

介孔硼硅酸盐玻璃微球药物载体的制备及其性能表征

庞力斌, 王德平

(同济大学 材料科学与工程学院, 上海 201804)

摘要: 介孔二氧化硅微粒具有化学稳定性好、比表面积大和表面易修饰等特点, 作为药物载体具有良好的应用前景, 但其缺乏生物活性且生物降解缓慢等在一定程度上限制了它的应用领域。为克服这些缺陷, 寻找合适的药物载体已成为重要研究方向。与纯二氧化硅相比, 硼硅酸盐玻璃具有良好的生物活性和更高的降解速率。基于此, 本研究尝试合成介孔硼硅酸盐玻璃微球(MBGMs), 并表征了其在负载和释放抗肿瘤药物盐酸阿霉素(DOX)过程中的载体特性和材料降解引发的各种功能性离子的释放行为。结果表明 MBGMs 具有约 25 mg/g 的 DOX 负载量, 引入硼不仅可以调控 MBGMs 的化学活性和降解速率, 而且较高硼含量的 MBGMs 可促进酸性条件下的药物释放, 具有一定的酸性响应性。此外, MBGMs 可在模拟体液中释放 SiO_4^{4-} 、 BO_3^{3-} 和 Ca^{2+} 等有益骨组织生长的功能性离子, 并诱导生成羟基磷灰石, 具备良好的离子缓释能力和体外矿化活性。因此, MBGMs 作为一种新颖的药物载体材料, 既可作为药物和功能离子的双重负载, 又具有良好的生物活性和降解特性, 在病理性骨缺损修复领域具有良好的应用前景。

关键词: 药物载体; 硼硅酸盐玻璃; 酸性响应性; 生物活性材料

中图分类号: TQ174 文献标志码: A

Drug Carrier Based on Mesoporous Borosilicate Glass Microspheres: Preparation and Performance

PANG Libin, WANG Deping

(School of Materials Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 201804, China)

Abstract: Mesoporous silica particles have characteristics of excellent chemical stability, large specific surface area and convenient surface modification, showing promising application in drug carriers. However, their lack of bioactivity and slow biodegradation rate limit this application. To overcome these shortcomings, creating suitable biomaterials for drug carriers has become an indispensable and, therefore, important research direction in materials science. Compared with pure silica or silicate glasses, borosilicate glasses with excellent bioactivity degrade faster, enabling them suitable and favorable for drug carriers. Here, we synthesized mesoporous borosilicate glass microspheres (MBGMs) and characterized their properties of loading and releasing an antitumor drug, doxorubicin hydrochloride (DOX), and releasing their own various ions triggered by degradation. The results showed that MBGMs had a DOX loading amount of about 25 mg/g. Introduction of boron improved chemical activity and degrading rate of MBGMs, resulting in more DOX released in acidic environment than alkaline condition, which displayed a certain

收稿日期: 2021-10-07; 收到修改稿日期: 2021-11-24; 网络出版日期: 2021-12-16

基金项目: 国家自然科学基金(51772210); 国家重点研发计划(2018YFC1106302)

National Natural Science Foundation of China (51772210); National Key R&D Program of China (2018YFC1106302)

作者简介: 庞力斌(1997-), 男, 博士研究生. E-mail: panglibin@foxmail.com

PANG Libin (1997-), male, PhD candidate. E-mail: panglibin@foxmail.com

通信作者: 王德平, 教授. E-mail: wdpshk@tongji.edu.cn

WANG Deping, professor. E-mail: wdpshk@tongji.edu.cn

acid-responsive drug releasing behavior. Meanwhile, MBGMs can release functional ions such as SiO_4^{4-} , BO_3^{3-} and Ca^{2+} , and induce hydroxyapatite formation, indicating sustained ion releasing ability and excellent bioactivity. Altogether, MBGMs, as a novel kind of drug carrier, have a potential application in the field of pathological bone defect repairing.

Key words: drug carrier; borosilicate glass; acid sensibility; bioactive material

由骨髓炎和骨肿瘤等导致的病理性骨缺损治疗, 通常需要递送系统将药物直接输送到病变区域以彻底消除病灶。在众多常用的药物递送系统中, 具有独特理化性质的介孔二氧化硅颗粒已在生物相容性药物递送系统、催化和吸附分离等多个领域得到应用^[1-2]。其可调的结构和形态以及表面功能化进一步扩展了介孔二氧化硅颗粒的应用^[3-4]。然而, 纯二氧化硅颗粒缺乏生物活性, 且其降解速度较慢, 这限制了它的应用^[5]。

硼硅酸盐生物玻璃是在二氧化硅网络中引入 B、Ca、P 等组分制成的一种生物活性玻璃, 硼硅酸盐生物玻璃具有良好的生物相容性, 通过调节化学组成可以调控生物活性和降解速率, 同时释放对组织损伤修复有益的离子(SiO_4^{4-} 、 BO_3^{3-} 、 Ca^{2+} 等), 促进干细胞的增殖和分化, 在骨组织工程领域已引起广泛关注^[6-7], 但其作为药物载体的研究尚未见相关报道。

众所周知, 在二氧化硅的玻璃网络中添加适量的其它网络形成体, 例如 B 元素, 即可有效调节玻璃的微观结构和性能。因此, 若将硼硅酸盐玻璃作为药物载体, 则不仅具有相当于介孔二氧化硅颗粒的药物负载功能, 而且有望实现可控的降解速率。此外, 若在玻璃网络结构中引入各种有益的元素(Ca、Sr、Cu 等), 还可具有成骨和成血管等功能^[8], 在病理性骨缺损修复治疗中发挥积极的辅助治疗作用, 因而具有较高的应用价值^[9-10]。

本研究合成了不同 B 含量的介孔硼硅酸盐玻璃微球(MBGMs), 并对其理化性质进行了表征; 通过测定其负载抗癌药物阿霉素(DOX)的载药量和释放曲线, 评价了该药物载体的应用潜力; 通过体外测定 SiO_4^{4-} 、 BO_3^{3-} 、 Ca^{2+} 等离子浓度变化而研究其离子释放行为, 评估其作为组织修复材料的体外生物矿化活性; 最后, 讨论了 MBGMs 作为一类新颖的药物载体在药物缓释和离子递送等方面的积极作用和在骨修复领域中的应用前景。

1 实验方法

1.1 材料

研究所用的化学试剂, 包括硅酸四乙酯(TEOS)、

氨水(NH_4OH , 25%)、硼酸三丁酯(TBB)、磷酸三乙酯(TEP)、四水硝酸钙(CN)、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和无水乙醇($\geq 99.7\%$)均为分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司。盐酸阿霉素(DOX)购自酷尔化学科技(北京)有限公司。

1.2 方法

1.2.1 介孔硼硅酸盐玻璃微球的合成

本研究制备了具有不同 B_2O_3 摩尔含量(0、10%、20%和40%)的MBGMs, 并将其分别命名为MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B, 所设计的 MBGMs 的化学组分如表 1 所示。

采用改进的 Stöber 方法^[11]制备: 首先, 将 0.175 g CTAB 和一定量的 TEOS (MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B 分别为 3.0、2.2、1.6 和 0.7 mL)加入到含有 80 mL 去离子水和 40 mL 无水乙醇的溶液中, 然后在 40 °C 恒温磁力搅拌下将 1 mL 氨水加入上述溶液中, 用于引发 TEOS 的水解和聚合反应。搅拌 10 min 后, 先后逐滴加入一定量的 TBB (MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B 分别为 0、1.1、1.9 和 3.3 mL)和一定量的 TEP (MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B 分别为 0.30、0.27、0.25 和 0.21 mL)。搅拌 30 min 后, 再加入一定量的 CN(MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B 分别为 1.9、1.7、1.5 和 1.3 g), 并继续搅拌 3 h。然后经 4000 r/min 离心 5 min 将得到的颗粒分离出来, 用去离子水洗涤 3 次后, 在 60 °C 下干燥过夜。最后将颗粒在 600 °C 下烧结 4 h (加热速率: 1 °C/min)后即可得到不同 B_2O_3 含量的 MBGMs 微球。

1.2.2 MBGMs 表征

通过透射电子显微镜(TEM, Joel JEM-2100F)和

表 1 MBGMs 的设计摩尔组成

Table 1 Designed molar composition of MBGMs

Sample	$\text{SiO}_2/\%$	$\text{B}_2\text{O}_3/\%$	$\text{P}_2\text{O}_5/\%$	CaO/%
MBGMs-0B	60	0	4	36
MBGMs-10B	50	10	4	36
MBGMs-20B	40	20	4	36
MBGMs-40B	20	40	4	36

能谱仪(EDS, Joel JEM-2100F)、扫描电子显微镜(SEM, FEI Quanta 200F)和 X 射线衍射(XRD, Rigaku D/max2550)对 MBGMs 的微观形貌和物相进行表征。通过氮吸附和解吸测试分析 MBGMs 的结构特征(NOVA 2200e, Quantachrome Autosorb)。

为评估 MBGMs 的体外矿化活性, 将 MBGMs 微球浸泡在模拟体液(SBF)中一定时间后, 通过 SEM 和 XRD 观察和分析羟基磷灰石(HA)的生成。此外, 通过电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES, PerkinElmer Optima 8300)研究 MBGMs 在磷酸盐缓冲液(PBS)中的降解速率和离子释放行为。具体过程为: 将 10 mg MBGMs 微球浸泡在 10 mL PBS 溶液中, 每天取出 5 mL PBS 溶液分析所含的各种离子浓度, 同时将 5 mL 新鲜 PBS 补充到浸泡液中。所有实验均重复 3 次($n=3$)。

1.2.3 载药量和释放曲线测定

抗癌药物 DOX 的负载实验过程如下: 将 0.4 g MBGMs 分散在 20 mL 的 0.5 mg/mL DOX 溶液中搅拌 12 h, 然后以 8000 r/min 的速度离心 10 min, 收集上清液用于测试 DOX 浓度, 同时收集 MBGMs 颗粒, 用去离子水洗涤并干燥 24 h ($n=3$)。所得颗粒命名为 MBGMs@DOX。DOX 负载量(A)根据下式计算:

$$A = (C_0 - C_1) \times V / M \quad (1)$$

其中, C_0 为原 DOX 溶液浓度(0.5 mg/mL), C_1 为离心后上清液中 DOX 浓度, V 为 DOX 溶液体积(20 mL), M 为 MBGMs 颗粒质量(A 为最大理论载药量, 未将洗涤过程的损失计算在内)。

DOX 的释放曲线按如下方法测定: 通过搅拌和超声将 15 mg MBGMs@DOX 分散在 2 mL 不同 pH 的 PBS 缓冲液中。然后, 将 2 mL 分散液加入预处理的透析袋中(截留分子量为 7000 Da)后, 将透析袋密封并浸入 18 mL pH 相同的缓冲液中, 放入 37 °C 恒温振荡器中以 100 r/min 的速度振荡。在预先设定的时间点, 取出 4 mL 浸泡液测试 DOX 浓度, 同时将 4 mL 新鲜缓冲液补充到浸泡液中($n=3$)。释放的 DOX 的质量(Q)按下式计算:

$$Q = C_n \times V + (C_{n-1} + C_{n-2} + \dots + C_1) \times V_0 \quad (2)$$

其中, Q 为释放的 DOX 总量, C_n 为第 n 次所取浸泡液的 DOX 浓度, V 为缓冲液体积(20 mL), V_0 为每次所取浸泡液体积(4 mL)。

通过紫外-可见吸收光谱仪测试 DOX 溶液的浓度。实验前配置了一系列不同 DOX 浓度的标准溶液, 并绘制了吸光度-DOX 浓度标准曲线, 然后通过该标准曲线来确定 DOX 浓度。

2 结果与讨论

图 1 显示了 MBGMs 微球的 TEM 照片, 表明改进的 Stöber 法成功合成了直径约 400 nm 的单分散介孔微球。表 2 是根据能谱分析(EDS)结果所计算得到的 MBGMs 的实际组成, 结果显示 MBGMs 的组成呈现硼含量梯度变化趋势。图 2(A~D)是 MBGMs 微球的 SEM 照片, 与 TEM 照片相似, 都显示实验成功制备了粒径约 400 nm 的单分散微球。所制备的微球 XRD 图谱(图 3(A))显示, 4 种 MBGMs 均为无定形材料。可见, 本研究成功合成了单分散、无定形的介孔硼硅酸盐玻璃微球。

为了评估 MBGMs 的体外矿化活性, 将 MBGMs 微球浸泡于 SBF 模拟体液(pH 7.4)中观察磷灰石的生成情况。SEM 照片表明浸泡 3 d 后 MBGMs 微球的表面变得粗糙(图 2(A1~D1)), 有矿物沉积, XRD 结果证实了该矿物为羟基磷灰石(图 3(B))。矿化结果表明 MBGMs 可以诱导羟基磷灰石生成, 具有

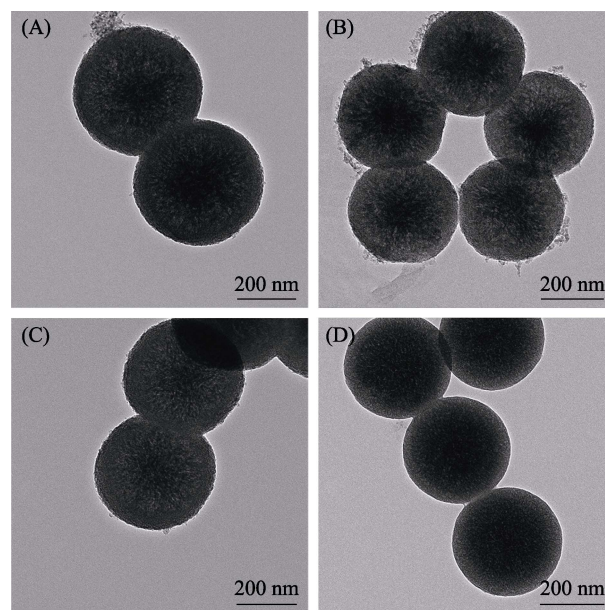


图 1 MBGMs 的 TEM 照片

Fig. 1 TEM images of MBGMs

(A) MBGMs-0B; (B) MBGMs-10B; (C) MBGMs-20B; (D) MBGMs-40B

表 2 根据 EDS 能谱所计算的摩尔 MBGMs 组成

Table 2 Molar composition of MBGMs calculated from EDS results

Sample	SiO ₂ /%	B ₂ O ₃ /%	P ₂ O ₅ /%	CaO/%
MBGMs-0B	88.3	0	0.4	11.3
MBGMs-10B	58.8	33.2	0.3	7.8
MBGMs-20B	45.0	47.3	0.2	7.5
MBGMs-40B	33.6	57.3	0.3	8.8

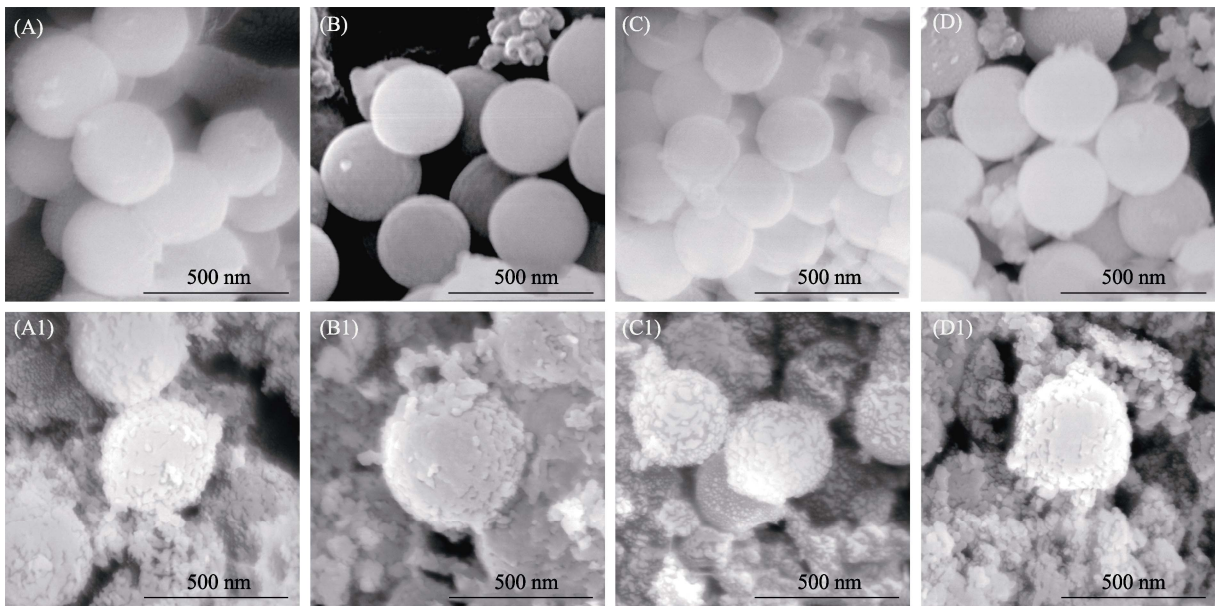


图 2 MBGMs 在 SBF 中浸泡 3 d 前(A~D)和后(A1~D1)的 SEM 照片
 Fig. 2 SEM images of MBGMs before (A-D) and after (A1-D1) being soaked in SBF for 3 d
 (A, A1) MBGMs-0B; (B, B1) MBGMs-10B; (C, C1) MBGMs-20B; (D, D1) MBGMs-40B

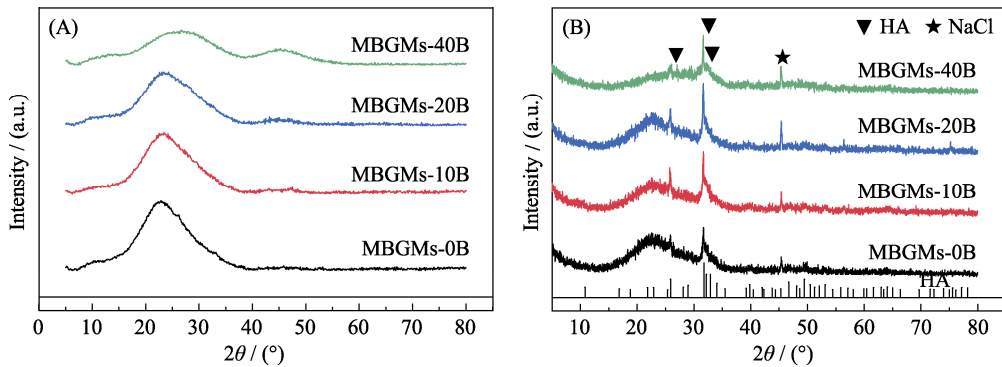


图 3 MBGMs 在 SBF 中浸泡 3 d 前(A)后(B)的 XRD 图谱
 Fig. 3 XRD patterns of MBGMs before (A) and after (B) being soaked in SBF for 3 d

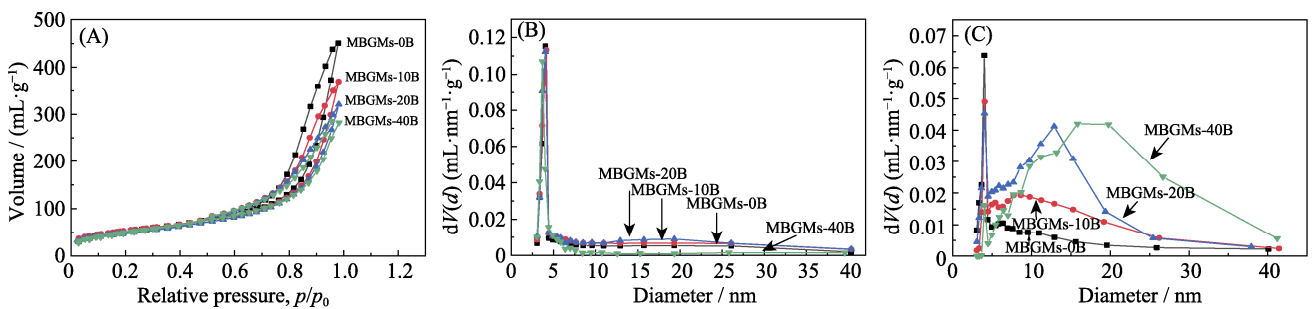


图 4 MBGMs 氮气吸附/解吸附等温线(A)、MBGMs 在 pH=5 的 PBS 中浸泡 3 d 前(B)和后(C)的孔径分布
 Fig. 4 Nitrogen adsorption/desorption isotherms of MBGMs (A) and pore size distributions of MBGMs before (B) and after (C) being soaked in PBS (pH 5) for 3 d

良好的体外生物活性, 在骨缺损修复和再生领域具有良好的应用潜力^[12-13]。

根据氮吸附/解吸附结果, 由 BET 理论计算 MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B 四种 MBGMs 微球的比表面积分别为 259、231、221

和 212 m²/g。此外, 四种 MBGMs 的等温线表现为 IV 型等温线, 回滞环的形状表明 MBGMs 为具有窄孔径分布的介孔材料(图 4(A)), 孔径分布集中在 4 nm 左右(图 4(B)), 以上结果表明 MBGMs 具有较高的比表面积和较窄的孔径分布, 是一种潜在的药物载

体。MBGMs 在 PBS 溶液(pH 5)中浸泡 3 d 后的孔径分布如图 4(C)所示, 浸泡后微球孔径分布发生变化, 孔径逐渐变大, 而且孔径增大的程度与 B_2O_3 含量有关。 B_2O_3 含量越高, 孔径增大的程度越大, 其中 MBGMs-40B 的孔径变化范围最大。这是由于引入硼降低了玻璃结构的致密性和玻璃抵抗酸腐蚀的能力, 在酸性条件下, 微球的微观结构更容易被破坏, 导致孔径更容易扩大。

为了研究 MBGMs 的降解和离子释放行为, 通过 ICP-OES 测定了各种离子在 PBS 浸泡液中的浓度。结果表明 MBGMs 可以释放多种离子到浸泡液中(图 5)。而且随着硼含量增大, 降解速率逐渐增大, 其中 MBGMs-40B 的化学活性最高, 降解最快。在所有 MBGMs 中, SiO_4^{4-} 、 BO_3^{3-} 和 Ca^{2+} 离子都可有

效释放, 表明 MBGMs 除了可作为载体缓释药物, 还可缓释 SiO_4^{4-} 、 BO_3^{3-} 和 Ca^{2+} 等功能性离子, 促进骨组织再生的生物学功能^[14-15]。

为了验证 MBGMs 作为药物载体的可行性, 本实验首先测试了 MBGMs 负载抗癌药物 DOX 的负载量。根据测试结果计算的 MBGMs-0B、MBGMs-10B、MBGMs-20B 和 MBGMs-40B 的 DOX 负载量分别为 (24.85 ± 0.50) 、 (24.80 ± 0.53) 、 (24.53 ± 0.64) 和 (24.50 ± 0.71) mg(DOX)/g(MBGMs)。DOX 释放曲线(图 6)显示, MBGMs@DOX 可以将 DOX 有效释放到模拟体液中。4 种微球 7 d 的药物释放量均未超过 40%, 可能是受到药物释放机理的限制, 因为药物主要通过物理吸附作用负载并利用浓度差扩散, 其释放量在体积有限的溶液达到相对平衡, 表现为

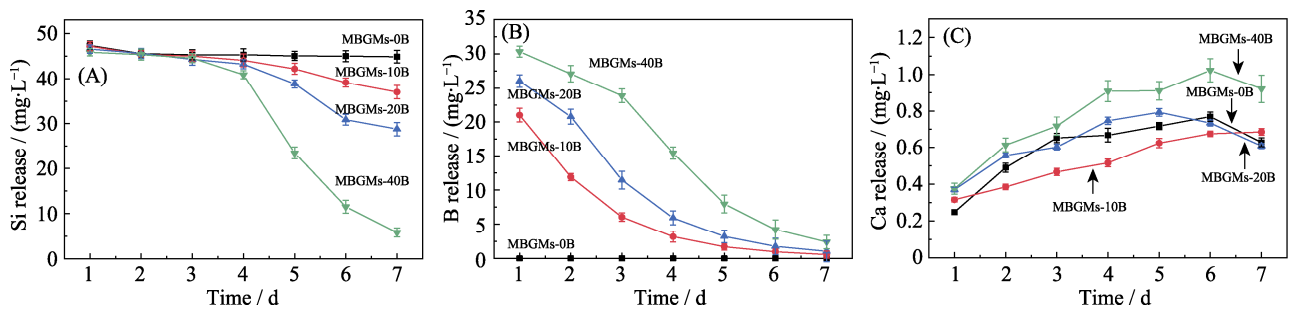


图 5 MBGMs 在 PBS 中降解释放 Si(A)、B(B)和 Ca(C)离子的释放曲线

Fig. 5 Releasing profiles of Si (A), B (B) and Ca (C) when MBGMs soaked in PBS

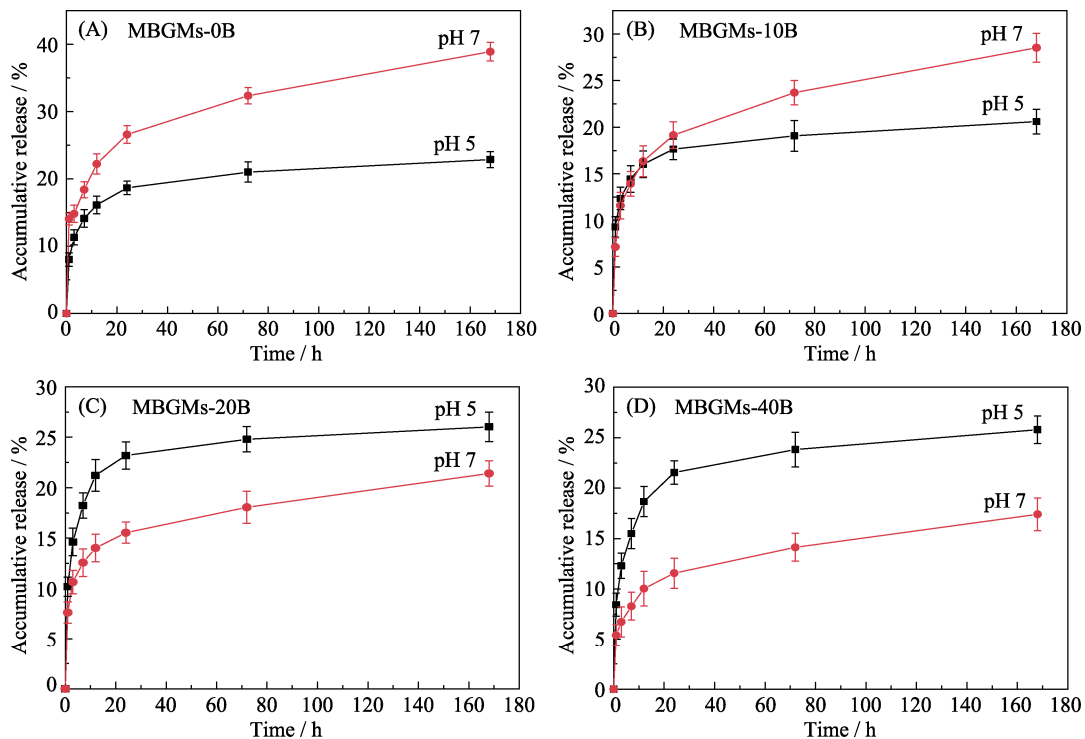


图 6 MBGMs@DOX 在不同 pH 的 PBS 中的 DOX 释放曲线

Fig. 6 Releasing profile of DOX when MBGMs@DOX soaked in PBS with different pH

(A) MBGMs-0B@DOX; (B) MBGMs-10B@DOX; (C) MBGMs-20B@DOX; (D) MBGMs-40B@DOX

后期释放相对平缓,尤其是在酸性条件下,微球被侵蚀和降解,导致结构变得疏松多孔,对药物的吸附作用增强,会更早达到平衡值。其中 MBGMS-0B@DOX 和 MBGMS-10B@DOX 在酸性条件下(pH 5)释放的药物比在生理模拟条件下(pH 7.4)释放的药物少,而 MBGMS-20B@DOX 和 MBGMS-40B@DOX 在酸性条件下释放的药物比在偏碱性条件下更多更快,表现出一定的酸性响应性释放,这对骨髓炎以及骨肿瘤等病理微环境通常为酸性的病变区域来说,其药物递送具有积极意义^[16-17]。

对于较低和无 B 含量的样品,酸性条件的药物释放慢于生理环境,其原因推测如下:在偏碱性的生理条件下,微球中的 Si 会与 OH 发生反应,微球发生降解,导致较高的药物释放量;而 B 含量较低时,微球稳定性也较高,微球抗酸腐蚀能力较强,造成微球在酸性条件下降解较慢,药物仅凭浓度差进行扩散释放。这两方面的作用导致 MBGMS-0B@DOX 和 MBGMS-10B@DOX 在酸性条件下药物释放量低于生理环境。

随着硼含量增大,MBGMS 微球的化学稳定性逐渐降低,抗酸腐蚀能力下降,微球更容易降解(图 5),导致 MBGMS-20B@DOX 和 MBGMS-40B@DOX 在酸性条件下的药物释放比较高。而这与 MBGMS-20B 和 MBGMS-40B 在酸性条件下孔径会进一步扩大的结果一致,其中在酸性 PBS 中浸泡 3 d 后,MBGMS 的孔径普遍变大,孔径变化程度依次为 MBGMS-40B>MBGMS-20B>MBGMS-10B>MBGMS-0B(图 4(C))。

MBGMS 活性的提高主要是由于引入 B 降低了二氧化硅网络的稳定性,因为 $B_2O_3-SiO_2$ 玻璃由 $[BO_3]$ 三角体和 $[SiO_4]$ 四面体两种结构单元组成,而 $[BO_3]$ 三角体会形成二维平面结构,破坏 $[SiO_4]$ 四面体所形成的三维立体网络结构^[18]。此外,引入其他成分如 P_2O_5 和 CaO 也可以进一步调节 $B_2O_3-SiO_2$ 玻璃的稳定性^[19]。因此,与纯二氧化硅或硅酸盐玻璃相比,本研究合成的 $B_2O_3-SiO_2-P_2O_5-CaO$ 硼硅酸盐玻璃微球具有更高的降解速率。正是由于硼硅酸盐玻璃更高的降解速率和组成的可调控性,可以释放多种功能性离子,用于递送各种有益离子促进组织与细胞的增殖与分化^[15,20]。

3 结论

本研究使用改进的 Stöber 方法成功合成了具有不同 B 含量单分散的 MBGMS。MBGMS 具有约 400 nm 的粒径、狭窄的孔径分布(孔径集中在 4 nm 左右)和较高的比表面积等特性;可有效负载抗癌药

物 DOX,负载量约为 25 mg(DOX)/g(MBGMS)。引入 B 可调控 MBGMS 的化学活性和降解速率,特别是 B 含量较高的 MBGMS (MBGMS-20B 和 MBGMS-40B)能够在偏酸性的环境下更多更快地释放 DOX,其药物释放行为表现出一定的酸性响应性。同时 MBGMS 具有较高的降解活性和组成可调控性,除了作为 SiO_4^{4-} 、 BO_3^{3-} 和 Ca^{2+} 等功能性离子的递送载体,还具有较高的生物活性,在模拟体液中能够诱导羟基磷灰石生成,具有良好的体外矿化活性。综上,本研究制备的 MBGMS 具有作为药物和离子的递送载体,以及生物活性骨修复材料的潜力,在病理性骨缺损修复领域具有应用潜力。

参考文献:

- [1] YANG B, CHEN Y, SHI J. Mesoporous silica/organosilica nanoparticles: synthesis, biological effect and biomedical application. *Mater Sci & Eng R: Reports*, 2019, **137**: 66–105.
- [2] CHENG W, NIE J, XU L, *et al.* pH-sensitive delivery vehicle based on folic acid-conjugated polydopamine-modified mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2017, **9(22)**: 18462–18473.
- [3] CHEN Y, SHI J. Chemistry of mesoporous organosilica in nanotechnology: molecularly organic-inorganic hybridization into frameworks. *Adv. Mater.*, 2016, **28(17)**: 3235–3272.
- [4] NIU D, MA Z, LI Y, *et al.* Synthesis of core-shell structured dual-mesoporous silica spheres with tunable pore size and controllable shell thickness. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132(43)**: 15144–15147.
- [5] SHAO D, LI M, WANG Z, *et al.* Bioinspired diselenide-bridged mesoporous silica nanoparticles for dual-responsive protein delivery. *Adv. Mater.*, 2018: e1801198.
- [6] HU H, TANG Y, PANG L, *et al.* Angiogenesis and full-thickness wound healing efficiency of a copper-doped borate bioactive glass/poly(lactic-co-glycolic acid) dressing loaded with vitamin E *in vivo* and *in vitro*. *ACS Appl. Mater. Interf.*, 2018, **10(27)**: 22939–22950.
- [7] QI X, WANG H, ZHANG Y, *et al.* Mesoporous bioactive glass-coated 3D printed borosilicate bioactive glass scaffolds for improving repair of bone defects. *Int. J. Biol. Sci.*, 2018, **14(4)**: 471–484.
- [8] RABIEE S M, NAZPARVAR N, AZIZIAN M, *et al.* Effect of ion substitution on properties of bioactive glasses: a review. *Ceram. Int.*, 2015, **41(6)**: 7241–7251.
- [9] ZHAO S, LI L, WANG H, *et al.* Wound dressings composed of copper-doped borate bioactive glass microfibers stimulate angiogenesis and heal full-thickness skin defects in a rodent model. *Biomaterials*, 2015, **53**: 379–391.
- [10] WANG H, ZHAO S, ZHOU J, *et al.* Evaluation of borate bioactive glass scaffolds as a controlled delivery system for copper ions in stimulating osteogenesis and angiogenesis in bone healing. *J. Mater. Chem. B*, 2014, **2(48)**: 8547–8557.
- [11] ZHENG K, DAI X, LU M, *et al.* Synthesis of copper-containing bioactive glass nanoparticles using a modified Stöber method for biomedical applications. *Colloids Surf. B*, 2017, **150**: 159–167.
- [12] WANG H, ZHAO S C, ZHOU J, *et al.* Biocompatibility and osteogenic capacity of borosilicate bioactive glass scaffolds loaded with Fe_3O_4 magnetic nanoparticles. *J. Mater. Chem. B*, 2015, **3(21)**:

- 4377–4387.
- [13] ZHOU J, WANG H, ZHAO S, *et al.* *In vivo* and *in vitro* studies of borate based glass microfibers for dermal repairing. *Mater. Sci. Eng. C: Mater. Biol. Appl.*, 2016, **60**: 437–445.
- [14] MAO L, XIA L, CHANG J, *et al.* The synergistic effects of Sr and Si bioactive ions on osteogenesis, osteoclastogenesis and angiogenesis for osteoporotic bone regeneration. *Acta Biomater.*, 2017, **61**: 217–232.
- [15] WANG X, CHENG F, LIU J, *et al.* Biocomposites of copper-containing mesoporous bioactive glass and nanofibrillated cellulose: biocompatibility and angiogenic promotion in chronic wound healing application. *Acta Biomater.*, 2016, **46**: 286–298.
- [16] TANG Z, LIU Y, HE M, *et al.* Chemodynamic therapy: tumour microenvironment-mediated fenton and fenton-like reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(4): 946–956.
- [17] JIA Q, GE J, LIU W, *et al.* A magnetofluorescent carbon dot assembly as an acidic H₂O₂-driven oxygenator to regulate tumor hypoxia for simultaneous bimodal imaging and enhanced photodynamic therapy. *Adv. Mater.*, 2018, **30**(13): e1706090.
- [18] LI H C, WANG D G, HU J H, *et al.* Effect of the partial substitution of K₂O, MgO, B₂O₃ for CaO on crystallization, structure and properties of Na₂O-CaO-SiO₂-P₂O₅ system glass-ceramics. *Mater. Lett.*, 2013, **106**: 373–376.
- [19] BRINK M. The influence of alkali and alkaline earths on the working range for bioactive glasses. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997, **36**(1): 109–117.
- [20] ZHANG W, ZHAO F, HUANG D, *et al.* Strontium-substituted submicrometer bioactive glasses modulate macrophage responses for improved bone regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2016, **8**(45): 30747–30758.