

长效抗菌材料的研究现状与展望^{*}

韩玉淳^{*,a,b} 王毅琳^{*,a,b}

(^a 中国科学院化学研究所 胶体界面与化学热力学实验室 北京 100190)

(^b 中国科学院大学 北京 100049)

摘要 长效抗菌材料的重要性日益凸显,它不仅可以有效减少抗菌剂的使用,从而降低产生病菌耐药性的风险,而且在许多医用材料(例如医用棉布、伤口敷料以及植入物)使用方面发挥着不可或缺的作用,这些材料的持久抗菌将大大减少二次感染以及诱发疾病的危险。因此,开发持久、高效且安全的抗菌材料已经成为研究热点。本文主要简述了近年来研究者们针对表面涂层、医用棉织物、伤口愈合敷料、体内植入物、水处理过滤膜以及其它方面等设计开发的长效抗菌材料,最后对该领域的未来研究方向进行了展望。

关键词 长效抗菌剂; 物理吸附; 化学接枝; 非共价结合

Retrospect and Prospect of Long-lasting Antibacterial Materials^{*}

Han, Yuchun^{*,a,b} Wang, Yilin^{*,a,b}

(^a Laboratory of Colloid, Interface and Chemical Thermodynamics, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

(^b University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Long-lasting antibacterial materials are becoming increasingly important. They can effectively decrease the consumption of antibacterial agents, thereby reducing the risk of microbial resistance. Also, they play an indispensable role in safe utilization of many medical materials (medical cotton cloth, wound dressings, and implants, etc.). The durable antibacterial property can greatly abate the risk of secondary infections and induced diseases. Therefore, the development of durable, efficient, and safe antibacterial materials has become a research hotspot. In this perspective, we mainly introduce the recent advancement of long-lasting antibacterial materials aimed for surface coatings, medical cotton fabrics, wound healing dressings, *in vivo* implants, water treatment membranes and other aspects. Finally, the future research in this field is envisaged.

Keywords durable antibacterial agent; physical adsorption; chemical grafting; non-covalent binding

1 引言

病原微生物(细菌和病毒等)的日益增多和进化对人类健康和生命造成严重威胁,近年来的新冠病毒引发的疫情更是提醒人们,微小致病微生物可以影响到人类生产生活方方面面。在疫情爆发和传播期间,人们会大量喷洒使用消毒抗菌剂,然而,它们的作用通常是一次性释放,缺乏持久性。这些挥发性物质不仅会对人类健康产生不利影响,而且它们在环境中的大量积累会极大增加病原微生物产生耐药性的风险^[1-3],甚至引发和加速超级细菌的产生。因此,需要研究者们开发能够持久对抗病原微生物的抗菌材料和有效策略。

长效抗菌材料在许多应用方面展示了重要性。微生物传染病通常是由于大量病原体污染表面而发生的,因此研究者通过开发长效抗菌表面涂层来长期灭杀吸附

的细菌或者抵抗细菌的粘附,从而减少病菌的传播^[4-5]。另外,针对医药卫生领域使用的棉纤维和织物;伤口快速愈合的敷料;体内使用的植入物或者支架;以及处理细菌水的过滤膜等材料都需要具有持久的抗菌能力,从而减少和避免二次感染的风险以及避免抗菌剂的大量使用和富集^[6-7]。

虽然多种抗菌剂已经被发展^[8-13],但具有长效性的抗菌剂仍然不多。近年来,研究者们越来越多地关注长效抗菌材料的开发,目前报道的长效抗菌剂主要包括三类:一类是金属(如银、铜、锌等)或者基于金属的氧化物等无机抗菌剂;另一类是有机抗菌剂,包括基于小分子的氯化物和季铵化合物,以及抗菌肽、抗生素和聚合物刷等材料;第三类是近年来使用较多的有机/无机杂化的抗菌材料。抗菌剂与作用基底的结合方式包括物理

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: hanyuchun@iccas.ac.cn; yilinwang@iccas.ac.cn; Tel.: 010-82615802

Received April 30, 2023; published July 13, 2023.

Project supported by the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (No. 2021YFA0716700) and National Natural Science Foundation of China (Nos. 21988102, 22272184, 22072161).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家科技部重点研发计划(No. 2021YFA0716700)和国家自然科学基金(Nos. 21988102, 22272184, 22072161)资助。

吸附和化学合成方法. 例如, 将抗菌剂通过物理作用(超声或者电沉积)直接涂覆到靶体表面; 或通过化学反应将抗菌材料接枝到靶体表面. 近年来, 非共价组装以及结合的方式已经开始被利用构筑长效抗菌材料并且结合到靶体上, 其显示出简便易行和基底广泛适用性的独特优势^[14-15].

本文主要从长效抗菌材料在涂层、棉纤维和织物、伤口愈合敷料、体内植入物、水处理过滤膜以及其它方面的应用介绍了其发展现状, 也对长效抗菌材料的未来发展方向进行了展望.

2 长效抗菌材料的研究现状

2.1 抗菌表面涂层

细菌粘附和定植在表面引起的感染对公众健康构成严重威胁, 大大增加了医疗成本和患者死亡率, 因此, 迫切需要开发具有持久活性的抗菌表面以减轻细菌感染风险.

两性离子聚合物由于具有优异的防蛋白粘附特征而被作为防污抗菌涂层受到广泛研究. 例如, Jiang 课题组^[16-18]发展了超低结垢表面, 通过原子转移自由基聚合将两性聚合物刷接枝到固体表面, 有效防止了细菌粘附和生物膜形成, 但是该方法易受划伤和磨损导致缺乏持久性. 针对此问题, Huang 等^[19]在一项研究中通过将聚(甲基丙烯酸磺基甜菜碱)(PSBMA)/聚(醚砜)(PES)半互穿网络微凝胶与疏水性 PES 聚合物基底融合, 开发了具有耐磨机械持久性和耐酸碱化学稳定性的两性离子聚合物修饰表面, 且该表面可有效抵抗非特异性蛋白吸附并降低细菌粘附.

Manouras 等^[20]则开发了一种有机/无机杂化的协同抗菌材料, 他们利用阳离子改性的壳聚糖与 3-溴-N,N,N'-三甲基丙基-1-溴化铵反应合成抗菌膜, 沿聚合物主链引入具有杀菌能力的季铵盐基团(QAS), 并通过一种 pH 可裂解的缩醛交联剂交联. TiO₂ 纳米颗粒用还原氧化石墨烯(rGO)片进行修饰, 以缩小其带隙能量值, 并在可见光区域转移其光催化活性, 将其引入聚合物膜中, 以增强其抗菌活性. 在可见光照射下, QAS 与 TiO₂ 协同抗菌, 显著提高杀菌活性, 体系在偏中性介质浸泡 60 d 后, 抗菌活性仍可保留.

发展抗菌持久性的同时, 提高抗菌剂的生物安全性和环境友好性也是非常重要的方面, 引入天然的或具有良好生物相容性的物质是有效的策略. 例如, 在一项研究中, Song 等^[21]用自由基聚合方法成功合成了含龙脑单体和氟化物的聚(甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸六氟丁酯-甲基丙烯酸异冰片酯)共聚物. 该涂层不仅表现出优异的抗菌和防污效果, 天然无毒防污剂龙脑的引入有效提高了环境友好性和长期稳定性. 在另一项研究中, Huang 等^[22]则引入植物精油香芹酚构筑了环保持久抗菌涂层. 他们将香芹酚与抗污垢的羧基甜菜碱两

性离子结合并掺入到生物基聚氨酯中. 涂层的持久抗菌性是通过香芹酚在水环境中水解并延长释放而实现的. 此外, 香芹酚的释放会产生两性离子部分, 进一步起到防止细菌在释放部位粘附的作用, 实现了“杀死和防御”的协同功能. 该涂层即使在 45 d 后仍表现出很高的香芹酚释放速率, 在 5 个抗菌循环后依然保持高的抗菌效率.

依靠抗菌剂的传统策略可能会引发众所周知的耐药性风险, 因此, 开发非抗菌剂引入的策略也成为研究方向. Wang 等^[23]报道了一种具有光动力增强抗菌能力的超疏水机械杀菌表面. 首先, 他们通过简单的热压成型方法, 从阳极氧化铝模板中制备以聚碳酸酯为主体的仿生纳米柱. 随后, 将光敏剂二氢卟吩 e6 (chlorin e6) 引入到纳米柱图案化的表面上. 然后, 对其进行渗透以使表面具有超疏水性. 由于其强大的液体超排斥性和光动力增强的机械杀菌特征, 超疏水性纳米柱涂层表面在 30 min 可见光照射后显示出 100% 的抗菌效率. 该表面也表现出极好的持久抗菌性能, 即使在 10 个抗菌周期测试后也能保持非常高的杀菌效率. 这项工作为构筑长效抗菌表面提供了新的思路, 即不引入任何杀菌剂而从改变表面结构起到抗菌作用.

2.2 棉纤维和织物抗菌

抗菌织物因其在药物、卫生、医院等的重要性以及不可或缺性而备受关注, 因此, 开发针对医用棉织物的长效抗菌策略非常重要.

聚合物材料较多被用来修饰棉纤维和织物并使其具有长效抗菌效果. 例如, Lin 等^[24]将不同烷基链长的季铵单体与含氟单体及其丙烯酸单体共聚, 利用该聚合物形成的乳液处理棉织物后具有持久抗菌活性. 氟组分掺入聚合物中导致低表面能, 增强疏水性, 大大提高了抗细菌粘附性. Cai 等^[25]利用高碘酸钠氧化天然棉纤维, 得到表面含有多个醛基的氧化棉纤维; 然后将聚(六亚甲基胍)化学接枝到氧化棉纤维上, 聚(六亚甲基胍)的末端胺与氧化棉纤维的醛基之间形成席夫碱; 最后, 碳-氮双键被氰基硼氢化钠还原, 使聚(六亚甲基胍)共价结合到棉纤维表面. 经处理的功能化棉纤维显示出高效持久的抗菌活性, 即使连续洗涤 1000 次, 也能保持对细菌的抑制.

无机纳米粒子也是常用的棉纤维和织物表面抗菌剂, 其中, 锌基纳米粒子因具有成本低的优势被较多使用. 例如, Yang 等^[26]采用简单、经济和高效的微波/超声协同方法制备了 ZnO 纳米粒子涂层棉织物, 平均直径约 34 nm 的 ZnO 纳米粒子被较强地涂覆在棉织物上, 使其表现出高效持久的抗菌活性. Garcia 等^[27]则通过溶胶/凝胶法在不同反应时间合成了 ZnO 纳米粒子, 然后用(3-缩水甘油基氧丙基)三甲氧基硅烷进行表面修饰, 并在水中分散, 合成的 ZnO 纳米粒子的平均直径均保持在 5 nm. 用合成的 ZnO 纳米粒子浸渍的聚酰胺织物具有高效的抗菌能力, 且不同聚酰胺织物在 10 次和 20 次

洗涤循环后仍保持抗菌性能。

Song 等^[28]提出了一种超疏水结构/光动力协同抗菌的棉纺织品涂层, 其对细菌具有超强的疏水性和光动力灭杀活性。通过整合可调的微米/纳米粗糙度、疏水性光敏剂二氢卟吩 e6 (chlorin e6) 和表面全氟化, 构建了改性棉纺织品。超疏水表面在水中和空气中的细菌粘附量都减少了 90%。随后, 暴露于可见光 45 min 后, 协同抗菌表面通过光动力杀菌能力对残留的细菌表现出完全灭活(100%杀灭)。该协同抗菌表面也表现出持久的抗菌性能。

2.3 伤口愈合抗菌敷料

伤口敷料的快速和持久抗菌能力对于伤口快速愈合至关重要, 因此, 各种抗菌策略被大力发展。目前研究主要集中在掺杂各种抗菌成分的凝胶类材料。

Dhand 等^[29]利用多羟基抗生素(具有不同数量的 OH 基团)与明胶之间的强相互作用, 以及与聚多巴胺原位交联, 制备了耐用的抗菌纳米纤维垫。聚多巴胺交联不会干扰负载抗生素的抗菌效果, 更重要的是, 含有多羟基抗生素的掺入延迟了释放动力学, 抗菌活性在较长一段时间(20 d)内可以保留。

不含抗生素的水凝胶材料因可以降低耐药性风险成为伤口敷料的理想选择。Suo 等^[30]开发了一种基于透明质酸(HA)的复合水凝胶, 以抗菌肽(AMP)为交联剂, 通过席夫碱形成, 表现出酸性触发的 AMP 释放(细菌感染伤口的病理环境, pH $\approx$ 5.5~5.6)。AMP-HA 复合物在体外和体内都表现出优异的广谱抗菌活性, 其在受感染的小鼠模型中表现出应变性的完全伤口愈合。因此, 这项工作为不含抗生素的水凝胶基生物材料提供了一种有效的策略。

在凝胶中引入银纳米粒子也是制作伤口愈合敷料的有效策略。Liu 等^[31]在棉织物上进行聚多巴胺/聚乙烯亚胺的共沉积, 然后通过迈克尔加成和氢键作用交联没食子酸(GA)稳定的银纳米粒子(GA@AgNPs)。该涂层由于 AgNPs 上高密度 GA 而带负电荷, 表现出低细胞毒性、血液相容性和止血能力。该涂层可以通过静电排斥有效抵抗细菌粘附, 并通过持续释放 Ag⁺杀死附着的细菌, 表现出高效、广谱和持久的抗菌活性。Moneris 等^[32]利用水凝胶基质吸收 AgNO₃ 溶液, 然后进行紫外线照射, 在不使用有毒反应物的情况下合成了抗菌纳米复合材料。水凝胶基质是 *N*-异丙基丙烯酰胺和具有不同官能团单体: 2-丙烯酰胺-2-甲基丙磺酸、*N*-羟乙基丙烯酰胺和(3-丙烯酰胺丙基)三甲基氯化铵的共聚物。在所有情况下, 当琼脂上的细菌培养物暴露于该复合材料时, 观察到抑菌晕和扩散晕, 两种光晕的存在证实了强的杀菌和抑菌作用, 复合材料可保持无菌区 7 至 15 d。Li 等^[33]则展示了一种简单的电沉积方法, 在具有良好抗菌性能的创口贴(Band-Aid)上制备出过氧亚硫酸银(Ag₂O₈HSO₄, AOHS)。AOHS 的多孔结构和尖锐的顶端

可以促进高价银离子的释放, 从而表现出高效的抗菌效果, 并保持长期的抗菌活性(>99%的杀菌效率, 至少可循环4次)。在创可贴上修饰 AOHS 可以促进伤口组织血管生成, 加速感染伤口的愈合过程。

非共价组装的策略也被用来制作银基抗菌敷料。Xu 等^[34]提出一种超分子电纺组装双功能抗菌膜, 该膜由具有持久抗菌性的聚己内酯/银(PCL/Ag)基质和具有可水解快速杀菌的聚乙烯醇(PVA)/Dox@ β -CD-PEI 组成。该抗菌膜通过快速释放抗菌物质 Dox 和 PEI, 以及长时间缓慢释放 Ag, 提供快速和持久的抗菌效果。当用作伤口敷料时, 它可以快速杀死伤口处的细菌, 并缓慢释放银来抑制细菌的生长, 避免频繁更换敷料带来的疼痛, 促进伤口愈合。

2.4 植入物抗菌材料

体内用作植入物的生物材料细菌感染严重威胁人类健康, 严重的感染最终需要移除植入物, 给患者造成二次伤害, 因此, 开发具有长效安全的植入物抗菌材料尤为重要。人体植入物材料的抗菌持久性越强, 产生二次感染的风险越小。

针对植入物的长效抗菌材料已被发展。例如, Zhang 等^[35]针对 Ti 基整形植入物开发了一种用于局部抗菌递送的新型薄膜, 该薄膜由双直径 TiO₂ 纳米管组成, 内层是紧密结合在 Ti 上的致密无氟氧化物。通过真空辅助物理吸附将一种抗菌肽 Ponericin G1 负载到双直径纳米管中, 负载抗菌肽的双直径纳米管膜显示出至少长达 60 d 的持续释放。Liu 等^[36]则开发了银纳米粒子修饰的两亲碳质颗粒(ACPs@AgNPs), 其与硅橡胶有良好的相容性, 使其适宜制造导尿管。ACPs@AgNPs 不仅赋予导尿管强大杀菌活性, 而且改善了其机械性质和表面润湿性。所设计的导尿管在体外和体内兔模型中都具有极好的抵抗细菌粘附和生物膜形成的能力, 其持久的抗菌活性也被证实。隐形眼镜是佩戴者患微生物性角膜炎的主要风险来源, 为改善佩戴者的卫生和安全, 需要采用能够防止微生物粘附和生物膜形成的抗菌策略。Dhand 等^[37]利用聚多巴胺(pDA)涂层的无基底选择性, 构筑了基于抗菌剂和 pDA 共价/非共价缔合的长效抗菌材料。具有该材料涂层的隐形眼镜不仅能在 2 周内保持对不同菌株的抗菌效率, 还能抑制微生物在镜片表面的粘附和生物膜的形成, 且所设计的抗菌涂层被证明对眼部细胞也是安全的。Li 等^[38]对预沉积有单宁酸(TA)的聚酰胺表面原位还原和锚定银纳米粒子(AgNPs), 并对单宁酸金属酚网络(MPNs)进行多循环沉积。通过 AgNPs 与 TA 之间的配位键以及 TA 与聚甲醛之间的共价交联, AgNPs 被有效锁定在包含 MPNs 和聚甲醛的涂层基质中, 从而减缓了 AgNPs 的“爆裂释放”, 延长了 Ag⁺的作用时间(长达 56 d)。这种显著的长期抗菌和抗炎涂层将在人造毛发纤维以及其它医疗植入物中有广泛的应用前景。

2.5 水处理抗菌剂

鉴于饮用水净化器的使用越来越多,具有高效和持久抗菌功能的高渗透膜对于水消毒是迫切需要的.如果使用长效抗菌材料,可显著降低由于抗菌剂大量使用和排放造成的抗菌剂在环境中大量富集的问题.

Ma 等^[39]将 *N*-卤胺与一种两性离子聚合物化学键合,制备了纳米纤维膜,其表现出减少细菌粘附、可再生利用、以及容易去除被灭杀细菌的综合特征.两性离子聚合物组分赋予该纤维膜强的防污能力,其可以高通量地对微生物污染的水进行有效消毒,并在长期应用中保持抗菌性.Chen 等^[40]将季铵盐(QAS)分子 3-(三甲氧基甲硅烷基)丙基二甲基十八烷基氯化铵化学接枝到可生物降解的聚乳酸(PLA)基质上,制备了抗菌膜.高接枝密度使得抗菌膜具有强正电性,可以对不同微生物(包括真菌、细菌和耐药细菌)产生有效的广谱抗菌效率(>99.99%).QAS 分子的接枝赋予膜持久抗菌性能.PLA-QAS 膜即使在非常高的滤水率(高达 4 L/min)下,也表现出出色的抗菌特征(>99.99%)和优异的耐洗性(高达 20 m³ 水).

银基材料也较多用来制作细菌水过滤膜.例如,Liang 等^[41]使用天然粘土(羟基磷灰石纳米管)作为夹层,在膜表面原位锚定银纳米粒子.该膜材料表现出高的染料保留率、盐渗透性和透水性,且这种新型膜对大肠杆菌表现出高效持久的抗菌性能.Baji 等^[42]则使用静电纺丝制备了有效对抗细菌和真菌的分级纤维结构.利用还原剂,在静电纺丝溶液中原位生成银纳米粒子,并将其填充到偏二氟乙烯-六氟丙烯(PVDF-HFP)共聚物纤维中.将收集的纤维放置于多孔阳极氧化铝(AAO)模板的顶部,并加热到聚合物的玻璃化转变温度(T_g)以上.高于 T_g 的加热使聚合物能够流入 AAO 模板的多孔通道,并导致制备填充有 AgNP 的分级 PVDF-HFP 纤维.测定了样品的抗菌性能,发现分级纤维结构对多种细菌和耐药菌表现出提高的抗菌性能,经过多次使用,这些纤维仍具有很强的抗菌性,这归因于银离子从电纺纤维中缓慢而持久的释放.

2.6 其它长效抗菌材料

其它长效抗菌材料大多是围绕银基载体展开的.例如,Lv 等^[43]报道了一种可以原位生长纳米粒子的银纳米线(SiNW@AgNP)合成方法,并且表明该纳米结构具有高效和长效的抗菌活性.Chen 等^[44]报道了一种微流控方法制备具有可控释放和持久抗菌性能的核壳水凝胶微纤维,其主要成分包括氧化石墨烯-银纳米粒子/细菌纤维素(GO-AgNPs/BC).Li 等^[45]则报道了通过纳米纤维氧化制备的二醛纳米孔纤维素(DATNFC)引发银镜反应,成功制备了银纳米颗粒(≈ 31.07 nm),并将其均匀地锚定在 DATNFC 上(DATNFC@Ag),该材料显示出优异的银离子缓释效果,实现了长效抗菌活性.Nie 等^[46]则开发了一种多重协同抗菌模式,他们构建了一种杂化

材料 Ag-PCN@Ti₃C₂-BC,集成了光动力、光热和银离子缓释的多重效果.首先将生长在 Ti₃C₂ 纳米片上的卟啉 MOFs (PCN-224)过滤到细菌纤维素 BC 上,然后使用磁控技术溅射纳米银,经过两轮细菌灭活和 6 个月室内环境保存,抗菌灭活结果仍显示快速杀灭细菌,并能长期抑制细菌产生.

抗菌肽在细菌感染的临床治疗中具有巨大潜力,然而,体内容易降解和失活一直是其应用的主要障碍.Hong 等^[47]开发了三种具有不同分级结构(针状、杆状和片状)的羟基磷灰石微球用于负载抗菌肽,片状结构的负载抗菌肽微球在 9 d 内都表现出很高的负载效率和持久的释放.Zhao 等^[48]则构建了 pH 响应的抗菌载体,该载体使用聚乙二醇(PEG)作为门控调节剂,并具有多级响应的分级外壳.这些特征表现为包裹在外壳中的分子可以快速释放,以及通过静电相互作用控制储存在内壳中的抗菌药物的扩散,从而使其具有长达 71 d 的持久抗菌性.

我们课题组近年来也在构筑长效抗菌剂方面取得了重要进展.在一项研究中,我们将具有强抗菌能力的季铵盐表面活性剂与具有强粘附能力的天然没食子酸非共价组装成疏水的六方柱楔形球^[14](图 1),其在各种基底上展现出良好的粘附性,且耐水洗,从而实现了长效抗菌.

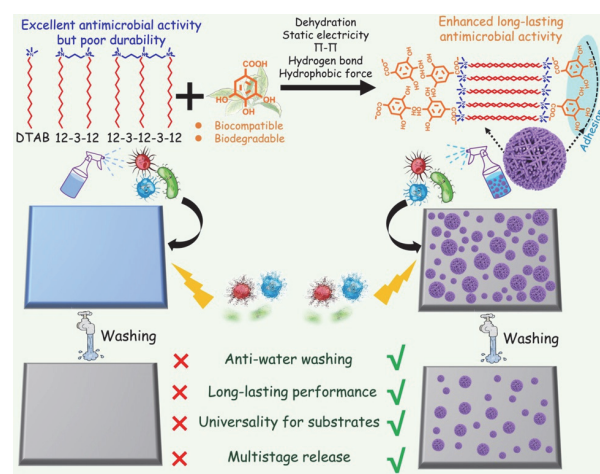


图 1 没食子酸与阳离子季铵盐表面活性剂非共价组装构筑具有基底粘附性的长效抗菌疏水球的示意图^[14]

Figure 1 Schematic illustration for construction of substrate-adhesive hydrophobic spheres with long-lasting antibacterial activity based on non-covalent assembly of gallic acid and cationic quaternary ammonium surfactants^[14]

最近,我们又利用精氨酸表面活性剂与没食子酸同样构筑了长效抗菌的疏水球^[15](图 2),并揭示了聚集体从棒状胶束到六方柱、再到球形聚集体的多级组装结构.除长效抗菌活性,体外和体内实验均证明,聚集体在杀死病原体时不会对正常细胞产生毒性,具有显著的体内应用优势.

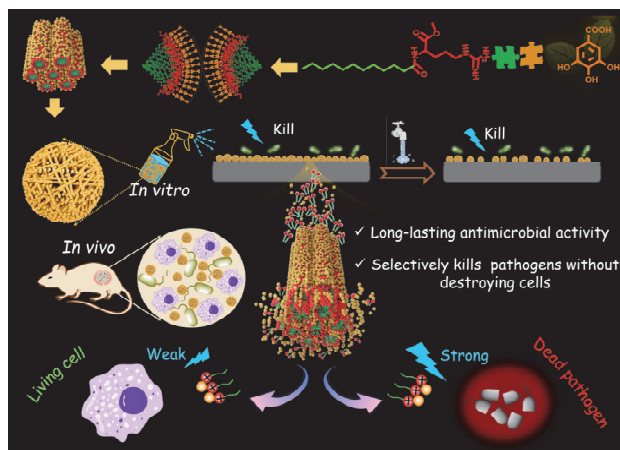


图2 没食子酸与精氨酸表面活性剂非共价组装制备具有持久和病原菌靶向性抗菌的多级组装体示意图^[15]

Figure 2 Schematic diagram of hierarchical aggregates with long-lasting and target-selective antibacterial features fabricated through bottom-up assembly of gallic acid with arginine surfactant^[15]

3 总结与展望

从上文的介绍可以看出长效抗菌材料已经取得了很大的发展, 研究者们开发了针对不同目的和用途的多种材料和策略. 本文仅列举了一部分研究结果, 文献中所涉及的长效抗菌材料还有很多.

虽然长效抗菌材料的研究取得了很大进展, 然而该领域仍存在问题有待解决和进一步研究.

首先, 抗菌剂的种类比较局限, 大多研究仍集中在传统抗菌剂, 较多使用了银纳米粒子, 以及氧化锌等金属基抗菌剂, 季铵单体也是使用较多的抗菌剂, 研究较多的还有亲水性聚合物, 尤其是两性离子聚合物, 它们通过防细菌粘附起到抗菌的作用. 对于新型抗菌肽以及其它抗菌剂的研究相对较少, 有机/无机杂化的抗菌材料已经显示出一定的优势, 但是相关研究仍然偏少. 近年来, 一些光、声、微波以及磁等触发的非传统原位响应型抗菌材料被广泛发展起来, 也有望在抗菌长效性上发挥作用. 另外, 有些抗菌剂还容易引发环境污染和细胞毒性, 而生物安全和环境友好抗菌剂的开发还远远不够.

其次, 从抗菌材料与作用靶体的结合方式来看, 直接借助外力的物理吸附(包括超声和电辅助沉积等)以及通过化学反应将抗菌剂共价接枝到目标靶体是最主要的方式. 然而, 这两种方式存在各自的弊端, 很多通过物理吸附结合的抗菌剂稳定性较差, 很容易从表面脱落, 导致失去抗菌性. 通过共价化学反应吸附的抗菌剂虽然稳定性很强, 但是这种方法对基底的材料有一定要求, 没有广泛适用性, 并且也存在合成的复杂性问题. 近年来, 基于非共价作用的结合方式越来越受到研究者的关注. 一些具有超强粘附能力的分子, 例如多巴和多酚等, 已经被用来与其它抗菌剂构筑超分子组装体, 并利用这类分子对各种基底的强粘附性实现长期稳定抗

菌. 然而, 这方面研究还非常少, 急需开展更多的研究. 非共价结合方式的优点是方法简便易行, 且具有良好的可调控和环境响应性, 以及广泛的基底适用性. 缺点是相比于化学结合的方式稳定性差, 且结合能力随着时间和环境条件变化而改变. 如何寻找到合适的浓度和比例条件构筑性能稳定的非共价结合的长效抗菌材料是重要但富有挑战性的课题.

最后, 从抗菌策略上来讲, 之前的研究大多依靠单一组分抗菌, 而近年来的发展趋势是两种或者两种以上抗菌剂协同作用, 或者抗菌剂与其它抗菌方式协同, 从而同时实现高效、快速和长效抗菌. 例如文献中报道的抗菌剂与光动力方式联合抗菌, 以及抗菌剂与超疏水表面协同抗菌等. 除了多种方式协同抗菌, 也要不断扩展抗菌材料的新功能和新应用, 更大效率地发挥抗菌剂的作用. 协同抗菌的探索才刚刚起步, 有待开展更深入的研究工作.

总之, 本文通过对长效抗菌材料的发展现状以及未来方向的简单介绍, 希望能够对国内学者快速了解该领域的研究提供一些帮助.

作者简介



韩玉淳, 中国科学院化学研究所副研究员, 2005 年获东北师范大学硕士学位, 2008 年获中国科学院化学研究所博士学位. 主要研究方向: 新型氨基酸表面活性剂的设计合成、组装结构和功能调控; 发展高效表面活性剂抗菌体系; 建立可循环清洗剂等. 主持和参与多项国家自然科学基金项目.



王毅琳, 中国科学院化学研究所研究员, 博士生导师, 国家杰出青年科学基金获得者, 科技部项目首席科学家. 1988 和 1991 年分别获兰州大学化学系学士和硕士学位, 1997 年获中国科学院化学研究所博士学位. 曾获中国化学会胶体与界面科学杰出贡献奖. 主要研究方向: 设计合成新型表面活性剂, 利用表面活性剂的表界面结构、自组装规律和相行为, 建立适

用于农药施用、消毒杀菌、工业清洗、废水处理、个人护理以及提高采收率等领域的高效功能体系。

References

- [1] Howard, S. J.; Hopwood, S.; Davies, S. C. *Sci. Transl. Med.* **2014**, *6*, 236ed10.
- [2] Van Boeckel, T. P.; Pires, J.; Silvester, R.; Zhao, C.; Song, J.; Criscuolo, N. G.; Gilbert, M.; Bonhoeffer, S.; Laxminarayan, R. *Science* **2019**, *365*, eaaw1944.
- [3] Sills, J.; Lu, J.; Guo, J. *Science* **2021**, *371*, 474.
- [4] Dhingra, S.; Sharma, S.; Saha, S. *ACS Appl. Bio Mater.* **2022**, *5*, 1364.
- [5] Saverina, E. A.; Frolov, N. A.; Kamanina, O. A.; Arlyapov, V. A.; Vereshchagin, A. N.; Ananikov, V. P. *ACS Infect. Dis.* **2023**, *9*, 394.
- [6] Kim, S.; Chen, J. B.; Clifford, A. *ACS Appl. Bio Mater.* **2021**, *4*, 6619.
- [7] Zhong, Y.; Zheng, X. T.; Zhao, S.; Su, X.; Loh, X. J. *ACS Nano* **2022**, *16*, 19840.
- [8] Xie, X.; Gao, B.; Ma, Z.; Liu, J.; Zhang, J.; Liang, J.; Chen, Z.; Wu, L.; Li, W. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 1949.
- [9] Zhang, M.; Zhang, C.; Zhai, X.; Luo, F.; Du, Y.; Yan, C. *Sci China Mater.* **2019**, *62*, 1727.
- [10] Qi, Y.; Ren, S.; Che, Y.; Ye, J.; Ning, G. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 613 (in Chinese). (齐野, 任双颂, 车颖, 叶俊伟, 宁桂玲, 化学学报, **2020**, *78*, 613.)
- [11] Feng, S.; Zhang, S.; Ma, L.; Yang, Y.; Zhu, Y.; Liu, C. *Sci. Sin. Vitae.* **2023**, *53*, 120 (in Chinese). (冯闪, 张申, 马陇豫, 杨莹莹, 朱禹, 刘超群, 中国科学: 生命科学, **2023**, *53*, 120.)
- [12] Yuan, Q.; Tang, Y. *Sci. Sin. Chim.* **2022**, *52*, 250 (in Chinese). (袁琼, 唐艳丽, 中国科学: 化学, **2022**, *52*, 250.)
- [13] Wang, J.; Ye, Y.; Li, Y.; Ma, X.; Wang, B. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 1338 (in Chinese). (王洁, 叶雨晴, 李源, 马小杰, 王博, 化学学报, **2022**, *80*, 1338.)
- [14] Shen, Y.; Li, S.; Qi, R.; Wu, C.; Yang, M.; Wang, J.; Cai, Z.; Liu, K.; Yue, J.; Guan, B.; Han, Y.; Wang, S.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202110938.
- [15] Shen, Y.; Lin, H.; Yang, M.; Gong, X.; Guan, B.; Han, Y.; Wang, S.; Wang, Y. *Adv. Mater.* **2023**, *35*, 2210936.
- [16] Zhang, Z.; Vaisocherová, H.; Cheng, G.; Yang, W.; Xue, H.; Jiang, S. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 2686.
- [17] Li, G.; Cheng, G.; Xue, H.; Chen, S.; Zhang, F.; Jiang, S. *Biomaterials* **2008**, *29*, 4592.
- [18] Jiang, S.; Cao, Z. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 920.
- [19] Huang, Z.; Nazifi, S.; Jafari, P.; Karim, A.; Ghasemi, H. *ACS Appl. Bio Mater.* **2020**, *3*, 911.
- [20] Manouras, T.; Koufakis, E.; Vasilaki, E.; Peraki, I.; Vamvakaki, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 17183.
- [21] Song, F.; Zhang, L.; Chen, R.; Liu, Q.; Liu, J.; Yu, J.; Liu, P.; Duan, J.; Wang, J. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 33417.
- [22] Huang, Z.; Nazifi, S.; Hakimian, A.; Firuznia, R.; Ghasemi, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*, 43681.
- [23] Wang, S.; Liu, Z.; Wang, L.; Xu, J.; Mo, R.; Jiang, Y.; Wen, C.; Zhang, Z.; Ren, L. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, *15*, 723.
- [24] Lin, J.; Chen, X.; Chen, C.; Hu, J.; Zhou, C.; Cai, X.; Wang, W.; Zheng, C.; Zhang, P.; Cheng, J.; Guo, Z.; Liu, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 6124.
- [25] Cai, Q.; Yang, S.; Zhang, C.; Li, Z.; Li, X.; Shen, Z.; Zhu, W. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 38506.
- [26] Yang, H.; Zhang, Q.; Chen, Y.; He, Y.; Yang, F.; Lu, Z. *ACS Appl. Bio Mater.* **2018**, *1*, 340.
- [27] Garcia, M. M.; da Silva, B. L.; Sorrechia, R.; Pietro, R.; Chiavacci, L. A. *ACS Appl. Bio Mater.* **2022**, *5*, 3667.
- [28] Song, L.; Sun, L.; Zhao, J.; Wang, X.; Yin, J.; Luan, S.; Ming, W. *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 2756.
- [29] Dhand, C.; Venkatesh, M.; Barathi, V. A.; Harini, S.; Bairagi, S.; Goh Tze Leng, E.; Muruganandham, N.; Low, K. Z. W.; Fazil, M.; Loh, X. J.; Srinivasan, D. K.; Liu, S. P.; Beuerman, R. W.; Verma, N. K.; Ramakrishna, S.; Lakshminarayanan, R. *Biomaterials* **2017**, *138*, 153.
- [30] Suo, H.; Hussain, M.; Wang, H.; Zhou, N.; Tao, J.; Jiang, H.; Zhu, J. *Biomacromolecules* **2021**, *22*, 3049.
- [31] Liu, G.; Xiang, J.; Xia, Q.; Li, K.; Yan, H.; Yu, L. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59*, 9666.
- [32] Moneris, M.; Broglia, M. F.; Yslas, E. I.; Barbero, C. A.; Rivarola, C. R. *Soft Matter* **2019**, *15*, 8059.
- [33] Li, W.; Wang, Y.; Qi, Y.; Zhong, D.; Xie, T.; Yao, K.; Yang, S.; Zhou, M. *ACS Appl. Bio Mater.* **2021**, *4*, 3729.
- [34] Xu, W.; Chen, Y.; Zhang, B.; Xu, W.; Niu, J.; Liu, Y. *Biomacromolecules* **2021**, *22*, 4434.
- [35] Zhang, Y.; Zhang, L.; Li, B.; Han, Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 9449.
- [36] Liu, C.; Feng, S.; Ma, L.; Sun, M.; Wei, Z.; Wang, J.; Chen, Z.; Guo, Y.; Shi, J.; Wu, Q. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 38029.
- [37] Dhand, C.; Ong, C. Y.; Dwivedi, N.; Varadarajan, J.; Halleluay Periyah, M.; Jianyang Lim, E.; Mayandi, V.; Goh, E. T. L.; Najjar, R. P.; Chan, L. W.; Beuerman, R. W.; Foo, L. L.; Loh, X. J.; Lakshminarayanan, R. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6*, 3162.
- [38] Li, Y.; Miao, Y.; Yang, L.; Wang, G.; Fu, M.; Wang, Y.; Fu, D.; Huang, J.; Wang, J.; Fan, Z.; Lu, Z.; Guo, J.; Hu, Z. *Chem. Eng. J.* **2023**, *455*, 140572.
- [39] Ma, Y.; Yi, J.; Pan, B.; Nitin, N.; Sun, G. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 51057.
- [40] Chen, Q.; Zhao, K.; Li, G.; Luo, J.; Li, X.; Zeng, Y.; Wang, X. M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*, 43741.
- [41] Liang, X.; Qin, L.; Wang, J.; Zhu, J.; Zhang, Y.; Liu, J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2018**, *57*, 3235.
- [42] Baji, A.; Truong, V. K.; Gangadoo, S.; Yin, H.; Chapman, J.; Abtahi, M.; Oopath, S. V. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2021**, *3*, 4256.
- [43] Lv, M.; Su, S.; He, Y.; Huang, Q.; Hu, W.; Li, D.; Fan, C.; Lee, S. T. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 5463.
- [44] Chen, C.; Zhang, T.; Dai, B.; Zhang, H.; Chen, X.; Yang, J.; Liu, J.; Sun, D. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 6534.
- [45] Li, J.; Kang, L.; Wang, B.; Chen, K.; Tian, X.; Ge, Z.; Zeng, J.; Xu, J.; Gao, W. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 1146.
- [46] Nie, X.; Wu, S.; Huang, F.; Li, W.; Qiao, H.; Wang, Q.; Wei, Q. *Chem. Eng. J.* **2021**, *416*, 129072.
- [47] Hong, D.; Wu, J.; Xiao, X.; Li, X.; Xu, D.; Du, C. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 747665.
- [48] Zhao, D.; Wei, Y.; Jin, Q.; Yang, N.; Yang, Y.; Wang, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206807.

(Cheng, B.)