

硅酸盐生物陶瓷/玻璃促创面修复的研究进展: 作用、机制和应用方式

王宇彤¹, 常江², 徐合¹, 吴成铁²

(1. 上海师范大学 化学与材料科学学院, 上海 200234; 2. 中国科学院 上海硅酸盐研究所, 关键陶瓷材料全国重点实验室, 上海 200050)

摘要: 大面积皮肤创伤是全球公共卫生最具挑战性的问题之一, 其修复与治疗给医疗保健系统造成了巨大的经济负担, 亟需开发能够促进创面皮肤组织再生的高效伤口敷料。近年来, 硅酸盐生物陶瓷/玻璃因具备促进血管再生、刺激细胞胶原蛋白沉积以及抗感染等多重优势, 在创面修复领域得到了广泛的关注与应用。本文简要概述了硅酸盐生物陶瓷/玻璃在皮肤再生过程中的作用机制, 介绍了硅酸盐生物陶瓷/玻璃材料和一些新技术的结合方法及其在创面修复领域的相关应用, 最后总结了硅酸盐生物陶瓷/玻璃的优势与局限性, 为硅酸盐生物陶瓷/玻璃材料在创面修复领域的临床应用提供参考。

关键词: 硅酸盐; 生物陶瓷/玻璃; 活性离子; 创面修复; 综述

中图分类号: TQ171 文献标志码: A 文章编号: 1000-324X(2025)08-0911-10

Advances in Silicate Bioceramic/Bioglass for Wound Healing: Effects, Mechanisms and Application Ways

WANG Yutong¹, CHANG Jiang², XU He¹, WU Chengtie²

(1. College of Chemistry and Materials Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China; 2. State Key Laboratory of High Performance Ceramics, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

Abstract: Extensive skin trauma represents one of the most challenging issues in global public health, and its repair and treatment impose a huge economic burden on healthcare systems. Therefore, there is an urgent need to develop an efficient wound dressing that can promote skin regeneration at the wound site. In recent years, silicate bioceramics/bioglasses have received widespread attention and application in the field of wound healing due to their multiple advantages, including promoting angiogenesis, stimulating collagen deposition, and anti-infection properties. This paper provides a concise overview of the mechanisms through which silicate-based bioceramics/bioglasses contribute to skin regeneration, analyzes their integration with emerging technologies and their applications in wound healing, and summarizes the advantages and limitations of these materials. This review aims to inform and guide the future clinical application of silicate-based bioceramics/bioglasses in wound healing.

Key words: silicate; bioceramic/bioglass; active ion; wound healing; review

收稿日期: 2025-01-09; 收到修改稿日期: 2025-02-19; 网络出版日期: 2025-03-25

基金项目: 载人空间站工程空间科学与应用项目(KJZ-YY-NCL05); 国家自然科学基金(32471393)

Space Application System of China Manned Space Program (KJZ-YY-NCL05); National Natural Foundation of China (32471393)

作者简介: 王宇彤(2001-), 女, 硕士研究生. E-mail: 1000566516@smail.shnu.edu.cn

WANG Yutong (2001-), female, Master candidate. E-mail: 1000566516@smail.shnu.edu.cn

通信作者: 徐合, 教授. E-mail: xuhe@shnu.edu.cn; 吴成铁, 研究员. Email: chengtiewu@mail.sic.ac.cn

XU He, professor. E-mail: xuhe@shnu.edu.cn; WU Chengtie, professor. E-mail: chengtiewu@mail.sic.ac.cn

皮肤是人体面积最大的器官,对维持体内环境的稳定和阻止微生物入侵起着重要作用。然而,意外创伤、烧伤、糖尿病慢性溃疡等因素常导致皮肤缺损。大面积的皮肤缺损可引发体内水分、电解质和蛋白质等大量丢失,破坏人体内环境稳定,并增加感染风险,进而威胁生命安全^[1]。皮肤创伤已成为全球公共卫生的重大挑战,其修复与治疗给医疗保健系统带来了沉重的经济负担。据估计,全球近 10 亿人受急性和慢性伤口困扰,相关医疗费用高达 281~968 亿美元^[2-4]。研究表明,直径大于 4 cm 的全身任何部位全层皮肤缺损,人体都将无法自愈,必须借助皮肤创面修复材料辅助修复^[5]。一种性能优良的创面修复材料可以提供或创造有利于创面愈合的环境,从而有利于重建创面上皮化或永久性皮肤屏障。因此,开发一种可用于治疗皮肤缺损的高效创面修复材料成为皮肤缺损修复的关键,自然也成为当前的研究热点。

伤口愈合是一个复杂的生物学过程,主要包括出血凝固、炎症反应、组织增生、创面重塑等四个阶段。这些过程通常涉及不同类型的细胞,包括巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞和上皮细胞等^[6]。这些细胞通过相互作用恢复组织稳态,促进血管新生、再上皮化和肉芽组织形成,最终完成皮肤修复过程^[7]。研究表明,诸如硅酸盐生物活性陶瓷和生物活性玻璃(Bioglass, BG)等无机生物活性材料,因其良好的生物相容性和可降解性,可在生理环境下释放多种生物活性离子,促进皮肤组织的细胞增殖和成血管分化等,在皮肤组织再生中受到了广泛关注^[8]。Li 等^[9-10]研究表明,硅酸钙释放的有效浓度硅离子可刺激人脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs)增殖,从而促进血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子及其受体表达,最终刺激血管生成。Zhai 等^[11]发现镁黄长石($\text{Ca}_2\text{MgSi}_2\text{O}_7$, Akermanite)生物陶瓷降解过程中释放的硅离子,可以通过刺激人主动脉内皮细胞增殖,增强血管内皮生长因子受体(Kinase Insert Domain Receptor, KDR)、成纤维细胞生长因子受体 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1, FGFR1)以及活化素 A 受体样 1 型(Activin A Receptor Type II-like 1, AVCRL1)等成血管因子受体表达,进而促进新血管生成。此外, Li 等^[12]证明了硅酸钙生物陶瓷可通过激活表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)和细胞外信号(Extracellular Regulated Protein Kinases, ERK)通路,促进人体胚胎干细胞(Human

Embryonic Stem Cells, hESCs)增殖和迁移,加速伤口再上皮化进程,从而促进皮肤组织再生。上述研究结果表明,硅酸盐生物陶瓷/玻璃在皮肤创面修复领域具有广阔的应用前景。基于以上研究背景,本文首先对硅酸盐生物陶瓷/玻璃促进皮肤组织再生的机制作了简单介绍,之后概述了硅酸盐生物陶瓷/玻璃材料和一些新技术的结合方法,及其在皮肤再生中的应用(图 1),最后总结了硅酸盐生物陶瓷/玻璃在创面修复中的优势与局限性。

1 在创伤修复与皮肤组织再生中的作用及其机制

1.1 抗菌

在伤口愈合过程中,细菌入侵不仅会导致感染,还会降低皮肤再生速度^[13]。尽管抗生素能有效抑制细菌繁殖,但频繁使用会形成耐药性,降低治疗效果^[14]。因此,开发一种具有抗菌活性且可替代抗生素的创面修复材料显得尤为重要。研究表明,硅酸盐生物陶瓷/玻璃在较高 pH 的碱性环境中展现出较强的抗菌活性。当硅酸盐材料与细菌接触时,材料降解会导致局部 pH 升高,从而破坏细菌生存环境,

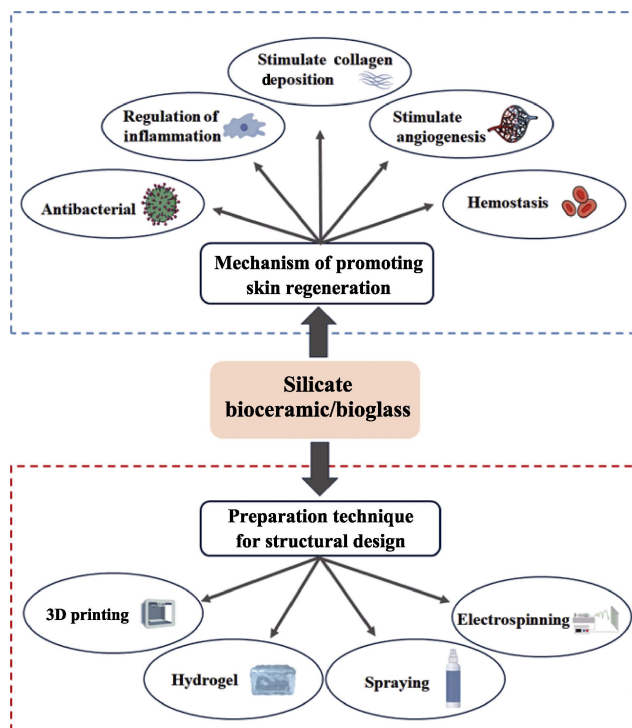


图 1 硅酸盐生物陶瓷/玻璃促伤口愈合作用机制及应用形式

Fig. 1 Mechanisms and applications of silicate bioceramics/bioglasses in promoting skin regeneration

达到抗菌效果^[15]。然而, 碱性环境对细菌的影响有限, 不足以治疗严重细菌感染的皮肤伤口。通过调控硅酸盐生物陶瓷/玻璃材料的化学成分以增强其抗菌性能已成为当前研究热点。 Ag^+ 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 、 La^{3+} 等掺杂离子可通过静电相互作用而破坏细胞膜, 从而增强硅酸盐材料的抗菌性能^[16-17]。含铜或锌离子的硅酸盐基生物材料, 在抑制细菌并加速伤口愈合方面优势尤为显著^[18-20]。Li 等^[21]制备了一种含铜生物活性玻璃(Cu-BG)/蛋壳膜(Eggshell Membrane, ESM)纳米复合材料(Cu-BG/ESM), 发现其释放的生物活性铜离子和硅酸根离子不仅抑制了细菌生长, 还刺激了血管生成。体内实验结果显示, Cu-BG 促进了小鼠皮肤缺损处新生的表皮均匀且连续生长, 提高了创面修复质量。类似地, 含锌硅酸盐生物陶瓷($\text{Ca}_2\text{ZnSi}_2\text{O}_7$)活性材料也显示了同样的生物学效应, 其降解过程中释放的硅和锌离子共同抑制了细菌生长^[22]。因此, 通过精心设计硅酸盐生物陶瓷/玻璃材料的元素组成, 可以获得兼具高效抗菌和促进伤口愈合双重功能, 为解决抗生素耐药性和加速创面愈合提供了新的策略。

1.2 调控炎症

炎症是皮肤愈合过程中的一个关键过程, 虽然适当程度的炎症可以促进伤口愈合, 但过度的炎症反应会阻碍愈合进程^[23]。因此, 控制炎症水平对于有效促进伤口愈合十分关键。Wang 等^[24]合成了一种新型可注射的乳铁蛋白(Lactoferrin)/硅酸锂镁水

凝胶(Lithium Magnesium Silicate Hydrogel), 发现该水凝胶可抑制白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β)、白细胞介素-6(Interleukin-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α)等炎症因子表达, 证明了该硅酸盐水凝胶在抑制炎症方面的有效性。巨噬细胞作为先天免疫系统的重要组成部分, 在血管生成以及软组织再生中扮演着关键角色, 能分泌化学信号物质并刺激毛细血管及内皮细胞形成“出芽”, 进而促进成血管和后续愈合过程^[25]。Xu 等^[26]制备的硅酸钙(Calcium Silicate, CS)-人血清白蛋白(Human Serum Albumin, HSA)复合水凝胶(CS-HSA), 可抑制 CD68 阳性巨噬细胞向皮瓣内浸润, 证明了其中的硅离子在减轻皮瓣细胞炎症中起重要作用。Huang 等^[27]发现, 硅酸盐生物陶瓷释放的生物活性离子可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)和核因子- κB (Nuclear Factor- κB)等炎症通路来调节巨噬细胞免疫反应, 并诱导巨噬细胞凋亡(图 2)。这些研究结果证明, 硅酸盐生物陶瓷及其复合材料可通过调控巨噬细胞行为, 调节炎症反应, 从而改善伤口愈合环境, 促进皮肤组织再生, 改善创面治疗效果。尽管如此, 硅酸盐生物材料对其他免疫细胞(如肥大细胞、中性粒细胞、Langerhans 细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞)的影响机制尚不明确。未来的研究应进一步探讨硅酸盐生物材料在伤口愈合过程中对这些免疫细胞的作用, 以全面理解其对整个免疫反应的影响。

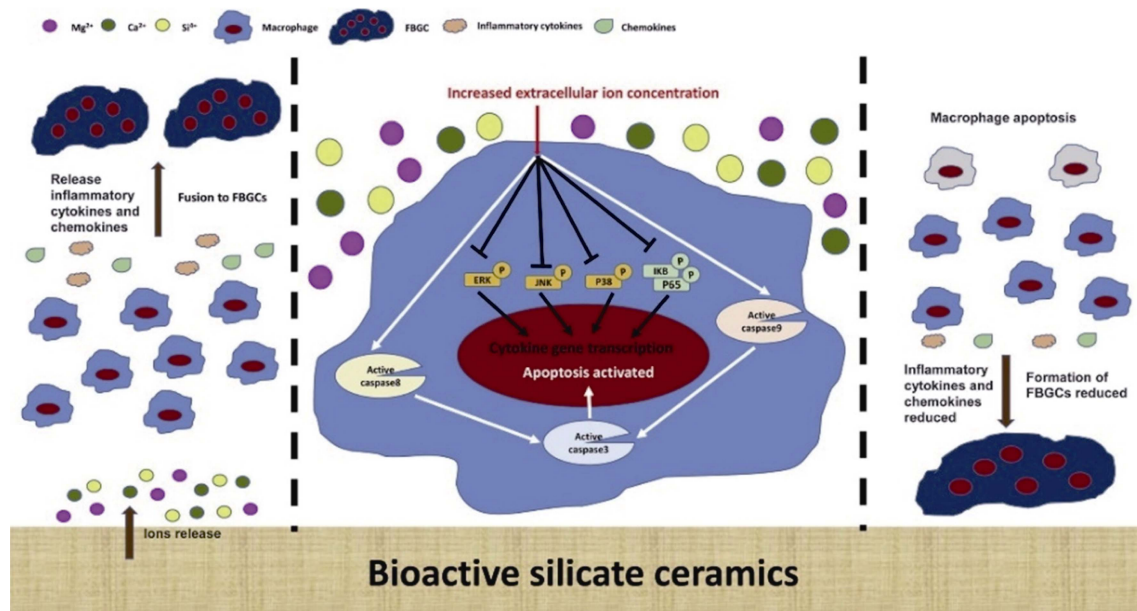


图2 生物活性硅酸盐陶瓷调控巨噬细胞炎症反应的机制示意图^[27]

Fig. 2 Schematic illustration of the probable regulatory mechanism to macrophage inflammation responses by bioactive silicate ceramics^[27]

(Reprinted with permission; Copyright (2018) Elsevier Ltd.)

1.3 刺激细胞胶原蛋白沉积

真皮层富含排列整齐的细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM), 这是细胞分泌物所构建的自然三维微环境, 它由胶原蛋白等成纤维蛋白和蛋白聚糖、糖胺聚糖等非成纤维蛋白组成。细胞通过其表面受体与 ECM 结合, 从而激活迁移、增殖和分化等细胞反应^[28-29]。研究表明, 硅酸盐生物材料可通过释放硅酸根离子刺激胶原蛋白的合成、分泌以及沉积, 在重塑 ECM 方面展现出重要作用^[30-31]。Reffitt 等^[32]研究了原硅酸(可溶性 Si)对胶原合成的影响, 发现当原硅酸浓度分别为 10 和 20 mmol/L 时, I 型胶原(Collagen Type 1)的合成显著增加。Lv 等^[33]进一步证实了负载硅酸盐基生物陶瓷($\text{Ca}_7\text{P}_2\text{Si}_2\text{O}_{16}$)的纤维膜可释放 SiO_4^{4-} , 其有效促进了糖尿病患者创面处的血管生成和胶原沉积。此外, Lin 等^[34]报道, 硅酸钙释放的钙离子和硅离子可通过调节 Ki67(一种参与细胞增殖的核蛋白)和基质金属蛋白酶 9(Matrix Metalloproteinase 9, MMP9)等 ECM 重塑相关生物标志物表达来改善 ECM 重构, 并通过激活 ERK 和 MAPK 等信号通路, 加速真皮成纤维细胞增殖并沉积胶原蛋白。上述研究结果均表明, 硅酸盐生物陶瓷材料可有效调节胶原蛋白的合成、分泌、沉积, 进而促进皮肤组织再生。

1.4 促进血管再生

在皮肤伤口愈合过程中, 伤口处形成的新血管可以为皮肤细胞提供营养和氧气, 从而促进伤口愈合和皮肤再生。因此, 促进皮肤组织处的新血管生成是加速伤口愈合的关键步骤^[35]。硅酸盐生物陶瓷/玻璃及其复合材料可以通过释放 SiO_4^{4-} 来刺激体内血管化, 进一步促进组织再生。Zhai 等^[11]发现, 在镁黄长石浸提物中培养的人主动脉内皮细胞(Human Aortic Endothelial Cells)对促成血管因子受体的基因表达增加了约 2 倍, 并且 SiO_4^{4-} 离子在镁黄长石浸提物中的浓度($0.6\sim 2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)显著高于在对照组细胞培养基中($0.15\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 而其他离子浓度基本相同。该结果说明 SiO_4^{4-} 离子在此血管新生过程中起到了主要作用。此外, SiO_3^{2-} 也被广泛认为具有较强的促血管再生能力^[9]。 SiO_3^{2-} 通过阻断脯氨酸羟化酶结构域蛋白 2(Prolyl Hydroxylase 2, PHD-2)来刺激缺氧诱导因子 1(Hypoxia Inducing Factor 1)通路, 然后通过该通路诱导的缺氧环境促进血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)等成血管因子表达, 因此, 它被认为是促血管生成的重要调节组分^[36]。Yu 等^[37]研究了 Zn^{2+} 、 Sr^{2+} 、 SiO_3^{2-} 对 HUVECs 的联合作用, 发现 Zn^{2+} 在单独使用时对

HUVECs 影响不明显, 但与 SiO_3^{2-} 和 Sr^{2+} 联合使用时, 成血管活性却显著增强。这表明 SiO_3^{2-} 可与其他离子如 Sr^{2+} 、 Zn^{2+} 等起到协同促进成血管的作用, 其中 SiO_3^{2-} 和 Sr^{2+} 是促进血管化的关键因素, 而 Zn^{2+} 主要起协同作用。此外, 在硅酸盐生物陶瓷中加入铜、铁、锰、钴等重要的光敏过渡金属元素可以提高其光热性能, 不仅可用于肿瘤细胞治疗, 还能促进伤口处的血管再生以及皮肤愈合^[38]。Yu 等^[39]开发了一种类似于中国芝麻棒结构的 $\text{CaCuSi}_4\text{O}_{10}$ 纳米纤维支架(图 3), 该支架具有强烈的光热效应, 可有效杀死肿瘤细胞, 同时其释放的 Cu^{2+} 和 SiO_4^{4-} 离子还可以加速血管生成, 从而促进伤口愈合和皮肤再生。虽然众多实验已经证实硅酸盐生物陶瓷/玻璃在诱导血管生成以及加速伤口愈合方面的潜力巨大, 但仍需进一步探索其离子释放浓度, 尤其是在临床治疗中硅酸盐生物陶瓷/玻璃发挥作用的浓度, 这可以进一步降低细胞毒性并获得更好的临床伤口治疗效果。

1.5 止血

出血凝血是伤口愈合初期的关键环节, 在此阶段, 血管收缩和凝血级联反应相继发生, 以有效控制出血并促进损伤部位止血。因此, 控制伤口出血并止血在这一过程以及患者的后续恢复中发挥着决定性作用^[40]。然而, 机体固有的止血能力有限, 在某些情况下(如严重创伤或凝血功能障碍)可能难以实现快速止血, 因此适度使用生物活性止血材料可以有效解决上述问题, 为后续伤口愈合奠定基础。近年来, 硅酸盐生物陶瓷/玻璃被广泛应用于促进伤口止血及创面修复。其止血机制主要基于多孔结构和释放的生物活性离子。首先, 多孔结构能够快速吸收血液, 浓缩凝血因子, 促进血小板聚集和纤维蛋白网络形成。其次, 硅基表面带负电荷的硅醇

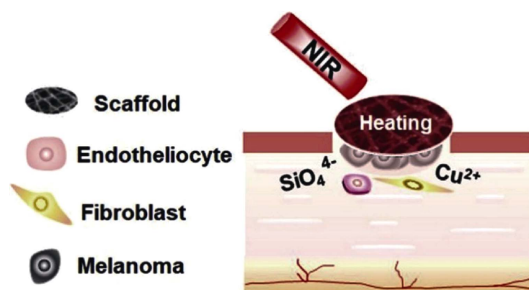


图 3 表面修饰 $\text{CaCuSi}_4\text{O}_{10}$ 的纤维支架用于早期的光热疗法和后期的皮肤组织重建^[39]

Fig. 3 Fiber scaffolds with surface modification of $\text{CaCuSi}_4\text{O}_{10}$ for early photothermal therapy and subsequent skin tissue reconstruction^[39]

(Reprinted with permission; Copyright (2019) Elsevier Ltd.)

基团,可以通过激活一种存在于内源性凝血途径的蛋白质凝血因子(Factor XII, F XII)并与F XII链上带正电荷的氨基酸相互作用,触发内在的凝血级联反应,从而增强止血效果^[41]。Liu等^[42]探究了硅酸盐生物玻璃的止血机制,并将其与硼硅酸盐生物玻璃以及硼酸盐生物玻璃进行比较。他们发现,硅酸盐生物玻璃能够显著提高F XII的凝血活性,达到快速止血的效果。此外,硅酸盐生物陶瓷/玻璃还可以通过不同的组装方式,达到更好的止血效果。例如,Zheng等^[43]采用层层自组装法(Layer-by-Layer)制备了一种由介孔生物活性玻璃(Mesoporous Bioactive Glass, MBG)、牛血清白蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA)和壳聚糖(Chitosan, CS)组装形成的具有膜状结构的止血颗粒(MBG@BSA/CS)。其膜状结构能够快速聚集凝血因子,激活内源性和外源性生理凝血途径,显著提高MBG的止血效果。类似地,Wang等^[44]利用层层自组装法在生物活性玻璃纳米颗粒(Bioactive Glass Nanoparticle, BGN)表面涂覆没食子酸(Poly-tannic Acid, PTA)和 ϵ -聚赖氨酸(Epsilon Polylysine, ϵ -EPL),成功构建了一种具有多层结构的生物活性玻璃纳米粉末(BGN@PTE)。研究发现,该纳米粉末不仅能有效促进伤口快速止血,还能加速皮肤组织的重塑过程,为创面愈合以及皮肤组织再生指出了新的方向。虽然硅酸盐生物陶瓷/玻璃的止血性能已得到证实,但是其在止血过程中会不可避免地产生热效应,并形成血栓^[42, 45]。因此,未来临床应用上仍需聚焦于如何设计既能降低血栓风险,又不影响正常止血功能的材料,以保障患者后续恢复进程并进一步提升临床治疗效果。

2 应用于皮肤组织工程支架的制备技术

传统硅酸盐生物陶瓷/玻璃主要为颗粒/块状结构,这限制了其在软组织修复中的应用。目前已有的一些研究通过结合3D打印、水凝胶、皮肤喷雾剂和静电纺丝等技术,制备出具有多种形态和结构的硅酸盐生物陶瓷/玻璃复合支架等用于创面修复。这些技术不仅增强了硅酸盐生物陶瓷/玻璃的机械性能,使其更适用于皮肤等软组织治疗,还提升了其离子控释能力,从而加速了皮肤再生过程。本节将探讨硅酸盐生物陶瓷/玻璃与这些先进技术的结合及相关应用。

2.1 3D 打印

3D打印是一种新兴的材料制造技术,在仿生人工皮肤替代品制备方面显示出巨大的应用潜力^[46-48]。

基于3D生物打印技术,研究人员可将活细胞、生长因子和生物材料组合,构建出带有血管化的皮肤结构,从而促进皮肤伤口愈合^[49]。例如, Ma等^[50]制备了含硅酸钙的3D支架,该支架通过释放生物活性硅离子,在体外可促进细胞增殖和迁移,并在体内加速血管生成和组织再生。在其另一项研究中^[51],利用3D生物打印技术成功开发了一种多细胞的硅酸镁(Magnesium Silicate, MS)支架,并将其应用于皮肤再生过程中的血管重建。该支架通过建立高度仿生的3D细胞微环境,增强了HUVECs与人毛乳头细胞(Human Hair Dermal Papilla Cells)之间的相互作用。为了增强伤口愈合过程中的血管新生,也有研究将细胞因子引入3D生物打印皮肤支架^[52]。通过交替沉积硅-锶生物材料墨水 and 活细胞,成功制备了一种血管化诱导的仿生多细胞支架作为功能性皮肤替代品。他们将六角棱镜形状的硅酸锶(Strontium Silicate)微粒嵌入水凝胶中,成功建立了多细胞系统来模拟皮肤血管网络的生理结构。这种多细胞系统在体外显示出有效促进细胞增殖和血管生成的强大能力,并在皮下移植、急性伤口和难治性伤口等三种动物模型中均显示出对血管形成、移植-宿主整合和皮肤重建的积极作用^[48]。Zhang等^[53]以甲基丙烯酸酐明胶(Gelatin Methacrylate Anhydride, GelMA)为打印墨水,结合硅酸钙生物陶瓷,采用3D打印技术制备了具有可控结构的复合水凝胶支架。该支架显著刺激了前脂肪细胞和HUVECs的黏附、增殖、迁移和分化,进而促进了裸鼠体内皮肤下血管化脂肪组织的恢复。综上所述,与硅酸盐生物陶瓷/玻璃结合的3D打印技术在实现一些复杂结构以及成为皮肤组织替代品需求方面具有明显的优势。尤其是在临床治疗中,3D打印支架可满足不同患者所需治疗症状的个体化需求。

2.2 与水凝胶复合

水凝胶是一种亲水性的有三维交联网络结构的高分子材料,具有柔软、生物相容性好等优点。其天然多孔结构易于氧气和水的渗透、吸收多余的组织渗出物、防止细菌感染、缓解疼痛,并能为组织再生提供合适的微环境^[54-57]。将水凝胶与生物陶瓷/玻璃颗粒进行复合,可以有效解决生物陶瓷/玻璃在皮肤等软组织应用中的局限性。例如,Zeng等^[58]制备了一种结合硅酸盐玻璃与琼脂糖-海藻酸盐的可注射水凝胶,显著促进了兔耳伤口模型中血管和上皮组织的形成。Han等^[59]制备了复合镁黄长石的水凝胶,该水凝胶可招募宿主内源性干细胞修复伤口,并刺激伤口区域的血管生长。Ma等^[60]利用海藻酸

钠(Sodium Alginate, SA)水凝胶复合硅酸钙纳米线和低聚原花青素(Oligomeric Proanthocyanidins, OPC),并将其用于黑色素瘤治疗及伤口愈合。他们发现,该复合水凝胶支架在红外光照射下不仅抑制了肿瘤细胞生长,还通过 SiO_4^{4-} 与OPC的协同作用促进了小鼠血管生成和伤口修复。HSA复合水凝胶因其良好的组织黏附特性,已被用于临床治疗(如肺手术后漏气的密封)^[61]。Xu等^[26]将硅酸钙CS与HSA混合制备了一种CS/HSA复合水凝胶,发现其可有效刺激血管生成并减少炎症反应。此外,Chen等^[62]制备了一种夹层状纳米纤维(Nanofiber, NF)/水凝胶(Hydrogel, HG)复合材料(NF-HG)(图4),通过引入聚多巴胺-硅酸盐至壳聚糖/明胶水凝胶中,合成了一系列黏附性水凝胶。该系列水凝胶表现出良好的溶胀率以及对不同材料的强黏附强度,同时具备一定的抗感染能力和自愈合能力。总之,复合硅酸盐的水凝胶材料作为一种新型创面敷料,在生物医学领域展现出巨大潜力。尽管如此,由于这种高分子材料在生物体内快速降解、改变局部组织微环

境,水凝胶有可能引起免疫反应或组织毒性。未来研究需要进一步优化其性能,例如通过不同的交联方法或其他聚合物共混来减缓降解速率,以确保其安全有效的临床应用。

2.3 皮肤喷雾

皮肤喷雾作为一种新型治疗方法,适用于处理不连续或形态复杂的创面。与传统疗法相比,皮肤喷雾具有药剂易于储存、运输,以及操作简便、吸收性能良好、适应创面形状灵活等显著优势,在细胞间扩散和急慢性伤口治疗方面有较大潜力^[63]。例如, Ma等^[64]研发了 $\beta\text{-FeSi}_2$ (FS)水凝胶喷雾剂,可通过光热治疗(Photothermal Therapy)和化学动力学治疗(Chemodynamic Therapy)有效抑制肿瘤细胞生长,其所释放的生物活性铁和硅离子还可以促进血管内皮细胞迁移和分化,促进皮肤创面处的血管生成,从而加速创面愈合过程。Dong等^[65]制备了复合有45S5生物活性玻璃的皮肤喷雾剂,研究结果表明,该喷雾剂释放的生物活性硅离子可以促进胶原蛋白合成、激活生长因子分泌和调控巨噬细胞极化,进

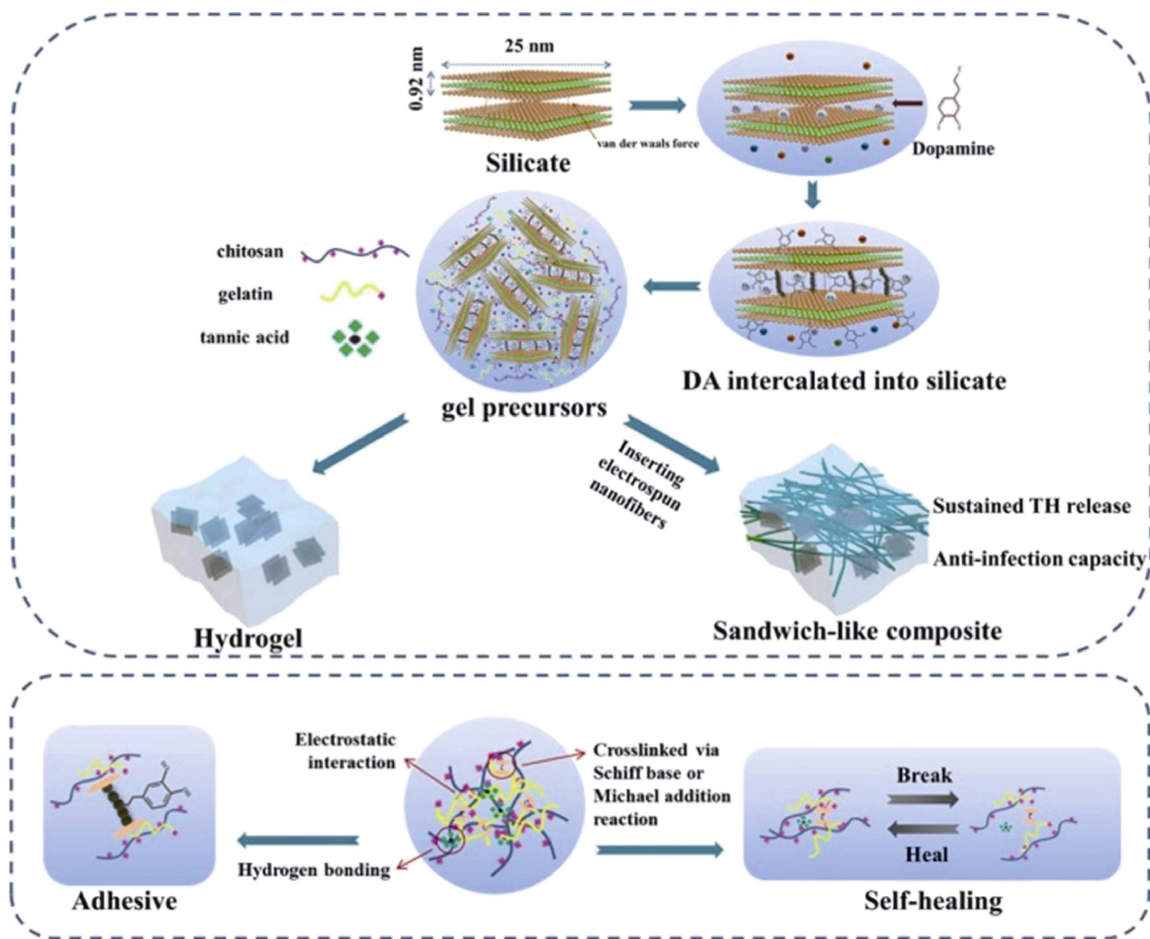


图4 多功能夹层状NF-HG的设计策略^[62]

Fig. 4 Design strategy for fabrication of multifunctional sandwich-like NF-HG^[62]

DA: dopamine; TH: tetracycline hydrochloride; NF-HG: nanofibers/hydrogel (Reprinted with permission; Copyright (2020) Elsevier Ltd.)

而促进皮肤创面修复。Xu 等^[66]采用绿色法(微波辅助法)制备了一种无机硅酸镁喷雾剂(Magnesium Silicate Sprays)(图 5), 这种可降解的硅酸镁喷雾剂可调节诱导型一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase)和白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)等炎症因子表达, 减轻炎症反应, 并改善血管化, 加速伤口闭合速度。上述研究成果表明, 皮肤喷雾剂为临床皮肤创面修复和再生提供了一种前景广阔的新策略。然而, 皮肤喷雾剂的临床应用受个体操作影响较大, 比如喷雾剂的单次喷洒量、喷洒压力、角度、喷雾剂使用时与皮肤的距离等, 这些对治疗效果都有较大影响。因此, 实现其临床转化还需进一步优化各操作参数, 确保其治疗效果的稳定性和可靠性。

2.4 静电纺丝

静电纺丝是一种制备连续长纤维的技术。所制备的纤维具有类 ECM 结构, 并且孔隙率高、比表面积大, 有利于细胞在其上的黏附与生长, 尤其是该纤维膜有较好的柔韧性和力学性能, 能够较好地贴敷皮肤组织, 因此在皮肤组织工程领域得到了广泛

的关注与应用。目前已有一些研究通过混合纺丝、纺丝后修饰等方法制备了硅酸盐生物活性陶瓷/玻璃的复合纤维膜, 用于促进创面修复以及皮肤组织再生^[52, 67]。Lv 等^[33]将 $\text{Ca}_7\text{Si}_2\text{P}_2\text{O}_{16}$ 生物陶瓷颗粒掺入聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)和明胶(Gelatin, GEL)的纺丝溶液(PCL/GEL)中, 使用静电纺丝技术制备了复合电纺纤维支架。该支架释放出的硅离子能够促进伤口处血管新生, 促进胶原沉积, 加速糖尿病小鼠伤口的愈合速率。Li 等^[9]研制了硅酸钙复合电纺丝支架, 证实了硅酸钙支架在降解过程中释放的 SiO_3^{2-} 能促进成血管生成, 并使材料在较长时间里释放的离子保持在有效活性浓度范围内, 该研究结果对组织再生应用有着重要意义。Bao 等^[68]通过调控电纺丝孔径大小及 $\text{Ca}_6(\text{Si}_6\text{O}_{17})(\text{OH})_2$ 纳米线的不同复合方式, 制备了多种硅酸钙复合电纺丝纤维支架, 并比较了其体外离子释放模式及对 HUVECs 增殖促进作用。他们发现, 直接混纺以及同时电喷-电纺复合等方式制备的硅酸钙复合电纺支架, 由于高分子疏水作用和小孔径结构对离子扩散的阻碍, 可实现离子缓释效果。这种支架可以更

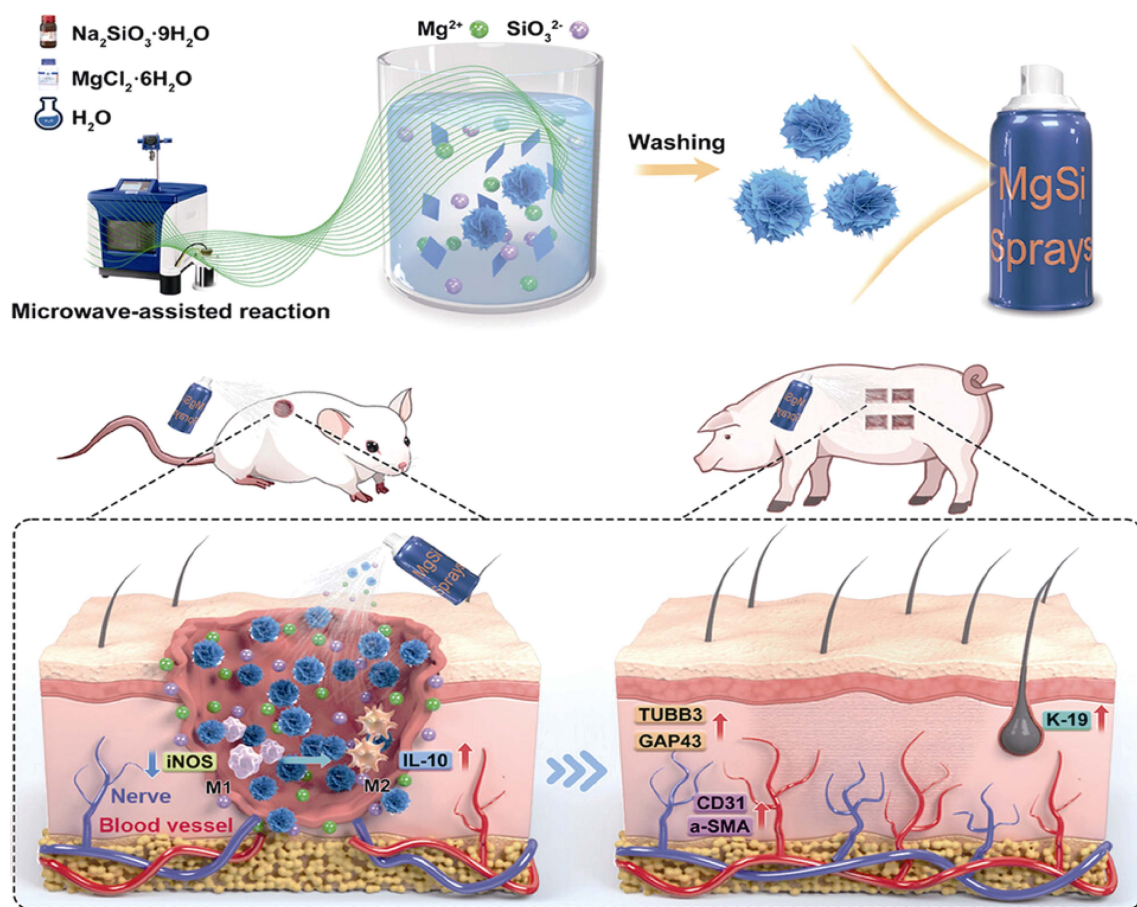


图5 镁硅酸盐喷雾剂的制备及其对烧伤创面修复和附属器官再生的作用机制^[66]

Fig. 5 Preparation and mechanism of magnesium silicate sprays for burn-wound repair and appendage regeneration^[66]

TUBB3: Tubulin beta-3; GAP43: Growth-associated protein 43; α-SMA: α-smooth muscle actin

(Reprinted with permission; Copyright (2023) Elsevier Ltd.)

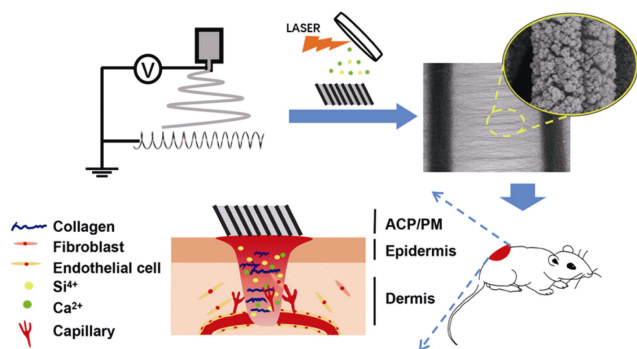


图 6 硅酸盐复合静电纺丝支架示意图^[69]

Fig. 6 Schematic illustration of silicate composite electrospun scaffolds^[69]

(Reprinted with permission; Copyright (2019) American Chemical Society)

好地促进 HUVECs 增殖。通过调控支架的离子缓释特性, 还可优化其生物活性并增强血管再生能力。Xu 等^[52]结合静电纺丝和脉冲激光沉积策略, 开发了一种纳米生物玻璃(Nanobioglass, NBG)修饰的图案化静电纺丝纤维支架。实验证明 NBG 释放硅等无机离子可协同纤维支架表面微图案结构刺激成血管, 加速皮肤创面闭合。此外, Jiang 等^[69]制备了一种表面修饰硅掺杂非晶磷酸钙(Amorphous Calcium Phosphate, ACP)纳米涂层的间隔取向(Patterned Membrane, PM)静电纺丝支架(Si-ACP/PM)(图 6)。Si-ACP/PM 支架表现出随机交替和排列的微观结构, 并且该支架还可在生理条件下持续释放硅离子。体外实验结果表明, Si-ACP/PM 支架可以促进 HUVECs 的增殖和迁移。体内研究进一步证明, Si-ACP/PM 支架可促进糖尿病伤口处的血管生成、胶原沉积以及再上皮化, 最终有效加速了伤口愈合。上述研究表明, 硅酸盐生物材料与静电纺丝技术结合, 在制备高性能创面修复材料方面具有较大的应用潜力, 目前这方面的研究也取得了较大进展。但目前大部分材料设计、合成、制备仍处于实验阶段, 还需进一步推动其临床应用研究, 以更快地实现临床转化。

3 结束语

硅酸盐生物活性陶瓷/玻璃材料以其优异的生物活性、灵活的组分设计和高效的功能离子释放, 在伤口愈合的不同病理阶段展现出显著优势。这些材料能够持续释放特定离子, 主动调控伤口微环境, 影响巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞的行为, 从而快速止血、调控炎症反应、诱导血管新生、加速肉芽组织再生, 以及再上皮化过程。通过电纺丝技

术和 3D 打印等先进制造技术, 可以制备多功能复合材料, 满足不同类型伤口、伤口修复不同阶段等个性化需求。不过临床和基础研究虽然表明硅酸盐生物活性陶瓷/玻璃在伤口愈合方面具有巨大潜力, 但仍需进一步探究其结构组成, 特别是所释放治疗离子的种类和浓度对病理愈合过程及其分子生物学机制的影响。此外, 全面评估这些材料引发的软组织、器官乃至全身毒性的风险也是未来需要研究的重点。综上所述, 虽然硅酸盐生物活性陶瓷/玻璃在伤口愈合应用中展现了广阔前景, 但仍需对其作用机制和安全性进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] SANJARNIA P, PICCHIO M L, POLEGRE SOLIS A N, *et al.* Bringing innovative wound care polymer materials to the market: challenges, developments, and new trends. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2024, **207**: 115217.
- [2] RAZIYEVA K, KIM Y, ZHARKINBEKOV Z, *et al.* Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules*, 2021, **11**(5): 700.
- [3] SEN C K. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Advances in Wound Care*, 2019, **8**(2): 39.
- [4] WU M, GAO B B, WEI X B. Recent advances in Raman spectroscopy for skin diagnosis. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2023, **16**(3): 2330003.
- [5] SHANG F, LU Y H, GAO J, *et al.* Comparison of therapeutic effects between artificial dermis combined with autologous split-thickness skin grafting and autologous intermediate-thickness skin grafting alone in severely burned patients: a prospective randomised study. *International Wound Journal*, 2021, **18**(1): 24.
- [6] FAN C, XU Q, HAO R Q, *et al.* Multi-functional wound dressings based on silicate bioactive materials. *Biomaterials*, 2022, **287**: 121652.
- [7] WANG L L, ZHAO R, LI J Y, *et al.* Pharmacological activation of cannabinoid 2 receptor attenuates inflammation, fibrogenesis, and promotes re-epithelialization during skin wound healing. *European Journal of Pharmacology*, 2016, **786**: 128.
- [8] YU Q Q, CHANG J, WU C T. Silicate bioceramics: from soft tissue regeneration to tumor therapy. *Journal of Materials Chemistry B*, 2019, **7**(36): 5449.
- [9] LI H Y, CHANG J. Stimulation of proangiogenesis by calcium silicate bioactive ceramic. *Acta Biomaterialia*, 2013, **9**(2): 5379.
- [10] LI H, CHANG J. Bioactive silicate materials stimulate angiogenesis in fibroblast and endothelial cell co-culture system through paracrine effect. *Acta Biomaterialia*, 2013, **9**(6): 6981.
- [11] ZHAI W Y, LU H X, CHEN L, *et al.* Silicate bioceramics induce angiogenesis during bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 2012, **8**(1): 341.
- [12] LI B M, HU W Z, MA K, *et al.* Are hair follicle stem cells promising candidates for wound healing? *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2019, **19**(2): 119.
- [13] WU Y K, CHENG N C, CHENG C M. Biofilms in chronic wounds: pathogenesis and diagnosis. *Trends in Biotechnology*, 2019, **37**(5): 505.
- [14] LAXMINARAYAN R, SRIDHAR D, BLASER M, *et al.* Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science*, 2016, **353**(6302): 874.
- [15] HU S, CHANG J, LIU M Q, *et al.* Study on antibacterial effect of 45S5 Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in*

- Medicine*, 2009, **20**: 281.
- [16] ZHANG E L, WANG X Y, CHEN M, *et al.* Effect of the existing form of Cu element on the mechanical properties, bio-corrosion and antibacterial properties of Ti-Cu alloys for biomedical application. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2016, **69**: 1210.
 - [17] REWAK-SOROCZYNSKA J, DOROTKIEWICZ-JACH A, DRULIS-KAWA Z, *et al.* Culture media composition influences the antibacterial effect of silver, cupric, and zinc ions against *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomolecules*, 2022, **12**(7): 963.
 - [18] RAUF A, YE J W, ZHANG S Q, *et al.* Copper(II)-based coordination polymer nanofibers as a highly effective antibacterial material with a synergistic mechanism. *Dalton Transactions*, 2019, **48**(48): 17810.
 - [19] YANG T T, WANG D H, LIU X Y. Antibacterial activity of an NIR-induced Zn ion release film. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8**(3): 406.
 - [20] KERAYECHIAN N, MARDANY A, BAHRAINI F, *et al.* Evaluation of the antibacterial effects of the various nanoparticles coated orthodontic brackets: a systematic review and meta-analysis. *Medicina Balear*, 2023, **38**(3): 107.
 - [21] 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. *Acta Biomaterialia*, 2016, **36**: 254.
 - [22] LI Y H, HAN Y, WANG X Y, *et al.* Multifunctional hydrogels prepared by dual ion cross-linking for chronic wound healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9**(19): 16054.
 - [23] JOHNSON A P, SABU C, NIVITHA K P, *et al.* Bioinspired and biomimetic micro- and nanostructures in biomedicine. *Journal of Controlled Release*, 2022, **343**: 724.
 - [24] WANG B, ZHAO J Y, LU W X, *et al.* The preparation of lactoferrin/magnesium silicate lithium injectable hydrogel and application in promoting wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, **220**: 1501.
 - [25] GRANEY P L, BEN-SHAUL S, LANDAU S, *et al.* Macrophages of diverse phenotypes drive vascularization of engineered tissues. *Science Advances*, 2020, **6**(18): eaay6391.
 - [26] XU P, XING M, HUANG H Z, *et al.* Calcium silicate-human serum albumin composite hydrogel decreases random pattern skin flap necrosis by attenuating vascular endothelial cell apoptosis and inflammation. *Chemical Engineering Journal*, 2021, **423**: 130285.
 - [27] HUANG Y, WU C T, ZHANG X L, *et al.* Regulation of immune response by bioactive ions released from silicate bioceramics for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 2018, **66**: 81.
 - [28] WANG H N, YU H Q, ZHOU X, *et al.* An overview of extracellular matrix-based bioinks for 3D bioprinting. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, **10**: 905438.
 - [29] GARDEAZABAL L, IZETA A. Elastin and collagen fibres in cutaneous wound healing. *Experimental Dermatology*, 2024, **33**(3): e15052.
 - [30] CAO Z, WANG X Y, JIANG C Q, *et al.* Thermo-sensitive hydroxybutyl chitosan/diatom biosilica hydrogel with immune microenvironment regulatory for chronic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, **262**: 130189.
 - [31] QUE Y M, ZHANG Z W B, ZHANG Y X, *et al.* Silicate ions as soluble form of bioactive ceramics alleviate aortic aneurysm and dissection. *Bioactive Materials*, 2023, **25**: 716.
 - [32] REFFITT D M, OGSTON N, JUGDAOHSINGH R, *et al.* Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells *in vitro*. *Bone*, 2003, **32**(2): 127.
 - [33] LV F, WANG J, XU P, *et al.* A conductive bioceramic/polymer composite biomaterial for diabetic wound healing. *Acta Biomaterialia*, 2017, **60**: 128.
 - [34] LIN F S, LEE J J, LEE A K X, *et al.* Calcium silicate-activated gelatin methacrylate hydrogel for accelerating human dermal fibroblast proliferation and differentiation. *Polymers*, 2021, **13**(1): 70.
 - [35] NOSRATI H, KHOUY R A, NOSRATI A, *et al.* Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 1.
 - [36] DASHNYAM K, JIN G Z, KIM J H, *et al.* Promoting angiogenesis with mesoporous microcarriers through a synergistic action of delivered silicon ion and VEGF. *Biomaterials*, 2017, **116**: 145.
 - [37] YU J, XU Y Z, ZHANG Z W B, *et al.* Strontium zinc silicate bioceramic composite electrospun fiber membrane for hair follicle regeneration in burn wounds. *Composites Part B: Engineering*, 2023, **266**: 110953.
 - [38] LIU Y Q, LI T, MA H S, *et al.* 3D-printed scaffolds with bioactive elements-induced photothermal effect for bone tumor therapy. *Acta Biomaterialia*, 2018, **73**: 531.
 - [39] YU Q Q, HAN Y M, TIAN T, *et al.* Chinese sesame stick-inspired nano-fibrous scaffolds for tumor therapy and skin tissue reconstruction. *Biomaterials*, 2019, **194**: 25.
 - [40] MEHRABI T, MESGAR A S, MOHAMMADI Z. Bioactive glasses: a promising therapeutic ion release strategy for enhancing wound healing. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2020, **6**(10): 5399.
 - [41] SHAO H J, WU X, DENG J J, *et al.* Application and progress of inorganic composites in haemostasis: a review. *Journal of Materials Science*, 2024, **59**(17): 7169.
 - [42] LIU C Y, CUI X, DU Y B, *et al.* Unusual surface coagulation activation patterns of crystalline and amorphous silicate-based biominerals. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, **12**(20): 2300039.
 - [43] ZHENG C Y, LIU J X, BAI Q, *et al.* Preparation and hemostatic mechanism of bioactive glass-based membrane-like structure camouflage composite particles. *Materials & Design*, 2022, **223**: 111116.
 - [44] WANG Y D, LUO M, LI T, *et al.* Multi-layer-structured bioactive glass nanopowder for multistage-stimulated hemostasis and wound repair. *Bioactive Materials*, 2023, **25**: 319.
 - [45] GUO B L, DONG R N, LIANG Y P, *et al.* Haemostatic materials for wound healing applications. *Nature Reviews Chemistry*, 2021, **5**(11): 773.
 - [46] MATAI I, KAUR G, SEYEDSALEHI A, *et al.* Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*, 2020, **226**: 119536.
 - [47] YAN W C, DAVOODI P, VIJAYAVENKATARAMAN S, *et al.* 3D bioprinting of skin tissue: from pre-processing to final product evaluation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, **132**: 270.
 - [48] MA J G, QIN C, WU J F, *et al.* 3D printing of strontium silicate microcylinder-containing multicellular biomaterial inks for vascularized skin regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, 2021, **10**(16): 2100523.
 - [49] ZHOU F F, HONG Y, LIANG R J, *et al.* Rapid printing of bio-inspired 3D tissue constructs for skin regeneration. *Biomaterials*, 2020, **258**: 120287.
 - [50] MA H S, FENG C, CHANG J, *et al.* 3D-printed bioceramic scaffolds: from bone tissue engineering to tumor therapy. *Acta Biomaterialia*, 2018, **79**: 37.
 - [51] MA J G, QIN C, WU J F, *et al.* 3D multicellular micropatterning biomaterials for hair regeneration and vascularization. *Materials Horizons*, 2023, **10**(9): 3773.
 - [52] XU H, LV F, ZHANG Y L, *et al.* Hierarchically micro-patterned

- nanofibrous scaffolds with a nanosized bio-glass surface for accelerating wound healing. *Nanoscale*, 2015, **7(44)**: 18446.
- [53] ZHANG J P, ZENG Z, CHEN Y X, *et al.* 3D-printed GelMA/CaSiO₃ composite hydrogel scaffold for vascularized adipose tissue restoration. *Regenerative Biomaterials*, 2023, **10**: rbad049.
- [54] ZHOU Y L, GAO L, PENG J L, *et al.* Bioglass activated albumin hydrogels for wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, **7(16)**: 1800144.
- [55] MA W P, ZHENG Y, YANG G Z, *et al.* A bioactive calcium silicate nanowire-containing hydrogel for organoid formation and functionalization. *Materials Horizons*, 2024, **11(12)**: 2957.
- [56] TEHRANY P M, RAHMANIAN P, REZAEI A, *et al.* Multifunctional and theranostic hydrogels for wound healing acceleration: an emphasis on diabetic-related chronic wounds. *Environmental Research*, 2023, **238**: 117087.
- [57] BAI Q, TENG L, ZHANG X L, *et al.* Multifunctional single-component polypeptide hydrogels: the gelation mechanism, superior biocompatibility, high performance hemostasis, and scarless wound healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2022, **11(6)**: 2101809.
- [58] ZENG Q Y, HAN Y, LI H Y, *et al.* Design of a thermosensitive bioglass/agarose-alginate composite hydrogel for chronic wound healing. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, **3(45)**: 8856.
- [59] HAN Y, LI Y H, ZENG Q Y, *et al.* Injectable bioactive akermanite/alginate composite hydrogels for *in situ* skin tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, **5(18)**: 3315.
- [60] MA H S, ZHOU Q, CHANG J, *et al.* Grape seed-inspired smart hydrogel scaffolds for melanoma therapy and wound healing. *ACS Nano*, 2019, **13(4)**: 4302.
- [61] ZARACA F, VACCARILI M, ZACCAGNA G, *et al.* Can a standardised ventilation mechanical test for quantitative intraoperative air leak grading reduce the length of hospital stay after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy? *Journal of Visualized Surgery*, 2017, **3(12)**: 179.
- [62] CHEN Y J, QIU Y Y, WANG Q Q, *et al.* Mussel-inspired sandwich-like nanofibers/hydrogel composite with super adhesive, sustained drug release and anti-infection capacity. *Chemical Engineering Journal*, 2020, **399**: 125668.
- [63] PLEGUEZUELOS-BELTRÁN P, GÁLVEZ-MARTÍN P, NIETO-GARCÍA D, *et al.* Advances in spray products for skin regeneration. *Bioactive Materials*, 2022, **16**: 187.
- [64] MA W P, MA H S, QIU P F, *et al.* Sprayable β -FeSi₂ composite hydrogel for portable skin tumor treatment and wound healing. *Biomaterials*, 2021, **279**: 121225.
- [65] DONG X, CHANG J, LI H Y. Bioglass promotes wound healing through modulating the paracrine effects between macrophages and repairing cells. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, **5(26)**: 5240.
- [66] XU S X, ZHANG Y T, DAI B Y, *et al.* Green-prepared magnesium silicate sprays enhance the repair of burn-skin wound and appendages regeneration in rats and minipigs. *Advanced Functional Materials*, 2024, **34(9)**: 2307439.
- [67] JOHN J V, MCCARTHY A, KARAN A, *et al.* Electrospun nanofibers for wound management. *Chemnanomat*, 2022, **8(7)**: e202100349.
- [68] BAO F, CHANG J. Calcium silicate nanowires based composite electrospun scaffolds: preparation, ion release and cytocompatibility. *Journal of Inorganic Materials*, 2021, **36(11)**: 1199.
- [69] JIANG Y Q, HAN Y M, WANG J, *et al.* Space-oriented nanofibrous scaffold with silicon-doped amorphous calcium phosphate nanocoating for diabetic wound healing. *ACS Applied Bio Materials*, 2019, **2(2)**: 787.