

微纳米生物活性玻璃：功能化设计与血管化皮肤再生

艾敏慧¹, 雷波^{1,2,3}

(西安交通大学 1. 前沿科学技术研究院; 2. 金属材料强度全国重点实验室; 3. 附属口腔医院, 陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室, 西安 710049)

摘要: 生物活性玻璃(BG)材料是一类重要的非晶态无机医用材料, 在硬组织修复领域临床应用多年, 表现出独特的组织修复活性。近年研究发现, BG 在促进软组织修复方面也表现出有效的修复活性, 具有重要的应用价值。与传统 BG 相比, 微纳米生物活性玻璃(MNBG)具有独特的微纳米结构, 不仅保留了传统 BG 优良的化学组成, 而且具有更大的比表面积和更高的反应活性, 在促进血管化皮肤修复再生方面表现出重要的应用潜力。本文重点讨论了 MNBG 在调控血管化及皮肤再生方面的研究进展, 主要包括 MNBG 促进血管化的能力, 调控免疫细胞的功能, 以及抗氧化、抗炎和抗菌性能, 这些特性使得 MNBG 能够有效刺激血管形成, 同时降低炎症反应, 抑制细菌感染, 从而促进伤口愈合和组织修复。进一步总结了 MNBG 在皮肤创面血管化和修复方面的重要研究进展, 并对 MNBG 目前皮肤创面修复应用中存在的问题和未来的研究方向提出了相应的建议, 以期推动 MNBG 在皮肤修复领域中的应用转化。

关键词: 微纳米生物活性玻璃; 血管化; 皮肤再生; 生物活性材料; 综述

中图分类号: TQ171 文献标志码: A 文章编号: 1000-324X(2025)08-0921-12

Micro-nanoscale Bioactive Glass: Functionalized Design and Angiogenic Skin Regeneration

AI Minhui¹, LEI Bo^{1,2,3}

(1. Frontier Institute of Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 2. State Key Laboratory for Mechanical Behavior of Materials, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China; 3. Key Laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, College of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: Bioactive glass (BG) is an important class of amorphous inorganic biomaterials, which has been clinically used in hard tissue repair for many years, exhibiting unique tissue repair activity. Recent studies have found that BG also shows effective repair activity in soft tissue, demonstrating significant application potential. Compared with traditional BG, micro-nanoscale bioactive glass (MNBG) has a unique micro-nano structure, which not only retains its excellent chemical composition but also has a larger specific surface area and higher reactivity. These special structures and properties enable MNBG to exhibit significant application potential in promoting vascularization and skin repair/regeneration. This work focuses on the research progress of MNBG in regulating vascularization and skin regeneration, including the abilities of MNBG to promote vascularization and regulate

收稿日期: 2024-12-27; 收到修改稿日期: 2025-02-08; 网络出版日期: 2025-03-19

基金项目: 国家自然科学基金(52172288, 52302354, 52411540232)

National Natural Science Foundation of China (52172288, 52302354, 52411540232)

作者简介: 艾敏慧(2000-), 女, 硕士研究生. E-mail: Aiminhui1023@stu.xjtu.edu.cn

AI Minhui (2000-), female, Master candidate. E-mail: Aiminhui1023@stu.xjtu.edu.cn

通信作者: 雷波, 教授. E-mail: rayboo@xjtu.edu.cn

LEI Bo, professor. E-mail: rayboo@xjtu.edu.cn

immune cell function, as well as its antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial properties. These characteristics enable MNBG to effectively stimulate blood vessel formation, reduce inflammation, and inhibit bacterial infection, thus promoting wound healing and tissue repair. This paper summarizes the key research on the role of MNBG in vascularization and skin wound repair and offers recommendations on the existing issues and future research directions in the application of MNBG in skin wound repair, aiming to promote the application transformation of MNBG in the field of skin repair.

Key words: micro-nanoscale bioactive glass; vascularization; skin regeneration; bioactive material; review

BG 是一类具有特定生物活性、能够与生物体组织发生化学反应的材料。BG 主要由硅、钙、磷等元素构成。近年来, BG 在骨修复与再生、牙科、组织工程方面都得到了广泛应用。通过与人体骨组织相互作用, BG 能促进骨细胞黏附、增殖和分化, 并通过释放钙、磷等离子促进骨组织矿化, 从而有助于骨缺损修复^[1]。在牙科领域, BG 被用于治疗牙齿损伤、牙齿修复及抗菌治疗。特别是在牙本质修复、龋齿修补和促进口腔组织再生方面, BG 因其促进矿化的特性而成为理想选择^[2]。BG 的另一个重要应用方向是与其他材料(如聚合物、天然或合成支架等)复合, 用于组织工程, 特别是软骨、肌肉等组织的修复。BG 与生物体组织发生反应, 并促进新生组织生长^[3]。但是在临床使用过程中仍存在问题: 例如降解速率无法与某些组织再生速率相匹配; 在某些情况下, BG 可能引起局部免疫反应, 影响其生物相容性和长期应用效果。

MNBG 是指颗粒尺寸在 100 nm~10 μ m 范围内的 BG。具有微纳米结构的 BG 作为一种无机纳米生物材料, 可以作为添加相制备具有良好生物活性的复合材料, 它不仅可以优化高分子相的力学性质, 而且可以调控复合材料的可吸收性、体外矿化活性以及细胞相容性。MNBG 因其较大的比表面积、更好的可降解性以及更优异的体外矿化性能, 能有效发挥修复以及促进组织和材料之间结合的作用, 从而显著提高其他生物材料的生物相容性和组织修复能力。例如, 在聚乳酸中加入尺寸为 100 nm 左右 MNBG 能够将支架的压缩模量从 5.5 MPa 增大到 8.0 MPa, 且其在模拟体液中的矿化活性也显著提高^[4]。除此之外, 与传统 BG 相比, MNBG 能够显著提高生物材料的降解能力、杨氏模量、抗压强度以及总蛋白吸附能力, 促进 MNBG 在组织修复中的应用^[5]。

MNBG 的微纳结构以及形貌也会影响其应用。Hu 等^[6]研究发现, 与传统的熔融衍生 BG 相比, 具

有高度有序介孔结构的棒状 MNBG(RBG)和具有不规则蠕虫状介孔结构的球形 MNBG(SBG)都显示出相对较大的比表面积。由于高度有序的介孔结构, RBG 的比表面积高于 SBG。他们还探究了不同形态的 MNBG 对人真皮乳突细胞(HDPCs)的摄取(胞吞/胞饮)、骨架组织、增殖和成骨分化(碱性磷酸酶 ALP)特性的影响。SBG 和 RBG 都具有良好的细胞相容性, 但 RBG 导致细胞微丝形成较差。此外, SBG 和 RBG 均可促进 HDPCs 增殖和 ALP 活性表达, 降低纵横比(如 SBG)。与 MNBG 颗粒的比表面积相比, 颗粒的形态更容易促进细胞应激反应, 影响它们对细胞的非特异性摄取, 而这种对颗粒的非特异性摄取可能会诱导细胞应激反应。Huang 等^[7]研究了介孔二氧化硅纳米颗粒(MSN)形态与细胞反应之间的关系, 发现与纵横比较大的 MSN 相比, 纵横比较小的 MSN 通常对细胞的影响较小。

因微纳米结构带来的理化性能改变, MNBG 在以下几个方面具有明显优势: (1)可与其他高分子材料复合以提高基体的生物活性以及力学性能; (2)制备具有多孔结构和良好生物活性的微纳米陶瓷支架; (3)制备生物活性涂层; (4)作为药物、基因等的载体控释系统; (5)组织损伤的填充及修复。因此, MNBG 兼具了材料活性、药物载体和生物信号传递等多种功能, 为临床组织修复和治疗提供了新的思路和解决方案。本文将从 MNBG 的促血管化、免疫细胞调控、抗氧化性能、抗炎性能、抗菌性能等方面介绍其调控血管化皮肤再生的研究进展(图 1)。

1 血管化在皮肤创面修复中的重要作用

创面修复生物材料不仅要重建皮肤屏障保护功能, 还需要通过调控创面微环境来促进创面再上皮化、减少瘢痕形成, 进而加速创面愈合进程^[8]。对于创面修复而言, 促进新血管快速形成并恢复创面

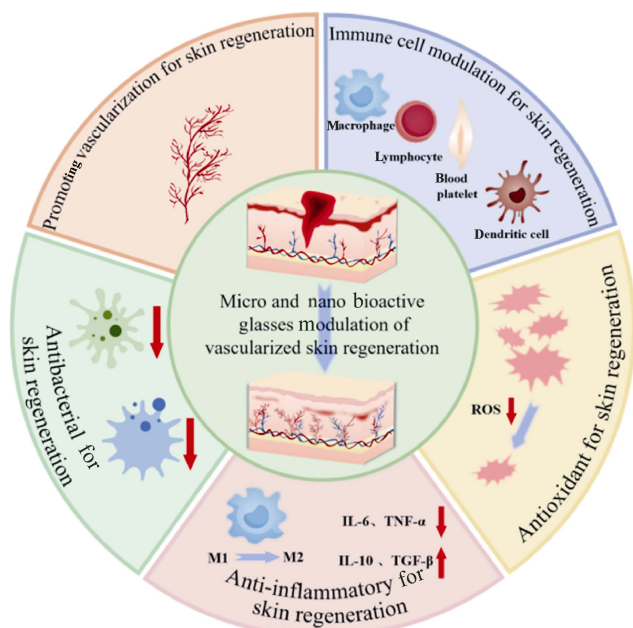


图1 MNBG 调控血管化皮肤再生的主要作用

Fig. 1 Main role of MNBG in modulating vascularized skin regeneration

ROS: reactive oxygen species; IL-6: interleukin-6; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; IL-10: interleukin-10; TGF- β : transforming growth factor- β

营养和氧气供给至关重要。增殖期的血管化能力强,成血管会产生无序的血管网络,快速促进创面修复^[8]。血管通道可促进营养物质的运输以及细胞代谢废物的清除,并能引导创面处与修复相关的细胞迁移、增殖和分化,从而加速组织生长和创面进一步血管化。

成血管的整个过程依赖于内皮细胞与成血管因子的相互作用。促进血管化的生长因子包括血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor, FGF)、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor, TGF- β)、胎盘生长因子(PGF)和抗凋亡因子(DAD 1)等。创面损伤后,血小板被激活,随即在其表面表达与巨噬细胞、B细胞或T细胞表面受体相互作用的CD40配体(CD40L)^[9]。Chakrabarti等^[10]通过蛋白印迹、免疫荧光等方法证明了CD40L可以刺激巨噬细胞分泌VEGF,然后促进成血管。CD40-CD40L相互作用可激活白细胞释放活性氧(ROS)或促进树突状细胞(Dendritic Cell, DC)活化和成熟(图2)。

血小板被激活后产生的这些细胞因子作为中性粒细胞和单核细胞的趋化因子,诱导二者参与创面修复。首先参与免疫反应的细胞是N1中性粒细胞(抗肿瘤中性粒细胞)和巨噬细胞,随后是促成血管的N2中性粒细胞(促肿瘤中性粒细胞),它们与巨噬

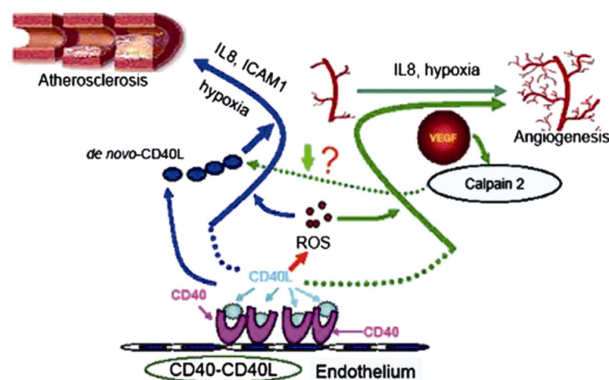


图2 CD40-CD40L 相互作用机制^[10]

Fig. 2 CD40-CD40L interaction mechanism^[10]

CD40L: CD40 ligand; ICAM-1: intercellular cell adhesion molecule-1

细胞一起通过额外释放生长因子和基质金属蛋白酶(MMP-9)来促进成血管的启动和新血管的形成^[11]。例如, MNBG材料释放的活性离子(如钙、磷等)能够促进中性粒细胞的趋化性^[12],使其更容易迁移到损伤部位,参与炎症反应以及愈合过程。

在这些趋化因子的作用下,中性粒细胞和单核细胞在创面愈合的炎症期分化为巨噬细胞, BG溶解产生的离子产物对巨噬细胞极化和活性具有调控作用。先前的一项研究表明,含Mn的MNBG颗粒中释放的Mn和Si离子可以调节巨噬细胞的极化(从M1到M2)并促进成骨^[13-14]。有研究显示,含Zn的MNBG材料可以通过灭活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- α)、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(TNFAIP 3)、人NF- κ B抑制物激酶 β (IKK β)和磷酸二酯酶(PDE)来负向调节NF- κ B信号的传导,实现M1巨噬细胞向M2巨噬细胞的转化,并诱导多种细胞因子分泌,从而调节组织再生^[15-17]。释放的细胞因子VEGF-A、FGFs和成血管素(Ang)刺激成纤维细胞迁移并激活微血管内皮细胞(ECs)。随后,成血管毛细血管芽侵入富含纤维蛋白/纤黏连蛋白的伤口凝块,并在内皮细胞、成血管细胞因子和成纤维细胞产生的细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)环境之间的动态相互作用下组织形成微血管网络^[18]。因此,新形成的血管可以快速促进皮肤再生。

2 MNBG 在调控血管化中的重要作用

MNBG 作为一类重要的无机非晶态结构生物活性材料,在创面软组织修复领域具有重要作用(表1)^[19-22]。典型的BG由SiO₂、Na₂O、CaO和P₂O₅等基本成分构成,其降解产物能够促进细胞生长因子表达、促进细胞增殖、增强细胞分化相关基因表达和组织修复^[23]。MNBG与皮肤组织接触后,会逐

渐降解并释放钙离子、磷酸根离子、硅酸根离子等,其中硅酸根离子可以刺激缺氧诱导因子(HIF-1 α)表达^[19],从而进一步增强 VEGF 表达。当创面处于炎症期时,一系列生长因子会作为中性粒细胞和单核细胞等的趋化因子,使其迁入伤口并分化形成巨噬细胞,巨噬细胞再分泌一系列细胞因子,进一步刺激成纤维细胞迁入伤口。迁入的成纤维细胞激活了内皮细胞的增殖并迁移形成新的血管。例如, Jiang 等^[20]在体外进行人脐静脉内皮细胞 (Human

Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs)成血管分化的实验中,通过实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)分析发现,复合了 BG 的实验组中,成血管相关基因在实验第 7 天即出现表达。这些基因包括激酶插入域受体(KDR)、内皮型一氧化氮合酶(Endothelial Nitric Oxide Synthase, e-NOS)、VEGF 和类 Fms 酪氨酸激酶-1(Flt-1)。他们发现, BG/PDA/PM 组基因表达水平最高(图 3)^[20],证明引入 BG 能有效促进血管化。

表 1 MNBG 在创面修复过程中对血管化的调控^[19-22]

Table 1 Regulations of MNBG on angiogenesis during wound healing^[19-22]

MNBG	Modulation of vascularization pattern	Ref.
Melt derived bioactive glass compositions	Degradation to release silicate ions to stimulate cell expressions of HIF-1 α and VEGF	[19]
BG/polydopamine electrostatically spun scaffolds	Promoting HUVECs expression of e-NOS, VEGF and angiogenic differentiation	[20]
BG ointment with nanostructures	Promoting VEGF and FGF2 expression in the wound, resulting in a faster rate of granulation tissue formation and increased amounts of neovascularization and capillaries in the granulation	[21]
Polyglycolic acid/BG composite scaffolds	Promoting VEGF release from fibroblasts, myocytes, hepatocytes, and neurons under hypoxic conditions	[22]

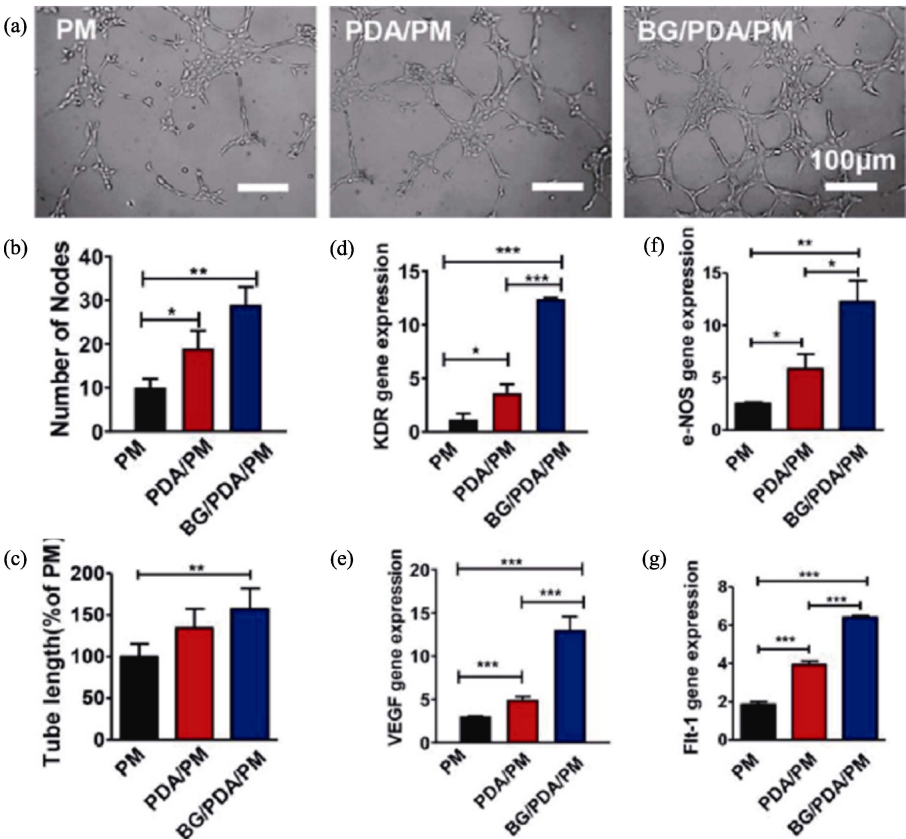


图 3 不同支架(PM、PDA/PM 和 BG/PDA/PM)对 HUVECs 成血管的影响^[20]

Fig. 3 Effect of different scaffolds (PM, PDA/PM and BG/PDA/PM) on angiogenesis in HUVECs^[20]

(a) Representative images for angiogenesis analysis; (b, c) Quantified node counts (b) and tube lengths (c); (d-g) Expressions of KDR (d), VEGF (e), e-NOS (f), and Flt-1 (g) in HUVECs cultured on composite scaffolds at 7 d (*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$)

Lin 等^[24]通过酸催化结合冷冻干燥技术制备了具有纳米结构的 BG。将 BG 与凡士林按照一定的比例混合制成膏剂,用于正常 SD 大鼠和糖尿病大鼠的皮肤损伤修复。他们发现,具有纳米结构的 BG 相比于密实结构的传统 BG45S5 和凡士林愈合速率更快(图 4)^[24],创面愈合所需时间更少。进一步研究发现,具有纳米结构的 BG 更能促进创面 VEGF 和碱性 FGF2 表达,肉芽组织形成快且肉芽中新生血管和毛细血管的量也更多^[21]。这是因为具有纳米结构的 BG 更有利于离子溶出,氧气也更容易进入创面,且 MNBG 所具有的表面拓扑结构更有利于创面修复。

3 MNBG 调控血管化皮肤再生

3.1 促血管化型 MNBG 与皮肤再生

皮肤组织创面修复过程中,输送营养物质和生长因子是修复的关键,而血管化是其运输的基础,也是创面快速愈合的前提^[25]。成血管过程受到 VEGF、细胞外基质蛋白以及细胞膜受体和其他可用信号分子的调控^[26]。虽然将生长因子和信号分子引入组织工程支架是一种常见的方法^[27],但大部分生长因子容易降解,并难以实现控制释放,使用过

程中还存在难以调控持续时间和效率的问题。因此,开发具有促进成血管成分的生物活性材料(如通过材料降解刺激细胞的 VEGF 表达)的替代方案,显得尤为重要^[28-30]。Day 等^[22]于 2004 年发现了 BG 的成血管效应。尽管大多数关于 BG 材料中血管化的研究都是关于骨组织工程^[31-34],但在软组织修复中 BG 的特定成分也可对成血管具有刺激作用。各种类型的细胞(包括成纤维细胞、肌细胞、肝细胞和神经元)能在缺氧条件下释放 VEGF。如成纤维细胞可分泌 VEGF 和 FGF,促进成血管。内皮细胞对于新血管的形成至关重要,因为它们迁移、增殖、形成与其他血管连接的小管道,是新血管形成的第一步,并在此过程中接受上述生长因子的调控。Gerhardt 等^[35]最近比较了聚 D,L 丙交酯(PDLLA)和 PDLLA-BG 复合支架对成血管的作用,发现与纯 PDLLA 膜相比,PDLLA-BG 复合支架上培养的成纤维细胞分泌的 VEGF 显著增加。研究人员还发现,在另一种常用的硅酸盐 BG(S53P4)上培养了人成纤维细胞之后,粒径在 0.5~0.8 mm 和 1.0~2.0 mm 范围内的 S53P4 在各浓度下,均能促进成纤维细胞合成 VEGF,但粒径在 2.0~3.15 mm 范围内的 S53P4 则抑制了 VEGF 的合成。这一研究揭示了适当粒径的 MNBG 可更好地促进 VEGF 的合成,从而促进成血管^[36]。

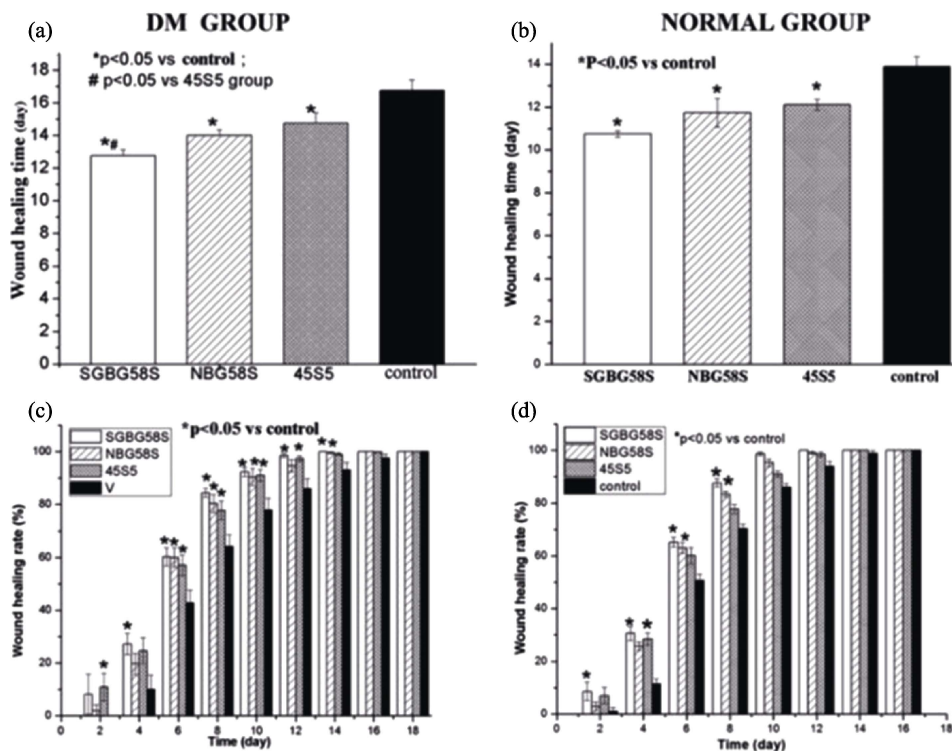


图4 大鼠的伤口愈合时间和愈合率^[24]

Fig. 4 Wound healing time and healing rate in rats^[24]

(a, b) Wound healing time in diabetic rats (a) and normal rats (b); (c, d) Wound healing rate in diabetic rats (c) normal rats (d) (n=8)

3.2 免疫细胞调控型 MNBG 与血管化皮肤再生

皮肤再生过程中,免疫细胞的调控至关重要。免疫细胞的活性和功能直接影响伤口愈合和组织再生。研究表明,某些 BG(如 S53P4)可以调节免疫细胞的极化状态,促进 M2 型(抗炎型)巨噬细胞的招募和活化,对抗炎和促进血管化组织修复都有积极影响^[37]。创面组织损伤通常会导致血管受损、血小板活化以及凝血。从血液循环和局部组织中募集先天性和适应性免疫细胞在炎症反应、成血管和组织重塑中起重要作用^[38]。人体中的免疫细胞主要有血小板、中性粒细胞、巨噬细胞、DC、T 细胞、B 细胞等,这些细胞在创面愈合过程中发挥着重要作用^[39-40]。

3.2.1 血小板

血小板是固有免疫系统中最先被招募到皮肤损伤部位的细胞之一。内皮受损后,来自巨核细胞的无核小细胞碎片会黏附在已暴露于内皮下的 ECM 上,进一步引起血小板活化和聚集^[41]。血小板含有 α -颗粒、致密颗粒以及溶酶体颗粒等,它们在活化时会释放到细胞外。其中 α -颗粒最丰富,约占血小板体积的 10%,并含有数百种参与凝血、炎症、伤口愈合和成血管等过程的化合物,包括各种成血管因子,如 VEGF、FGF、血小板衍生生长因子(PDGF)和胰岛素样生长因子(IGF),以及成血管抑制因子,如血小板反应蛋白-1(TSP)和血管抑制素等。

3.2.2 中性粒细胞

中性粒细胞是人体最丰富的白细胞^[42-43]。当皮肤损伤并引发感染或炎症,导致血液灌注受损时,会发生缺血性损伤,细胞因子、趋化因子和成血管因子(如 VEGF-A)的局部浓度增加,不同亚群的中性粒细胞会通过血液循环被招募至皮肤损伤部位并发挥作用。

3.2.3 巨噬细胞

巨噬细胞是先天性免疫细胞,通常在受伤之后的 1 天内到达受损部位^[44]。与中性粒细胞类似,它们可以根据微环境变化而极化成不同表型。组织再生期间,巨噬细胞的功能随时间变化,不同的巨噬细胞表型参与调节成血管过程的不同阶段。M1 型巨噬细胞至关重要^[45-46],受伤约 3 天后成血管开始出现高度紊乱以及渗漏的血管。此时,促炎性 M1 巨噬细胞分泌高水平的 VEGF^[47]。然而,M1 型巨噬细胞长期存在会导致血管退化^[48]。抗炎性的 M2 型巨噬细胞在成血管后期占主导地位,促进纤维化,从而促使血管稳定生长,并随后参与血管网络重塑。

3.2.4 树突状细胞

DC 是抗原呈递细胞,以未成熟状态存在于外周组织中。在识别外来抗原后,它们经历成熟并迁移到次级淋巴器官,并将加工后的抗原呈递给未成熟的 T 细胞,从而调控 T 细胞活化和极化。DC 表达各种促成血管因子(VEGF、bFGF)或成血管抑制因子(IL-12、IL-18)^[49],并可以通过直接刺激内皮细胞或通过募集和极化其他免疫细胞间接调节新血管的形成^[50]。Schuhladen 等^[51]研究了 Cu 和 Zn 掺杂的 MNBG 对小鼠 DC 的影响。体外研究显示,这些 MNBG 对 DC 有剂量依赖性的免疫调节作用。DC 的表型和功能可受 MNBG 溶出物和培养基 pH 调节。含 Cu 的 MNBG 在 10 和 100 mg/mL 剂量下可显著降低 DC 的活力。此外,MNBG 的离子溶解产物还可调节 DC 特异性激活标志物的表达。

3.2.5 淋巴细胞

淋巴细胞包括自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 细胞和 B 细胞,在组织修复和再生过程中也起重要作用^[52]。T 细胞在胸腺中分化后可通过分泌成血管因子^[53],促进 ECs 迁移和血管出芽,进而促进成血管。T 细胞还可以通过分泌细胞因子如 IL-4 或 IL-13 诱导巨噬细胞极化为 M2 型,从而间接促进成血管^[54]。Schuhladen 等^[51]评估了 MNBG 通过 DC 介导的同种异体 T 细胞增殖能力,研究发现,10%和 1%的 B3(B3: 5.5% Na₂O, 11.1% K₂O, 4.6% MgO, 18.5% CaO, 56.6% B₂O₃, 3.7% P₂O₅, 均为质量分数)以及 B3-Zn(B3-Zn: 5.5% Na₂O, 11.1% K₂O, 4.6% MgO, 17.5% CaO, 56.6% B₂O₃, 3.7% P₂O₅, 1.0% ZnO, 均为质量分数)MNBG 都能显著促进 DC 介导的 T 细胞增殖。

3.3 抗氧化型 MNBG 与血管化皮肤再生

皮肤伤口部位会产生大量的 ROS,其诱导的氧化应激会对细胞和组织造成不利影响,进而引发慢性炎症和抑制血管化进程,形成恶性循环,阻碍伤口愈合与皮肤再生。因此,减少过量的 ROS 对于保持健康的生物功能和促进血管化是必要的,这通常在体内通过酶促抗氧化剂(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶)来实现^[55]。当创面组织微环境紊乱时,需要创面修复材料来清除和减少创面处过量的 ROS。

MNBG 在创面组织会持续释放生物活性离子如 Si⁴⁺、Ca²⁺等,以调控创面处的氧化应激微环境。有研究发现 MNBG 中释放的硅离子可有效清除细胞内自由基,从而起到抗氧化作用,偏硅酸钠浓度依赖性地抑制 2,2-二苯基-1-苦基肼(DPPH)自由基的产生,并且高浓度偏硅酸钠的抑制程度成倍提升(图 5)^[55]。

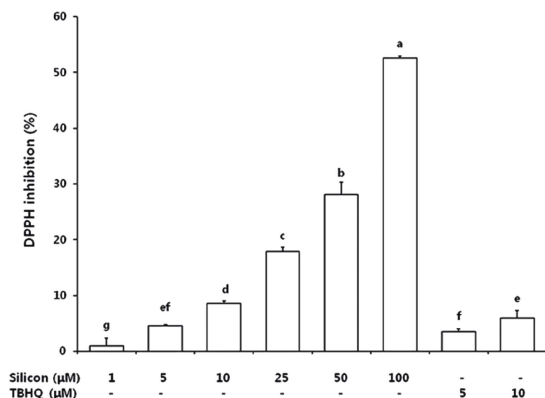


图 5 Si 和 TBHQ 处理的 DPPH 自由基清除能力^[55]

Fig. 5 DPPH free radical scavenging capacity of silicon and TBHQ treatments^[55]

TBHQ: tert-butyl hydroquinone; DPPH: 2,2-phenyl-1-(2,4,6-trinitro-phenyl)hydrazyl

ROS 的减少量可以用于表征材料的抗氧化特性, 而脂多糖(LPS)可以上调 ROS 水平。有研究探讨了加入纳米生物活性纳米玻璃离子(Bioactive Nanoglass Ion, BNGI)是否可以减少 LPS 诱导的巨噬细胞大量产生的 ROS^[56]。1/6 BNGI(初级 BNGI 及其稀释剂与 DMEM 以 1/6 的比例制备)以及 33、100 和 300 mg/L 的 $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 在 LPS 处理 24 h 后加

入。LPS 组中 ROS 含量显著增加, 而其他所有处理组 ROS 含量均降低(图 6(a))。33 mg/L $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 与 1/6 BNGI 的结果相似(图 6(b))。此外, 该研究检测了不同浓度的 BNGI 和 $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的抗氧化能力(图 6(c))。1/6 BNGI 的 ROS 清除率为 14.72%, 与 32 mg/L $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的 ROS 清除率相当。此外, 检测还发现, Na_2SiO_3 可实现类似的促血管生成和抗炎能力^[57]。100 mg/L Na_2SiO_3 (相当于 1/6 BNGI)显示出明显的促血管生成特性。

H_2O_2 是一种典型的 ROS, 由活细胞线粒体中的超氧化物歧化酶(SOD)产生, 可破坏细胞分子^[58-59]。 H_2O_2 与硫酸钛溶液反应后会在 405 nm 波长处产生吸收峰。如图 7(a, b)所示, 钽掺杂的介孔生物活性玻璃纳米颗粒(Mesoporous Bioactive Glass Nanoparticles, Ce-MBGs)具有一定的 H_2O_2 清除活性。 $\cdot\text{OH}$ 也是一种高度氧化的 ROS, 具有清除 $\cdot\text{OH}$ 能力的生物材料在抑制 ROS 累积方面具有重要的应用优势。如图 7(c, d)所示, 复合苯硼酸改性壳聚糖微球(Composite Phenylboronic Acid-modified Chitosan Microspheres, CSP@BG)具有一定的 $\cdot\text{OH}$ 清除活性^[59]。

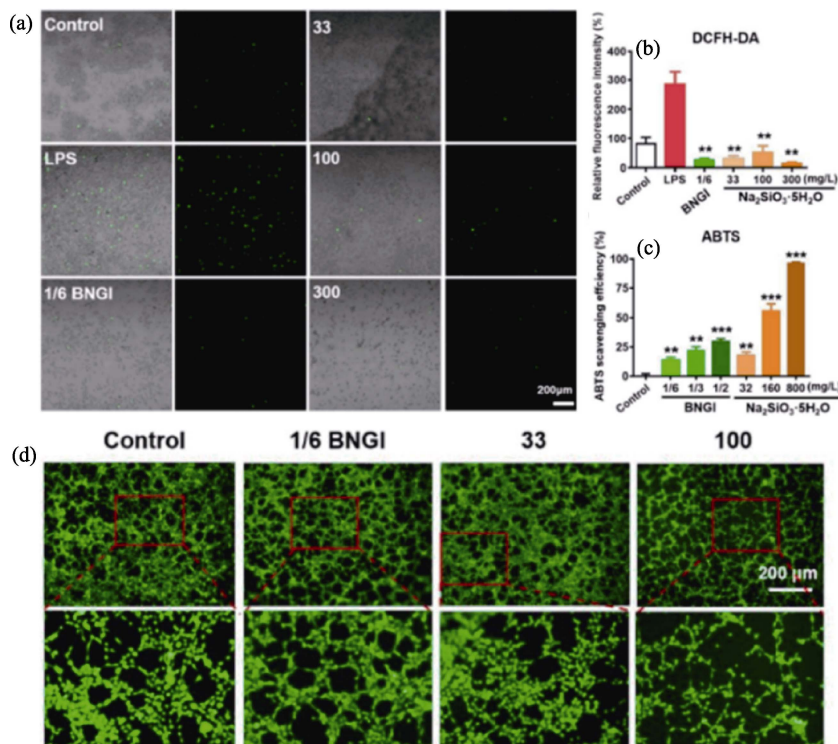
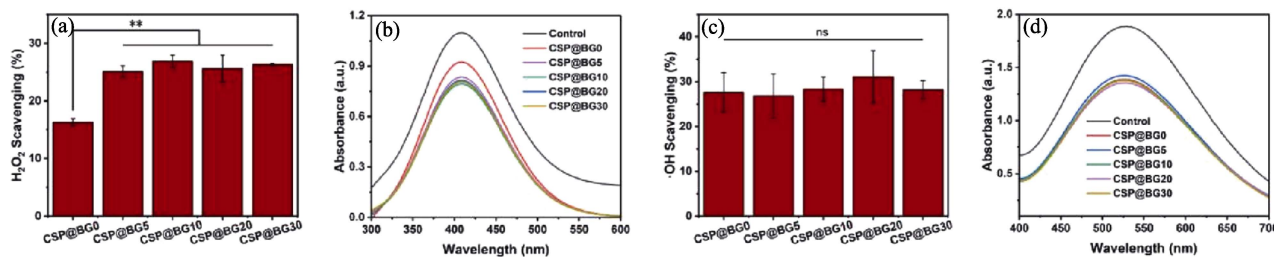


图 6 BNGI 和 $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 的抗氧化作用^[56]

Fig. 6 Antioxidant effects of BNGI and $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ^[56]

(a) ROS staining of macrophages stained with dichlorofluorescein diacetate (DCFH-DA) for 15 min to reflect ROS expression (green) after 1/6 BNGI treatment or 33, 100, and 300 mg/L $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ addition for 2 d; (b) Quantitative analysis of relative fluorescence intensity measured using Image J ($n=3$, $p<0.01$ compared to LPS group); (c) Scavenging efficiency of 2,2'-biaminobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) of BNGI and $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in different concentrations based on the optical density values at 734 nm after 10 min incubation with ABTS reagent; (d) Fluorescent images of control, 1/6 BNGI or 33 and 100 mg/L $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ pretreated for 2 d HUVECs after 8 h for angiogenic capacity analysis

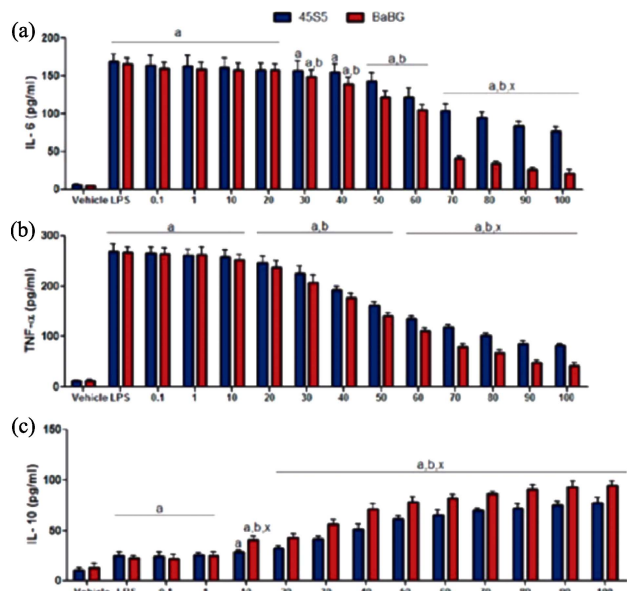
图 7 CSP@BG 微球的抗氧化活性^[59]Fig. 7 Antioxidant activity of CSP@BG microspheres^[59]

(a) H_2O_2 scavenging percentage; (b) UV-Vis spectra of H_2O_2 ; (c) $\cdot\text{OH}$ scavenging percentage; (d) UV-Vis spectra of $\cdot\text{OH}$. **: $p < 0.01$

3.4 抗炎型 MNBG 与血管化皮肤再生

BG 可在体内降解释放硅离子、钙离子等, 有利于组织修复和抑制炎症^[60]。Si 可以促进 VEGF 表达, 这对伤口愈合和软骨修复具有重要作用^[61-62]。同时, Si 又具有抗氧化和抗炎特性^[63]。Ca²⁺可以刺激伤口细胞分化、愈合和角质形成。

慢性和急性炎症与 IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子水平升高有关^[64]。Majumdar 等^[65]研究了 Ba 掺杂的 MNBG 和 45S5 MNBG 对 LPS 诱导的 C6 细胞抗炎作用。他们发现, 与对照组相比, LPS 处理后显著提高了 IL-6 和 TNF- α 的表达水平, 同时降低了 IL-10 的表达水平(图 8)。LPS 诱导炎症细胞因子释放可能是小胶质细胞活化引起了各种慢性炎症疾病^[66]。用 Ba 掺杂的 MNBG 和 45S5 MNBG 处理, 可改善 LPS 诱导的炎症细胞因子(如 IL-6 和 TNF- α)的增加。随后 C6 细胞中的抗炎细胞因子(即 IL-10)也

图 8 BaBG 和 45S5 对 C6 细胞因子表达水平的影响^[65]Fig. 8 Effect of BaBG and 45S5 on cytokine expression levels in C6 cells^[65]

IL-6: Interleukin-6; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; IL-10: Interleukin-10

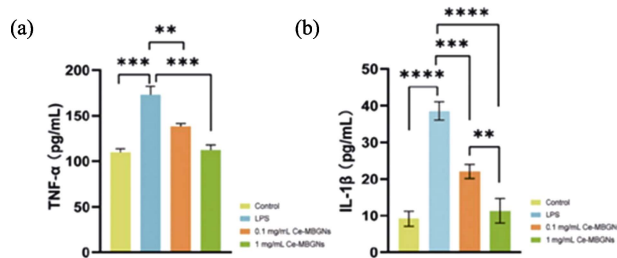
随之升高, 说明 Ba 掺杂的 MNBG 和 45S5 MNBG 可促进皮肤损伤修复。

通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测不同浓度的 Ce-MBGs 与人单核细胞白血病细胞系-1 (THP-1)共培养时上清液中两种细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌量(图 9)^[67]。Ce-MBGs 有效降低了 TNF- α 和 IL-1 β 水平, 从而防止了炎症的进一步级联反应。用该上清液培养牙髓细胞(DPC)后, qRT-PCR 结果显示白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)基因的表达水平增加^[67], 而与炎症进一步级联放大和破骨细胞分化相关的 IL-1 受体、MMP 9 和降钙素受体(CTR)的表达水平降低。因此, Ce-MBGs 有望防止炎症的进一步恶化, 同时促进成血管, 从而进一步促进皮肤创面修复^[67]。

3.5 抗菌型 MNBG 与血管化皮肤再生

病原微生物可定植在伤口上引起感染, 增加创面处的炎症进程, 延迟细胞迁移和血管化过程, 抑制创面愈合和皮肤修复^[68]。这是造成伤口疼痛、愈合缓慢的重要因素之一, 给医疗保健系统造成重大经济负担并降低生活质量。因此, 及时有效地控制感染可有效避免慢性伤口的形成^[69]。

通过理化结构设计可使 MNBG 实现广谱的抗菌活性功能, 在感染性创面修复应用中同时兼备抗感染和促血管化作用。Zhang 等^[69]发现 BG 的抗菌效果会随着 pH 和碱性离子含量的升高而增强。其

图 9 Ce-MBGs 对 TNF- α (a)和 IL-1 β (b)分泌量的影响^[67]Fig. 9 Effect of Ce-MBGs on the production of TNF- α (a) and IL-1 β (b)^[67]

TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; IL-1 β : Interleukin-1 β

中钠离子溶解会导致局部 pH 在 8 h 内升高至 11, 并持续到 48 h 以上。当培养基的碱性被中和时, 其抗菌活性随即降低, 这表明 pH 升高可能是介导 BG 抗菌作用的基本机制^[70]。Mortazavi 等^[71]评价了溶胶-凝胶法制备的 58S、63S 和 72S MNBG 系列颗粒的抗菌性能, 发现 58S 和 63S 对大肠杆菌、假单胞杆菌、伤寒杆菌、金黄色葡萄球菌均有较好的抑制效果, 与 Zhang 等^[69]的发现一致, 说明 BG 的抗菌性能与其成分及溶出离子种类和浓度密切相关。Hu 等^[72]在家兔皮肤创口模型上对比研究了含银 MNBG 和普通含银 BG 的抗菌效果, 发现含银 MNBG 对大肠杆菌具有更强的抑菌效果。因此, MNBG 的抗菌性能很可能与其组成及其活性离子释放密切相关^[73]。目前有许多研究将一些功能离子, 如 Cu、Zn、Mg、Ag、Ga 和 Ce, 掺入二氧化硅网络中^[74], 以提供特定的生物学功能(如成骨、成血管、抗炎、抗菌)。Kurtuldu 等^[75]使用金黄色葡萄球菌(革兰氏阳性)和大肠杆菌(革兰氏阴性)来评估 Ce-MBGs 的抗菌性能(图 10), Ce-MBGs 对两种细菌均显示出显著的抗菌活性^[76]。Mutlu 等^[77]探究了 Zn 和 Ga 掺杂的 BG 在体外抗菌性能。所有含 BG 的材料组在抑制革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌株方面均显示出相似的趋势。Li 等^[78]的研究也显示, Cu 聚多巴胺包裹的纳米生物玻璃(Bioactive Nanoglass (BGN)@Copper Co-ordinated Polydopamine (PDA-Cu), BGN@PDA-Cu)对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑制率均在 99%以上。进一步研究发现, BGN@PDA-Cu 比 BGN@PDA 能更好地促进成血管相关基因(HIF-1 α 、VEGF)表达。体外研究结果表明, BGN@PDA-Cu 与温和的热刺激相结合, 可显著促进内皮细胞迁移、成血管相关基因表达和小管形成。

4 结语与展望

4.1 结语

综上所述, MNBG 用作创面修复与皮肤再生时, 材料的抗氧化性、抗炎性、对免疫细胞的调控, 以及促血管化是相互影响、相互关联的。MNBG 植入体内后, 会激活机体的免疫反应, 免疫细胞在创面修复初期发挥重要作用。巨噬细胞和中性粒细胞是主要的免疫细胞, 它们分泌细胞因子和生长因子, 启动炎症反应并影响后续修复过程。活化免疫细胞可以触发抗氧化机制, 因为在局部炎症过程中会产生过量、需要被清除的 ROS, 以防止对伤口组织造成损伤。MNBG 材料可通过降低细胞氧化应激水平来保护细胞免受氧化损伤, 维持其正常功能, 从而发挥抗炎、抗菌作用, 促进血管化和皮肤修复。在创面修复中, MNBG 还可以促进细胞增殖和迁移, 为创面修复提供必要的细胞微环境。

在创面愈合过程中, 炎症反应是必需的, 但过度的炎症会导致组织损伤, 并延长愈合时间。因此, MNBG 对启动抗炎机制极为重要。免疫细胞通过分泌抗炎细胞因子(如 IL-10、TGF- β 等)来调节炎症反应, 促进创面平稳修复。抗炎机制可以减轻氧化应激和细胞损伤, 有助于促进再生。MNBG 能够调节免疫细胞的功能(如促使巨噬细胞向 M2 型转化), 分泌血管化生长因子, 从而抑制炎症反应并促进血管化皮肤组织修复。

MNBG 与生物体液接触时, 会释放一系列活性离子(如钙、硅、磷离子等)。这些离子不仅能促进细胞增殖和分化, 还有助于促进内皮细胞增殖和迁移, 从而增强成血管能力(表 2)。并且 MNBG 还可刺激内皮细胞使其在血管形成过程中起到积极作

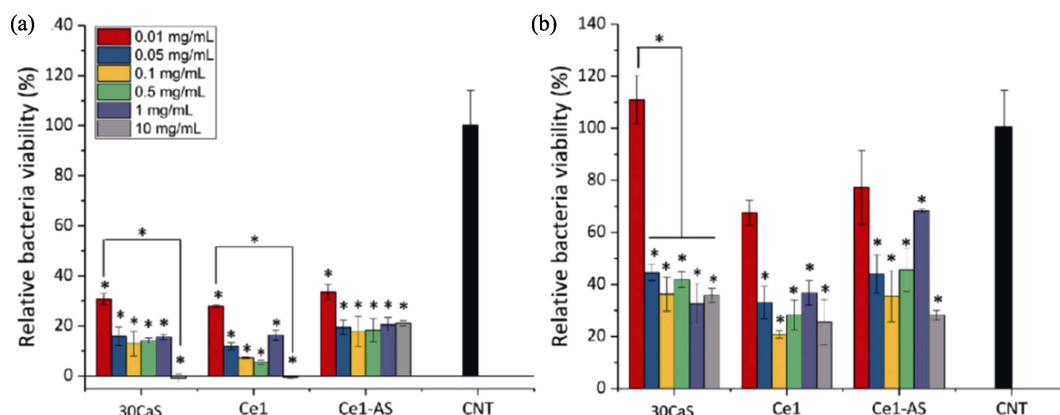


图 10 MBGNP 对不同细菌的抗菌效果^[75]

Fig. 10 Antimicrobial effect of MBGNP on different bacterias^[75]

(a) *S. aureus* (Gram-positive); (b) *E. coli* (Gram-negative) ($n=3$, *: $p<0.05$)

表 2 MNBG 促进血管化皮肤修复机制

Table 2 Mechanism of MNBG for vascularized skin repair

Biological function	Material composition	Mode of action	Ref.
Pro-vascularization	PGA/BGN	Promotion of VEGF expression in fibroblasts	[22]
	BGN	Promotion of VEGF release from fibroblasts	[36]
	MNBGN	Particle size in the range of 0.5–0.8 mm promoting VEGF expression	[37]
Immune cell modulation	BGN	Promoting chemotactic migration of neutrophils	[12]
	Zn-Mn- BGN	Mn and Si ions regulating M2 polarization in macrophages	[13]
	Zn-BGN	Negative regulation of NF-κB signal	[15]
	Cu-Zn-BBGN	Immunomodulation of DC viability	[51]
Antioxidation	BGN	Si scavenging activity on ROS	[60]
	Ce-MBGNs/CS	Scavenging activity on H ₂ O ₂	[59]
Anti-inflammatory	Ba-BGN	Elevation of anti-inflammatory cytokine IL-10	[65]
	Ce-MBGNs	Decreasing expression of inflammatory factors TNF-α and IL-1β	[67]
	BGN	High pH and alkaline ions enhancing antimicrobial activity	[69]
Antimicrobial	BGN	58S and 63S for broad-spectrum antibacterial	[71]
	Ce-MBGNs	Mesoporous structure promoting antimicrobial activity	[75]
	Cu-MBGNs	Broad-spectrum antimicrobial effect of Cu	[78]

PGA: polyglycolic acid; BGN: bioactive glass nanoparticle; PLGA: polylactic acid-hydroxyacetic acid copolymer; MBGNPs: mesoporous bioactive glass nanoparticles; DC: dendritic cell; Ce-MBGNs/CS: cerium-containing mesoporous bioactive glass-chitosan; ROS: reactive oxygen species

用。除此之外, MNBG 能够诱导成纤维细胞和巨噬细胞等分泌成血管因子(如 VEGF、FGF 等), 从而促进内皮细胞增殖和迁移, 促进新血管生成。

4.2 展望

尽管 MNBG 在血管化皮肤创面修复中已有诸多研究, 但尚存一些更深层的问题以及临床应用方面的挑战, 有待进一步深入研究。

(1)虽然 MNBG 具有良好的生物相容性, 但添加不同成分可能导致材料的生物活性变化, 如何选择合适的组分以优化其功能仍需深入研究。

(2)如何精准调控 MNBG 的体内免疫反应, 促进血管化过程, 实现快速皮肤再生, 仍存在挑战。

(3)皮肤创面修复是一个复杂的生物学过程, 止血、抗炎、血管化等是伤口愈合的重要环节, 如何设计具有促血管化、抗炎、抗氧化等多重功能的 MNBG 仍存在挑战。其中通过调节不同组分的比例和种类, 针对不同的再生需求进行个性化设计, 可能是后续研究的重要趋势。

(4)开发能够响应生理环境变化(如 pH、温度等)的 MNBG 智能生物材料, 以实现促血管化因子的动态释放, 提升再生效果、加快修复速度还有待进一步探索。

(5)将 MNBG 与其他生物活性因子如干细胞或细胞因子联合应用, 有可能协同促进成血管和创面愈合, 提高再生效果, 但要通过实验研究给出具体研制方法。

(6)为促进 MNBG 的临床应用, 尚需明确材料促进血管化皮肤修复的分子生物学机制和材料生物学效应, 阐明其在体内的长期毒理学和降解动力学过程。

参考文献:

[1] ZHENG K, TORRE E, BARI A, *et al.* Antioxidant mesoporous Ce-doped bioactive glass nanoparticles with anti-inflammatory and pro-osteogenic activities. *Materials Today Bio*, 2020, **5**: 100041.

[2] SKALLEVOLD H E, ROKAYA D, KHURSHID Z, *et al.* Bioactive glass applications in dentistry. *International Journal of Materials Science*, 2019, **20**: 5960.

[3] MAJUMDAR S, GUPTA S, KRISHNAMURTHY S. Multifarious applications of bioactive glasses in soft tissue engineering. *Biomaterials Science*, 2021, **9**: 8111.

[4] HONG Z, REIS R L, MANO J F. Preparation and *in vitro* characterization of scaffolds of poly(L-lactic acid) containing bioactive glass ceramic nanoparticles. *Acta Biomaterialia*, 2008, **4**: 1297.

[5] REZWAN K, CHEN Q Z, BLAKER J J, *et al.* Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2006, **27**: 3413.

[6] HU Q, JIANG W, LI Y, *et al.* The effects of morphology on physicochemical properties, bioactivity and biocompatibility of micro-/nano-bioactive glasses. *Advanced Powder Technology*, 2018, **29**: 1812.

[7] HUANG X L, TENG X, CHEN D, *et al.* The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function. *Biomaterials*, 2010, **31**: 438.

[8] LI H, LI D, WANG X, *et al.* Progress in biomaterials-enhanced vascularization by modulating physical properties. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2025, **11**: 33.

[9] ALOUI C, PRIGENT A, SUT C, *et al.* The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion.

- International Journal of Molecular Sciences*, 2014, **15**(12): 22342.
- [10] CHAKRABARTI S, RIZVI M, MORIN K, *et al.* The role of CD40L and VEGF in the modulation of angiogenesis and inflammation. *Vascular Pharmacology*, 2010, **53**: 130.
 - [11] PHILLIPSON M, KUBES P. The healing power of neutrophils. *Trends in Immunology*, 2019, **40**: 635.
 - [12] ZHENG K, NIU W, LEI B, *et al.* Immunomodulatory bioactive glasses for tissue regeneration. *Acta Biomaterialia*, 2021, **133**: 168.
 - [13] MUGHAL A, GILLANI S M H, AHMED S, *et al.* 3D-printed polyether-ether ketone/carboxymethyl cellulose scaffolds coated with Zn-Mn doped mesoporous bioactive glass nanoparticles. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2024, **156**: 106581.
 - [14] POLO-MONTALVO A, CASARRUBIOS L, SERRANO M C, *et al.* Effective actions of ion release from mesoporous bioactive glass and macrophage mediators on the differentiation of osteoprogenitor and endothelial progenitor cells. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1152.
 - [15] VARMETTE E A, NOWALK J R, FLICK L M, *et al.* Abrogation of the inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 murine macrophages by Zn- and Cu-doped bioactive Sol-Gel glasses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2009, **90A**: 317.
 - [16] WANG L, WEI X, WANG Y. Promoting angiogenesis using immune cells for tissue-engineered vascular grafts. *Annals of Biomedical Engineering*, 2023, **51**: 660.
 - [17] SOZZANI S, RUSNATI M, RIBOLDI E, *et al.* Dendritic cell-endothelial cell cross-talk in angiogenesis. *Trends in Immunology*, 2007, **28**: 385.
 - [18] ZARUBOVA J, HASANI-SADRABADI M M, ARDEHALI R, *et al.* Immunoengineering strategies to enhance vascularization and tissue regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, **184**: 114233.
 - [19] SOLANKI A K, LALI F V, AUTEFAGE H, *et al.* Bioactive glasses and electrospun composites that release cobalt to stimulate the HIF pathway for wound healing applications. *Biomaterials Research*, 2021, **25**: 1.
 - [20] JIANG Y, LI Y, LI J, *et al.* A mussel-inspired extracellular matrix-mimicking composite scaffold for diabetic wound healing. *ACS Applied Bio Materials*, 2020, **3**: 4052.
 - [21] LI H, CHANG J. Stimulation of proangiogenesis by calcium silicate bioactive ceramic. *Acta Biomaterialia*, 2013, **9**: 5379.
 - [22] DAY R M, BOCCACCINI A R, SHUREY S, *et al.* Assessment of polyglycolic acid mesh and bioactive glass for soft-tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 2004, **25**: 5857.
 - [23] LI R, CLARK A E, HENCH L L. An investigation of bioactive glass powders by Sol-Gel processing. *Journal of Applied Biomaterials*, 1991, **2**: 231.
 - [24] LIN C, MAO C, ZHANG J J, *et al.* Healing effect of bioactive glass ointment on full-thickness skin wounds. *Biomedical Materials*, 2012, **7**: 045017.
 - [25] LU Y, YANG Y, XIAO L, *et al.* Autocrine and paracrine effects of vascular endothelial cells promote cutaneous wound healing. *BioMed Research International*, 2021, **10**: 6695663.
 - [26] JIN L, LONG Y, ZHANG Q, *et al.* MiRNAs regulate cell communication in osteogenesis-angiogenesis coupling during bone regeneration. *Molecular Biology Reports*, 2023, **50**: 8715.
 - [27] HOPPE A, GÜLDAL N S, BOCCACCINI A R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*, 2011, **32**: 2757.
 - [28] WU C T, ZHOU Y H, XU M C, *et al.* Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials*, 2013, **34**: 422.
 - [29] WU C T, ZHOU Y H, FAN W, *et al.* Hypoxia-mimicking mesoporous bioactive glass scaffolds with controllable cobalt ion release for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2012, **33**: 2076.
 - [30] PATEL U, MOSS R M, HOSSAIN K M Z, *et al.* Structural and physico-chemical analysis of calcium/strontium substituted, near-invert phosphate based glasses for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 2017, **60**: 109.
 - [31] BOCCARDI E, CIRALDO F E, BOCCACCINI A R. Bioactive glass-ceramic scaffolds: processing and properties. *MRS Bulletin*, 2017, **42**: 226.
 - [32] LEU A, LEACH J K. Proangiogenic potential of a collagen/bioactive glass substrate. *Pharmaceutical Research*, 2008, **25**: 1222.
 - [33] LIN Y, XIAO W, LIU X, *et al.* Long-term bone regeneration, mineralization and angiogenesis in rat calvarial defects implanted with strong porous bioactive glass (13-93) scaffolds. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 2016, **432**: 120.
 - [34] LI Y, CHEN L, CHEN X, *et al.* High phosphate content in bioactive glasses promotes osteogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Dental Materials*, 2021, **37**: 272.
 - [35] GERHARDT L C, WIDDOWS K L, EROL M M, *et al.* The pro-angiogenic properties of multi-functional bioactive glass composite scaffolds. *Biomaterials*, 2011, **32**: 4096.
 - [36] DETSCH R, STOOR P, GRÜNEWALD A, *et al.* Increase in VEGF secretion from human fibroblast cells by bioactive glass S53P4 to stimulate angiogenesis in bone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2014, **102**: 4055.
 - [37] ZHU Y, MA Z, KONG L, *et al.* Modulation of macrophages by bioactive glass/sodium alginate hydrogel is crucial in skin regeneration enhancement. *Biomaterials*, 2020, **256**: 120216.
 - [38] SINGER B D, CHANDEL N S. Immunometabolism of pro-repair cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, **129**: 2597.
 - [39] MARTIN P, LEIBOVICH S J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biology*, 2005, **15**: 599.
 - [40] AHMADI A R, CHICCO M, HUANG J, *et al.* Stem cells in burn wound healing: a systematic review of the literature. *Burns*, 2019, **45**: 1014.
 - [41] WANG S, YANG J, ZHAO G, *et al.* Current applications of platelet gels in wound healing: a review. *Wound Repair and Regeneration*, 2021, **29**: 370.
 - [42] SUMMERS C, RANKIN S M, CONDLIFFE A M, *et al.* Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in Immunology*, 2010, **31**: 318.
 - [43] BURN G L, FOTI A, MARSMAN G, *et al.* The neutrophil. *Immunity*, 2021, **54**: 1377.
 - [44] BASHIR S, SHARMA Y, ELAHI A, *et al.* Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases. *Inflammatory Research*, 2016, **65**: 1.
 - [45] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*, 2020, **877**: 173090.
 - [46] SPILLER K L, ANFANG R R, SPILLER K J, *et al.* The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds. *Biomaterials*, 2014, **35**: 4477.
 - [47] GRANAY P L, BEN-SHAUL S, LANDAU S, *et al.* Macrophages of diverse phenotypes drive vascularization of engineered tissues. *Science Advances*, 2020, **6**: 6391.
 - [48] KREIMENDAHL F, MARQUARDT Y, APEL C, *et al.* Macrophages significantly enhance wound healing in a vascularized skin model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2019, **107**: 1340.

- [49] YANG M, MA C, LIU S, *et al.* HIF-dependent induction of adenosine receptor A2b skews human dendritic cells to a Th2-stimulating phenotype under hypoxia. *Immunology & Cell Biology*, 2010, **88**: 165.
- [50] BAI W K, ZHANG W, HU B. Vascular endothelial growth factor suppresses dendritic cells function of human prostate cancer. *OncoTargets and Therapy*, 2018, **11**: 1267.
- [51] SCHUHLADEN K, STICH L, SCHMIDT J, *et al.* Cu, Zn doped borate bioactive glasses: antibacterial efficacy and dose-dependent *in vitro* modulation of murine dendritic cells. *Biomaterials Science*, 2020, **8**: 2143.
- [52] KWEE B J, BUDINA E, NAJIBI A J, *et al.* CD4 T-cells regulate angiogenesis and myogenesis. *Biomaterials*, 2018, **178**: 109.
- [53] RAUSCHENBERGER T, SCHMITT V, AZEEM M, *et al.* T cells control chemokine secretion by keratinocytes. *Frontiers in Immunology*, 2019, **10**: 1917.
- [54] GROME H N, BARNETT L, HAGAR C C, *et al.* Association of T cell and macrophage activation with arterial vascular health in HIV. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2016, **33**: 181.
- [55] KIM E J, BU S Y, SUNG M K, *et al.* Analysis of antioxidant and anti-inflammatory activity of silicon in murine macrophages. *Biological Trace Element Research*, 2013, **156**: 329.
- [56] LIU W, CHEN M, LUO M, *et al.* Bioactive glass ions hydrogels with antiinflammation antioxidant capacity for treating inflammation-related diseases. *Materials & Design*, 2023, **227**: 111669.
- [57] NIELSEN F H. A novel silicon complex is as effective as sodium metasilicate in enhancing the collagen-induced inflammatory response of silicon-deprived rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2008, **22**: 39.
- [58] BIRBEN E, SAHINER U M, SACKESSEN C, *et al.* Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 2012, **5**: 9.
- [59] XU W, QIN Z, XU R, *et al.* Injectable, pro-osteogenic and antioxidant composite microspheres composed of cerium-containing mesoporous bioactive glass and chitosan for bone regeneration applications. *Ceramics International*, 2023, **49**: 25757.
- [60] ZHU Y, ZHANG X, CHANG G, *et al.* Bioactive glass in tissue regeneration: unveiling recent advances in regenerative strategies and applications. *Advanced Materials*, 2025, **37**: 2312964.
- [61] LOSI P, BRIGANTI E, ERRICO C, *et al.* Fibrin-based scaffold incorporating VEGF- and bFGF-loaded nanoparticles stimulates wound healing in diabetic mice. *Acta Biomaterialia*, 2013, **9**: 7814.
- [62] FRANK S, HÜBNER G, BREIER G, *et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, **270**: 12607.
- [63] EL-FIQI A, ALLAM R, KIM H W. Antioxidant cerium ions-containing mesoporous bioactive glass ultrasmall nanoparticles: structural, physico-chemical, catalase-mimic and biological properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2021, **206**: 111932.
- [64] EBERSBERGER A, SCHAIBLE H G. Do cytokines play a role in the transition from acute to chronic musculoskeletal pain? *Pharmacological Research*, 2025, **212**: 107585.
- [65] MAJUMDAR S, HIRA S K, TRIPATHI H, *et al.* Synthesis and characterization of barium-doped bioactive glass with potential anti-inflammatory activity. *Ceramics International*, 2021, **47**: 7143.
- [66] JUNG H, LEE H, KIM D, *et al.* Differential regional vulnerability of the brain to mild neuroinflammation induced by systemic LPS treatment in mice. *Journal of Inflammation Research*, 2022, **15**: 3053.
- [67] DUAN Y, ZHENG K, HU W, *et al.* Anti-inflammatory cerium-containing nano-scaled mesoporous bioactive glass for promoting regenerative capability of dental pulp cells. *International Endodontic Journal*, 2024, **57**: 727.
- [68] KANG Y, LIU K, CHEN Z, *et al.* Healing with precision: a multi-functional hydrogel-bioactive glass dressing boosts infected wound recovery and enhances neurogenesis in the wound bed. *Journal of Controlled Release*, 2024, **370**: 210.
- [69] ZHANG D, LEPPÄRANTA O, MUNUKKA E, *et al.* Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, **93A**: 475.
- [70] ZEHNDER M, WALTIMO T, SENER B, *et al.* Dentin enhances the effectiveness of bioactive glass S53P4 against a strain of *Enterococcus faecalis*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006, **101**: 530.
- [71] MORTAZAVI V, NAHRKHALAJI M M, FATHI M H, *et al.* Antibacterial effects of Sol-Gel-derived bioactive glass nanoparticle on aerobic bacteria. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, **94A**: 160.
- [72] HU G, XIAO L, TONG P, *et al.* Antibacterial hemostatic dressings with nanoporous bioglass containing silver. *International Journal Nanomedicine*, 2012; **7**: 2613.
- [73] HAN X, CHEN Y, JIANG Q, *et al.* Novel bioactive glass-modified hybrid composite resin: mechanical properties, biocompatibility, and antibacterial and remineralizing activity. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, **9**: 661734.
- [74] ÖZARSLAN A C. Preparation of biosilica glass-based porous scaffolds using various elements (Mg–Zn, Mg–Cu, and Sr–Cu) as bioactive glass co-dopants: *in vitro* bioactivity and biocompatibility behaviors. *Journal of Materials Research*, 2023, **38**: 3874.
- [75] KURTULDU F, KAŇKOVÁ H, BELTRÁN A M, *et al.* Anti-inflammatory and antibacterial activities of cerium-containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for drug-free biomedical applications. *Materials Today Bio*, 2021, **12**: 100150.
- [76] POP O L, MESAROS A, VODNAR D C, *et al.* Cerium oxide nanoparticles and their efficient antibacterial application *in vitro* against gram-positive and gram-negative pathogens. *Nanomaterials*, 2020, **10**: 1614.
- [77] MUTLU N, KURTULDU F, UNALAN I, *et al.* Effect of Zn and Ga doping on bioactivity, degradation, and antibacterial properties of borate 1393-B3 bioactive glass. *Ceramics International*, 2022, **48**: 16404.
- [78] LI T, WANG Y, LEI B. Photothermal-antibacterial bioactive non-crystalline nanosystem promotes infected wound tissue regeneration through thermo-ions activation. *Chemical Engineering Journal*, 2024, **491**: 151799.