

引用格式: 吴宛泽, 陈朋, 赵子新, 等. 镓负载生物材料在组织修复应用中的研究进展[J]. 中国材料进展, 2026, 45(5): 415-424.  
WU W Z, CHEN P, ZHAO Z X, *et al.* Research Progress on the Application of Gallium-Loaded Biomaterials in Tissue Repair[J]. Materials China, 2026, 45(5): 415-424.

## 镓负载生物材料在组织修复应用中的研究进展

吴宛泽<sup>1,2</sup>, 陈朋<sup>2</sup>, 赵子新<sup>2</sup>, 周艳艳<sup>2</sup>, 许零<sup>1,2</sup>

(1. 厦门大学深圳研究院, 广东 深圳 518000)

(2. 厦门大学公共卫生学院 传染病疫苗研发全国重点实验室 翔安创新实验室, 福建 厦门 361102)

**摘要:** 镓负载生物材料因其独特的物理、化学及生物学特性, 在抗菌、促进细胞增殖、血管生成和组织修复方面具有积极作用。镓离子能够通过与铁离子竞争抑制细菌生长, 尤其对多种耐药性细菌具有显著抑制作用。此外, 镓负载材料通过调节细胞行为、促进新血管形成以及增强组织再生, 在促进伤口愈合中展现出巨大的潜力。随着对镓基生物材料的深入研究, 其有望成为伤口愈合修复应用的重要工具, 为临床治疗及选择提供创新方案。对镓基生物材料在伤口愈合中的研究进展进行了综述, 重点探讨了其生物活性机制、临床应用前景及未来发展方向。

**关键词:** 生物材料; 组织修复; 抗菌; 镓; 镓负载生物材料

**中图分类号:** R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2026)05-0415-10

## Research Progress on the Application of Gallium-Loaded Biomaterials in Tissue Repair

WU Wanze<sup>1,2</sup>, CHEN Peng<sup>2</sup>, ZHAO Zixin<sup>2</sup>, ZHOU Yanyan<sup>2</sup>, XU Ling<sup>1,2</sup>

(1. Shenzhen Research Institute of Xiamen University, Shenzhen 518000, China)

(2. Xiang An Biomedicine Laboratory, State Key Laboratory of Vaccines for Infectious Diseases, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

**Abstract:** Gallium-loaded biomaterials exhibit positive effects in antibacterial activity, promotion of cell proliferation, angiogenesis and tissue repair due to their unique physical, chemical and biological properties. This binding disrupts bacterial iron metabolism and inhibits bacterial growth, making it particularly effective against multidrug-resistant bacteria, which are a major concern in clinical settings. Furthermore, gallium-loaded biomaterials promote cell proliferation, angiogenesis and tissue regeneration, which are critical for accelerating wound healing. These effects are attributed to the modulation of cellular behavior and enhancement of new blood vessel formation, ultimately creating a favorable microenvironment for tissue repair. The clinical applications of gallium-loaded biomaterials in wound healing are promising. This article reviews the research progress of gallium-based biomaterials in wound healing, focusing on biological activity mechanisms, clinical application prospects and future development directions.

**Key words:** biomaterials; tissue repair; antimicrobial; gallium; gallium-loaded biomaterials

### 1 前言

金属及其化合物作为一类重要的生物活性物质, 在医学领域的应用历史可追溯至古代药物应用(如药石疗

法), 并在现代生物材料学中持续焕发新的生命力<sup>[1, 2]</sup>。金属基生物活性材料凭借可调控的理化性质, 能够满足临床对组织修复材料的多元化功能需求。例如, 在羟基磷灰石陶瓷、生物活性玻璃等无机材料中引入锶( $\text{Sr}^{2+}$ )、锌( $\text{Zn}^{2+}$ )、铜( $\text{Cu}^{2+}$ )及铈( $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ )等离子, 可显著调节骨细胞代谢活性、促进血管新生并加速骨组织再生<sup>[3-7]</sup>; 载铜/银离子的功能性水凝胶敷料则能有效控制伤口感染、调节炎症反应并促进愈合<sup>[8, 9]</sup>, 通过协同发挥抗菌-抗炎-促愈合作用在创伤修复领域展现出显著优势。

收稿日期: 2025-02-21 修回日期: 2025-06-24

基金项目: 深圳市自然科学基金项目(JCYJ20220530143401003)

第一作者: 吴宛泽, 女, 2001年生, 硕士研究生

通讯作者: 许零, 女, 1971年生, 教授, 博士生导师,

Email: lingxu@xmu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202502019

镓(gallium)作为第四周期第 IIIA 族元素,因其独特的理化性质(低熔点、良好生物相容性)和多重生物活性(抗菌、促血管生成、抗肿瘤等),近年来广受生物医学领域的关注。镓的医学研究起源于 20 世纪中期的核医学应用<sup>[10, 11]</sup>,随着研究的深入,镓在抗菌<sup>[11, 12]</sup>、促骨形成与抑制骨吸收<sup>[13]</sup>、高钙血症治疗<sup>[14]</sup>、止血<sup>[15]</sup>、肿瘤成瘤<sup>[16]</sup>、抗癌<sup>[17, 18]</sup>等方面的作用得到验证。基于其促进细胞活性、调节炎症及诱导血管生成的机制<sup>[13, 19-21]</sup>,镓负载生物材料在皮肤、骨、肌肉、神经等组织的修复中也得到了广泛的研究(图 1)。

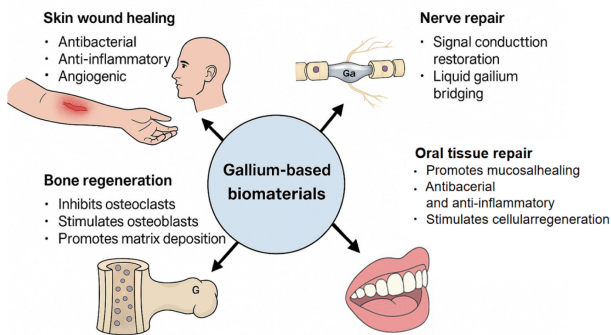


图 1 镓负载生物材料在组织修复的作用概览

Fig. 1 Overview of gallium-loaded biomaterials applications in tissue repair

为进一步阐明镓负载材料的构建策略与生物功能,本文首先对镓在生物材料中的典型负载方式进行归纳(图 2)。根据材料类型与应用需求的差异,镓元素可通过 3 种主要方式实现功能性构建:其一,通过离子掺杂将镓离子引入无机晶格,例如在羟基磷灰石中取代钙离子位点,实现结构整合与镓离子的可控释放;其二,通过将镓纳米颗粒嵌入高分子网络,增强其局部生物活性;其三,通过表面涂层修饰,将镓离子( $Ga^{3+}$ )或其配体负载于材料表面,赋予其多重生物功能。这些构建形式构成了后续机制调控与性能提升的物质基础。

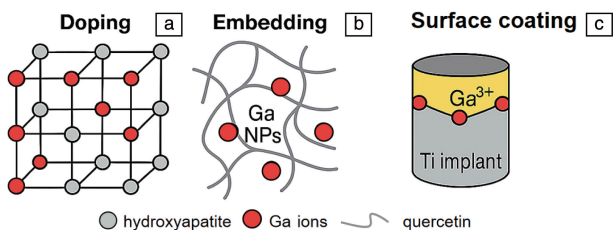


图 2 镓离子负载生物材料典型的构建形式

Fig. 2 Typical structural forms of gallium-loaded biomaterials

本文将围绕镓负载材料的抗菌作用机制、促血管/成骨活性及其在组织修复中的综合应用展开综述,并进一步探讨其面临的挑战与发展前景。

## 2 镓负载生物材料对皮肤愈合的作用

皮肤直接与外界环境接触,容易受到物理(如摩擦、挤压、切割)、化学(如酸碱腐蚀)和生物(如细菌、病毒)因素的伤害,是最常受损的器官之一<sup>[22, 23]</sup>。伤口愈合是一个复杂且动态的生物学过程,通常包括 4 个不同的阶段:止血期、炎症期、增生期和重塑期<sup>[24]</sup>,负载于新型生物材料中的  $Ga^{3+}$  可针对不同愈合阶段发挥协同促进效应(图 3)。在止血期,镓离子通过与血浆蛋白及凝血因子相互作用增强血小板功能,加速止血<sup>[25]</sup>;炎症期,过度的炎症反应可能导致组织损伤和愈合延迟。镓离子具有良好的抗炎作用,能够通过抑制促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ,  $TNF-\alpha$ )、白细胞介素-6(Interleukin-6,  $IL-6$ )等的过度释放,减轻炎症反应,并通过促进巨噬细胞向 M2 抗炎型极化调控免疫微环境<sup>[20, 26]</sup>;增生期,镓离子通过刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌以促进血管新生,同时激活成纤维细胞并增强胶原蛋白合成,加速肉芽组织成熟<sup>[19]</sup>;重塑期,镓负载的生物材料可以通过调控基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的活性,防止胶原过度降解,维持胶原纤维的稳定性和排列的有序性,保障长期愈合质量<sup>[27]</sup>。此外,镓负载生物材料具备显著抗菌能力和良好生物相容性,不易引发免疫排斥,为伤口提供安全愈合环境。基于上述多阶段协同调控机制,镓在皮肤创面治疗中展现出广阔的应用前景。

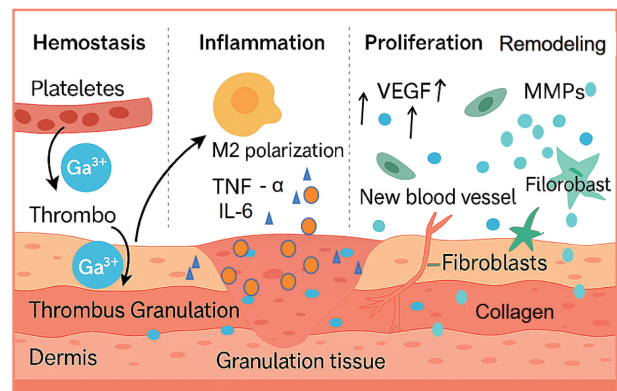


图 3 镓离子对皮肤愈合的作用机制示意图

Fig. 3 Mechanism diagram of  $Ga^{3+}$  on skin wound healing

### 2.1 抗感染作用

感染是皮肤创面常见的并发症之一,创面感染会引起伤口化脓,导致伤口愈合延迟,严重者会引起全身炎症反应综合征、脓毒血症等,危及生命健康<sup>[28]</sup>。同时,

日益严峻的细菌耐药性问题使得治疗感染性创面的药物选择愈发受限<sup>[29, 30]</sup>。镓负载生物材料为解决这一难题提供了新策略，其核心抗菌机制在于利用镓离子( $Ga^{3+}$ )与铁离子( $Fe^{3+}$ )的化学相似性，使镓离子竞争性地取代铁离子进入细菌细胞，干扰铁依赖的酶促反应和关键代谢通路(如呼吸链、DNA 合成)，从而有效抑制细菌生长<sup>[31, 32]</sup>，如图 4 所示。更重要的是，镓还能削弱细菌在生物膜中的定植能力，干扰其嵌入由细胞外聚合物组成的生物膜基质，破坏细菌聚集并增强抗菌剂的渗透，对多重耐药菌株效果尤为显著<sup>[12]</sup>。

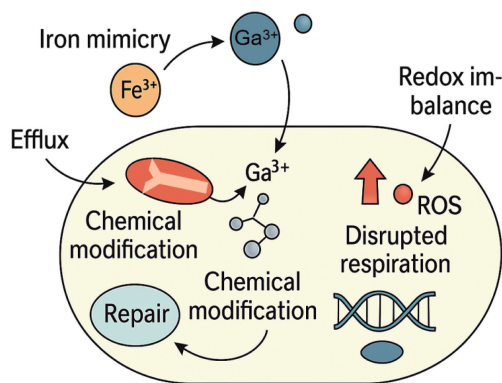


图 4  $Ga^{3+}$  的抗菌机制示意图

Fig. 4 Antibacterial mechanisms of  $Ga^{3+}$  inhibition and efflux resistance

为克服耐药性并拓展应用，研究者们开发了多种镓基协同抗菌策略。利用纳米材料的小尺寸和高比表面积特性，可将镓高效递送至伤口部位。例如，Wang 等<sup>[33]</sup>将镓基液态金属依次包覆聚多巴胺并沉积银，制备出复合功能颗粒，进而构建了复合微针贴片(LM@PDA@Ag@MNs)。该系统在近红外照射下通过光热效应与金属离子释放协同抗菌，可有效杀灭耐药菌并促进创面愈合(图 5)。镓易与其他金属形成合金的特性也被广泛应用，Cheeseman 等<sup>[34]</sup>制备了由镓基液态金属与铁复合形成的镓基液态金属-铁颗粒(GLM-Fe)，其在旋转磁场作用下可通过物理破坏机制清除细菌生物膜，表现出广谱生物膜活性(图 6)<sup>[34]</sup>。Liu 等<sup>[35]</sup>则将镓与新型抗耐药肽结合，形成的镓基金属有机框架(gallium-based metal-organic frameworks, Ga-MOFs)展现出比单一组分更优越的抗菌优势。

值得一提的是，镓离子结合抗菌水凝胶的开发表现出了巨大的潜力。结合水凝胶的三维网络结构、良好的生物相容性和吸收性，镓负载水凝胶成为抗感染研究热点。针对铜绿假单胞菌等耐药菌带来的挑战，Bright 等<sup>[36]</sup>通过电置换反应将镓基液态金属纳米颗粒(gallium-based liquid metal nanoparticles, Ga-LM NPs)与铋、银离子结合，成功制备出镓/铋/银多金属复合藻酸盐基纳米水凝胶(图 7)。该凝胶在近红外照射下，可通过  $Ga^{3+}$  干扰细菌铁代谢与

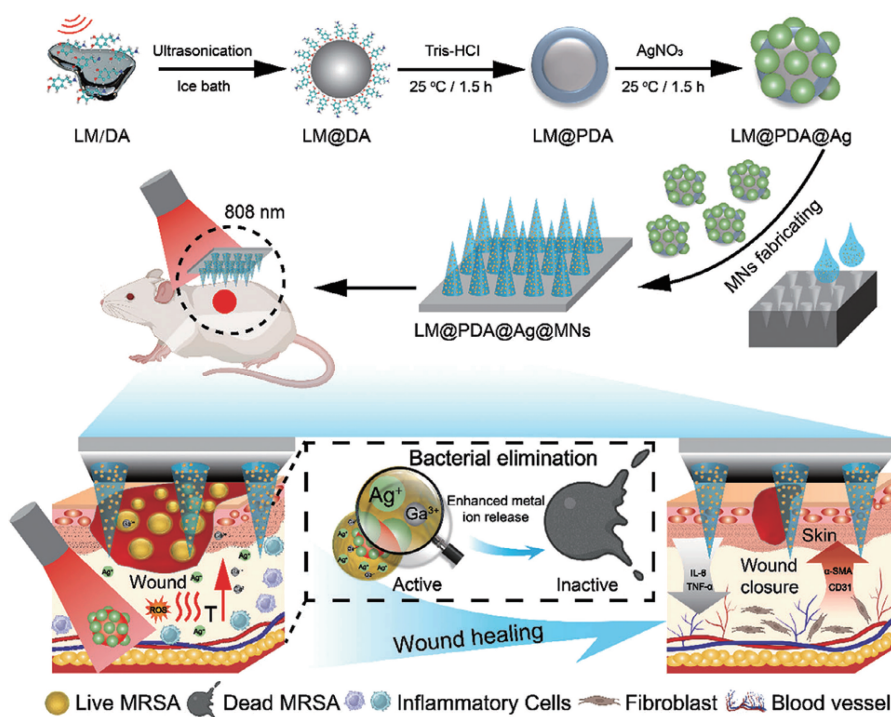


图 5 镓纳米微针贴片的制备过程及其在细菌感染伤口治疗中的多重功能示意图<sup>[33]</sup>

Fig. 5 Schematic of gallium-based microneedles preparing process and their ion release and photothermal antibacterial activity for infected wound healing<sup>[33]</sup>

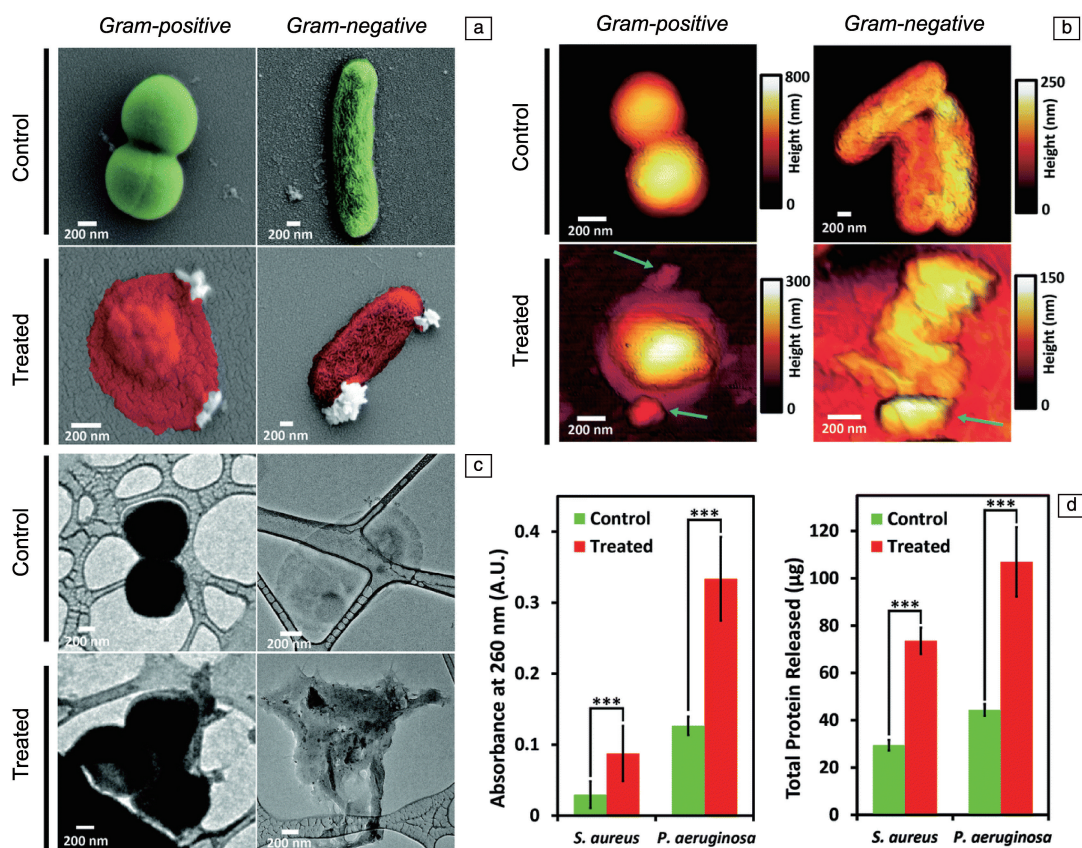


图 6 磁物理抗菌机制示意图, GLM-Fe 颗粒与细菌相互作用导致细胞壁破损及胞内核酸、蛋白泄漏<sup>[34]</sup>  
Fig. 6 Schematic diagram of the magneto-physical antibacterial mechanism, interaction between GLM-Fe particles and bacterial cells leading to cell wall damage and leakage of intracellular nucleic acids and proteins<sup>[34]</sup>

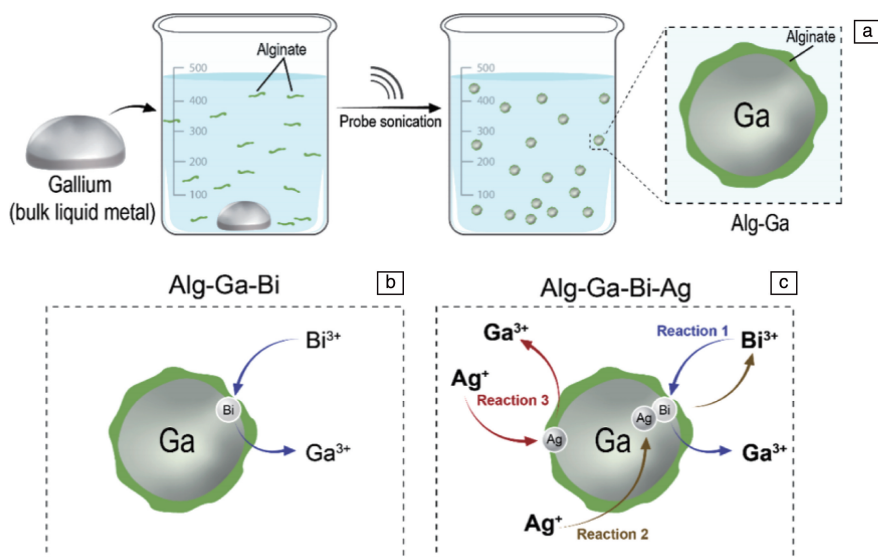


图 7 水凝胶辅助制备的 GaLM 纳米合金的合成与抗菌应用示意图<sup>[36]</sup>

Fig. 7 Schematic illustration of stepwise process and antibacterial mechanism of the hydrogel-assisted GaLM nanoalloys<sup>[36]</sup>

光热效应的协同作用发挥抗菌活性<sup>[36, 37]</sup>。Jiang 等<sup>[19]</sup>研发的多重交联光增强水凝胶(含季铵化儿茶酚壳聚糖、甲基丙烯酸酯二醛支链淀粉和  $\text{Ga}^{3+}$ ), 均可有效破坏细菌结

构并抑制多种病原菌(包括金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)生长。

此外, 镓与抗生素联用可发挥协同抗菌作用, 有助

于降低耐药风险。Ma 等<sup>[38]</sup> 研究显示,  $Ga^{3+}$  与利福平联用对铜绿假单胞菌具有协同抗菌活性; 硝酸镓与 5-氟胞嘧啶或四环素联用, 则能通过抑制铜绿假单胞菌的吡肟菌素合成, 协同增强其抗菌活性<sup>[39]</sup>。

不同类型的镓负载生物材料在多种细菌模型中展现出差异化的抗菌性能, 其杀菌机制与抑菌效果如表 1 所示, 涵盖了从镓离子释放到光热协同等多种作用机制。综上, 通过与金属(如铜、银)、纳米载体、水凝胶以

及抗生素等多种材料的协同组合, 镓负载生物材料显著提升了其抗菌效能, 有效应对了耐药菌挑战, 为皮肤感染治疗提供了新思路。成功控制创面感染是组织修复的关键前提, 感染引发的持续性炎症会严重破坏微环境的修复, 阻碍包括血管新生在内的愈合进程。因此, 镓材料通过其强效抗感染作用, 能够显著减轻局部炎症负担, 恢复微环境的稳定性, 从而为后续的血管新生创造了有利条件。

表 1 不同镓负载生物材料的抗菌性能比较

Table 1 Antibacterial performance comparison of various gallium-loaded biomaterials

Materials	Target bacteria	Mechanism	Antibacterial efficacy	Ref.
QDCS-PA/ DPUL-GMA+ $Ga^{3+}$	<i>S. aureus</i> , MRSA, <i>E. coli</i>	Ion release	99.9% ( <i>S. aureus</i> , MRSA), 90% ( <i>E. coli</i> )	Jiang <i>et al.</i> , 2024 <sup>[19]</sup>
QCS Ga-MOF+methicillin	MRSA	Ion release+antibiotics	MRSA inhibition; 99.98%, >99.9% killed at MBC (256+128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Liu <i>et al.</i> , 2023 <sup>[35]</sup>
TA+ $Ga^{3+}$	<i>S. aureus</i>	Ion release+photothermal (NIR)	78% inhibition <i>in vitro</i> , 99.52% <i>in vivo</i> after NIR	Xu <i>et al.</i> , 2022 <sup>[21]</sup>
LM@PDA@Ag@MNs	ESBL <i>E. coli</i>	Photothermal+Ga ions	99% reduction (ESBL <i>E. coli</i> )	Wang <i>et al.</i> , 2024 <sup>[33]</sup>
GLR (gallium porphyrin- loaded vesicles)	<i>P. gingivalis</i>	Blue light+Ga porphyrins	>95% inhibition, >80% invasion reduction	Tang <i>et al.</i> , 2024 <sup>[5]</sup>
Gallium-based nanoalloy- impregnated hydrogels	<i>E. coli</i> , MRSA	NIR-induced photothermal effect+Ga ion activity	>90% reduction under NIR	Bright <i>et al.</i> , 2025 <sup>[36]</sup>
MC/Alg+gallium nitrate	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Ion release	99.99% ( <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> ), 99% in 4 h at 0.5wt% Ga	Rastin <i>et al.</i> , 2021 <sup>[40]</sup>

## 2.2 促进血管生成

血管生成是皮肤组织再生和伤口愈合成功的关键环节。血管生成障碍会导致局部微循环受阻, 是慢性糖尿病创面难以愈合的重要原因之一。在伤口愈合的增生期, 新生血管的缺乏会阻碍氧气、营养物质的输送以及生长因子的递送, 从而延缓整体修复进程<sup>[41, 42]</sup>。镓离子可通过生物材料载体有效调节内皮细胞的增殖与迁移, 进而加速血管生成。Ji 等<sup>[26]</sup> 合成的镓负载颗粒(GE@SrTPP) 能够激活血小板及纤维蛋白原, 协同促进血管化。Chen 等<sup>[43]</sup> 则利用  $Ga^{3+}$  的多功能特性, 开发出镓酸盐修饰的钴掺杂镁铝层状双氢氧化物涂层钛植入物(Ti-LDH/GA), 该涂层显著增强了内皮细胞的血管生成能力, 有效促进了骨缺损部位的血管形成。针对慢性糖尿病伤口血管生成障碍问题, Shi 等<sup>[44]</sup> 构建的镓/壳聚糖/蚕丝/外泌体海绵支架(Ga/CSSF-Exo 海绵支架), 不仅能促进新生血管形成、抑制细菌增殖与炎症反应, 还能加速胶原沉积与再上皮化进程, 从而有效促进慢性糖尿病伤口的愈合。镓负载材料对血管新生的促进作用, 会随应用场景的不同而存在一定差异, 表 2 系统对比了典型镓基

生物材料在糖尿病伤口、骨修复及感染环境中的促血管生成性能。

## 2.3 调节炎症反应

在促血管生成的同时, 镓负载生物材料还可通过调控免疫细胞行为优化伤口炎症微环境。炎症反应与伤口愈合及瘢痕形成密切相关, 适度的炎症有助于修复, 但持续炎症会引发病理性愈合并增加瘢痕风险<sup>[45]</sup>。其中, 巨噬细胞功能紊乱(表现为 M1/M2 表型转化失衡) 是导致伤口延迟愈合与瘢痕增生的关键因素<sup>[46]</sup>: M1 型巨噬细胞分泌白细胞介素- $1\beta$  (Interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子, 而 M2 型则通过分泌白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等因子抑制炎症并促进组织修复<sup>[47]</sup>。正常情况下, 伤口形成 72 h 后应完成从 M1 型向 M2 型的转化。若 M1 型巨噬细胞持续存在, 将导致血管通透性增高、肉芽组织成熟受阻, 进而延缓愈合并加剧瘢痕形成<sup>[48]</sup>。研究表明<sup>[49]</sup>, 镓负载材料可调控巨噬细胞的极化过程, 抑制上述炎症反应, 从而促进伤口的快速修复。例如, Yang 等<sup>[50]</sup> 开发的槲皮素-镓改性明胶纳米

表 2 不同镓负载生物材料的促血管生成性能比较

Table 2 Comparison of angiogenic properties of different gallium-loaded biomaterials

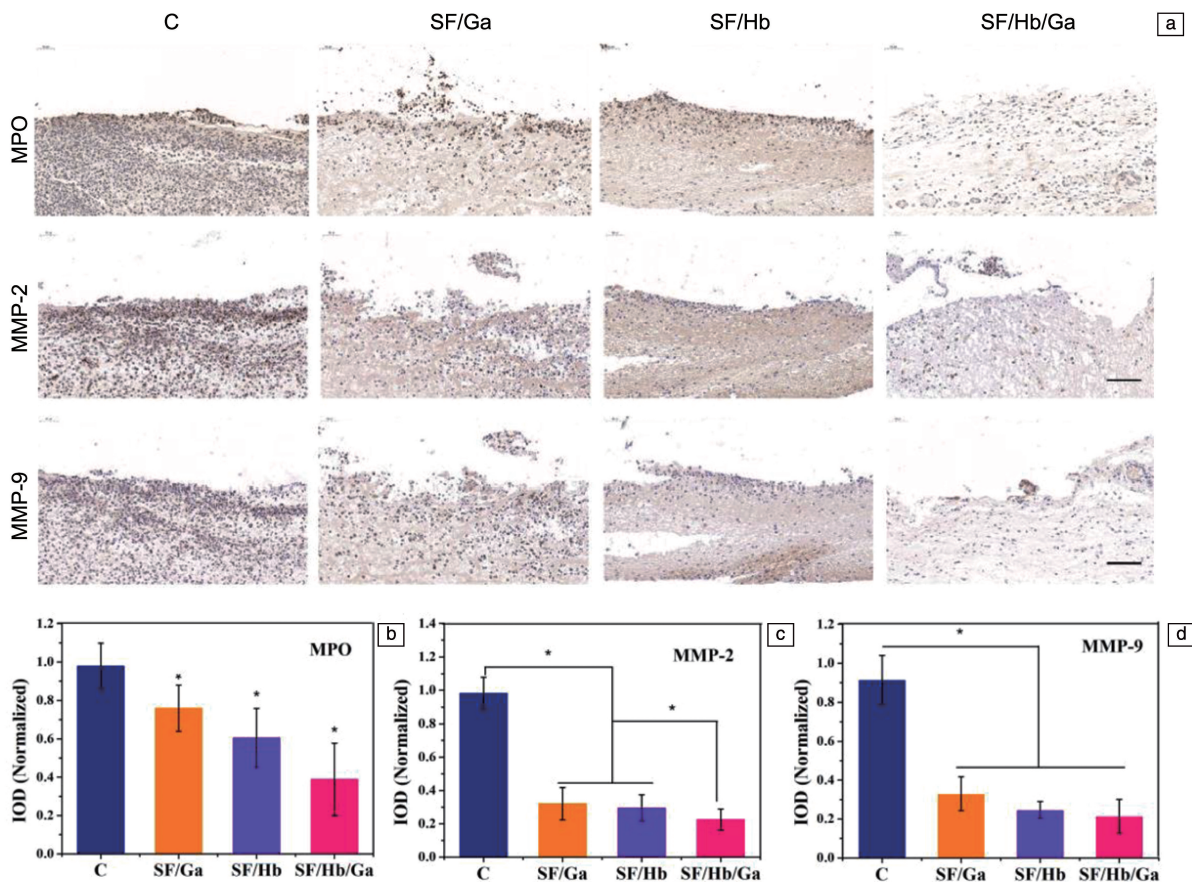
Materials	Application area	Pro-angiogenic performance	Ref.
Ga/chitosan/silk/umbilical cord MSC-Exo sponge scaffold	Diabetic wound healing	↑ CD31 and VEGF <i>in vivo</i> , 3.44% VEGFA-positive area at week 12, promoted HUVEC migration and tube formation <i>in vitro</i>	Shi <i>et al.</i> , 2024 <sup>[44]</sup>
0.5Ce0.5Cu-CPS bioceramics	Bone repair and regeneration	3.44% VEGFA-positive, 6.29% $\alpha$ -SMA <sup>+</sup> <i>in vivo</i> , ↑ VEGFR1 and tube formation (2.5-fold) under coculture	Xu <i>et al.</i> , 2022 <sup>[21]</sup>
Quaternized chitosan/pullulan/Ga photo-crosslinking hydrogel (Q-D/Ga/UV)	MRSA-infected wound healing	↑ VEGF by 400.6% at day 5, 63.33% collagen deposition, promoted angiogenesis	Jiang <i>et al.</i> , 2024 <sup>[19]</sup>

颗粒(QP-Ga NPs)通过激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 驱动 M1 向 M2 表型转化; Qian 等<sup>[51]</sup> 构建的血红蛋白(Hb)/Ga<sup>3+</sup> 双交联丝素蛋白(SF)杂化水凝胶(SF/Hb/Ga)则显著抑制炎症细胞浸润, 显著减少髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达水平, 降低局部炎症水平, 加速愈合进程(图 8)。

综上, 镓负载生物材料通过精准调控巨噬细胞极化(抑制 M1 型浸润并诱导 M2 型分化), 有效阻断了持续性炎症循环, 在加速愈合与减轻瘢痕方面展现重要价值。

### 3 镓负载生物材料对骨修复的作用

骨作为人体的核心支撑结构, 兼具矿物质储存库与造血管功能<sup>[52]</sup>。骨髓是红细胞、白细胞和血小板的主要生成部位, 骨内矿物质(尤其是钙、磷)通过动态骨重

图 8 SF/Hb/Ga 杂化水凝胶在伤口部位抑制中性粒细胞浸润与缓解炎症的效果<sup>[51]</sup>Fig. 8 Hybrid SF/Hb/Ga hydrogels reduce neutrophil infiltration and downregulate inflammatory markers (MPO, MMP-2, and MMP-9) in wound tissue<sup>[51]</sup>

建过程维持体内矿物平衡。骨代谢由破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成共同调节,以保障骨密度与骨健康<sup>[53]</sup>。然而,衰老或疾病(如骨质疏松)可能会削弱骨组织修复能力<sup>[54]</sup>,因此骨修复材料的研究备受关注。理想材

料应具备类骨成分、适配的理化性能及多孔结构,为细胞增殖和黏附提供微环境支撑<sup>[55]</sup>,如图9所示。目前,镓主要负载于生物陶瓷和生物活性玻璃中,该类生物材料兼具生物相容性、力学强度及降解可调控性(匹配新骨形成速率)。

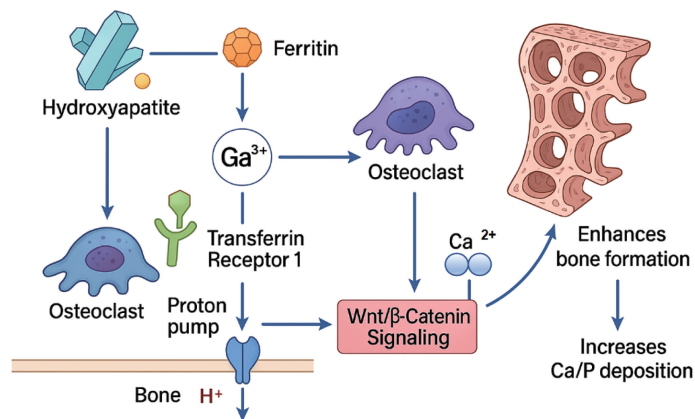


图9 镓负载生物材料在骨修复中的作用机制示意图

Fig.9 Mechanism schematic of gallium-loaded biomaterials in bone repair

### 3.1 调节骨细胞功能

镓在骨修复中具有双重作用:一方面可以抑制破骨细胞活性以减少骨吸收<sup>[11]</sup>;另一方面通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进成骨细胞增殖并增强骨形成<sup>[56]</sup>。骨修复与铁代谢密切相关,破骨细胞表达转铁蛋白受体(transferrin receptor1, TfR1)摄取铁离子促进分化<sup>[57]</sup>。研究证实,镓竞争性结合 TfR1 后被内化,通过抑制核糖核苷酸还原酶调控骨修复<sup>[58]</sup>。

在生物应用中,He 等<sup>[59]</sup>将含镓的磷酸盐玻璃(GPG)改性 $\beta$ -磷酸三钙( $\beta$ -TCP),通过挤出-微钻孔法制备了基于 $\beta$ -TCP 的生物陶瓷支架,该材料可抑制骨吸收并有效促进骨再生,为病理性骨缺损修复提供新策略。Wang 等<sup>[60]</sup>开发的含镓 3D 打印双功能支架可以显著抑制破骨细胞活性并促进成骨分化,加速骨愈合并防止骨吸收。Li 等<sup>[61]</sup>利用铁代谢这一共同靶点,开发出具有双重功能的 Ti-Ga 合金,该合金可通过释放  $Ga^{3+}$  干扰细菌铁代谢,抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌生物膜形成,同时靶向铁代谢抑制核因子- $\kappa$ B 配体依赖性破骨细胞分化及功能,减少骨吸收。

### 3.2 促进骨矿化和增强骨密度

镓通过三重机制优化骨矿化:基于高亲和力结合羟基磷灰石,提升结晶度并降低溶解度<sup>[62]</sup>;靶向富集于骨代谢活跃区,增加钙/磷沉积以提高骨密度与硬度<sup>[63]</sup>;抑制破骨细胞酸分泌,减少骨基质溶解<sup>[64]</sup>。

硝酸镓( $Ga(NO_3)_3$ )是 FDA 批准的药物,用于治疗恶性肿瘤的高钙血症和骨质疏松症<sup>[65]</sup>。镓掺杂磷酸三钙生物陶瓷显著促进新骨形成与矿化,提高骨修复效率,赵晓龙<sup>[66]</sup>制备了镓掺杂 $\beta$ -磷酸三钙骨修复材料,并通过

调控镓掺杂量优化材料的力学强度与孔隙结构。结果表明,适量镓掺杂可促进材料表面类骨磷灰石沉积。Ballardini 等<sup>[67]</sup>开发的镓、镁和碳酸盐共掺磷灰石较单一磷灰石具有更高晶体稳定性,通过协同成骨-抗菌效应显著提升骨修复效能(图10)。

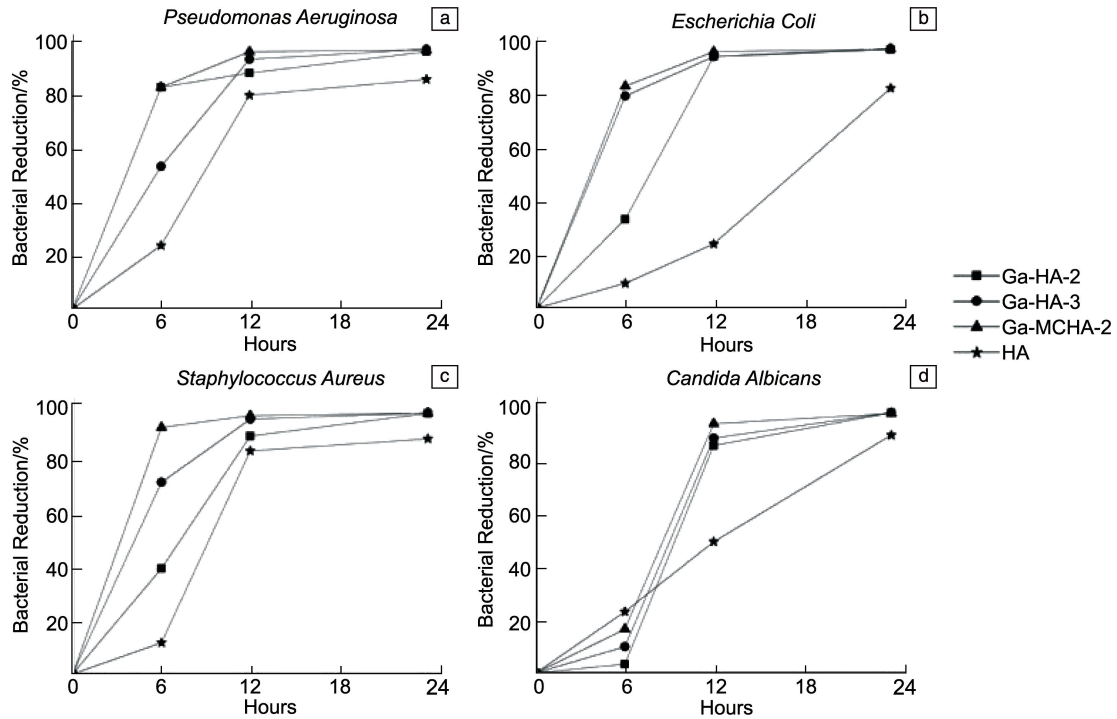
## 4 其他医疗方向的应用

### 4.1 口腔修复

近年来,镓合金作为银汞合金的潜在替代材料被探索用于牙体修复。研究表明,其早期力学性能部分接近牙科标准,且具备理论上的生物安全优势与抗菌特性,能抑制致龋菌生物膜形成<sup>[11, 68]</sup>。

### 4.2 神经修复

神经损伤可由百余种因素引发,且再生速率缓慢<sup>[69]</sup>。手术或物理疗法对部分损伤有效<sup>[70]</sup>,但神经完全横断时若未及时重建信号传导,将导致不可逆性肌肉萎缩及功能丧失<sup>[71]</sup>。当前自体神经移植虽为金标准,却受限于供体神经短缺、供区功能障碍及尺寸错配等问题<sup>[72]</sup>。尽管显微外科技术与新型材料的发展为修复提供了新思路,现有材料仍普遍存在导电性不足、修复效能有限等瓶颈<sup>[73]</sup>。针对上述挑战,液态金属镓作为生物环境中的低熔点金属,兼具流动性、柔软性以及优异的电学和热学性能,在神经修复领域展现出潜力<sup>[74]</sup>。Liu 等<sup>[75]</sup>在牛蛙模型中证实,将液态镓桥接断裂的腓肠肌神经后,其动作电位传导效率接近正常神经水平,显著优于传统修复材料。此外,镓的 X 射线显影特性便于术中精确定位,术后还可通过注射器微创取出,避免二次手术创伤。

图 10 镓共掺磷灰石材料对细菌的抑制效果<sup>[67]</sup>Fig. 10 Antibacterial effect of gallium co-doped apatite materials<sup>[67]</sup>

## 5 结 语

当前镓负载生物材料的研究在长期生物安全性、免疫相容性以及临床转化率方面均面临显著挑战，亟需深入探究。现有研究多聚焦于材料的短期效应，例如文献报道的掺镓生物活性玻璃 56 d 全身毒性动物实验未发现肝肾毒性<sup>[76]</sup>，但对其长期植入(数月乃至数年)后是否诱发慢性炎症、组织纤维化或特定器官(如骨骼、神经系统)的潜在蓄积风险研究匮乏<sup>[76]</sup>，仍需要更多的研究来进一步了解。尽管高浓度镓的细胞毒性已获证实<sup>[77]</sup>，但不同组织对低剂量镓离子的长期耐受阈值及其分子机制(如 DNA 损伤、线粒体功能障碍)尚未系统阐明，这为安全剂量窗口的界定带来困难。

镓负载生物材料的免疫相容性研究深度亦有欠缺。多数研究仅考察基础细胞活性和短期炎症反应<sup>[13, 67, 77]</sup>，而对镓离子影响巨噬细胞极化、淋巴细胞活化等长期免疫应答的研究数据匮乏。然而，这些机制恰恰对植入物的长期耐受性及避免慢性异物反应至关重要。

尽管部分镓负载生物材料已进入临床转化阶段并取得进展<sup>[78]</sup>，但其整体转化率仍受多重因素制约。例如，规模化生产中镓的精准负载与稳定性控制面临工艺挑战；高纯度镓原料及复杂工艺导致成本居高不下；监管机构对长期生物安全性数据的要求日益严格，而现有数据支撑不足，难以满足转化要求。

镓负载生物材料在组织修复领域展现出广阔的应用前景，依托其抗菌、抗炎、促血管生成与成骨等多重生物学功能，已被广泛应用于皮肤、骨骼、神经等多种组织的再生研究。尤其是在与生物陶瓷、水凝胶、生物活性玻璃等材料结合后，镓的性能得以进一步协同增强，体现出良好的修复协同效应。

基于此，未来研究应着重深化多功能协同设计，该策略可显著提升材料体系的综合性能。例如 Zhou 等构建的长杆状镓复合多功能材料 CP-Au-PEG-FA @ BSA @ IR780，巧妙集成了化疗、光热疗和光动力学功能，显著提升了对 HCT116 肿瘤细胞的综合治疗效果，并在活性氧生成、药物性能优化和光热稳定性等多方面表现出色<sup>[79]</sup>。同样，将生长因子或抗炎分子嵌入复合支架，也是一种有效的协同策略，能进一步优化其生物活性功能<sup>[49]</sup>。这种多功能协同设计是拓展镓负载材料应用潜能、实现精准高效组织修复的关键方向。

与此同时，未来研究还需深入解析镓负载生物材料在体内的完整代谢路径，其降解动力学及离子释放特性深刻影响局部镓浓度与作用时效，如研究显示镓可从纳米颗粒中持续释放<sup>[13]</sup>。因此，系统阐明镓负载生物材料释放的镓离子或含镓化合物在血液、主要器官(肝、肾)及目标组织(骨、伤口、肿瘤)中的吸收、分布、代谢转化、排泄及其时空分布特征，是透彻理解其体内代谢路径的关键，也为设计兼具高效性与安全性的镓负载生物

材料体系奠定坚实基础。

综上所述, 深化多功能协同设计与解析体内代谢路径, 将为镓负载生物材料的临床转化提供性能优化方向与安全评估依据, 有助于推动其在组织修复领域从基础研究向临床应用的跨越。

## 参考文献 References

- [1] BAI D, NOWAK M, LU D, *et al.* *Frontiers in Pharmacology* [J], 2025, 16: 1542560.
- [2] SUN X, ZHOU X, SHI X, *et al.* *Nature Biomedical Engineering* [J], 2024, 8(9): 1073–1091.
- [3] WAN B, WANG R, SUN Y, *et al.* *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [J], 2020, 8: 591467.
- [4] KOŁODZIEJSKA B, STĘPIEN N, KOLMAS J. *International Journal of Molecular Sciences* [J], 2021, 22(12): 6564.
- [5] TANG T, WANDLESS R, KESKIN-ERDOGAN Z, *et al.* *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [J], 2024, 35(1): 33.
- [6] ZHAO Q, NI Y, WEI H, *et al.* *Periodontology 2000* [J], 2024, 94(1): 213–230.
- [7] LIU J, ZHOU Z, HOU M, *et al.* *Materials Today Bio* [J], 2024, 25: 100956.
- [8] SHEN X, ZHAO D, SHI J, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules* [J], 2024, 274: 133258.
- [9] LIU X, ZHOU S, CAI B, *et al.* *Biomaterials Science* [J], 2022, 10(13): 3480–3492.
- [10] PALESTRO C J. *Journal of Infectious Diseases* [J], 2023, 228(S4): S237–S240.
- [11] KURTULDU F, MUTLU N, BOCCACCINI A R, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2022, 17: 125–146.
- [12] LIU C, CUI C, TAN X, *et al.* *Frontiers in Microbiology* [J], 2024, 15: 1464719.
- [13] KURTULDU F, MUTLU N, FRIEDRICH R P, *et al.* *Biomaterials Advances* [J], 2024, 162: 213922.
- [14] ZENG J, WU L, LIU Z, *et al.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [J], 2021, 65(3): e01595–20.
- [15] DIVAKARLA S K, DAS T, CHATTERJEE C, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2022, 14(7): 9685–9696.
- [16] ASHHAR Z, YUSOF N A, AHMAD SAAD F F, *et al.* *Molecules* [J], 2020, 25(11): 2668.
- [17] WANG Y, MEI Y, SONG Y, *et al.* *European Journal of Pharmacology* [J], 2020, 889: 173613.
- [18] LI W, YANG C, CHENG Z, *et al.* *MedComm* [J], 2024, 5(8): e665.
- [19] JIANG F, DUAN Y, LI Q, *et al.* *Carbohydrate Polymers* [J], 2024, 334: 122045.
- [20] QIN J, LI M, YUAN M, *et al.* *ACS Applied Materials & Interfaces* [J], 2022, 14(19): 22426–22442.
- [21] XU Y, XU C, HE L, *et al.* *Bioactive Materials* [J], 2022, 16: 271–284.
- [22] NOROUZI F, AGHAJANI S, VOSOUGHI N, *et al.* *Regenerative Therapy* [J], 2024, 26: 1124–1137.
- [23] SLOMINSKI R M, RAMAN C, JETTEN A M, *et al.* *Nature Reviews Endocrinology* [J], 2025, 21: 495–509.
- [24] OVERMILLER A M, SAWAYA A P, HOPE E D, *et al.* *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [J], 2022, 14(11): a041244.
- [25] CHEN G, DENG S, ZUO M, *et al.* *Materials Today Bio* [J], 2022, 16: 100356.
- [26] JI M, YUAN Z, MA H, *et al.* *Regenerative Biomaterials* [J], 2024, 11: rbae121.
- [27] GAO Y, WANG H, NIU X. *International Journal of Biological Macromolecules* [J], 2024, 259: 129351.
- [28] HAIDARI H, MELGUIZO-RODRÍGUEZ L, COWIN A J, *et al.* *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [J], 2023, 324(1): C29–C38.
- [29] DE ASSIS A S J, PEGORARO G M, DUARTE I C S, *et al.* *Antonie van Leeuwenhoek* [J], 2024, 118(1): 3.
- [30] PIATEK M, GRIFFITH D M, KAVANAGH K. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* [J], 2020, 25(8): 1153–1165.
- [31] HE J, LIN X, ZHANG D, *et al.* *Biomaterials* [J], 2024, 310: 122619.
- [32] XIA W, LI N, SHAN H, *et al.* *ACS Infectious Diseases* [J], 2021, 7(8): 2565–2582.
- [33] WANG B, ZHANG N, FENG W, *et al.* *Advanced Functional Materials* [J], 2024, 34(51): 2407934.
- [34] CHEESEMAN S, ELBOURNE A, KARIUKI R, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2020, 8(47): 10776–10787.
- [35] LIU S, JI Y, ZHU H, *et al.* *Journal of Materials Chemistry B* [J], 2023, 11(43): 10446–10454.
- [36] BRIGHT R, SIVANANTHA S, HAYLES A, *et al.* *ACS Applied Bio Materials* [J], 2025, 8(2): 1017–1026.
- [37] TRUONG V K, HAYLES A, BRIGHT R, *et al.* *ACS Nano* [J], 2023, 17(15): 14406–14423.
- [38] MA J, HOU S, CHAN-PARK M B, *et al.* *Macromolecular Rapid Communications* [J], 2021, 42(20): e2100255.
- [39] KANG D, REVTOVICH A V, DEYANOV A E, *et al.* *mSphere* [J], 2021, 6(3): e0040121.
- [40] RASTIN H, RAMEZANPOUR M, HASSAN K, *et al.* *Carbohydrate Polymers* [J], 2021, 264(25): 117989.
- [41] MARTINELLI C, BOCCONI A, MILONE S, *et al.* *Lab on a Chip* [J], 2025, 25(3): 423–439.
- [42] HAN C, BARAKAT M, DIPIETRO L A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [J], 2022, 14(10): a041225.
- [43] CHEN X, HE S, DONG Y, *et al.* *Materials Today Bio* [J], 2024, 24: 100912.
- [44] SHI X, LI Y, KANG S, *et al.* *International Journal of Biological Macromolecules* [J], 2024, 274: 133420.
- [45] YANG J, KIM H J, HERATH K, *et al.* *Biomedicine & Pharmacother-*

- apy[J], 2024, 181: 117673.
- [46] LOUISELLE A E, NIEMIEC S M, ZGHEIB C, *et al.* Translational Research[J], 2021, 236: 109–116.
- [47] LIU S, YUAN J, NIE M, *et al.* Journal of Nanobiotechnology [J], 2025, 23(1): 333.
- [48] XOURAFA A, GAUDIO A. Journal of Materials Science: Materials in Medicine[J], 2023, 24(10): 9065.
- [49] OKADA K, NISHIOKA M, KAJI H. Inflammation and Regeneration [J], 2020, 40: 22.
- [50] YANG N, SHI N, YAO Z, *et al.* Frontiers in Bioengineering and Biotechnology[J], 2023, 11: 1124944.
- [51] QIAN Y, XU C, XIONG W, *et al.* Chemical Engineering Journal[J], 2021, 417: 129335.
- [52] KANNO Y. Cells[J], 2024, 13(6): 516.
- [53] ZHAO X, PATIL S, XU F, *et al.* Biomolecules [J], 2021, 11(5): 747.
- [54] CHU S, LI L, ZHANG J, *et al.* Biomaterials[J], 2025, 318: 123186.
- [55] HU S, CHEN S, ZENG H, *et al.* Developmental Biology[J], 2023, 501: 81–91.
- [56] DAS B K, WANG L, FUJIWARA T, *et al.* eLife [J], 2022, 11: e73539.
- [57] PENG X X, ZHANG H, ZHANG R, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2023, 62(36): e202307838.
- [58] OWUSU S B, ZAHER A, AHENKORAH S, *et al.* International Journal of Molecular Sciences[J], 2024, 25(18): 10047.
- [59] HE F, LU T, FANG X, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2019, 107(6): 1314–1323.
- [60] WANG M, YANG Y, CHI G, *et al.* Journal of Materials Chemistry B [J], 2021, 9(23): 4735–4745.
- [61] LI F, HUANG K, WANG J, *et al.* Biomaterials Research[J], 2023, 27(1): 24.
- [62] SHUAI W, ZHOU J, XIA C, *et al.* Molecules [J], 2023, 28(21): 7379.
- [63] YU M, WANG Y, ZHANG Y, *et al.* Molecular Medicine Reports[J], 2020, 22(4): 2741–2752.
- [64] MOSINA M, SIVERINO C, STIPNIECE L, *et al.* Journal of Functional Biomaterials[J], 2023, 14(2): 51.
- [65] MURPHY B, MARTINS C, MAGGIO M, *et al.* Colloids and Surfaces B: Biointerfaces[J], 2023, 227: 113378.
- [66] 赵晓龙. 镓掺杂 $\beta$ -磷酸三钙骨修复材料的研究[D]. 荆州: 长江大学, 2017.  
ZHAO X L. Characterization and Properties of Gallium-Doped  $\beta$ -Tricalcium Phosphate as Bone Substitute[D]. Jingzhou: Yangtze University, 2017.
- [67] BALLARDINI A, MONTESEI M, PANSERI S, *et al.* Journal of Biomedical Materials Research Part A[J], 2018, 106(2): 521–530.
- [68] SONG M S, LI R W, QIU Y, *et al.* ACS Biomaterials Science & Engineering[J], 2022, 8(6): 2709–2723.
- [69] CHEN S H, KAO H K, WUN J R, *et al.* APL Bioengineering[J], 2022, 6(4): 046103.
- [70] ZOU Y, ZHANG G, YANG Y, *et al.* Reviews in the Neurosciences [J], 2025, 36(3): 243–265.
- [71] LEE J I, GURJAR A A, TALUKDER M A H, *et al.* Scientific Reports [J], 2020, 10(1): 21637.
- [72] LI T, JAVED R, AO Q. Current Neuropharmacology[J], 2021, 19(12): 2152–2163.
- [73] WANG J, FANG J, WENG Z, *et al.* RSC Advances[J], 2025, 15(17): 12997–13009.
- [74] SOUZA L, FERREIRA F V, LOPES J H, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2022, 14(40): 45156–45166.
- [75] LIU F, YU Y, YI L, *et al.* Science Bulletin[J], 2016, 61(12): 939–947.
- [76] MOSINA M, KOVRLIJA I, STIPNIECE L, *et al.* Acta Biomaterialia [J], 2022, 150: 48–57.
- [77] MCHENDRIE R, NGUYEN N H, NGUYEN M T, *et al.* Journal of Functional Biomaterials[J], 2024, 15(6): 167.
- [78] KLEYNHANS J, EBENHAN T, SATHEKGE M M. Seminars in Nuclear Medicine[J], 2024, 54(6): 778–791.
- [79] ZHOU S H, WANG R D, WU T T, *et al.* European Journal of Medicinal Chemistry[J], 2023, 262: 115892.