



铜离子掺杂棒状生物活性玻璃的制备及性能研究

徐 阳,丁新波,祝国成,刘 涛

(浙江理工大学纺织科学与工程学院(国际丝绸学院),杭州 310018)

摘 要: 生物活性玻璃具有优异的生物活性以及良好的药物负载与释放性能,在治疗骨缺损疾病方面具有良好的应用前景;以棒状生物活性玻璃为基体,在其中添加治疗性的无机离子可以赋予更多的功能。通过溶胶-凝胶法制备铜离子掺杂棒状生物活性玻璃(RBG@Cu),并对其形貌、结构和载药释药能力进行表征。结果表明:随着铜离子含量的增加,棒状生物活性玻璃的粒径呈现先增大后减小的趋势,粒径最大为 $(413.43 \pm 69.29) \text{ nm}$;RBG@Cu快速诱导形成了羟基磷灰石,显示出良好的生物活性;铜离子的引入显著提升了棒状生物活性玻璃的抗菌性,抑菌率达99%;RBG@Cu显示出较好的药物负载与累计释放率,且一级模型、Korsmeyer-Peppas模型和Weibull模型的拟合效果较优, R^2 均达到0.90以上。该研究有望应用于骨组织缺损疾病方面的治疗,为具有优异生物活性以及良好的药物负载及释放性能的骨缺损修复材料提供技术支持。

关键词: 棒状形貌;生物活性玻璃;铜离子;药物释放;释放机制

中图分类号: R318.08

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2026)09-0549-12

引文格式: 徐阳,丁新波,祝国成,等. 铜离子掺杂棒状生物活性玻璃的制备及性能研究[J]. 浙江理工大学学报(自然科学),2026,55(5):549-560.

Reference Format: XU Yang, DING Xinbo, ZHU Guocheng, et al. A study on the preparation and performance of copper-ion-doped rod-shaped bioactive glass[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2026, 55(5): 549-560.

A study on the preparation and performance of copper-ion-doped rod-shaped bioactive glass

XU Yang, DING Xinbo, ZHU Guocheng, LIU Tao

(College of Textile Science and Engineering (International Institute of Silk), Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Bioactive glass exhibits excellent bioactivity and favorable drug loading and release performance, making it highly promising for the treatment of bone defects. With rod-shaped bioactive glass as a matrix, the incorporation of therapeutic inorganic ions can impart additional functionalities. In this study, copper-ion-doped rod-shaped bioactive glass (RBG@Cu) was prepared via a sol-gel method, and its morphology, structure, as well as drug loading and release capabilities were characterized. The results showed that with increasing copper ion content, the particle size of the rod-shaped bioactive glass initially increased and then decreased, reaching a maximum of $(413.43 \pm 69.29) \text{ nm}$. RBG@Cu rapidly induced the formation of hydroxyapatite, demonstrating excellent bioactivity. The introduction of copper ions significantly enhanced the antibacterial activity of the rod-shaped bioactive glass, achieving an antibacterial rate of 99%. RBG@Cu exhibited favorable drug loading and cumulative release performance, with the first-order, Korsmeyer-Peppas, and Weibull models providing good fits, all with R^2 values above 0.90. This study is expected to be applied in the treatment of bone tissue defects, so as to provide technical support for the development of bone defect repair materials with excellent bioactivity and favorable drug loading and release properties.

Key words: rod-shaped morphology; bioactive glass; copper ions; drug release; release kinetics

收稿日期: 2025-12-01 网络出版日期: 2026-04-01

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划项目(2023C1194);国家自然科学基金项目(31900964)

作者简介: 徐 阳(2001—),男,江苏扬州人,硕士研究生,主要从事生物医用纺织品方面的研究。

通信作者: 丁新波, E-mail: dxblt@zstu.edu.cn

0 引言

骨骼是在有机基质精细调控下经生物矿化形成的具有有序分级结构的生物组织^[1],也是人体不可或缺的重要组成部分。近年来,由交通事故、骨折或感染等原因引发的骨缺损疾病日益突出,已成为医学领域面临的重大挑战。这类骨缺损问题不仅严重影响患者的工作与生活,还给她带来了显著的身心负担^[2-4]。对于较小范围的骨缺损,人体骨组织具备一定的自我修复能力;然而,一旦骨缺损范围超出骨组织的自我愈合极限时,则需要进行骨移植手术以促进骨修复与再生。目前临床常用的骨修复材料主要包括自体骨、异种骨、同种异体骨以及金属材料等^[5]。其中,自体骨与同种异体骨通常被认为是骨修复的“金标准”^[6]。然而,自体骨移植存在供区并发症与来源有限等问题,而同种异体骨存在免疫排斥与骨愈合能力欠佳等问题,限制了其在临床中的广泛应用。因此,研发兼具生物相容性、骨诱导性与临床实用性的理想人工骨修复材料已成为医学与生物材料科学领域的重要研究方向。

生物活性玻璃是一种具有良好生物活性、生物相容性及骨诱导性的无机生物材料^[7]。将生物活性玻璃植入骨缺损部位后,可与周围生理环境发生快速离子交换,通过矿化作用在材料表面沉积羟基磷灰石层,增强其与宿主骨组织的结合强度。此外,生物活性玻璃在降解过程中会持续释放硅、钙、磷等元素,这些元素也可以促进骨组织再生^[8]。近年来,如何有效调控颗粒形貌与尺寸逐渐成为生物活性玻璃材料研究的热点之一。相较于球形颗粒,长棒状生物活性玻璃展现出更强的体外羟基磷灰石形成能力^[9],在药物递送方面表现出更高的载药量、更长的体内停留时间以及更高的药物输送效率等^[10]。

棒状生物活性玻璃在抗菌性能方面仍存在不足,限制了其在感染性骨缺损中的应用。将其优异的生物活性与药物释放能力同抗菌能力相结合,成为提升临床应用潜力的关键途径之一。通过引入特定的抗菌离子进行功能化改性是实现该目标的有效策略^[11-12],通常通过掺杂金属离子如锰^[13]、铜^[14]、锆^[15]与银^[16]等来提高生物活性玻璃的抗菌效果。铜离子不仅兼具血管生成作用与优异的抗菌能力,对革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌具有杀灭作用,高浓度下对耐抗生素细菌、细菌孢子、真菌乃至病毒都表现出抑制与杀灭作用^[17],而且掺杂铜离子的生物活性玻璃在体外展现出更为显著的成骨活性,因而

被广泛选用作为掺杂元素^[18]。

本文采用溶胶—凝胶法,以棒状生物活性玻璃为基体,通过掺杂不同含量的铜离子部分替代钙离子的方式,制备具有优异生物活性、显著抗菌性能、良好药物负载与释放性能以及可靠生物安全性的掺铜棒状生物活性玻璃样品;对其微观结构进行系统表征,分析不同铜掺杂量对其生物活性、药物负载与释放性能的影响,并通过细胞毒性实验证明其生物相容性,以期构建兼具骨修复、抗菌性能与药物递送功能的复合骨修复材料提供理论依据。

1 实验部分

1.1 原料及试剂

无水乙醇(EtOH , 99%),氨水($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 25%~28%),氯化钠(NaCl , 99.5%),碳酸氢钠(NaHCO_3 , 99.5%),氯化钾(KCl , 99.5%)和无水硫酸钠(Na_2SO_4 , 99%)购于杭州高晶精细化工有限公司;十六烷基三甲基溴化铵(CTAB, 99%),正硅酸乙酯(TEOS, 98%),磷酸三乙酯(TEP, 99.8%)和罗丹明 B(RB, 99%)购于上海麦克林生化科技有限公司;四水合硝酸钙($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 98.5%),二水合氯化铜(CuCl_2 , 98%),六水合氯化镁($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 98%)和无水氯化钙(CaCl_2 , 96%)购于国药化工集团有限公司;盐酸(HCl)购于杭州双林化工试剂有限公司;磷酸氢二钾(K_2HPO_4 , 99%),磷酸二氢钾(KH_2PO_4 , 99.5%)和十二水合磷酸氢二钠($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 99%)购于天津市科密欧化学试剂有限公司;三羟甲基氨基甲烷(Tris, 99.9%)购于上海源叶生物科技有限公司;营养琼脂及营养肉汤购于杭州百思生物技术有限公司;去离子水(DI)为实验室自制。

1.2 实验设备

电子天平(FA1004, 宁波市鄞州华丰仪器厂);磁力搅拌机(S82-1, 上海志威电器有限公司);超声波清洗器(KQ5200E, 昆山超声仪器有限公司);电热恒温鼓风干燥箱(DHG-9036A, 上海精宏实验设备有限公司);一体式智能马弗炉(SX2-12-12A, 绍兴市易诚仪器制造有限公司);台式高速离心机(TG16-WS, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);pH计(PHS-25, 上海仪电科学仪器股份有限公司);电热恒温培养箱(DHP-9082, 上海一恒科学仪器有限公司);恒温培养摇床(THZ-100, 上海一恒科学仪器有限公司);净化工作台(SW-CJ-2D, 上海叶拓科技);立式自动电热压力蒸汽灭菌器(LX-B50L, 合肥

华泰医疗设备有限公司);场发射扫描电子显微镜(Ultra55,德国 Carl Zeiss 公司);傅里叶变换红外光谱仪(Nicolet5700,美国 Thermo Electron 公司);X 射线衍射仪(D8 Discover,北京布鲁克科技有限公司)。

1.3 实验方法

采用溶胶-凝胶法^[19]制备铜离子掺杂棒状生物活性玻璃(RBG@Cu),具体步骤如下:首先,将 0.75 g 十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)溶于 90 mL 去离子水中,再加入 7.5 mL 氨水,于 50 ℃ 恒温条件下持续搅拌 2 h,形成均一混合溶液;每间隔 2 h 向溶液中加入 1.550 mL 正硅酸乙酯、0.148 mL 磷酸三乙酯、(0.206 ~ 0.31) g 四水合硝酸钙及(0 ~ 0.0588) g 无水氯化铜,充分搅拌 4 h 后,得到蓝色溶胶溶液;将所得的蓝色溶胶溶液置于 60 ℃ 水浴锅中陈化 24 h,将陈化后的蓝色溶胶溶液离心分离,收集沉淀,将沉淀分别用无水乙醇和去离子水交替洗涤 3 次。将沉淀放入 60 ℃ 鼓风干燥箱中烘干 24 h,将烘干后的沉淀充分研磨后,置于马弗炉中,以 2 ℃/min 的升温速率升温至 650 ℃,并恒温煅烧 4 h,最终制得蓝色粉末状产物,记为 RBG@Cu。各样品的化学组成见表 1。

表 1 铜掺杂棒状生物活性玻璃样品的命名及摩尔分数

样品命名	摩尔分数/%			
	SiO ₂	CaO	P ₂ O ₅	CuO
RBG	80	15	5	0
RBG@Cu1	80	14	5	1
RBG@Cu2	80	13	5	2
RBG@Cu3	80	12	5	3
RBG@Cu4	80	11	5	4
RBG@Cu5	80	10	5	5

1.4 测试与表征

1.4.1 理化特性

样品的表面形貌采用场发射扫描电子显微镜进行观察,并采用其配备的能谱仪分析样品的元素分布及化学组成。样品的化学结构采用傅里叶变换红外光谱仪进行表征,测试波数范围设定为 4000 ~ 400 cm⁻¹。样品的物相采用 X 射线衍射仪进行观察,设置条件为 Cu-Kα 辐射,管电压和管电流分别设置为 40 kV 和 40 mA,2θ 范围为 5°~80°,扫描速度 5 (°)/min。

1.4.2 体外生物活性

参照 Kokubo 等^[20]的方案配制模拟体液(SBF),具体方法如下:按顺序将 8.035 g 氯化钠、

0.355 g 碳酸氢钠、0.225 g 氯化钾、0.231 g 磷酸二氢钾、0.311 g 氯化镁、0.292 g 氯化钙和 0.072 g 硫酸钠溶解于 1 L 去离子水中,将该溶液置于 37 ℃ 恒温环境中,采用 6.118 g Tris 和 1.0 mol/L 的盐酸溶液将 pH 值调节至 7.45。将不同生物活性玻璃样品粉末以 1.5 mg/mL 的质量浓度浸入 50 mL SBF 溶液中,并在 37 ℃、110 r/min 的摇床中振荡培养 7 d,其间每日更换 SBF 溶液并测量溶液 pH 值。在浸泡 7 d 后取出样品,用去离子水冲洗、过滤及收集后,在 60 ℃ 鼓风干燥箱中烘干 24 h,将烘干后的样品进行后续的测试分析。

1.4.3 抗菌性能测试

抗菌性能采用稀释涂布平板法测定。具体操作如下:挑选大肠杆菌(*Escherichia coli*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的单克隆菌落,分别接入 20 mL 营养肉汤中,于 37 ℃、110 r/min 条件下振荡培养 24 h。吸取 200 μL 菌液,用无菌 PBS(pH 值 7.4)稀释至 1×10⁵ CFU/mL 后,分别取 1 mL 的稀释菌液分别与 0、1、2、4 mg 和 6 mg 生物活性玻璃粉末混合,在相同振荡条件下继续培养 24 h。随后,取 100 μL 上述共培养液均匀涂布于营养琼脂平板表面,倒置后于 37 ℃ 恒温培养箱中培养 24 h。通过统计平板上的菌落数目并拍照记录,评价样品的抗菌效果。按照式(1)计算各棒状生物活性玻璃样品对 *S. aureus* 和 *E. coli* 的抑菌率 *R*:

$$R/\% = \frac{B - A}{B} \times 100 \tag{1}$$

其中:*B* 为空白组菌落数,个;*A* 为样品组菌落数,个。

1.4.4 标准曲线测定

分别称取 10 mg 罗丹明 B(RB)粉末,用 100 mL 去离子水和 pH 值为 7.4 的 PBS 溶液溶解,配制成 100 μg/mL 的 RB-DI 和 RB-PBS(pH 值 7.4)溶液;以 10 μg/mL 为梯度,将各溶液逐级稀释,获得质量浓度范围为 10 ~ 100 μg/mL 的标准溶液, RB 在 492 nm 波长处具有最大紫外吸收,因此选择该波长进行所有吸光度测定;分别以去离子水和 PBS(pH 值为 7.4)为背景溶液,使用紫外分光光度计测定各浓度 RB 溶液在 492 nm 处的吸光度。以 RB 浓度为横坐标(*x*),相应吸光度为纵坐标(*y*),建立吸光度-浓度的 *y-x* 关系曲线,即得到 RB 在两种溶剂中的标准曲线。

1.4.5 药物负载性能

分别称取 100 mg 各棒状生物活性玻璃样品,

经超声波处理分散于 20 mL 的去离子水中,形成悬浊液,向各悬浊液中分别加入 20、40 mg 和 60 mg 的 RB,并在 37 °C 条件下持续搅拌 24 h;搅拌结束后,将混合物离心,分别收集上清液与负载有药物的沉淀。沉淀经处理后即为载药样品,记为 RB@RBG、RB@RBG@Cu1、RB@RBG@Cu2、RB@RBG@Cu3、RB@RBG@Cu4 和 RB@RBG@Cu5。吸取上清液,采用紫外分光光度计测定其吸光度,并代入相应标准曲线计算得出 RB 的残留浓度。最后,根据式(2)和式(3)分别计算得出不同生物活性玻璃样品的负载率 LE 和包封率 EE :

$$LE/\% = \frac{m_1 - m_2}{m} \times 100 \quad (2)$$

$$EE/\% = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100 \quad (3)$$

其中: m_1 为初始的 RB 质量,mg; m_2 为上清液中 RB 质量,mg; m 为初始的棒状生物活性玻璃质量,mg。

1.4.6 药物释放性能

称取负载 RB 的棒状生物活性玻璃样品 50 mg,置于 37 °C、110 r/min 的摇床中振荡释放 7 d。分别于 1、2、4、8、12、16、24、36、48、60、72、84、96、120、144 h 和 168 h 预定时间点取样 5 mL 上清液,并立即加入 5 mL 等体积、相同 pH 值的 PBS 溶液以维持体系体积恒定。随后,使用紫外分光光度计测量各时间点所取上清液在 492 nm 处的吸光度,根据相应标准曲线计算得出溶液中的 RB 浓度,并根据式(4)计算得出药物累积释放率 CRP:

$$CRP/\% = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_1 + C_n V_0}{m_0} \times 100 \quad (4)$$

其中: i 表示取样时间点的序号,取值范围为 1 至 $n-1$; C_i 代表第 i 个时间点处溶液的 RB 质量浓度,mg/mL; V_1 代表每次的取样体积(本文中固定为 5 mL),mL; C_n 代表第 n 个时间点处溶液的 RB 质量浓度,mg/mL; V_0 代表释放介质的初始总体积,mL; m_0 代表载药样品中 RB 的总质量,mg。

1.4.7 药物释放机制模型

为了评估 RB 的释放动力学机制,采用 5 种经典释药模型对 RB 的释放曲线进行拟合。通过比较各模型的拟合优度(以相关系数 R^2 为主要依据),确定最能描述释放行为的模型。

零阶动力学模型:该模型假设药物的释放速率保持恒定,与药物浓度无关,通常用于描述理想状态下的恒速释放行为。其药物释放动力学模型^[21]如式(5)所示:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t \quad (5)$$

其中: M_t 表示在时间 t 时药物的累积释放量; M_∞ 表示在无限长时间下药物的累积释放量; k_0 表示零级释放模型的速率常数; t 表示药物释放过程所经历的时间。

一级动力学模型:该模型描述了药物释放速率与体系中剩余药量成正比的释放过程,其释放行为随时间呈指数衰减。其药物释放动力学模型^[22]如式(6)所示:

$$\ln\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = -k_1 t \quad (6)$$

其中: M_t 表示在时间 t 时药物的累积释放量; M_∞ 表示在无限长时间下药物的累积释放量; k_1 表示一级释放模型的速率常数; t 表示药物释放过程所经历的时间。

Higuchi 模型:作为经典理论释药模型,以 Fick 扩散定律为理论基础,常用于表征药物从基质型载药体系中以扩散为主要动力的缓控释行为。其药物释放动力学模型^[23]如式(7)所示:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H t^{\frac{1}{2}} \quad (7)$$

其中: M_t 表示在时间 t 时药物的累积释放量; M_∞ 表示在无限长时间下药物的累积释放量; k_H 表示 Higuchi 释放模型的速率常数; t 表示药物释放过程所经历的时间。

Korsmeyer-Peppas 模型:作为一种半经验模型,其通过拟合得到的释放指数 n 值用以判断药物的释放机制,该模型普遍应用于分析各类高分子药物载体的释放行为。其药物释放动力学模型^[24]如式(8)所示:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} t^n \quad (8)$$

其中: M_t 表示在时间 t 时药物的累积释放量; M_∞ 表示在无限长时间下药物的累积释放量; k_{KP} 表示 Korsmeyer-Peppas 释放模型的速率常数; t 表示药物释放过程所经历的时间。

释放指数 n 的值是判定释放机制的关键:若 $n \leq 0.45$,其释放机制为 Fickian 扩散;当 $0.45 < n < 0.89$ 时,其释放机制为非 Fickian 扩散,属扩散与侵蚀的协同作用;当 $n \geq 0.89$ 时,其释放机制为侵蚀主导。

Weibull 模型:作为一种经验模型,其适应性强,可用于拟合几乎所有类型的药物释放曲线。其

药物释放动力学模型如式(9)^[25]所示:

$$\ln\left(1-\frac{M_t}{M_\infty}\right)=-\left(t-T_d\right)^{\frac{b}{a}}\tag{9}$$

其中: M_t 表示在时间 t 时药物的累积释放量; M_∞ 表示在无限长时间下药物的累积释放量; t 表示药物释放过程所经历的时间; T_d 表示释药滞后时间; a 表示过程时间尺度参数; b 表示曲线形状参数。

2 结果与讨论

2.1 RBG 和 RBG@Cu 的理化性能

对所制备的 RBG 和 RBG@Cu 样品进行 FESEM 和 EDS 表征,结果如图 1 所示。从

图 1(a)—(b)可以看出:制得的生物活性玻璃样品均为表面光滑的棒状形貌,掺铜棒状生物活性玻璃样品的平均粒径随生物活性玻璃体系中 Cu 含量的增加呈现先增后减的趋势,并在 Cu 含量为 4%时达到最大值,约为(413.43±69.29)nm。所有样品的粒径主要分布在 200~500 nm 范围内,且大致符合正态分布,说明制得的样品粒径分布较为集中,均匀性良好。图 1(c)表明:RBG 样品在 0.28、0.53、1.76、1.98 keV 和 3.72 keV 处的特征峰分别归属于 C、O、Si、P 和 Ca 元素;与之相比,RBG@Cu 的能谱在 0.93 keV 处出现了新的特征峰,该峰对应于 Cu 元素,表明 Cu 已成功掺杂到生物活性玻璃中。

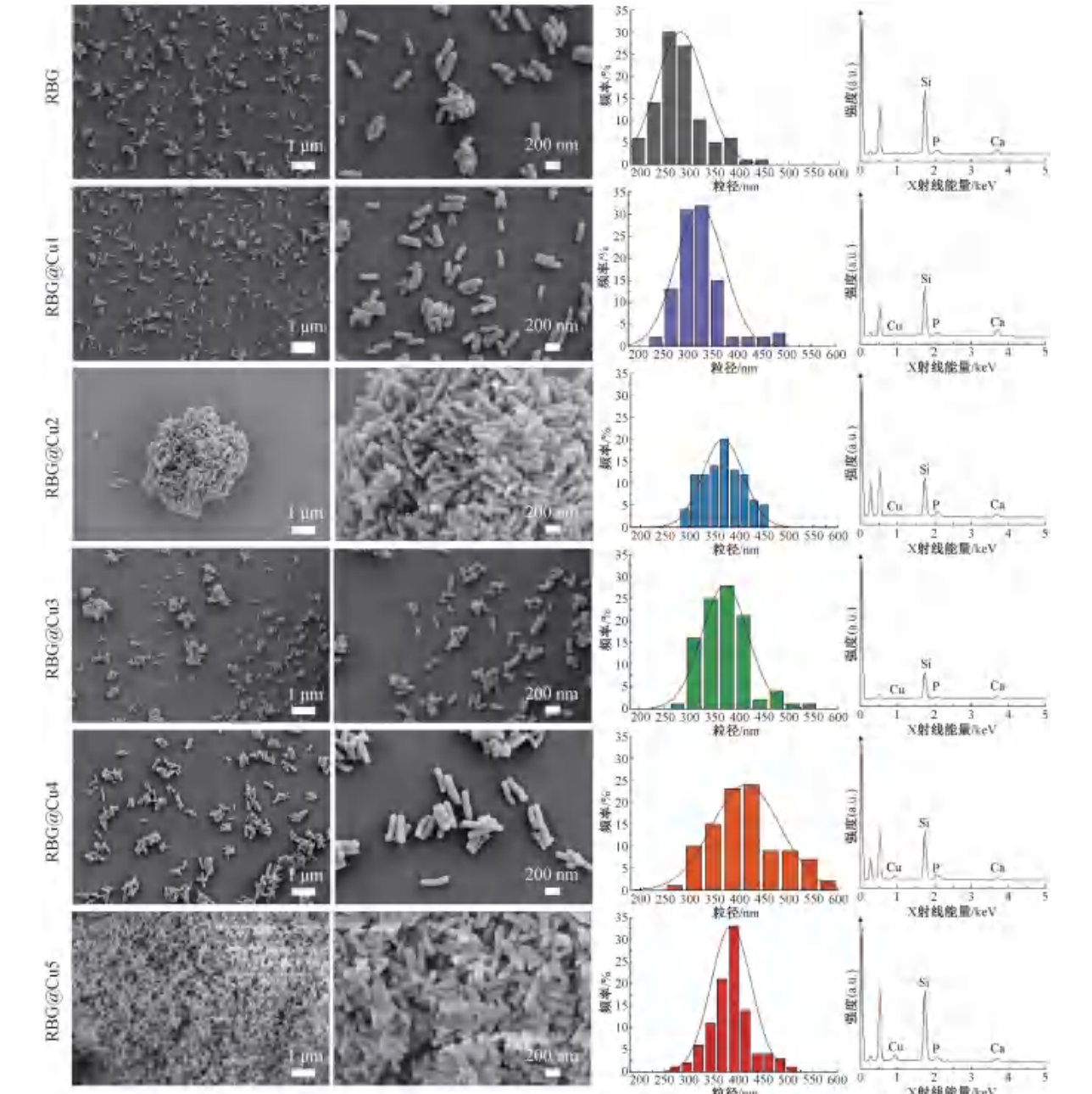


图 1 铜掺杂棒状生物活性玻璃的 FESEM 图、对应的粒径分布图及 EDS 能谱图

RBG 和 RBG@Cu 的 FTIR 表征结果见图 2,从图中可以看出:472 cm^{-1} 处的吸收带归属于 Si—O—Si 的对称弯曲振动,781 cm^{-1} 处的吸收峰归属于硅氧四面体中 Si—O—Si 的对称伸缩振动,1081 cm^{-1} 处的高强度尖峰归属于 Si—O—Si 的非对称伸缩振动。随着生物活性玻璃中 Cu 含量的增加,FTIR 谱图并没有明显变化,说明 Cu 在生物活性玻璃中的掺杂不会破坏生物活性玻璃的基本网络结构。

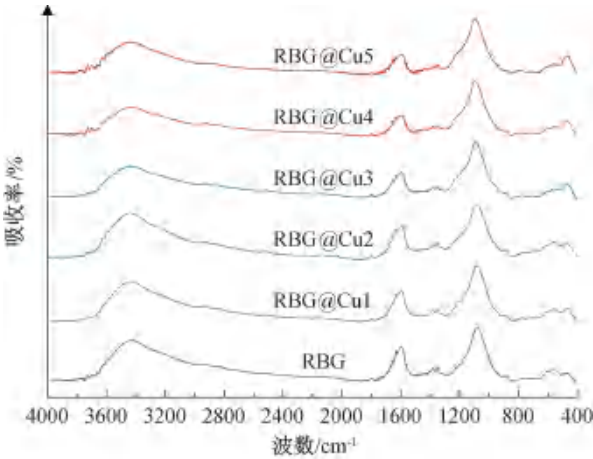


图 2 铜掺杂棒状生物活性玻璃的 FTIR 图

RBG 和 RBG@Cu 的 XRD 表征结果见图 3。从图 3 中可以看出:所有样品在 $5^{\circ}\sim 80^{\circ}$ 的范围内均未出现尖锐的衍射峰,仅在 $2\theta\approx 23^{\circ}$ 处呈现一个典型的非晶态“馒头峰”,该峰属于无定形硅酸盐玻璃的特征衍射信号,说明所得生物活性玻璃具有非晶结构。对比铜掺杂前后的 XRD 谱图可以发现,掺杂后的谱图未出现新的衍射峰,原有特征峰的数量与位置也未发生明显变化,说明 Cu 在生物活性玻璃中的掺杂未改变生物活性玻璃的非晶态结构。

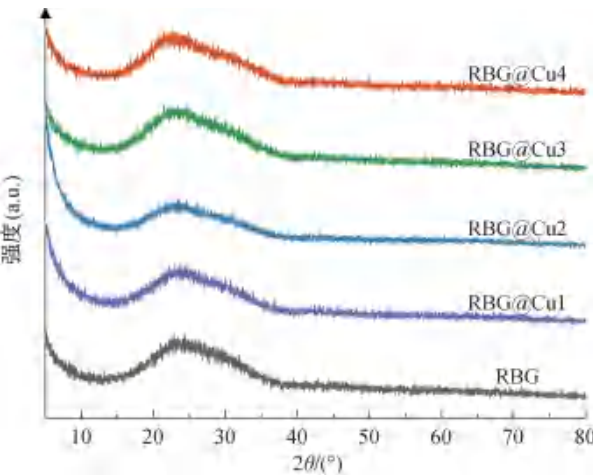


图 3 铜掺杂棒状生物活性玻璃的 XRD 图

2.2 体外生物活性

对所制备的 RBG 和 RBG@Cu 的体外生物活性进行表征,SBF 浸泡 7 d 后的 RBG 和 RBG@Cu 的 FESEM 和 EDS 表征结果见图 4。图 4(a)表明:浸泡 7 d 后,RBG、RBG@Cu1、RBG@Cu2、RBG@Cu3 和 RBG@Cu4 样品表面均被矿化物覆盖,形成了片状或针状结构,符合羟基磷灰石的典型形貌;RBG@Cu5 样品表面沉积物质比较少,推测其沉积羟基磷灰石能力欠缺,即表现更低的生物活性,且部分样品表面沉积层较厚,完全覆盖了原有的棒状生物活性玻璃形貌,其中 RBG@Cu4 样品的覆盖程度最为显著,表明其矿化能力较强;相比之下,RBG@Cu5 样品表面沉积物较少,说明在相同条件下的矿化能力及生物活性较弱,RBG@Cu5 样品表面沉积物明显少于 RBG 样品,由此推测 Cu 掺杂量为 5% 时对棒状生物活性玻璃的生物活性有一定抑制作用。由图 4(b)可以看出:所有样品在 SBF 中浸泡 7 d 后,在 2.02 keV(P 元素)和 3.68 keV(Ca 元素)出现明显信号变化,与 SEM 观察结果一致;RBG、RBG@Cu1、RBG@Cu2、RBG@Cu3、RBG@Cu4、RBG@Cu5 表面的 Ca/P 的摩尔比分别为 1.25、1.50、1.61、1.64、1.66 和 1.39,RBG@Cu4 样品的 Ca 与 P 的摩尔比最接近人体骨骼中天然存在的羟基磷灰石的理论值(1.67),表明其表面沉积物成分接近理想的羟基磷灰石的矿化层;当 Cu 掺杂量增至 5% 时,Ca 与 P 的摩尔比出现下降,说明适量铜掺杂有助于提升生物活性,过高掺杂反而可能抑制矿化过程。

SBF 浸泡 7 d 后的 RBG 和 RBG@Cu 的 FTIR 表征结果见图 5,从图中可以看出:在 561 cm^{-1} 和 596 cm^{-1} 处出现了新的吸收峰,归属于羟基磷灰石中 PO_4^{3-} 的 P—O 弯曲振动,说明了材料表面有羟基磷灰石生成。

SBF 浸泡 7 d 后的 RBG 和 RBG@Cu 的 pH 值变化情况如图 6 所示,如图 6(a)—(b)可知,所有样品的 pH 值均呈现相似的变化趋势:在浸泡初期迅速上升,于 24 h 左右达到峰值,随后缓慢下降,至 120 h 降至最低点,最终在 168 h 趋于稳定,维持在 7.7 左右。

2.3 抗菌性能

RBG 和 RBG@Cu1 样品与 *E. coli* 和 *S. aureus* 培养 24 h 后的平板涂布结果如图 7 所示。从图 7 可以看出:空白琼脂平板上的 *E. coli* 和 *S. aureus* 均生长良好,随着样品添加量的增加,细菌

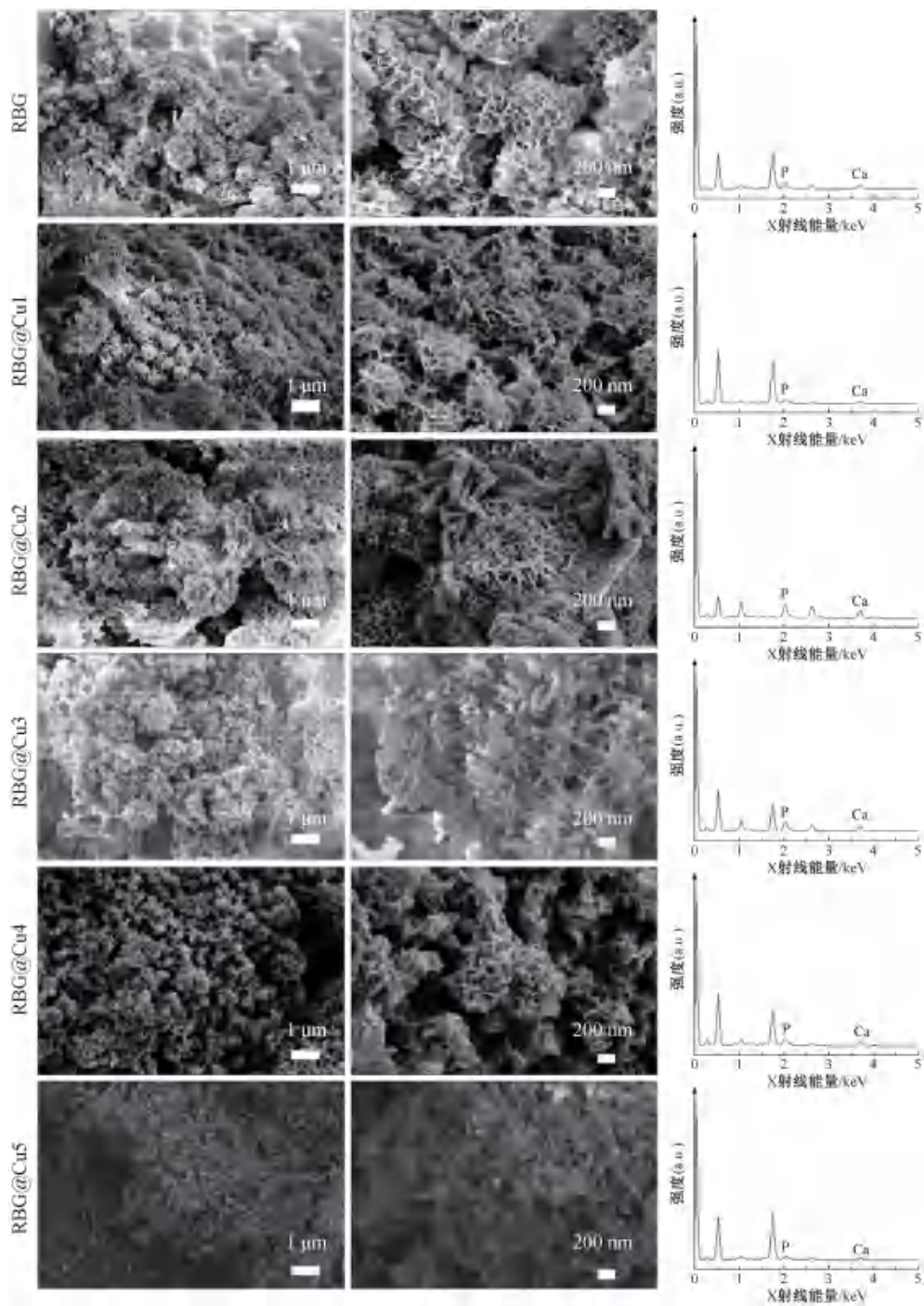


图 4 铜掺杂棒状生物活性玻璃在 SBF 中浸泡 7 d 的 FESEM 图及 EDS 能谱图

菌落数明显减少,表明细菌菌落数与生物活性玻璃样品浓度呈负相关。铜掺杂的抗菌作用在本研究中得到进一步验证:RBG@Cu1 样品在所有实验浓度下对 *E. coli* 和 *S. aureus* 的抑菌率均达到 100%。值得注意的是,未掺杂铜的生物活性玻璃样品也表现出较优的抗菌性能,在 2 mg/mL 质量浓度下对 *E. coli* 和 *S. aureus* 的抑菌率均超过 95%,表明生物活性玻璃本身具备一定的抗菌能力,铜的掺杂进一步增强了其抗菌性能。

2.4 标准曲线

不同溶液中吸光度-浓度标准曲线如图 8 所示,去离子水和 PBS 的 RB 标准曲线方程分别为式(10)和式(11):

$$Y=0.003X-0.0003 \tag{10}$$

$$Y=0.00307X-0.0005 \tag{11}$$

2.5 药物负载性能

RBG 和 RBG@Cu 样品的药物负载性能结果见图 9,从图 9 中可以看出:所有样品均能有效负载

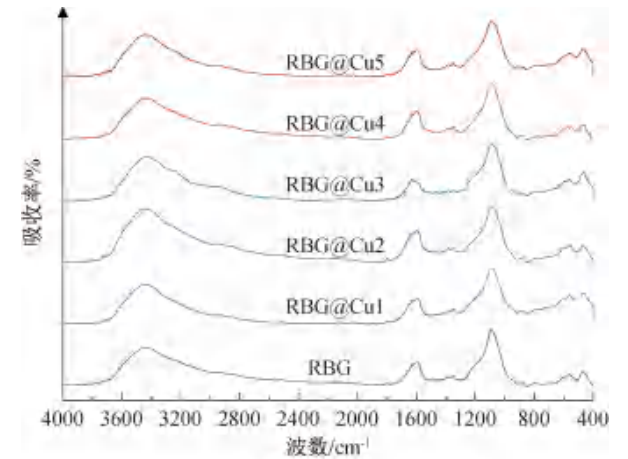
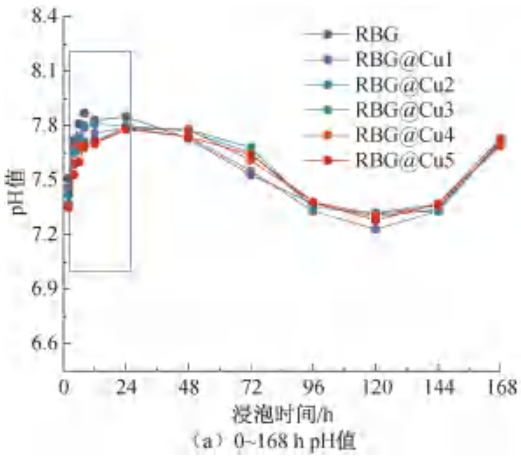


图 5 铜掺杂棒状生物活性玻璃在 SBF 中浸泡 7 d 的 FTIR 图



RB,且其负载能力受到 RB 溶液质量浓度和材料自身结构特性的显著影响。具体来说,随着 RB 溶液质量浓度从 1 mg/mL 增至 3 mg/mL,各样品的包封率分别提高了 38.99%、40.23%、34.10%、40.81%、39.66%和 40.42%,说明 RB 溶液质量浓度的增加是促进载药量与包封率上升的直接驱动力。在相同 RB 质量浓度(3 mg/mL)条件下,各样品的载药率与包封率表现出明显差异,其载药率与包封率顺序一致,由高到低依次为 RBG@Cu2、RBG、RBG@Cu5、RBG@Cu1、RBG@Cu4 和 RBG@Cu3。其中,RBG 和 RBG@Cu 样品的载药率分别为 $(44.42\pm0.52)\%$ 、 $(42.60\pm0.32)\%$ 、 $(45.52\pm$

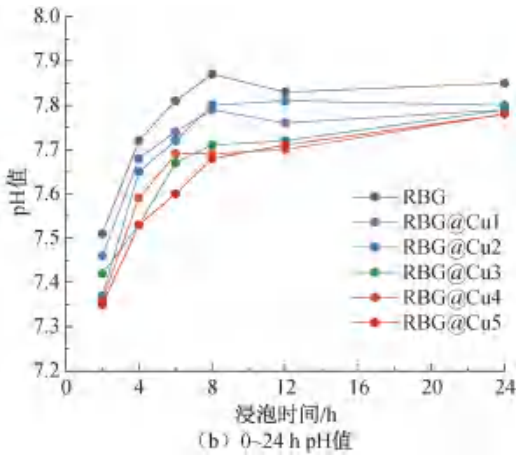


图 6 铜掺杂棒状生物活性玻璃在 SBF 中浸泡 7 d 的 pH 值

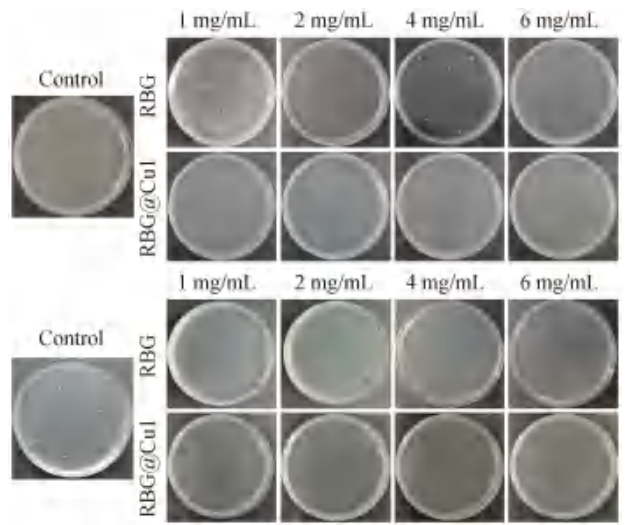


图 7 RBG 及 RBG@Cu1 与金黄色葡萄球菌和大肠杆菌培养后的平板菌落照片

$0.60)\%$ 、 $(41.25\pm0.51)\%$ 、 $(41.66\pm0.33)\%$ 和 $(42.66\pm0.29)\%$;对应的包封率分别为 $(74.03\pm0.87)\%$ 、 $(71.00\pm0.54)\%$ 、 $(75.87\pm1.00)\%$ 、 $(68.74\pm0.86)\%$ 、 $(69.44\pm0.55)\%$ 和 $(71.09\pm$

0.49)%。经分析认为,生物活性玻璃材料的孔道结构与比表面积是决定其药物负载性能的关键因素^[26],在负载过程中,RB 分子主要通过物理吸附作用进入材料孔道内部或者附着于其表面,从而实现有效负载。

2.6 药物释放机制和动力学评估

负载 RB 的铜掺杂棒状生物活性玻璃在 pH 值为 7.4 的 PBS 中的药物累计释放率曲线如图 10 所示,从图中可以看出:在 0~24 h 阶段,所有生物活性玻璃样品均表现出明显的突释行为;在 24~168 h 阶段,曲线则较为平缓,说明释放速率有所减小。这与其他生物活性玻璃释放过程相似,均在初始阶段有突释,而后进入持续释放阶段,不同生物活性玻璃药物释放的结果如表 2 所示。

为了分析罗丹明 B 在 RB@RBG 和 RB@RBG@Cu 样品中的释放机制,选取了零阶、一级、Higuchi、Korsmeyer-Peppas 及 Weibull 等 5 种经典释药动力学模型,对实验释放数据进行了拟合分析,各样品在不同释放阶段对应于各模型的拟合结果见表 3。

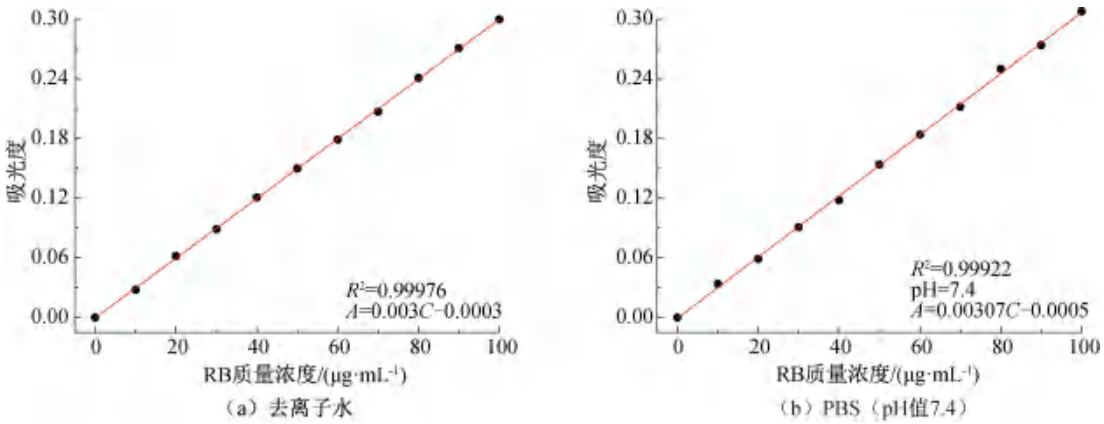


图 8 罗丹明 B 在去离子水和 PBS 中的标准曲线

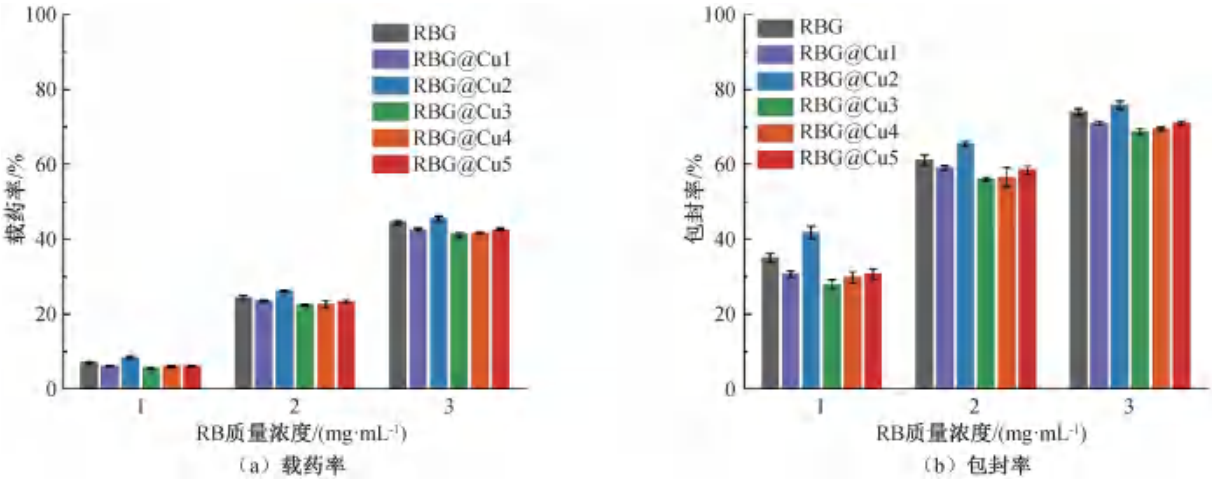


图 9 铜掺杂棒状生物活性玻璃的载药率与包封率

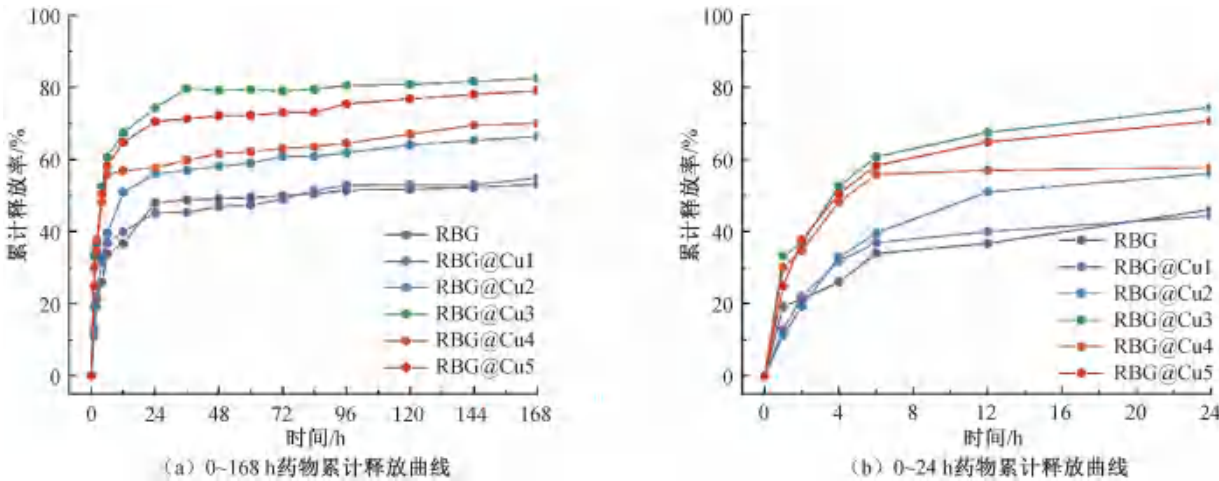


图 10 负载 RB 的铜掺杂棒状生物活性玻璃在 pH 值为 7.4 时的 PBS 中药物累计释放曲线

表 2 生物活性玻璃药物释放相关研究

载药样品	负载药物	药物释放结果	来源文献
介孔生物活性玻璃	盐酸左氧氟沙星	3 h 内突释,10 h 后释放基本停止,24 h 累计释放率为 60%	[27]
	盐酸阿霉素	12 h 内突释,24 h 后缓慢释放,累计释放率为 40%	[28]
球形生物活性玻璃	盐酸阿霉素	24 h 内突释,24 h 后缓慢释放,累计释放率为 36.7%	[29]
树枝状介孔生物活性玻璃	盐酸阿霉素	12 h 内突释,12~36 h 缓慢释放,36 h 后达到平台期,累计释放率为 74%	[30]
氨基生物活性玻璃	槲皮素	6 h 内突释,6 h 后达到平台期,累计释放率约为 82%	[31]
介孔棒状二氧化硅	盐酸阿霉素	72 h 内缓慢释放,72 h 的累计释放率为 30.6%	[32]

表 3 0~168 h 样品释放数据的拟合结果

pH 值	模型	拟合参数	样品拟合参数数值					
			RBG	RBG@Cu1	RBG@Cu2	RBG@Cu3	RBG@Cu4	RBG@Cu5
7.4	Zero-order	k_0	0.21794	0.21500	0.28192	0.29390	0.20770	0.26236
		R^2	0.51194	0.50629	0.50638	0.40807	0.35836	0.37704
	First-order	k_1	0.19428	0.24607	0.17706	0.29292	0.44077	0.31605
		R^2	0.92885	0.95088	0.98112	0.95463	0.95819	0.97928
	Higuchi	k_H	3.39658	3.32704	4.38575	4.73288	3.52684	4.26212
		R^2	0.75594	0.73642	0.74512	0.65468	0.62012	0.61827
	Korsmeyer-Peppas	k_{KP}	22.90260	23.02622	24.62323	42.59029	37.91671	40.05321
		n	0.18225	0.17848	0.20747	0.14548	0.12240	0.14058
		R^2	0.95466	0.94053	0.91291	0.94186	0.95021	0.92005
	Weibull	a	4.08485	4.03388	3.97086	2.09319	2.15292	2.18159
		b	0.24577	0.23898	0.30718	0.29119	0.18104	0.25373
		R^2	0.96249	0.94687	0.93043	0.96862	0.94875	0.94131

由图 10 可知,所有样品的罗丹明 B 累计释放曲线均呈抛物线型,表明其药物释放速率并非恒定,即不符合零阶释放动力学。表 3 中零阶模型拟合所得的较低 R^2 值也进一步证实了该释放行为不属于恒速释放。通常认为, R^2 越接近 1,表明模型对实验数据的拟合程度越好。

由表 3 可知,相较于其他模型,一级模型、Korsmeyer-Peppas 模型和 Weibull 模型的拟合效果较优,其 R^2 均大于 0.90,说明这 3 种模型能较好地描述 RB 的释放行为。一级模型通常用于描述释放速率随时间呈指数衰减的过程,表明 RB 的释放具有长效、缓慢的特点。一级模型的高拟合度说明 RB 的释放过程具有典型的浓度依赖性特征,适用于模拟需要持续维持药物浓度的长效缓释系统。

Korsmeyer-Peppas 模型为半经验模型,通过释放指数 n 判断释药机制。拟合结果显示,所有样品的 n 值均小于 0.45,说明 RB 在 pH 值 7.4 的 PBS 中的释放机制主要为 Fickian 扩散,即快速释放阶段主要源于样品表面及大孔中物理吸附药物的溶解扩散。该扩散机制表明药物释放主要受浓度梯度驱动,而未发生明显的材料溶蚀现象,这一特征有利于在骨缺损局部形成可控的药物释放微环境,适用于以扩散为主导机制的载药系统设计与优化。

Weibull 模型为经验模型,虽不能直接揭示释放机制,但可用于拟合多种释放曲线。由形状参数 $b < 1$ 可知, RB 的释放曲线呈现初期快速释放特征,符合 Fickian 扩散主导的释放行为。此外,根据公式 $a = (T_d)^b$ 及表 3 中参数 a 与 b 可计算得到特征时间参数 T_d ,其表示药物释放 63.2%所需的时间, T_d 的差异则反映了不同铜掺杂量样品对药物释放

速率的影响。计算得各样品 T_d 值分别为 306.75、342.47、89.05、12.64、69.11 和 21.64。 T_d 值越大,表明释放越缓慢。因此, RB@RBG@Cu3 样品的 T_d 值最小,说明其在所有样品中释放 63.2%药物所需时间最短,释放速率最快; RB@RBG@Cu2 和 RB@RBG@Cu4 样品的 T_d 值 89.05 和 69.11,说明其释放 63.2%药物约需 3 d,表明其具备持续的缓释潜力。该模型中各样品的时间参数 T_d 的差异,为快速筛选具有理想释放动力学的载体提供了直观的量化依据。结合 SEM 与药物负载结果分析, RBG@Cu4 样品具有较大的粒径,可能提供了更多的药物吸附位点与扩散路径,从而表现出更缓慢的释放动力学,这与其较长的 T_d 值相符。

2.7 铜离子掺杂对生物相容性的影响分析

铜离子在高浓度下可能表现出细胞毒性,但大量研究表明,适量掺杂的铜离子在生物活性玻璃中不仅不会抑制生物相容性,反而能协同增强其成骨与抗菌功能。Kaur 等^[33]系统研究了不同铜掺杂量对介孔生物活性玻璃的细胞毒性的影响,发现低浓度条件下,所有含铜样品均表现出较高的细胞活性,尤其是含铜量较高的样品(摩尔分数 10%的 CuO)在适宜浓度下显示出最优的细胞相容性。Fiehn 等^[34]对含铜硼硅酸盐生物活性玻璃(质量分数 1.0%~5.0%的 CuO)进行了体外生物相容性分析,发现适量铜掺杂(尤其是质量分数 5.0%的 CuO)在体外能显著提升人间充质基质细胞的增殖、存活率、成骨分化标志物表达及血管生成相关蛋白的分泌,表明铜离子在可控释放条件下具有良好的生物相容性与成骨/促血管生成潜力。本研究中所采用的铜掺杂量(摩尔分数 1%~5%)处于上述安

全范围内,且 RBG@Cu₄ 样品表现出最优的羟基磷灰石形成能力和显著的抗菌性能,并未对材料的结构产生影响。

3 结 论

本文采用溶胶-凝胶法成功制备了铜掺杂棒状生物活性玻璃(RBG@Cu),并分析了其微观结构、体外生物活性、抗菌性能及药物负载与释放行为,主要结论如下:

a)所制备的 RBG@Cu 样品均呈现尺寸均匀的棒状形貌,样品的平均粒径随着铜掺杂量的增加,呈现先增大后减小的趋势,其中 RBG@Cu₄ 样品的平均粒径最大,约为(413.43±69.29)nm。铜的掺杂不会破坏生物活性玻璃的基本网络结构,且适量掺杂(如 RBG@Cu₄)有助于促进材料在 SBF 中诱导羟基磷灰石的形成,表现出更优的生物活性。

b)抗菌性能显示,在 2 mg/mL 质量浓度下,未掺杂铜的棒状生物活性玻璃对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑菌率已达 95%,而 RBG@Cu 抑菌率均达 99%以上,表明铜的引入显著增强了其抗菌性能。

c)药物负载与释放性能表明,RBG@Cu 对 RB 具有良好的药物负载与释放能力,载药率与包封率随药物初始浓度的增加而提升,在 pH 值为 7.4 的 PBS 中,所有载药样品在 168 h 内的释放行为符合一级模型、Korsmeyer-Peppas 模型和 Weibull 模型,具有可控释放特性。

本文制备的 RBG@Cu 兼具良好的生物活性、显著的抗菌性能以及可控的药物负载与释放能力,在骨缺损治疗领域展现出潜在的应用前景。

参考文献:

[1] Reznikov N, Shahar R, Weiner S. Bone hierarchical structure in three dimensions[J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(9): 3815-3826.

[2] Laurencin C, Khan Y, El-Amin S F. Bone graft substitutes[J]. *Expert Review of Medical Devices*, 2006, 3(1): 49-57.

[3] Wang X H, Ao Q, Tian X H, et al. 3D bioprinting technologies for hard tissue and organ engineering[J]. *Materials*, 2016, 9(10): 802.

[4] Roy S, Wang S H, Ullah Z, et al. Defect-engineered biomimetic piezoelectric nanocomposites with enhanced ROS production, macrophage re-polarization, and Ca²⁺ channel activation for therapy of MRSA-infected wounds and osteomyelitis[J]. *Small*, 2025, 21(10): 2411906.

[5] Koons G L, Diba M, Mikos A G. Materials design for bone-

tissue engineering[J]. *Nature Reviews Materials*, 2020, 5(8): 584-603.

[6] Ying D, Zhang T S, Qi M L, et al. Artificial bone materials for infected bone defects: advances in antimicrobial functions[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2025, 11(4): 2008-2036.

[7] Eliaz N, Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications[J]. *Materials*, 2017, 10(4): 334.

[8] Hoppe A, Gldal N S, Boccaccini A R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(11): 2757-2774.

[9] 胡庆. 用于牙髓损伤修复的新型微纳米生物活性玻璃的仿生制备及性能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014: 40-52.

[10] Cong V T, Gaus K, Tilley R D, et al. Rod-shaped mesoporous silica nanoparticles for nanomedicine: Recent progress and perspectives[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2018, 15(9): 881-892.

[11] 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[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(2): 422-433.

[12] Fernandes J S, Gentile P, Pires R A, et al. Multifunctional bioactive glass and glass-ceramic biomaterials with antibacterial properties for repair and regeneration of bone tissue[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 59: 2-11.

[13] Nawaz Q, Rehman M A U, Burkovski A, et al. Synthesis and characterization of manganese containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2018, 29(5): 64.

[14] Bari A, Bloise N, Fiorilli S, et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass nanoparticles as multifunctional agent for bone regeneration[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 55: 493-504.

[15] Huang J M, Huang J Z, Zhang X X, et al. A bioactive multifunctional dressing with simultaneous visible monitoring of pH values and H₂O₂ concentrations for promoting diabetic wound healing[J]. *Materials Horizons*, 2025, 12(1): 267-283.

[16] Zheng K, Balasubramanian P, Paterson T E, et al. Ag modified mesoporous bioactive glass nanoparticles for enhanced antibacterial activity in 3D infected skin model[J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2019, 103: 109764.

[17] 李国恒, 王金涛, 石卫平, 等. 金属类化合物在抗菌领域的应用现状及展望[J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(8): 864-874.

[18] Alasvand N, Simorgh S, Malekzadeh Kebria M, et al. Copper/cobalt doped strontium-bioactive glasses for bone tissue engineering applications [J]. *Open Ceramics*, 2023, 14: 100358.

[19] Bokov D, Turki Jalil A, Chupradit S, et al. Nanomaterial by

sol-gel method; Synthesis and application[J]. Advances in Materials Science and Engineering, 2021, 2021(1): 5102014.

[20] Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? [J]. Biomaterials, 2006, 27(15): 2907-2915.

[21] Mariz M, Murta J, Gil M H, et al. An ocular insert with zero-order extended delivery: Release kinetics and mathematical models [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2022, 181: 79-87.

[22] Jakobek L, Ištuk J, Barron A R, et al. Bioactive phenolic compounds from apples during simulated *in vitro* gastrointestinal digestion; Kinetics of their release[J]. Applied Sciences, 2023, 13(14): 8434.

[23] Zhao N, Zhu L, Liu M C, et al. Enzyme-responsive lignin nanocarriers for triggered delivery of abamectin to control plant root-knot nematodes (meloidogyne incognita)[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(8): 3790-3799.

[24] Yari K, Akbari I, Baniasadi H. Ibuprofen nanoparticles-loaded sodium alginate/psyllium seed mucilage beads; Evaluation the effect of different parameters on release and swelling rate[J]. Polymer Bulletin, 2023, 80(3): 2911-2927.

[25] Dash S, Murthy P N, Nath L, et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems [J]. Acta Poloniae Pharmaceutica, 2010, 67(3): 217-223.

[26] Kaur G, Pandey O P, Singh K, et al. Combined and individual doxorubicin/vancomycin drug loading, release kinetics and apatite formation for the CaO-CuO-P₂O₅-SiO₂-B₂O₃ mesoporous glasses[J]. RSC Advances, 2016, 6(56): 51046-51056.

[27] 王晨迪. 介孔生物活性玻璃复合载药体系的构建和性能研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2024;39-42.

[28] 庞力斌, 王德平. 介孔硼硅酸盐玻璃微球药物载体的制备及其性能表征[J]. 无机材料学报, 2022, 37(7): 780-786.

[29] 李雨晴. 球形生物活性玻璃的制备及载盐酸阿霉素性能研究[D]. 焦作: 河南理工大学, 2023;38-39.

[30] 郭敏, 张红梅, 吴梦, 等. 树枝状介孔生物活性玻璃的制备及表征[J]. 精细化工, 2020, 37(4): 710-714.

[31] 田丹蕾. 生物活性玻璃纳米粒/壳聚糖复合水凝胶及其药物释放研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022;23-25.

[32] You Y Y, He L Z, Ma B, et al. High-drug-loading mesoporous silica nanorods with reduced toxicity for precise cancer therapy against nasopharyngeal carcinoma [J]. Advanced Functional Materials, 2017, 27(42): 1703313.

[33] Kaur G, Sriranganathan N, Waldrop S G, et al. Effect of copper on the up-regulation/down-regulation of genes, cytotoxicity and ion dissolution for mesoporous bioactive glasses[J]. Biomedical Materials, 2017, 12(4): 045020.

[34] Fiehn L A, Kunisch E, Saur M, et al. A comparative in vitro and in vivo analysis of the impact of copper substitution on the cytocompatibility, osteogenic, and angiogenic properties of a borosilicate bioactive glass[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part a, 2024, 112(10): 1740-1759.

团队介绍

丁新波学术团队专注于生物纳米材料方面的研究,聚焦多功能止血材料与骨组织修复再生支架材料两大前沿方向,致力于通过材料创新推动医疗技术发展。团队包括副教授 2 名,硕士研究生 10 余名。丁新波 2008 年 1 月获博士学位,2008 年 3 月至今在浙江理工大学材料与纺织学院任教;主持浙江省自然科学基金和产业用纺织材料技术科技创新团队项目各 2 项,主要参与完成了包括国家自然科学基金、省教育厅、省重大科技专项和省科技计划重点项目在内的国家和省部级科研项目多项,发表论文 20 余篇,授权国家发明专利 2 项,获浙江省科学技术进步奖二等奖 1 项。近期,团队在生物纳米材料应用转化方面取得突破性进展,成功开发出多款用于高效伤口愈合与骨缺损修复的新型纳米材料,展现出良好的临床转化潜力。

(责任编辑:张会巍)