-wound-healing-center/chronic-wounds-a-growing-problem/>.
- [3] The National Health and Family Planning Commission. Report on Nutrition and Chronic Disease Status of Chinese Residents 2015 [R]. 2015.
- [4] Chinese Diabetes Society. Clinical guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly in China[J]. Nat Library Med, 2022, 61(1): 12–50.
- [5] 付小兵. 如何在中国建立规范化的体表慢性难愈合创面防控培训与教育体系: 我们的初步实践与体会[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 23–26.
- [6] FU Xiaobing. Infection Inflammation Repair, 2019, 20(1): 23–26.
- [7] 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.
- [8] BAINO F, HAMZEHLU S, KARGOZAR S. Bioactive glasses: where are we and where are we going?[J]. J Funct Biomater, 2018, 9(1): 25.
- [9] MONTAZERIAN M, ZANOTTO E D. A guided walk through Larry Hench's monumental discoveries[J]. J Mater Sci, 2017, 52(15): 8695–8732.
- [10] BALASUBRAMANIAN P, BÜTTNER T, MIGUEZ PACHECO V, et al. Boron-containing bioactive glasses in bone and soft tissue engineering[J]. J Eur Ceram Soc, 2018, 38(3): 855–869.
- [11] PANG L B, TIAN P F, 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.
- [12] STONE-WEISS N, BRADTMÜLLER 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.
- [13] LIU W L, DAN X L, 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.
- [14] PANG L B, ZHAO R L, CHEN J, et al. Osteogenic and anti-tumor Cu and Mn-doped borosilicate nanoparticles for syncretic bone repair and chemodynamic therapy in bone tumor treatment[J]. Bioact Mater, 2021, 12: 1–15.
- [15] KARGOZAR S, SINGH R K, KIM H W, et al. "Hard" ceramics for "Soft" tissue engineering: paradox or opportunity?[J]. Acta Biomater, 2020, 115: 1–28.
- [16] NASERI S, LEPRY W C, NAZHAT S N. Bioactive glasses in wound healing: hope or hype?[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(31): 6167–6174.
- [17] BORDA L J, MACQUHAE F E, KIRSNER R S. Wound dressings: a comprehensive review[J]. Curr Dermatol Rep, 2016, 5(4): 287–297.
- [18] WILKINSON H N, HARDMAN M J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes[J]. Open Biol, 2020, 10(9): 200223.
- [19] 邱铁涛, 张春玲, 陈露, 等. 糖尿病足溃疡的发病机制及难愈合原因分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(1): 98–101.
- [20] DI Tietao, ZHANG Chunling, CHEN Lu, et al. J Guiyang Univ Chin Med, 2017, 39(1): 98–101.
- [21] SCHILRREFF P, ALEXIEV U. Chronic inflammation in non-healing skin wounds and promising natural bioactive compounds treatment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4928.
- [22] BERMUDEZ D M, HERDRICH B J, XU J W, et al. Impaired biomechanical properties of diabetic skin implications in pathogenesis of diabetic wound complications[J]. Am J Pathol, 2011, 178(5): 2215–2223.
- [23] NELSON G, KUCHERYAVENKO O, WORDSWORTH J, et al. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF- κ B signalling[J]. Mech Ageing Dev, 2018, 170: 30–36.
- [24] LIU Y F, NI P W, HUANG Y, et al. Therapeutic strategies for chronic wound infection[J]. Chin J Traumatol, 2022, 25(1): 11–16.
- [25] RAZIYEVA K, KIM Y, ZHARKINBEKOV Z, et al. Immunology of acute and chronic wound healing[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 700.
- [26] JONES J R, BRAUER D S, HUPA leena, et al. Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare[J]. Int J Appl Glass Sci, 2016, 7(4): 423–434.
- [27] BRAUER D S, MÖNCKE D. Chapter 3. introduction to the structure of silicate, phosphate and borate glasses[M]//Bioactive Glasses. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2016: 61–88.
- [28] VALLET-REGI M, SALINAS A J. Role of the short distance order in glass reactivity[J]. Materials, 2018, 11(3): 415.

- [27] SCHUHLADEN K, WANG X J, HUPA L, et al. Dissolution of borate and borosilicate bioactive glasses and the influence of ion (Zn, Cu) doping in different solutions[J]. *J Non Cryst Solids*, 2018, 502: 22–34.
- [28] FERNANDES H R, GADDAM A, REBELO A, et al. Bioactive glasses and glass-ceramics for healthcare applications in bone regeneration and tissue engineering[J]. *Materials*, 2018, 11(12): 2530.
- [29] EGE D, ZHENG K, BOCCACCINI A R. Borate bioactive glasses (BBG): bone regeneration, wound healing applications, and future directions[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(8): 3608–3622.
- [30] LIU X, RAHAMAN M N, DAY D E. Conversion of melt-derived microfibrillar borate (13-93B3) and silicate (45S5) bioactive glass in a simulated body fluid[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(3): 583–595.
- [31] LEPRY W C, NAZHAT S N. Highly bioactive sol-gel-derived borate glasses[J]. *Chem Mater*, 2015, 27(13): 4821–4831.
- [32] LEPRY W C, SMITH S, NAZHAT S N. Effect of sodium on bioactive sol-gel-derived borate glasses[J]. *J Non Cryst Solids*, 2018, 500: 141–148.
- [33] DA SILVA L C A, NETO F G, PIMENTEL S S C, et al. The role of Ag₂O on antibacterial and bioactive properties of borate glasses[J]. *J Non Cryst Solids*, 2021, 554: 120611.
- [34] FAN C, XU Q, HAO R Q, et al. Multi-functional wound dressings based on silicate bioactive materials[J]. *Biomaterials*, 2022, 287: 121652.
- [35] RAHIMNEJAD YAZDI A, TORKAN L, STONE W, et al. The impact of gallium content on degradation, bioactivity, and antibacterial potency of zinc borate bioactive glass[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(1): 367–376.
- [36] DELIORMANLI A M. Sol-gel synthesis of borate-based 13-93B3 bioactive glass powders for biomedical applications[J]. *Mater Technol*, 2022, 37(11): 1808–1817.
- [37] LEPRY W C, NAZHAT S N. The anomaly in bioactive sol-gel borate glasses[J]. *Mater Adv*, 2020, 1(5): 1371–1381.
- [38] WANG Y D, PAN H B, CHEN X F. The preparation of hollow mesoporous bioglass nanoparticles with excellent drug delivery capacity for bone tissue regeneration[J]. *Front Chem*, 2019, 7: 283.
- [39] SHAFAGHI R, RODRIGUEZ O, WREN A W, et al. *In vitro* evaluation of novel titania-containing borate bioactive glass scaffolds[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2021, 109(2): 146–158.
- [40] CHO J S, KANG Y C. Synthesis of spherical shape borate-based bioactive glass powders prepared by ultrasonic spray pyrolysis[J]. *Ceram Int*, 2009, 35(6): 2103–2109.
- [41] HENCH L L, SPLINTER R J, ALLEN W C, et al. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials[J]. *J Biomed Mater Res*, 1971, 5(6): 117–141.
- [42] HOPPE A, MOURIÑO V, BOCCACCINI A R. Therapeutic inorganic ions in bioactive glasses to enhance bone formation and beyond[J]. *Biomater Sci*, 2013, 1(3): 254–256.
- [43] HUANG W H, DAY D E, KITTIRATANAPIBOON K, et al. Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (45S5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solutions[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2006, 17(7): 583–596.
- [44] ABODUNRIN O D, EL MABROUK K, BRICHA M. A review on borate bioactive glasses (BBG): effect of doping elements, degradation, and applications[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(5): 955–973.
- [45] CHEN R G, LI Q, ZHANG Q, et al. Nanosized HCA-coated borate bioactive glass with improved wound healing effects on rodent model[J]. *Chem Eng J*, 2021, 426: 130299.
- [46] PRAMANIK C, WANG T D, GHOSH S, et al. Microfibrillar borate bioactive glass dressing sequesters bone-bound bisphosphonate in the presence of simulated body fluid[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(6): 959–963.
- [47] LIU X, XIE Z P, ZHANG C Q, 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.
- [48] HOPPE A, BRANDL A, BLEIZIFFER O, et al. *In vitro* cell response to Co-containing 1393 bioactive glass[J]. *Mater Sci Eng C*, 2015, 57: 157–163.
- [49] PIZZORNO L. Nothing boring about boron[J]. *Integr Med (Encinitas)*, 2015, 14(4): 35–48.
- [50] BROWN R F, RAHAMAN M N, DWILEWICZ A B, et al. Effect of borate glass composition on its conversion to hydroxyapatite and on the proliferation of MC3T3-E1 cells[J]. *J Biomed Mater Res*, 2009, 88A(2): 392–400.
- [51] RAHAMAN M N, DAY D E, BAL B S, et al. Bioactive glass in tissue engineering[J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(6): 2355–2373.
- [52] MODGLIN V C, BROWN R F, JUNG S B, et al. Cytotoxicity assessment of modified bioactive glasses with MLO-A5 osteogenic cells *in vitro*[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(5): 1191–1199.
- [52] LIU X, HUANG W H, FU H L, et al. Bioactive borosilicate glass scaffolds: *in vitro* degradation and bioactivity behaviors[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2009, 20(6): 1237–1243.
- [54] ZHANG X, JIA W T, GU Y F, 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.
- [55] JUNG S B, DAY D, BROWN R F R, et al. Potential toxicity of bioactive borate glasses *In-vitro* and *In-vivo*[J]. *Adv Biocera Porous Ceram V*, 2012: 65–74.
- [56] BUCK D W. Innovative bioactive glass fiber technology accelerates wound healing and minimizes costs: a case series[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2020, 33(8): 1–6.
- [57] ETS Wound Care Home Page. <http://www.etissuesolutions.com> 2020, 8, 3.
- [58] ARMSTRONG D G, ORGILL D P, GALIANO R D, et al. A multi-centre, single-blinded randomised controlled clinical trial evaluating the effect of resorbable glass fibre matrix in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Int Wound J*, 2022, 19(4): 791–801.
- [59] NAZARNEZHAD S, BAINO F, KIM H W, et al. Electrospun nanofibers for improved angiogenesis: promises for tissue engineering applications[J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(8): 1609.
- [60] ZEIMARAN E, POURSHAHRESTANI S, FATHI A, et al. Advances in bioactive glass-containing injectable hydrogel biomaterials for tissue regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2021, 136: 1–36.
- [61] 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.
- [62] HU H R, TANG Y, PANG L B, 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.
- [63] NASERI S, LEPRY W C, MAISURIA V B, et al. Development and characterization of silver-doped sol-gel-derived borate glasses with

- anti-bacterial activity[J]. J Non Cryst Solids, 2019, 505: 438–446.
- [64] DELIORMANLI A M, SEDA VATANSEVER H, YESIL H, et al. *In vivo* evaluation of cerium, gallium and vanadium-doped borate-based bioactive glass scaffolds using rat subcutaneous implantation model[J]. Ceram Int, 2016, 42(10): 11574–11583.
- [65] SCHUHLADEN K, RAGHU S N V, LIVERANI L, et al. Production of a novel poly(ϵ -caprolactone)-methylcellulose electrospun wound dressing by incorporating bioactive glass and Manuka honey[J]. J Biomed Mater Res, 2021, 109(2): 180–192.
- [66] TANG Y, PANG L B, WANG D P. Preparation and characterization of borate bioactive glass cross-linked PVA hydrogel[J]. J Non Cryst Solids, 2017, 476: 25–29.
- [67] ZHAI X Y, RUAN C S, MA Y F, et al. 3D-bioprinted osteoblast-laden nanocomposite hydrogel constructs with induced microenvironments promote cell viability, differentiation, and osteogenesis both *in vitro* and *in vivo*[J]. Adv Sci, 2017, 5(3): 1700550.
- [68] CUI X, HUANG C C, CHEN Z Z, et al. Hyaluronic acid facilitates bone repair effects of calcium phosphate cement by accelerating osteogenic expression[J]. Bioact Mater, 2021, 6(11): 3801–3811.
- [69] CHEN Q C, WU J, LIU Y, et al. Electrospun chitosan/PVA/bioglass Nanofibrous membrane with spatially designed structure for accelerating chronic wound healing[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 105: 110083.
- [70] ZHENG Z Q, BIAN S Q, LI Z Q, et al. Catechol modified quaternized chitosan enhanced wet adhesive and antibacterial properties of injectable thermo-sensitive hydrogel for wound healing[J]. Carbohydr Polym, 2020, 249: 116826.
- [71] SCHUHLADEN K, BEDNARZIG V, REMBOLD N, et al. The effect of borate bioactive glass on the printability of methylcellulose-manuka honey hydrogels[J]. J Mater Res, 2021, 36(19): 3843–3850.
- [72] CHITTURI R, BADDAM V R, PRASAD L, et al. A review on role of essential trace elements in health and disease[J]. J NTR Univ Health Sci, 2015, 4(2): 75.
- [73] BIENERT G P, TAMÁS M J. Editorial: molecular mechanisms of metalloid transport, toxicity and tolerance[J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 99.
- [74] KARGOZAR S, HAMZEHLU S, BAINO F. Can bioactive glasses be useful to accelerate the healing of epithelial tissues?[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 97: 1009–1020.
- [75] POURSHAHRESTANI S, ZEIMARAN E, KADRI N A, et al. Gallium-containing mesoporous bioactive glass with potent hemostatic activity and antibacterial efficacy[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(1): 71–86.
- [76] WANG X C, CHANG J, WU C T. Bioactive inorganic/organic nanocomposites for wound healing[J]. Appl Mater Today, 2018, 11: 308–319.
- [77] MÁRZA S M, MAGYARI K, BOGDAN S, et al. Skin wound regeneration with bioactive glass-gold nanoparticles ointment[J]. Biomed Mater, 2019, 14(2): 025011.
- [78] FRANCIS L, MENG D C, LOCKE I C, et al. Novel poly(3-hydroxybutyrate) composite films containing bioactive glass nanoparticles for wound healing applications[J]. Polym Int, 2016, 65(6): 661–674.
- [79] CUI X, HUANG W H, ZHANG Y D, 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 Mater Biol Appl, 2017, 73: 585–595.
- [80] DEMIRCI S, DOĞAN A, AYDIN S, et al. Boron promotes streptozotocin-induced diabetic wound healing: roles in cell proliferation and migration, growth factor expression, and inflammation[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 417(1–2): 119–133.
- [81] ZHOU J, WANG H, ZHAO S C, 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.

Progress on Promoting Wound Healing with Boric Acid/Borosilicate Bioactive Glass

LIU Chunyu¹, WANG Xue², SHU Dan^{1,3}, LI Shuaijie¹, ZHANG Liyan¹, CUI Xu¹, LI Honglong^{1,2}, PAN Haobo^{1,2}

(1.Center for Human Tissues and Organs Degeneration, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, 518055, Guangdong; 2. Shenzhen Healthemes Biotechnology Co. Ltd, Shenzhen, 518102, Guangdong; 3. Southern University of Science and Technology, Shenzhen, 518055, Guangdong)

Extended Abstract

The morbidity and mortality of patients with chronic wounds increase with the aggravation of social aging. The sharp rise in the burden of the medical system leads to an increased demand for high clinical efficacy, developed therapies, and innovative products. Bioactive glass (BGs) is well considered as a promising clinical material in biomedical fields, especially in wound healing. BGs stimulate the production of growth factors due to its unique controlled dynamic ion release properties, enhancing cell proliferation and regulating the gene expression of related cells. Particularly, the bioglass composed of borate and borosilicate exhibits a controllable degradation rate, which can continuously release functional ions and regulate the wound microenvironment for various pathological stages of wound healing to induce angiogenesis and accelerate the steady recovery of pathological wound tissue. In over 50 years of clinical and fundamental research, the efficacy of bone grafts in repairing bone tissue has been conclusively demonstrated, and biomaterial scientists have analyzed in depth the molecular biological mechanisms underlying the interaction between BGs and bone. Emerging applications of BGs for soft tissue repair still require a further research. This review represented a relationship between the structure and properties of boric acid/borosilicate bioactive glass, focusing on the clinical application research progress and future prospects for the development of bioglass wound dressings.

Complicated factors make chronic wounds difficult to manage. The excessive inflammation is a key factor in wound

pathogenesis. To treat chronic wounds, it is essential to comprehend how to prevent the development of microorganisms at the wound site, reduce ROS production and tissue inflammation, induce cells to release more growth factors, alter the cell vitality, chemotaxis and mobility, and initiate new blood vessel growth. The development of BGs reveals its positive role in the treatment, restoration, and regeneration of hard and soft tissues in the human body. Compared to conventional inactive biomaterials, its clinical application significance and potential are substantial. Borosilicate bioactive glass (BBGs) with a unique glass network structure has a faster degradation rate, compared to silicate bioactive glass, making it suitable for soft tissue repair. BBGs with specific functional properties can be produced *via* adjusting the proportion of biologically active elements (*i.e.*, Na, K, Ag, Au, B, Ca, Cu, Co, Ga, Mg, Sr and Zn) doped into the glass network structure according to the therapeutic needs of target tissues or organs. BBGs with different ion compositions can continuously release functional ions and regulate the wound microenvironment for different pathological stages of wound healing, thereby inducing angiogenesis and accelerating the steady-state recovery of pathological wound tissue. In addition to the superior clinical therapeutic effect by using fiber as clinical application dressing, BBGs can also combine with polymer to form functional hydrogel dressing, and can prepare multi-functional composite materials by electrospinning technology or 3D tissue engineering printing technology to meet the personalized needs of different stages of wound repair. The majority of chronic wound patients are affected with the intensification of global aging. Boric acid/borosilicate bioactive glass wound repair materials are low-cost, easy to store, and have significant social and economic benefits.

Summary and prospects Although clinical and basic application studies have confirmed the potential of BBGs in wound healing applications, the structural composition of BBGs, especially the types and concentrations of therapeutic ions released, as well as the regularity and molecular biological mechanisms of pathological wound healing, still need a further exploration. The risk of soft tissue and organ toxicity, and even systemic toxicity caused by BBGs, is needed to be evaluated. Also, it is necessary to effectively evaluate and ensure the biosafety of BBGs dissolved ions, and to construct a more advanced *in-vitro* simulated wound dynamic microenvironment. In addition, combining BBGs as additives with other treatment strategies (such as stem cell therapy or growth factors or drugs) or technologies (such as negative pressure drainage) could be a possible synergistic strategy for promoting wound healing and repair. In summary, the existing researches indicate that the full potential of BGs in medicine is not fully developed, and the related market is expected to further grow in the future.

Keywords borate/borosilicate bioactive glass; wound healing; functional ions; chronic wound; angiogenesis