

· 综 述 ·

医用纳米金属及其氧化物的制备、性能与抗菌应用研究进展

左佳盛¹, 秦颖², 赵祖珍³, 邢璐¹, 刘天¹, 王松^{1,4*}, 刘伟强^{1,2,4*}

1 清华大学 深圳国际研究生院, 广东 深圳 518055

2 天津科技大学生物工程学院, 天津 300457

3 深圳清华大学研究院 光电新材料研发中心, 广东 深圳 518057

4 深圳清华大学研究院 生物医用材料及植入器械实验室, 广东 深圳 518057

左佳盛, 秦颖, 赵祖珍, 邢璐, 刘天, 王松, 刘伟强. 医用纳米金属及其氧化物的制备、性能与抗菌应用研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1462-1476.

ZUO Jiasheng, QIN Ying, ZHAO Zuzhen, XING Lu, LIU Tian, WANG Song, LIU Weiqiang. Preparation, properties and antibacterial applications of medical nano-metals and their oxides: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1462-1476.

摘 要: 抗生素在临床抗菌中发挥越来越重要作用, 然而, 其滥用也带来了毒副作用、出现耐药病原、免疫力降低等问题, 临床亟需新的抗菌方案。近年来, 纳米金属及其氧化物由于广谱抗菌活性而受到广泛关注, 纳米银、纳米铜、纳米锌及其氧化物等逐渐应用于生物医用领域。本文介绍了纳米金属材料分类和导电、超塑延展、催化、抗菌等基本性能; 概述了物理法、化学法和生物法等常见制备技术; 总结了细胞膜、氧化应激、破坏 DNA 和降低细胞呼吸等 4 种主要抗菌机理; 并综述了纳米金属及其氧化物的尺寸、形状、浓度和表面化学特性对抗菌有效性的影响以及细胞毒性、遗传毒性、生殖毒性等生物安全性的研究现状。尽管目前纳米金属及其氧化物已在医用抗菌、癌症治疗等临床领域得到应用, 但诸如绿色制备工艺开发、抗菌机理完善、生物安全性改进以及应用领域拓展仍有待深入探索。

关键词: 纳米金属; 金属氧化物; 绿色合成; 抗菌性能; 生物毒性; 临床应用

资助项目: 广东省自然科学基金(2020B1515120082); 深圳市自然科学基金(JCYJ20190807144001746, JCYJ20210324100601005, 2021Szvup098, JCYJ20200109150605937, JSGG20191129114422849)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2020B1515120082) and the Shenzhen Natural Science Foundation (JCYJ20190807144001746, JCYJ20210324100601005, 2021Szvup098, JCYJ20200109150605937, JSGG20191129114422849).

*Corresponding authors. E-mail: WANG Song, wangs@tsinghua-sz.org; LIU Weiqiang, weiqiliu@hotmail.com

Received: 2022-07-12; Accepted: 2022-11-09

Preparation, properties and antibacterial applications of medical nano-metals and their oxides: a review

ZUO Jiasheng¹, QIN Ying², ZHAO Zuzhen³, XING Lu¹, LIU Tian¹, WANG Song^{1,4*},

LIU Weiqiang^{1,2,4*}

1 Tsinghua Shenzhen International Graduate School, Tsinghua University, Shenzhen 518055, Guangdong, China

2 Biology Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China

3 Photoelectric Material Research and Development Center, Research Institute of Tsinghua University in Shenzhen, Shenzhen 518057, Guangdong, China

4 Biomechanics and Biotechnology Lab, Research Institute of Tsinghua University in Shenzhen, Shenzhen 518057, Guangdong, China

Abstract: Antibiotics are playing an increasingly important role in clinical antibacterial applications. However, their abuse has also brought toxic and side effects, drug-resistant pathogens, decreased immunity and other problems. New antibacterial schemes in clinic are urgently needed. In recent years, nano-metals and their oxides have attracted wide attention due to their broad-spectrum antibacterial activity. Nano-silver, nano-copper, nano-zinc and their oxides are gradually applied in biomedical field. In this study, the classification and basic properties of nano-metallic materials such as conductivity, superplasticity, catalysis, and antibacterial activities were firstly introduced. Secondly, the common preparation techniques, including physical, chemical and biological methods, were summarized. Subsequently, four main antibacterial mechanisms, such as cell membrane, oxidative stress, DNA destruction and cell respiration reduction, were summarized. Finally, the effect of size, shape, concentration and surface chemical characteristics of nano-metals and their oxides on antibacterial effectiveness and the research status of biological safety such as cytotoxicity, genotoxicity and reproductive toxicity were reviewed. At present, although nano-metals and their oxides have been applied in medical antibacterial, cancer treatment and other clinical fields, some issues such as the development of green preparation technology, the understanding of antibacterial mechanism, the improvement of biosafety, and the expansion of application fields, require further exploration.

Keywords: nano metal; metallic oxide; green synthesis; antibacterial properties; biological toxicity; clinical application

新冠疫情使抗菌抗病毒物质受到极大重视。自 1929 年英国细菌学家弗莱明发现抗生素以来^[1], 其作为抗菌药物被一直沿用至今。目前已知的抗生素抗菌机制主要有 3 种: 抑制细菌细胞壁合成、干扰细菌蛋白质合成以及抑制细菌核酸复制转录、增强细菌细胞膜通透性^[2]。然而随着抗生素的无限制使用, 抗菌药物与细

菌耐药性之间的平衡被打破, 导致超级细菌出现^[3]。世界卫生组织在报告中提到, 当前一半以上的肺炎等致病菌(肺炎球菌)对某代抗生素产生了耐药性, 人类急切需求新型抗菌物质。

在中国古代, 人们就已用银、金等金属作为容器和饮食工具。在抗生素发明之前, 银一直作为抗菌药物进行伤口处理^[4], 金属材料也

在很早以前就被人们应用在医学领域。近 30 年来,随着纳米技术发展,纳米材料尤其是纳米金属材料逐渐引起人们重视。纳米材料是指在三维空间内至少有一维是纳米尺寸(1-100 nm),它具有 4 大特性:表面与界面效应、小尺寸效应、量子尺寸效应和宏观量子轨道效应^[5]。纳米金属及其氧化物材料因其优良特性,被广泛应用于电子、机械、军工、物理及医学等领域^[6]。本文重点综述了医用纳米金属及其氧化物材料分类和基本性能、制备技术、抗菌机理及其影响因素、生物安全性以及在生物医用领域应用的研究进展,以期对相关研究提供参考。

1 材料分类及基本性能

1.1 材料分类

1.1.1 按基本单元分类

根据纳米材料的基本单元可将纳米金属及其氧化物分为 0 维纳米颗粒、原子团簇,1 维纳米线、纳米棒,2 维纳米薄膜、超晶格等类型。原子或分子团簇(简称团簇或微团簇)是仅含有几个到几百个原子或尺寸小于 1 nm 的粒子,它是原子、分子或离子通过物理或化学结合力组成的相对稳定的微观或亚微观聚集体,其理化性质随所含粒子数目而变化。1 维纳米线和纳米棒是一维尺度的线状纳米材料。2 维纳米薄膜是由几个乃至上千个不同组元以几个纳米到几十个纳米的薄层交替生长并保持严格周期性的多层膜,是特定形式的层状精细复合材料。超晶格是两种介于单个原子与固态之间的原子集合体。

1.1.2 按化学组成分类

根据纳米材料的化学组成,可分为纳米金属材料、纳米有机材料、纳米复合材料等。纳米金属是指金属材料被加工成纳米粒径,具有晶界比例、比表面能、表面原子比例大等特点。

纳米有机材料是指由有机化合物(包括有机小分子、聚合物等)经过自组装等过程形成的纳米材料。纳米复合材料是纳米金属材料与纳米有机材料通过特定条件复合形成的材料。按照化学成分,纳米金属及其氧化物材料主要包括纳米银、纳米铜、纳米氧化铜、纳米氧化锌和纳米二氧化钛等类型。

1.1.3 按用途分类

根据用途不同,纳米材料可分为功能纳米材料和结构纳米材料。功能纳米材料包括纳米半导体材料、纳米传感器、纳米催化剂、纳米储能材料、纳米光电、光伏器件、纳米医用材料等。当材料的尺度缩小到纳米范围时,其部分物理、化学性质将发生显著变化,并呈现出由高表面积或量子效应引起的一系列独特性能。纳米金属及其氧化物在医学上主要是应用其抗菌抗病毒功能。结构纳米材料是利用结构化表面界面微观尺度上的物理和化学性质差异,调控并优化功能分子及纳米材料,熟知的有碳纳米管、石墨烯、富勒烯等。

1.1.4 按形态分类

根据形态不同,纳米材料可分为纳米粉末、纳米纤维、纳米膜、纳米块体等 4 类。纳米粉末是指粒度在 100 nm 以下的粉末或颗粒,是一种介于原子、分子与宏观物体之间处于中间物态的固体颗粒材料,如纳米银、纳米铜颗粒。纳米纤维是指直径为纳米尺度而长度较大的线状材料,如纳米银线。纳米膜分为颗粒膜与致密膜,前者指纳米颗粒粘在一起,中间有极细小间隙的薄膜;后者指膜层致密但晶粒尺寸为纳米级的薄膜。纳米块是将纳米粉末高压成型或控制金属液体结晶而得到的纳米晶粒材料,一般用于超高强度材料、智能金属材料等。

1.2 基本性能

纳米金属及其氧化物材料一般具有导电、

超塑延展、催化、抗菌等基本性能。如纳米银具有优良的导电性能,在微电子领域占有重要地位,常被用来作为滤波器、电容器等涂层,可作为热交换材料,也是高档电子元件电极材料^[7]。纳米铜具有超塑延展性,室温下可拉长50多倍而不出现裂纹,平均体积仅为80 nm的铜纳米结晶,强度比普通铜高3倍,可用作热氢发生器、燃烧活性剂等。在催化剂方面,纳米氧化铜能催化降解有机染料。纳米氧化锌有很强的红外线吸收能力,常用于军工领域。在抗菌性能方面,纳米银、纳米铜、纳米锌等纳米金属及其氧化物,被证实能够诱导产生氧化应激反应,具有广谱杀菌性。

2 纳米金属制备技术

2.1 物理法

物理法是将合适的块状材料进行尺寸减小并分裂成细小颗粒的制备方法,常见技术包括蒸发-冷凝、脉冲激光烧蚀、球磨、脉冲线放电等。蒸发-冷凝法又称气相沉积法,它先利用真空蒸发、激光加热蒸发、电子束照射、溅射等手段将原料气化或形成等离子体,然后在介质中急剧冷凝从而获得纳米金属。该方法制备的纳米微粒纯度高、结晶组织好,且可实现粒度控制,是目前物理法合成纳米金属最常见的方法,早在1984年,就有人利用该方法制备了钨、铜和铁等纳米粉体。激光烧蚀法的特点是金属颗粒成型快、效率高,且可在大小和形状上进行修饰^[8]。物理法是自上而下的合成方法,合成过程相对成熟,在目前纳米材料合成领域应用最为广泛,是工业合成纳米材料最常用方法。然而物理法对合成设备要求较高,制备环境条件较为严苛,也是目前工业应用的一大痛点。

2.2 化学法

化学法包括化学还原法、微乳液法、电沉

积法和热解法等类型。化学还原法是利用还原剂将金属盐或其氧化物还原制得纳米微粒,可细分为固相还原法、液相还原法和气相还原法,常用还原剂有硼氢化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐和元素氢。在水溶液中将银离子(Ag^+)还原产生粒径为几纳米的胶态银,通过聚集形成寡聚团,团簇最终形成胶体银粒子^[9]。研究表明,不同还原剂得到的粒径分布不同,在化学还原法中添加保护剂可避免纳米颗粒团聚^[10]。微乳液法的特点是首先构建一个由表面活性剂、助表面活性剂、有机溶剂和水组成的热力学稳定体系,该体系具有保持稳定纳米尺寸能力,可保障制备的纳米粒子尺寸均匀。如Li等^[11]构建了由油相、表面活性剂相和水相组成的微乳液体系,其各向同性分散,制备了尺寸稳定的纳米 TiO_2 颗粒。电沉积法制得的纳米晶体材料密度高、孔隙率小、受尺寸和形状限制少,是制备完全致密纳米晶体材料的重要方法。化学法是建立在已知化学原理,通过还原、电解等方法控制反应条件来合成可控的纳米材料,是一种自下而上的合成方法。化学法合成纳米材料的优点是合成粒径统一、合成原料易得、合成效率较高,是目前工业合成纳米金属的重要路径。其缺点是对反应条件要求高,且对环境可能造成污染。

2.3 生物法

生物法是利用细菌、真菌、植物及植物提取物等生物系统来绿色合成纳米材料的方法。例如,Kumar等^[12]利用月桂叶水提取物和锌盐(醋酸锌和硝酸锌)合成平均粒径为25.26 nm的氧化锌纳米颗粒。Singh等^[13]用气单胞菌(*Aeromonas* sp.) THG-FG1.2还原 AgNO_3 成功制备了面心立方和球形的8-16 nm粒径的纳米银颗粒;用黑曲霉(*Aspergillus niger*)还原 AgNO_3 制备了尺寸为20 nm的球形纳米银。综上所述,

从简单的细菌到高度复杂的真核生物均可被用于合成所需大小和形状的纳米金属颗粒。生物法合成纳米材料是近十年来被学者研究最多的一种新兴纳米材料合成方法,利用微生物、植物、植物提取物、在微生物内部,通过微生物代谢反应,将金属离子还原成纳米颗粒,通过控制微生物环境,控制纳米材料的性质,是一种环境友好型合成方法,制备条件也相对简单。然而利用微生物合成纳米材料,目前尚未形成体系,合成效率低,只能适用于小粒径金属纳米颗粒的合成。

综上所述,物理法优点是方法简单、操作简便、对原材料要求不高;缺点是纳米粒径难以控制,生产设备要求较高。化学法优点是颗粒粒径均一、原料易得;缺点是制备条件(温度、

浓度等)要求苛刻,且易造成环境污染。生物法优点是环境友好、制备条件简单缺点是合成率低、尺寸和形状有限。物理法、化学法的纳米金属制备技术相对比较成熟,然而绿色合成方法在近年来的研究工作中也有了阶段性的进步,随着研究的不断深入,生物法以其成本低、环境友好的优势有望成为替代小尺寸工业合成纳米金属材料的新途径,但其合成机理、制备工艺的开发还需进一步探索。

3 抗菌机理研究进展

如图 1 所示,抗生素作为现代医学的重要抗菌物质,其抗菌机制主要有抑制细菌细胞壁合成(图 1A)、干扰细菌蛋白质合成以及抑制细菌核酸复制转录(图 1B)、增强细菌细胞膜通透

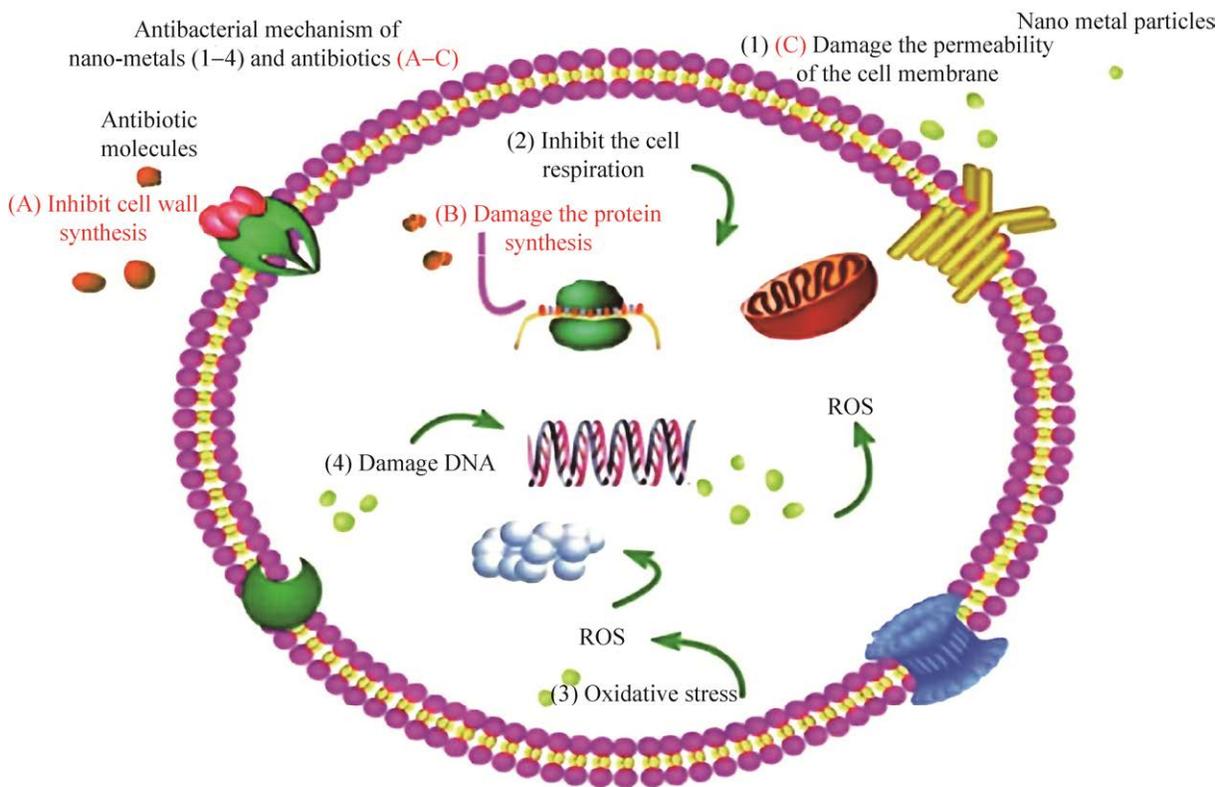


图 1 抗生素及纳米金属抗菌机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the antibacterial mechanism of antibiotics and nano-metals.

性(图 1C) 3 种。纳米金属及其氧化物具有广谱抗菌性, 然而其抗菌机理一直未得到统一认可, 目前研究较多的主要有破坏细胞膜[图 1 机理(1)]、降低细胞呼吸[图 1 机理(2)]、氧化应激[图 1 机理(3)]、破坏 DNA [图 1 机理(4)] 等 4 种机理。

3.1 破坏细胞膜

如图 1 机理(1)所示, 纳米银、纳米铜、纳米氧化铜等纳米金属及其氧化物在与细菌细胞膜接触时, 通过改变细胞膜结构和其通透性, 从而造成细胞膜结构和功能破坏实现抗菌性能^[14-15]。Khalandi 等^[16]在研究中发现, 纳米银颗粒带正电荷, 容易与表面带负电的细菌细胞膜结合, 由于静电力的吸附作用, 纳米银会攻击磷脂双分子层, 使细胞膜结构遭到严重破坏, 通透性增加, 进而引起细胞膜破裂和细胞质流出; 另一方面, 静电吸引和对硫蛋白的亲合力可使阳离子粘附在细胞壁, 通过提高渗透性也引起细胞质膜破裂。早在 2004 年就有学者发现纳米银颗粒作用大肠杆菌的细胞膜会造成细胞膜出现明显不规则穿孔, 膜结构和系统变化, 细胞内容物外渗, 从而导致其死亡^[17]。

3.2 氧化应激

如图 1 机理(3)所示, 纳米金属进入细胞后, 会诱导细胞产生活性氧, 产生氧化应激反应, 造成还原性辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和氧化酶类抑制剂(diphenyleneiodonium chloride, DPI)的减少, 从而导致细菌死亡。研究发现, 超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS)的不正常积累可诱发氧化应激反应, 包括攻击细胞膜, 与脂肪、蛋白质和核酸反应, 阻碍细胞传输系统等, 最终导致 DNA 损伤和细胞凋亡。le Pape 等^[18]发现经纳米银处理的大肠杆菌, 其细菌活力明显降低, 然

而添加活性氧抑制剂后发现细菌活力恢复, 证明了氧化应激是纳米银重要抗菌机制之一。

3.3 破坏 DNA

如图 1 机理(4)所示, DNA 是生物最重要的遗传信息物质, DNA 分子只有在松弛解旋状态下才能有效复制和传递遗传信息, 它的损伤可引起细菌变异或死亡, 纳米金属或其释放的阳离子进入细胞内部后, 可与 DNA 分子发生交联或形成自由基, 从而引起蛋白质变性无法复制和传递遗传信息, 同时细菌 DNA 由于供电子体受到抑制而发生断裂也会导致细菌死亡。Feng 等^[19]探究了大肠杆菌和金黄色葡萄球菌细胞质中的游离 DNA 与纳米银的相互作用, 发现 DNA 产生了明显的皱缩现象。另一方面, 也有学者发现纳米银可与致病菌的 DNA 碱基相互结合, 交叉链接, 置换嘌呤和嘧啶中相邻氮之间的氢键, 使 DNA 发生皱缩, 从而破坏 DNA 完整结构^[20]。

3.4 降低细胞呼吸

如图 1 机理(2)所示, 细菌需通过细胞呼吸作用维持正常生命活动, 在此过程中有一条完整的呼吸电子传递链, 脱氢酶是其中必不可少的一种呼吸酶, 纳米金属进入细胞内部后会与细胞中的巯基(-SH)与胺基(-NH)结合, 降低呼吸链中脱氢酶的活性, 从而抑制细胞呼吸^[21]。

研究证实, 纳米银^[22]、纳米铜^[23]、纳米氧化铜、纳米氧化锌^[24]以及纳米二氧化钛都会破坏细胞膜, 诱导细胞产生氧化应激反应, 缓释相应金属离子, 与细胞内蛋白作用, 对细胞 DNA 产生不可逆破坏, 通过多种机理综合起到抗菌作用^[25]。例如, Chatterjee 等^[23]用纳米铜作用大肠杆菌, 发现铜纳米粒子会导致膜电位改变, 另一方面, 发现铜纳米粒子会引起多种毒性效应, 如产生活性氧导致大肠杆菌细胞中脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 降解。Lipovsky 等^[26]利用电子顺磁共振技术发现纳米氧化锌与

白色假丝酵母共孵育体系中 ROS 大大增加, 从而导致脂质过氧化, DNA 也受到损伤, 造成了氧化应激反应。在纳米 TiO₂ 对金黄色葡萄球菌的抑菌实验中发现, 纳米 TiO₂ 会对细菌细胞壁产生破坏导致菌体死亡, 其次在光催化下也会产生高活性自由基氧化破坏细胞^[25]。然而, 对于纳米氧化锌, 也有研究认为光照会在其表面产生氧化物质, 使得大部分有机物化学键断裂, 通过光照催化机制从而起到抗菌作用。

综上所述, 纳米金属抗菌机理可总结为内部和外部两种主要作用机制: 在细菌外部, 作用于细胞膜, 破坏其通透性, 从而杀灭细菌; 在细菌内部, 通过破坏细菌 DNA 及蛋白质, 影响正常呼吸, 从而引起细菌死亡。与抗生素抗菌机理相比, 二者具有相似性, 如都可以通过调节细胞膜通透性实现抗菌等。但纳米金属也能影响细胞正常呼吸, 绝大多数细菌及细胞都是需要通过呼吸作用来维持正常生命活动, 纳米金属通过降低细胞呼吸过程实现抗菌。

此外, 纳米金属由于其颗粒较小, 比表面积大, 增加了与细菌的接触面积, 可以干扰含硫蛋白和磷化合物的合成, 使细菌不易产生耐药性^[27]。Kar 等^[28]发现针对不同的耐药(multidrug resistance, MDR)细菌, 纳米银均表现良好的抑菌性能。Wan 等^[29]利用乙醇还原制得的纳米银, 仅在 5 μg/mL 的浓度下就对铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等耐药菌表现为良好的抗菌活性, 因此, 纳米金属因其对耐药菌的较好抗菌效果, 有望替代抗生素成为新一代的抗菌物质并解决抗生素耐药性问题。

4 抗菌影响因素

纳米金属及其氧化物的尺寸、形状、浓度和表面化学特性均会影响抗菌有效性。

4.1 纳米粒子尺寸

纳米粒子尺寸对抗菌性能有显著影响, 目

前研究的尺寸范围大多集中在 1–100 nm 之间。一般来说, 不同粒径纳米金属颗粒对抗菌性能影响强度不同, 这与粒径的理化特性以及细菌类型有关。较小粒径通常具有更大比表面积, 并能吸附更多阳离子。例如, Morones 等^[30]研究了 10 nm 以下纳米银颗粒的抗菌活性, 发现当纳米银颗粒从 5 nm 增大到 9 nm 时, 抗菌活性显著增强, 这与较小粒径的纳米银更易穿透细菌细胞壁, 进而产生更强氧化应激反应导致细菌破坏有关。中等尺寸颗粒会显著影响线粒体中的电子传递、引起细胞自噬、破坏细胞器和胞内组织完整性。大尺寸颗粒难以直接参与细胞膜破坏, 通常抗菌性能稍弱。

一般的, 当粒径从 1–10 nm 逐渐增大时, 抗菌作用也逐渐增强, 但当粒径从 20–100 nm 逐渐增大时, 抗菌作用反而减弱, 因此, 一般认为针对不同细菌存在一个最合适的抗菌粒径尺寸范围。Tang 等^[31]选取了 4 种细菌菌株(大肠杆菌 MTCC 443、大肠杆菌 MTCC 739、枯草芽孢杆菌 MTCC 441 和金黄色葡萄球菌 NCIM 5021), 系统研究了 5–100 nm 粒径纳米银的最小抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)和最小杀菌浓度(minimum bactericidal concentration, MBC), 发现随着粒径增大, 最小抑菌浓度逐渐增大, 小粒径表现出更好的抗菌性能。

对于纳米银、纳米铜、纳米氧化铜、纳米氧化锌等不同纳米金属颗粒, 一般较小粒径均具有较大毒性^[32]。表 1 以纳米银为例, 汇总了针对不同细菌类型下的不同尺寸粒径毒性研究结果。例如, Baker 等^[33]在溶液和琼脂中进行纳米银大肠杆菌活性试验, 两种类型的 AgNP 尺寸范围为 5–70 nm (平均尺寸 15 nm)和 50–100 nm (平均尺寸 75 nm), 结果显示更小尺寸(15 nm)的 AgNP 显示出更高的抗菌性, 同时

表 1 不同细菌类型对应的不同尺寸粒径的毒性研究结果

Table 1 Toxicity of different size of particles corresponding to different bacterial types

Bacteria	Size (nm)	Toxicity	Reference
<i>E. coli</i>	15	15>75	[33]
<i>V. cholera</i>	75		
<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhus</i>	1–100	1–10>10 +	[34]
L929	30–30 000	30>30 +	[35]

另外两种革兰氏阴性细菌(霍乱弧菌、铜绿假单胞菌)也出现了同样的结果。Morones 等^[34]用 1–100 nm 范围内的 AgNP 作用在 Luria-Bertani 培养基中与细菌孵育 30 min 后, 收集每种类型的细菌, 然后使用高角度环形暗场(high angle annular dark field, HAADF)扫描透射电子显微镜(scanning transmission electron microscope, STEM)进行分析, 确定 AgNPs 在细菌上的位置和分布, 结果表明只有 1–10 nm 的 AgNP 能够与细菌膜结合。熊玲等^[35]将不同粒径的纳米银粒子与 L929 细胞共同培养, 并在扫描电子显微镜下观察, 发现低粒径纳米银在细胞表面出现团聚, 并且使细胞膜皱缩变形, 高粒径纳米银培养下的细胞活性较好。

4.2 纳米粒子形状

研究发现纳米粒子形状也会对抗菌活性造成一定影响。Tang 等^[31]对比了球形、杆状和三角形 3 种形状的纳米银对大肠杆菌抗菌活性的影响, 发现三角形颗粒抗菌活性最高, 其次是球形, 最后是杆状物。Yaqoob 等^[36]通过对细胞膜完整性的观察, 发现虽然不同形状的纳米银毒性不同, 但所有形状均能结合细菌并最终破坏膜结构, 这与不同形状的纳米银缓释 Ag^+ 速率不一样有关, 此外, 结果还发现 3 种形状的纳米银都会对细胞产生氧化应激影响, 并且 ROS 产生量差别不大, 但半胱氨酸屏蔽银离子实验银立方体释放银离子速率最大, 球形次之,

线状最小, 因此, 不同形貌纳米银会影响银离子的释放。Helmlinger 等^[37]合成了 5 种形状和高度均匀的不同类型 AgNP, 包括纳米银微球(直径 40–70 nm 和 120–180 nm)、纳米片(20–60 nm)和纳米棒(直径 30–60 nm), 纳米立方体(140–180 nm)和纳米棒(直径 80–120 nm, 长度>1 000 nm), 通过金黄色葡萄球菌的活性检测, 发现纳米片(20–60 nm)毒性最高, 其次是纳米球、纳米棒, 最后是纳米立方体, 研究认为, 这种形状依赖性抗菌活性与比表面积和溶解速率有关, 具有最高比表面积的纳米板表现出最高的溶解性, 抗菌效果最高。

4.3 溶剂粒子浓度

纳米金属及其氧化物的浓度会显著影响抗菌性能, 一般粒子浓度越高抗菌性越强。研究发现, 将细胞在 0–50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的梯度浓度下培养 24 h 后, 随着培养基中粒子浓度增加, 不同形状纳米银均表现出抑制细胞活力增强现象。熊玲等^[35]在体外探究了不同粒径银粒子毒性, 发现浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的银粒子(粒径小于 100 nm)就会对 L929 细胞产生致命毒性, 毒性评级为 4 级, 且随着浓度减小, 银粒子细胞毒性也逐渐减小; 在微米级别银粒子也出现了相似结果, 具体表现为低浓度毒性小, 高浓度毒性大, 通过扫描电镜进一步显示, 小粒径纳米银粒子在细胞表面可形成团聚, 进而引发细胞结构发生改变, 内容物流出, 引发细胞毒性。

4.4 纳米粒子表面化学特性

纳米粒子的表面化学特性影响抗菌性能主要是通过影响分散稳定性、抗聚集性和化学稳定性从而影响离子的释放, 而银离子、锌离子对膜蛋白中的一些电子基团具有很高亲和力, 它们也能与 DNA、RNA 等结合阻止细胞分裂和繁殖^[38]。早在多年前, 就有学者系统研究了分散稳定性对纳米银抗菌活性影响, 滴定评估

稳定性未改性和改性的银纳米胶体结果显示,经改性后的银纳米胶体表现出更高稳定性(归因于静电排斥和空间效应)和更好抗菌活性,el Badawy 等^[39]在研究表面电荷对纳米银抗菌活性的影响实验中,分别用柠檬酸盐涂层、聚乙烯吡咯烷酮涂层、支化聚乙烯亚胺涂层涂覆纳米银(这些涂层具有各种表面电荷)评价其对芽孢杆菌的抗菌活性,结果显示 AgNP 对细菌细胞的活性和生存能力表现出表面电荷依赖性毒性,其中支化聚乙烯亚胺涂层表现出最高活性,这与带表面电荷粒子对芽孢杆菌具有很强静电吸引有关。

综上所述,纳米金属及其氧化物主要通过两种途径影响抗菌效果:粒径较小的能够进入细胞内部,在细胞内部作用,从而达到抗菌效果,因此抗菌性与粒径成一定负相关关系。浓度则与抗菌效果成正相关。纳米粒子形状和表面化学特性则通过影响其缓释离子效果,进而影响抗菌性能。因此,控制粒子粒径、浓度,改进纳米粒子形状,均可调节抗菌性,并有望解决纳米粒子剂量毒性问题。

5 生物安全性能

有效性和安全性是所有医疗产品最关注的 2 个问题,近年来针对纳米金属及其氧化物的生物安全性能研究主要集中于细胞毒性、遗传毒性、神经毒性等。

5.1 细胞毒性

研究发现,纳米金属及其氧化物具有一定细胞毒性,一般主要取决于其浓度、尺寸大小、暴露时间和环境因素。Kim 等^[40]利用小鼠淋巴瘤细胞系 L5178Y 与人支气管上皮 BEAS-2B 细胞培养,通过细胞活力测定发现,纳米银显示出不同程度体外细胞毒性且毒性与浓度有关。Danielsen 等^[41]选取 THP-1 细胞(人体循环单核

细胞的替代细胞)和内皮细胞,通过 WST-1 试验发现,2–256 mg/mL 的氧化锌和纳米银颗粒均有不同程度的细胞毒性。

5.2 遗传毒性

研究证实,多种纳米金属及其氧化物均具有遗传毒性。例如,纳米银能明显抑制精原干细胞内线粒体正常功能并改变细胞膜通透性,粒径 15 nm 且浓度 5–10 $\mu\text{g/mL}$ 的纳米银对精原干细胞的生殖毒性最强^[42]。纳米氧化锌在细胞内聚集后,无论以 Zn^{2+} 离子还是纳米颗粒形式,都可能导致 DNA 损伤,造成不可逆的遗传毒性^[43]。相似的,对肉鸡进行体外喂服纳米氧化铜颗粒,证实了纳米氧化铜对家禽也具有遗传毒性和细胞毒性^[44]。Shakeel 等^[45]针对大鼠及其他哺乳动物的研究,发现纳米 TiO_2 也能通过肺转移到大脑或其他系统,造成遗传毒性。

5.3 神经毒性

体外实验也已证实纳米金属粒子具有一定神经毒性,如纳米银能降低神经元细胞和星形胶质细胞的活力^[46–47],暴露于 1–50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度纳米银时,皮质神经元轴突外生长会受到抑制,一般认为神经突退化是细胞骨架和神经系统完整性破坏的结果^[48]。An 等^[49]通过对大鼠和小鼠的体内吸入和注射研究,也证实了纳米氧化铜的神经毒性。大鼠接受氧化铜药物治疗时刻表现出学习和记忆能力下降,以及大脑功能受损,这可能与氧化铜影响神经元的钾和钠通道有关。

纳米金属粒子在个体及细胞层面均具有毒性,包括细胞毒性、遗传毒性、神经毒性等,已成为限制其临床应用最大的障碍。目前主要有 3 大策略来改善其生物安全性:(1) 探索合适的纳米金属及其氧化物的浓度、尺寸等物理参数。通过前文抗菌影响因素可知,控制粒子粒径、浓度,改进纳米粒子形状都会影响抗菌性,从而可能有望解决纳米粒子剂量毒性问

题。(2) 多种纳米金属材料复合或多种金属氧化物纳米颗粒组合。最新研究发现, 多种纳米金属复合能降低毒性现象, 一种金属氧化物若抗菌效率较强, 可通过另一种无细胞毒性的氧化物替换部分成分, 在降低毒性的同时也保持了抗菌特性。多金属氧化物纳米颗粒组合(如 $Zn_xMg_{1-x}O$ 、Ta 掺杂 ZnO 、 Ag/Fe_3O_4 纳米复合材料)也可解决纯金属氧化物纳米颗粒中出现的高细胞毒性或团聚问题, 有望为抗菌机理和生物安全性改进提供新的解决方案^[50]。(3) 抗生素与金属纳米粒子协同抗菌。研究发现, 在一定条件下, 纳米金属银与抗生素的联合抗菌效果显著增强, 无论是革兰氏阳性还是阴性细菌都表现为较强抗菌效果, 另外, 对于甲氧苄啶、庆大霉素、万古霉素、环丙沙星、阿莫西林等抗生素与纳米银作用, 发现对 MDR 细菌表现出显著效果^[51]。有研究也表明抗生素与金属纳米粒子联用能够显著降低其 MIC, 可以为纳米金属粒子由于其剂量而产生毒性问题提供新思路, 如 Iram 等^[52]发现抗生素与纳米锌粒子联用, 能够使环丙沙星、万古霉素等抗生素对 VRE 的 MIC 降低 4–16 倍。因此, 纳米金属及其氧化物与抗生素联用抗菌, 可能成为解决抗生素耐药性问题以及纳米金属剂量毒性的重要

手段之一。

6 生物医用领域应用现状

6.1 医用抗菌领域

纳米金属及其氧化物因具有广谱抗菌抗病毒特性, 近些年被广泛尝试应用于医用抗菌的多个细分专科领域, 如烧伤科、骨科、妇科、泌尿外科、牙科、整形外科等^[53]。在烧伤科领域, 纳米银相较于磺胺嘧啶银, 能更好地减少伤口感染、促进创面愈合, 提高创面修复效果^[54]。在关节外科领域, 含有纳米银颗粒的聚(3-羟基丁酸酯-co-3-羟基戊酸酯)纳米纤维支架不仅具有良好的生物活性, 而且抗菌性能较强, 可用于关节置换术^[55]。在骨水泥方面, 相对负载抗生素, 经纳米银或纳米铜改性骨水泥不仅显示出更强杀菌效果, 且无明显的血液溶血和血小板功能失调现象, 牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSC)活性也良好, 有望为骨再生提供抗感染方案^[56]。在妇科和泌尿外科等领域, 纳米金属及其氧化物也被尝试应用于阴道炎、宫颈炎、宫颈糜烂、尿道炎等炎症疾病治疗。

6.2 癌症治疗领域

纳米金属及其氧化物的广谱抗菌抗病毒特性也有望被应用于癌症治疗领域。表 2 汇总了

表 2 生物法制备纳米银应用于人体癌细胞治疗的研究

Table 2 Research on the application of nano-silver prepared by biological method in the treatment of human cancer cells

Synthesis	Cancer cells	Reference
Biosynthesis (dandelion)	Human hepatoma cell (HepG2)	[57]
Commelina communis plant extract	HCT-116 colon cancer cells	[58]
Guava	Colorectal adenocarcinoma	[59]
Plant extracts from cloves	Human kidney cancer, Human chronic myeloid cell carcinoma, Leukemia Myeloma Human cervical cancer	

采用生物法制备纳米银并应用于人体相应癌细胞治疗的研究,可以发现其对人的肝癌、肠癌等肿瘤细胞均具有显著对抗效果。此外,因纳米二氧化钛具有光活性,可将其应用于光动力疗法中治疗牛皮癣,甚至将各种有机化合物结合到纳米颗粒表面形成杂化材料,进行癌症靶向治疗^[60]。

7 展望

通过上述综述,可得出如下结论:(1) 纳米金属及其氧化物主要包括 0 维纳米颗粒、原子团簇,1 维纳米线、纳米棒,2 维纳米薄膜、超晶格等结构,材料组成一般为银、铜、锌及其氧化物,一般具有导电、超塑延展、催化和抗菌等基本性能。(2) 在制备技术方面,物理法、化学法和生物法是常见技术路径,其中环境友好的绿色生物合成法具有较大应用前景。(3) 目前揭示的抗菌机理主要包括破坏细胞膜、氧化应激、破坏 DNA 和降低细胞呼吸等 4 种,纳米金属及其氧化物的尺寸、形状、浓度和表面化学特性均会影响抗菌有效性。(4) 在生物安全性方面,细胞毒性、遗传毒性、生殖毒性等均得到了相关研究。目前主要有 3 大策略来改善其生物安全性:探索合适的纳米金属及其氧化物的浓度、尺寸等物理参数;多种纳米金属材料复合或多种金属氧化物纳米颗粒组合;抗生素与金属纳米粒子协同抗菌。(5) 在临床应用方面,医用抗菌、癌症治疗、糖尿病治疗领域等是最常见的场景。

纳米金属及其氧化物在生物医学领域的应用和研究仍有许多待解决的问题^[61],绿色制备工艺开发、抗菌机理完善、生物安全性改进以及应用领域拓展都有待深入探索。绿色合成方法是新兴合成方法,其制备机理,合成条件需进一步探究。纳米金属及其氧化物在医用抗菌

领域具有重要研究价值,是代替抗生素的一种新型抗菌物质,要实现医用抗菌应用,其抗菌机理仍然需要进一步揭示,生物安全性问题也需要得到解决。控制纳米金属粒子粒径,研究其与形态学的规律,可能降低其生物毒性。多金属纳米复合材料能够解决其团聚和一定的细胞毒性问题,为其生物安全性问题提出了新的思路。纳米金属与抗生素的协同抗菌作用,能够显著增强抗菌效果,也能降低剂量,避免产生细菌耐药性,有望成为新型抗菌手段。此外,在表面包覆生物活性涂层如脱乙酰壳多糖^[62]、羟基磷灰石、聚甲基三甲氧基硅烷^[63]、聚多巴胺^[64]和碳纳米管等也有望降低生物毒性。相信随着纳米金属及其氧化物抗菌机理的揭示,以及生物安全性问题的解决,纳米金属及其氧化物将对抗菌领域的发展作出重要贡献。

REFERENCES

- [1] 刘朝晖. 发现青霉素: 人类抗菌史从此改变[J]. 新民周刊, 2020(35): 72-73.
LIU CH. Discovery of penicillin: the history of human antibacterial activity has changed since then[J]. Xinmin Weekly, 2020(35): 72-73 (in Chinese).
- [2] CROFTS TS, GASPARRINI AJ, DANTAS G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome[J]. Nature Reviews Microbiology, 2017, 15(7): 422-434.
- [3] BILLAMBOZ M, FATIMA Z, HAMEED S, JAWHARA S. Promising drug candidates and new strategies for fighting against the emerging superbug *Candida auris*[J]. Microorganisms, 2021, 9(3): 634.
- [4] FRANCI G, FALANGA A, GALDIERO S, PALOMBA L, RAI M, MORELLI G, GALDIERO M. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents[J]. Molecules: Basel, Switzerland, 2015, 20(5): 8856- 8874.
- [5] WU Q, MIAO WS, ZHANG YD, GAO HJ, HUI D. Mechanical properties of nanomaterials: a review[J]. Nanotechnology Reviews, 2020, 9(1):

- 259-273.
- [6] CAI XC, XIE ZX, LI DD, KASSYMOVA M, ZANG SQ, JIANG HL. Nano-sized metal-organic frameworks: synthesis and applications[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2020, 417: 213366.
- [7] 孙明辉, 肖菲, 徐梦楠, 王卓平, 王帅. 纳米银线可拉伸透明导电薄膜研究进展: 材料、器件与应用[J]. *中国科学: 化学*, 2021, 51(12): 1549-1562.
- SUN MH, XIAO F, XU MN, WANG ZP, WANG S. Research progress of silver nanowire-based stretchable transparent conductive film: materials, devices and applications[J]. *Scientia Sinica: Chimica*, 2021, 51(12): 1549-1562 (in Chinese).
- [8] 陈永义, 鲍立荣, 汪辉, 宁政, 钟贤东, 曹金乐, 沈瑞琪, 张伟. 激光液相烧蚀法制备纳米粒子研究进展[J]. *中国激光*, 2021, 48(6): 25-42.
- CHEN YY, BAO LR, WANG H, NING Z, ZHONG XD, CAO JL, SHEN RQ, ZHANG W. Research progress in preparation of nanoparticles by laser ablation in liquid[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2021, 48(6): 25-42 (in Chinese).
- [9] SKIBA MI, VOROBYOVA VI, KOSOGINA IV. Preparation of silver nanoparticles in a plasma-liquid system in the presence of PVA: antimicrobial, catalytic, and sensing properties[J]. *Journal of Chemistry*, 2020, 2020: 1-9.
- [10] 鲁曦泽, 姜宇凡, 李英华, 郝嘉言, 谭文字, 任晓宇. 新型湿法纳米银制备技术及其毒性行为[J]. *功能材料*, 2022, 53(2): 2094-2100.
- LU XZ, JIANG YF, LI YH, HAO JY, TAN WY, REN XY. A new wet preparation method of nano-silver and its toxic behavior[J]. *Journal of Functional Materials*, 2022, 53(2): 2094-2100 (in Chinese).
- [11] LI GL, WANG GH. Synthesis of nanometer-sized TiO₂ particles by a microemulsion method[J]. *Nanostructured Materials*, 1999, 11(5): 663-668.
- [12] KUMAR SS, VENKATESWARLU P, RAO VR, RAO GN. Synthesis, characterization and optical properties of zinc oxide nanoparticles[J]. *International Nano Letters*, 2013, 3(1): 30.
- [13] SINGH H, DU J, YI TH. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Aeromonas* sp. THG-FG1.2 and its antibacterial activity against pathogenic microbes[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2017, 45(3): 584-590.
- [14] LI WR, SUN TL, ZHOU SL, MA YK, SHI QS, XIE XB, HUANG XM. A comparative analysis of antibacterial activity, dynamics, and effects of silver ions and silver nanoparticles against four bacterial strains[J]. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 2017, 123: 304-310.
- [15] 姚希燕, 唐晓宁, 王晓楠, 张彬, 夏振昊. 无机抗菌材料抗菌机理研究进展[J]. *材料导报*, 2021, 35(1): 1105-1111.
- YAO XY, TANG XN, WANG XN, ZHANG B, XIA ZH. Research progress on antibacterial mechanisms of inorganic antibacterial materials[J]. *Materials Reports*, 2021, 35(1): 1105-1111 (in Chinese).
- [16] KHALANDI B, ASADI N, MILANI M, DAVARAN S, ABADI AJN, ABASI E, AKBARZADEH A. A review on potential role of silver nanoparticles and possible mechanisms of their actions on bacteria[J]. *Drug Research*, 2017, 67(2): 70-76.
- [17] SONDI I, SALOPEK-SONDI B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2004, 275(1): 177-182.
- [18] le PAPE H, SOLANO-SERENA F, CONTINI P, DEVILLERS C, MAFTAH A, LEPRAT P. Involvement of reactive oxygen species in the bactericidal activity of activated carbon fibre supporting silver; bactericidal activity of ACF(Ag) mediated by ROS[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2004, 98(6): 1054-1060.
- [19] FENG QL, WU J, CHEN GQ, CUI FZ, KIM TN, KIM JO. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000, 52(4): 662-668.
- [20] SLAVIN YN, ASNIS J, HÄFELI UO, BACH H. QQQQ[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 65.
- [21] YIN IX, ZHANG J, ZHAO IS, MEI ML, LI QL, CHU CH. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 2555-2562.
- [22] VAZQUEZ-MUÑOZ R, BORREGO B,

- JUÁREZ-MORENO K, GARCÍA-GARCÍA M, MOTA MORALES JD, BOGDANCHIKOVA N, HUERTA-SAQUERO A. Toxicity of silver nanoparticles in biological systems: does the complexity of biological systems matter?[J]. *Toxicology Letters*, 2017, 276: 11-20.
- [23] CHATTERJEE AK, CHAKRABORTY R, BASU T. Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles[J]. *Nanotechnology*, 2014, 25(13): 135101.
- [24] 李马成, 黄勇, 李林, 胡登辉, 康建南, 刘自逵. 纳米氧化锌抑菌机理及影响因素研究进展[J]. *饲料研究*, 2021, 44(6): 147-150.
- LI MC, HUANG Y, LI L, HU DH, KANG JN, LIU ZK. Research progress on mechanisms bacteriostasis and affecting factors of nano-zinc oxide[J]. *Feed Research*, 2021, 44(6): 147-150 (in Chinese).
- [25] 姬丽丽, 秦国强, 刘彧, 常智敏, 周媛. 纳米TiO₂ 抑菌抗癌性能研究进展[J]. *四川冶金*, 2020, 42(5): 2-4, 31.
- JI LL, QIN GQ, LIU Y, CHANG ZM, ZHOU Y. The study on antibacterial and anticancer properties of nano-TiO₂[J]. *Sichuan Metallurgy*, 2020, 42(5): 2-4, 31 (in Chinese).
- [26] LIPOVSKY A, NITZAN Y, GEDANKEN A, LUBART R. Antifungal activity of ZnO nanoparticles: the role of ROS mediated cell injury[J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(10): 105101.
- [27] RAGHUNATH A, PERUMAL E. Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: a promise for the future[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2017, 49(2): 137-152.
- [28] KAR D, BANDYOPADHYAY S, DIMRI U, MONDAL DB, NANDA PK, DAS AK, BATABYAL S, DANDAPAT P, BANDYOPADHYAY S. Antibacterial effect of silver nanoparticles and capsaicin against MDR-ESBL producing *Escherichia coli*: an *in vitro* study[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2016, 6(10): 807-810.
- [29] WAN GQ, RUAN LG, YIN Y, YANG T, GE M, CHENG XD. Effects of silver nanoparticles in combination with antibiotics on the resistant bacteria *Acinetobacter baumannii*[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11: 3789-3800.
- [30] MORONES JR, ELECHIGUERRA JL, CAMACHO A, HOLT K, KOURI JB, RAMÍREZ JT, YACAMAN MJ. The bactericidal effect of silver nanoparticles[J]. *Nanotechnology*, 2005, 16(10): 2346-2353.
- [31] TANG SH, ZHENG J. Antibacterial activity of silver nanoparticles: structural effects[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7(13): e1701503.
- [32] CHEN JN, MAO SY, XU ZF, DING W. Various antibacterial mechanisms of biosynthesized copper oxide nanoparticles against soilborne *Ralstonia solanacearum*[J]. *RSC Advances*, 2019, 9(7): 3788-3799.
- [33] BAKER C, PRADHAN A, PAKSTIS L, POCHAN DJ, SHAH SI. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles[J]. *J Nanosci Nanotechnol*. 2005 Feb;5(2):244-9.
- [34] CRISAN CM, MOCAN T, MANOLEA M, LASCA LI, TĂBĂRAN FA, MOCAN L. Review on silver nanoparticles as a novel class of antibacterial solutions[J]. *Applied Sciences*, 2021, 11(3): 1120.
- [35] 熊玲, 蒋学华, 陈亮, 汤京龙, 奚廷斐. 不同粒径银粒子的体外细胞毒性比较[J]. *中国生物医学工程学报*, 2007, 26(4): 600-604.
- XIONG L, JIANG XH, CHEN L, TANG JL, XI TF. Comparison of *in vitro* cytotoxicity of silver particles with different sizes[J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2007, 26(4): 600-604 (in Chinese).
- [36] YAQOOB AA, UMAR K, IBRAHIM MNM. Silver nanoparticles: various methods of synthesis, size affecting factors and their potential applications-a review[J]. *Applied Nanoscience*, 2020, 10(5): 1369-1378.
- [37] HELMLINGER J, SENGSTOCK C, GROB-HEITFELD C, MAYER C, SCHILDHAUER TA, KÖLLER M, EPPLER M. Silver nanoparticles with different size and shape: equal cytotoxicity, but different antibacterial effects[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(22): 18490-18501.
- [38] 薛文强, 于世平. 纳米银的抗菌机制及临床应用研究[J]. *中国微生物学杂志*, 2022, 34(1): 117-120.
- XUE WQ, YU SP. Antibacterial mechanism and clinical application of silver nanoparticles[J].

- Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(1): 117-120 (in Chinese).
- [39] el BADAWY AM, SILVA RG, MORRIS B, SCHECKEL KG, SUIDAN MT, TOLAYMAT TM. Surface charge-dependent toxicity of silver nanoparticles[J]. Environmental Science & Technology, 2011, 45(1): 283-287.
- [40] KIM YJ, YANG SI, RYU JC. Cytotoxicity and genotoxicity of nano-silver in mammalian cell lines[J]. Molecular & Cellular Toxicology, 2010, 6(2): 119-125.
- [41] DANIELSEN PH, CAO Y, ROURSGAARD M, MØLLER P, LOFT S. Endothelial cell activation, oxidative stress and inflammation induced by a panel of metal-based nanomaterials[J]. Nanotoxicology, 2015, 9(7): 813-824.
- [42] LIU Y, SUN L, YANG GL, YANG Z. Nephrotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in juvenile rats and possible mechanisms of action[J]. Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju, 2020, 71(2): 121-129.
- [43] SINGH S. Zinc oxide nanoparticles impacts: cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity[J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2019, 29(4): 300-311.
- [44] LIU ZW, LIU SC, REN GG, ZHANG T, YANG Z. Nano-CuO inhibited voltage-gated sodium current of hippocampal CA1 neurons via reactive oxygen species but independent from G-proteins pathway[J]. Journal of Applied Toxicology, 2011, 31(5): 439-445.
- [45] SHAKEEL M, JABEEN F, SHABBIR S, ASGHAR MS, KHAN MS, CHAUDHRY AS. Toxicity of nano-titanium dioxide (TiO₂-NP) through various routes of exposure: a review[J]. Biological Trace Element Research, 2016, 172(1): 1-36.
- [46] ZIEMIŃSKA E, STAFIEJ A, STRUŻYŃSKA L. The role of the glutamatergic NMDA receptor in nanosilver-evoked neurotoxicity in primary cultures of cerebellar granule cells[J]. Toxicology, 2014, 315: 38-48.
- [47] 张冰洁, 刘倩, 周群芳, 张建清, 江桂斌. 纳米银的神经毒理学效应[J]. 化学进展, 2018, 30(9): 1392-1402.
- ZHANG BJ, LIU Q, ZHOU QF, et al. Neurotoxicological effects of nanosilver[J]. Progress in Chemistry, 2018, 30(9): 1392-1402 (in Chinese).
- [48] XU FL, PIETT C, FARKAS S, QAZZAZ M, SYED NI. Silver nanoparticles (AgNPs) cause degeneration of cytoskeleton and disrupt synaptic machinery of cultured cortical neurons[J]. Molecular Brain, 2013, 6: 29.
- [49] AN L, LIU SC, YANG Z, ZHANG T. Cognitive impairment in rats induced by nano-CuO and its possible mechanisms[J]. Toxicology Letters, 2012, 213(2): 220-227.
- [50] STANKIC S, SUMAN S, HAQUE F, VIDIC J. Pure and multi metal oxide nanoparticles: synthesis, antibacterial and cytotoxic properties[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2016, 14(1): 73.
- [51] FAYAZ AM, BALAJI K, GIRILAL M, YADAV R, KALAICHELVAN PT, VENKETESAN R. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2010, 6(1): 103-109.
- [52] IRAM S, KHAN JA, AMAN N, NADHMAN A, ZULFIQAR Z, ARFAT YAMEEN M. Enhancing the anti-enterococci activity of different antibiotics by combining with metal oxide nanoparticles[J]. Jundishapur Journal of Microbiology, 2016, 9(3): e31302.
- [53] VALIEV RZ, PARFENOV EV, PARFENOVA LV. Developing nanostructured metals for manufacturing of medical implants with improved design and biofunctionality[J]. Materials Transactions, 2019, 60(7): 1356-1366.
- [54] HAO ZM, YANG H, MENG YB. Dermlin and silver nanoparticles combined antibacterial dressing for skin wound repair[J]. Science of Advanced Materials, 2021, 13(10): 1945-1950.
- [55] RAUT HK, DAS R, LIU ZQ, LIU XL, RAMAKRISHNA S. Biocompatibility of biomaterials for tissue regeneration or replacement[J]. Biotechnology Journal, 2020, 15(12): e2000160.
- [56] WEKWEJT M, MICHNO A, TRUCHAN K, PAŁUBICKA A, ŚWIECZKO-ŻUREK B, OSYCZKA AM, ZIELIŃSKI A. Antibacterial activity and cytocompatibility of bone cement

- enriched with antibiotic, nanosilver, and nanocopper for bone regeneration[J]. *Nanomaterials*, 2019, 9(8): 1114.
- [57] SARATALE RG, BENELLI G, KUMAR G, KIM DS, SARATALE GD. Bio-fabrication of silver nanoparticles using the leaf extract of an ancient herbal medicine, dandelion (*Taraxacum officinale*), evaluation of their antioxidant, anticancer potential, and antimicrobial activity against phytopathogens[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(11): 10392-10406.
- [58] KUPPUSAMY P, ICHWAN SJA, AL-ZIKRI PNH, SURIYAH WH, SOUNDHARRAJAN I, GOVINDAN N, MANIAM GP, YUSOFF MM. *In vitro* anticancer activity of Au, Ag nanoparticles synthesized using *Commelina nudiflora* L. aqueous extract against HCT-116 colon cancer cells[J]. *Biological Trace Element Research*, 2016, 173(2): 297-305.
- [59] RAGHUNANDAN D, RAVISHANKAR B, SHARANBASAVA G, MAHESH DB, HARSOOR V, YALAGATTI MS, BHAGAWANRAJU M, VENKATARAMAN A. Anti-cancer studies of noble metal nanoparticles synthesized using different plant extracts[J]. *Cancer Nanotechnology*, 2011, 2(1/2/3/4/5/6): 57-65.
- [60] 徐丽霜, 隋丽丽, 葛欣, 张俊. 纳米二氧化钛抗癌光敏剂灭杀肿瘤细胞的研究进展[J]. *沈阳医学院学报*, 2019, 21(1): 87-89.
- XU LS, SUI LL, GE X, ZHANG J. Research progress of photocatalytic killing effect of TiO₂ nanoparticles[J]. *Journal of Shenyang Medical College*, 2019, 21(1): 87-89 (in Chinese).
- [61] REN E, ZHANG C, LI DF, PANG X, LIU G. Leveraging metal oxide nanoparticles for bacteria tracing and eradicating[J]. *View*, 2020, 1(3): 20200052.
- [62] BHARATHI D, RANJITHKUMAR R, VASANTHARAJ S, CHANDARSHEKAR B, BHUVANESHWARI V. Synthesis and characterization of chitosan/iron oxide nanocomposite for biomedical applications[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 132: 880-887.
- [63] ZHAO YB, SHI LQ, JI XJ, LI JC, HAN ZZ, LI SQ, ZENG RC, ZHANG F, WANG ZL. Corrosion resistance and antibacterial properties of polysiloxane modified layer-by-layer assembled self-healing coating on magnesium alloy[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, 526: 43-50.
- [64] LI J, TAN L, LIU XM, CUI ZD, YANG XJ, YEUNG KWK, CHU PK, WU SL. Balancing bacteria- osteoblast competition through selective physical puncture and biofunctionalization of ZnO/polydopamine/ arginine-glycine-aspartic acid-cysteine nanorods[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(11): 11250-11263.

(本文责编 郝丽芳)