

## 纳米材料和纳米药物递释系统在抗细菌感染中的应用及机制

何盈盈<sup>#</sup>, 周文铂<sup>#</sup>, 邵启炜, 李荣洁, 俞媛<sup>\*</sup>

(海军军医大学药理学系, 上海 200433)

**摘要:** 细菌感染治疗是全球关注的医学问题, 抗菌药物的误用和过度使用, 病原体新耐药机制的出现, 导致抗菌药物的耐药性问题日益严峻, 持续威胁抗感染治疗效果, 并增加疾病传播、严重疾病的死亡风险。随着生物材料和纳米技术广泛应用于生物医药, 围绕抗细菌感染展开了广泛研究。纳米无机材料特殊的光电磁和高穿透性等物理化学性质可产生天然抗菌作用。纳米药物递送系统可实现药物缓控释, 靶向输送从而提高抗菌疗效。本综述对抗菌药物的耐药机制进行阐述, 并对围绕纳米材料、纳米药物系统包括脂质体、聚合物纳米粒、树枝状聚合物、仿生纳米载体等开展的抗细菌感染研究进行总结。纳米材料和纳米技术为提高抗细菌感染疗效, 并可能克服耐药性的新型制剂的研发提供了有希望的策略。

**关键词:** 细菌感染; 抗菌药; 耐药性; 无机纳米材料; 纳米递药系统

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)01-0106-12

## Application and mechanism of nanomedicine and nanomaterials in antibacterial infection therapy

HE Ying-ying<sup>#</sup>, ZHOU Wen-bo<sup>#</sup>, TAI Qi-wei, LI Rong-jie, YU Yuan<sup>\*</sup>

(Faculty of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** Antibacterial therapy is a global health issue. The antibiotic resistance is becoming an increasingly serious threat, which caused by misuse and overuse of antibacterial agents combined with the emergence of new resistance mechanism. The resulting infection treatment risk and incidence of the spread of disease, severe cases and deaths are increased in different degrees. With the extensive application of biomaterials and nanotechnology to biomedicine, extensive research has been conducted on antibacterial infection. With the specific physicochemical properties like optical, electric and magnetic and high penetration, inorganic nanomaterials can produce natural antibacterial effect. Nanomedicine can be designed to allow controlled drug release and targeting effect, thus demonstrated better antibacterial efficiency. In this review, the mechanism of antibacterial resistance is described, and the antibacterial infection research on inorganic nanomaterials, as well as nano-drug delivery system including liposomes, nanoparticles, dendrimers and biomimetic nanocarriers are summarized. Nanomaterials and nanotechnology offer promising strategies for the development of new agents that can improve efficacy on antibacterial infections and overcome antibiotic resistance potentially.

**Key words:** bacterial infection; antibacterial agent; antibiotic resistance; inorganic nanomaterial; nano-drug delivery system

收稿日期: 2022-05-20; 修回日期: 2022-08-05.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82273487); 海军教育理论立项研究课题 (2019128); 海军军医大学大学生创新能力培养计划 (ZD2021026).

<sup>#</sup>共同第一作者.

<sup>\*</sup>通讯作者 Tel: 86-21-81871289, E-mail: pharmyuu@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0615

细菌感染由致病菌或条件致病菌侵入循环生长繁殖,可引发皮肤、呼吸道、腹腔、颅内组织感染乃至脓毒症、败血症<sup>[1]</sup>。致病菌包括金葡菌、铜绿假单胞菌、梭状芽孢杆菌、链球菌等<sup>[2]</sup>。在细菌感染治疗中,抗生素的过度使用和误用增加了世界范围内耐药菌的蔓延,导致多药耐药(multidrug-resistant, MDR)、极端耐药细菌的出现<sup>[3]</sup>。每年约有70万人死于耐药细菌引起的感染<sup>[4]</sup>,重症监护病房、移植手术和癌症治疗的患者中耐药菌感染尤为严重。细菌耐药机制主要包括基因机制和生化机制,基因机制涉及基因转导、基因突变及基因转化移位,生化机制与靶点变化、药物摄入量降低、渗透屏障、胞膜主动转运减少及主动外排等相关<sup>[5]</sup>,染色体编码的外排泵位于细菌的细胞质膜上,能导致其对特定的抗生素耐药。产生抗生素修饰酶和水解酶是细菌对抗生素耐药性形成的主要途径之一,大多数编码抗生素修饰酶和水解酶的基因位于移动元件上,使得细菌在高浓度的抗生素浓度下正常生长。此外,细菌形成生物被膜产生耐药性,生物被膜是由细菌自身分泌出的细胞外多聚物,将细菌黏附形成一种复杂的聚合物为细菌提供保护<sup>[6]</sup>。抗细菌感染治疗中,新型抗生素研发周期长,新靶点的发现困难,因此,设计和开发新的给药策略加强细菌乃至耐药菌感染的预防和治疗具有重要意义。

无机纳米材料的热、电、磁物理化学特性,可产生与其自身性质相关的独特的抗菌机制。这些机制与自由基生成、粒子电离和酸形成相关,导致细菌膜破坏或细胞器修饰或两者兼而有之,如附着在带负电荷的细菌膜上导致细菌渗漏,细胞器的修饰可能包括蛋白质/脂质的氧化/失活、巯基的消耗、DNA螺旋结构破坏、基因表达中断和碱基结构细胞器的酸攻击<sup>[7]</sup>。另一方面,构建纳米粒(nanoparticles, NPs)携带药物起到缓释、控释或靶向抗菌作用。NPs通过静电吸附、范德华力、受体-配体结合等方式作用于细菌细胞,藉由网格蛋白或小窝蛋白/脂筏介导的内吞、巨胞饮等机制增加摄取,穿过细菌细胞膜后沿代谢途径聚集,与细胞的基本成分DNA、溶酶体、核糖体和酶相互作用,产生氧化应激、异质性改变、细胞膜通透性改变、电解质平衡紊乱、酶抑制、蛋白质失活和基因表达的改变<sup>[8]</sup>,导致细菌死亡。此外,NPs可通过与复杂生物膜矩阵之间相互作用,提高抗生素的渗透率,清除生物膜中细菌。此外,纳米载体的缓控释、靶向药物递释,可控制药物的释放,提高血浆抗生素水平,降低毒副作用<sup>[9]</sup>。作为抗细菌感染治疗新的研究方向,本综述对无机纳米材料和纳米药物递送系统的抗细菌感染进行汇总并讨论其作用机制和应用特点。

## 1 无机纳米材料的抗细菌感染机制及应用

无机纳米材料具有尺寸的单分布特征、热、电和磁特性、穿透性,因此具有特殊的生物膜高渗透性<sup>[10]</sup>,分为金属/金属氧化物纳米材料及非金属的无机碳材料、硅材料等。金属和金属氧化物纳米粒由于其光学、磁性和电学性质,具有高选择性的细菌检测和治疗的巨大潜力。金属基纳米材料的抗菌作用主要与金属离子的释放、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、直接破坏细菌生物膜及光诱导的光动力效应有关<sup>[11]</sup>。

### 1.1 金属及金属氧化物 纳米银(Ag nanoparticles, AgNPs)

表面积大、反应活性中心多、吸附力强,具有多种抗菌机制:一种是接触杀灭,纳米银附着于细菌细胞膜上,与DNA、RNA、蛋白等生物分子相互作用,影响遗传物质复制,使细胞分裂受阻<sup>[12]</sup>;另一种机制是离子产生抑菌,纳米银溶解后可释放出银离子杀菌<sup>[13]</sup>,有两种推测:①接触反应假说,银离子穿过细胞膜后与细菌酶的硫醇基团结合,使之变性凝固破坏酶活性<sup>[14]</sup>。如与NADH脱氢酶结合可破坏细菌呼吸链产生ROS,导致氧化应激和细菌细胞损伤<sup>[15]</sup>;②催化反应假说,银离子在光作用下,作为催化活性中心激活水和空气中的氧,产生氧化能力强的羟基自由基和ROS,抑制细菌增殖<sup>[16]</sup>。但高浓度的银在治疗时会对正常细胞造成损伤,游离AgNPs可能引起聚集,从而降低抗菌效果。纳米载体包裹银可避免银的聚集,同时实现药物的共递药,同时降低AgNPs的有效使用浓度。光动力疗法利用光敏剂和光照射产生具有细胞毒性的ROS使细胞消融,也是一种有效的抗菌方法。Ma等<sup>[17]</sup>将Ag<sup>+</sup>负载于氧化后的介孔碳纳米球(OMCN)上,制备出具有光热疗效的复合材料OMCN-Ag<sup>+</sup>,在OMCN-Ag<sup>+</sup>的抗菌浓度(40 μg·mL<sup>-1</sup>)下,小鼠背部大肠杆菌感染创面的面积小,并有恢复趋势。这种基于OMCN-Ag<sup>+</sup>的新型光热协同抗菌系统具有显著的抗菌活性和生物相容性。此外,ROS对治疗靶点缺乏特异性,可能会对正常组织造成毒副作用。针对此问题,Bi等<sup>[18]</sup>合成了能控制ROS释放的过氧化银纳米粒,由超声波和近红外光等激发因素严格控制银离子和ROS的释放,具有较强的抗菌和抗生物被膜能力,10 min细菌杀灭率>99.99%,显著促进耐药金葡菌感染皮肤创面愈合,具有良好的细胞相容性和血液相容性。AgNPs已被用于泌尿外科、牙科、普通外科和整形外科中。然而若应用于体内,对正常细胞的毒副作用不容忽视,需对纳米材料的安全性进行评估。纳米材料毒理学是一个相对较新和不断发展的领域,大多数纳米毒理学研究都集中在通过使用体外模型来了解机制,早期研究表明,高浓度AgNPs对真核细胞具有显著毒性<sup>[19,20]</sup>。

ROS的产生和氧化应激是细胞毒性的主要评价方法<sup>[21]</sup>。然而,细胞毒性机制仍不清楚,仍需标准毒理学测试来评估AgNPs的风险,在分子水平上阐明毒性机制及机体内环境与AgNPs间的相互作用。同时亟需标准化应用,关注细胞毒性和获得最佳治疗效果所需的最低剂量<sup>[22]</sup>。

金是化学性质最稳定的元素之一,当转变为氧化态时具有较强毒性。Li等<sup>[23]</sup>研究发现,修饰后的纳米金(Au nanoparticles, AuNPs)可与细胞膜蛋白结合,影响细胞膜结构的稳定性和完整性。进入细胞的AuNPs既能阻碍核糖体亚基与转运RNA的结合,影响细菌复制,也能产生ROS以强氧化作用灭菌<sup>[24]</sup>。且AuNPs具有光热效应,Kornilova等<sup>[25]</sup>发现平均粒径约为5 nm的AuNPs随机分布在埃洛石纳米管的外表面,表现出很强的局域等离子体共振。体外实验显示,在532 nm纳秒激光脉冲照射后,极大促进尾草履虫死亡。由于激光照射过程中的平均升温不超过3~4 °C,表明是AuNPs附近的局域加热产生细胞破坏,即AuNPs可通过光热效应杀灭细胞。Yougbaré等<sup>[26]</sup>合成了可见光激活的金属二硫化钼纳米片和吸收波长为808 nm的等离子体金纳米棒,并采用静电吸附法将金纳米棒修饰到金属二硫化钼纳米片上。基于光热效应,808 nm近红外激光辐照10 min后,金纳米棒修饰金属二硫化钼纳米片(MoS<sub>2</sub>@AuNRs)的溶液温度从25 °C提高到66.7 °C,同时也可由光动力效应,在可见光照射下产生ROS。采用琼脂平板计数法检测了MoS<sub>2</sub>@1/3AuNRs、MoS<sub>2</sub>@1/2AuNRs和MoS<sub>2</sub>@AuNRs的光诱导杀菌活性以评价光热疗和光动力治疗效果,近红外激光照射2 min后,其抑菌率分别为84.4%、97.5%和99.0%;在可见光1 min照射下,其抑菌率分别为83.8%、93.3%和98.5%,表明纳米金含量增加后,复合材料抗菌能力也随之提高。为研究光热治疗和光动力治疗的协同效应,依次用近红外激光和可见光照射后,MoS<sub>2</sub>@1/3 AuNR、MoS<sub>2</sub>@1/2AuNR和MoS<sub>2</sub>@AuNR的杀菌率分别为94.5%、100%和100%,说明MoS<sub>2</sub>@AuNRs通过近红外激光和可见光联合照射可显著提高杀菌效率,具有优异的光热治疗和光动力治疗的协同效应。

纳米氧化锌(ZnO nanoparticles, ZnO NPs)主要通过细胞间ROS的作用进行抗菌,也可与细胞膜直接接触并破坏细胞结构<sup>[27]</sup>,同时大的比表面积显示出更强的抗菌活性特征<sup>[28]</sup>。吖啶菁绿(indocyanine green, ICG)由于其较强的近红外吸收能力,成为光疗领域的一种极具吸引力的选择,ICG在近红外辐射下产生单线态氧,并表现出光热效应。但它在水介质中聚集的倾向,使得近红外辐射下产生单线态氧的能力受到抑

制。针对以上问题,Bera等<sup>[29]</sup>制备了一种以ZnO为基础的ICG-ZnO纳米杂化材料。密度泛函理论和含时密度泛函理论研究表明,在光激发下,电子从ICG的高能轨道转移到ZnO的导带,使ICG分子在其表面的H-聚集减小,显著防止ICG在水中的聚集,从而产生更多ROS。结果表明,大肠杆菌与纳米复合物孵育后,在光照射下菌落总数显著减少(96%)。然而,ZnO NPs的合成中存在有害有毒副产物的产生、有毒试剂的使用等问题,绿色纳米技术生产ZnO NPs基于活生物体、天然生物分子的使用<sup>[30]</sup>。但绿色合成的ZnO材料可能会出现一些问题,纳米材料的异质性是合成方案固有的,在合成方案中,原材料在组成和化学分布上缺乏均质性,而来自微生物细胞的有毒成分可能附着到纳米粒上,与生物体接触时引发机体免疫反应,导致ZnO NPs应用受限<sup>[31]</sup>。

**1.2 碳纳米材料(carbon nanos, CNs)** CNs包括零维碳纳米材料,如富勒烯及其衍生物,以及碳纳米管和石墨烯、氧化石墨烯等,具有天然抗菌性能。CNs主要通过损伤细菌细胞膜产生抑菌作用,如碳纳米管破坏细菌细胞膜结构完整性,胞内物质流失,使细菌失去生理功能<sup>[32]</sup>;也可通过超氧化物阴离子、羟基自由基等ROS产生,导致细菌脂蛋白及核酸损伤<sup>[33]</sup>。其中,2004年在电弧放电的烟尘中发现的碳量子点(carbon dots, CDot)引起了极大关注。CDot不仅具有与传统量子点相似的强发光和小尺寸特性,而且还具有传统量子点所不具备的良好水分散性、低毒和高电导率等独特优势<sup>[34]</sup>。Su等<sup>[35]</sup>采用水热法合成了具有抗菌和成像功能的姜黄素碳量子点(Cur-NRCQDs),其在水溶液中的荧光吸收范围为555~850 nm。在氙灯照射下,浓度为10和15 μmol·L<sup>-1</sup>的Cur-NRCQDs对金葡萄菌和大肠杆菌的杀灭率均为100%。CDots是一种特殊的“核-壳”纳米结构,具有小于10 nm的碳核和1个官能团壳层,其表面官能团在表面提供了丰富的含氧部分,有利于进一步的功能化应用<sup>[36]</sup>。基于此结构特点,Sviridova等<sup>[37]</sup>用不同烷基链(C2、C4、C9、C12)的含四烷基铵(TAA)的新型重氮盐对碳点(CDs)进行功能化,以优化其抗菌活性。CDs-C9的抗菌机制归因于烷基链的正电荷和疏水性间的平衡,TAA部分则促进了细菌细胞膜的黏附、穿透和生理代谢障碍。实验表明CDs-C9有效促进了金葡萄菌和大肠杆菌生物膜的抗生物被膜效能,在处理时间和最低抑菌浓度方面均优于以往报道的CDs。在对CDs进行功能化的基础上,可结合化学动力学和光热疗法(photothermal therapy, PTT)协同抗菌,Yan等<sup>[38]</sup>提出了一种基于新型氧化铁纳米片(FeOCl-NS<sub>s</sub>)催化过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的化学

动力学疗法和以 CDs 和聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 为载体的近红外包覆 PTT 的治疗方法。FeOCl-NS<sub>s</sub> 中离子的氧化还原循环使得 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 活化产生羟基自由基 ( $\cdot\text{OH}$ ) 诱导细菌死亡。将 PEG 和硫化镉包覆在 FeOCl-NS<sub>s</sub> 表面, 制备了 FeOCl@PEG@CdS 纳米复合材料, 在 808 nm 的近红外激光作用下, 表现出很强的 PTT 响应效应, 极大增强了抗菌效果。目前, 抗菌 CNs 仍在研究和开发中, 尽管已有多种碳同素异形体产品上市, 但由于其细胞毒性, 生产工艺繁复, 碳纳米管不能替代或竞争目前使用的抗菌材料 (如 AgNPs), 因此未来的研究应主要集中于低生产成本、量产高及安全性的 CNs<sup>[39]</sup>。功能化的 CNs 是一种策略, 引入强亲水性官能团羧基提高 CNs 分散性, 通过与可降解材料复合使其随着其他材料降解产物代谢排出, 降低其毒性<sup>[40]</sup>。

**1.3 硅纳米材料 (silicone nanos, SiNs)** SiNs 可高效负载药物, 具有非常好的可修饰性, 被广泛用作递送酶、抗生素和 DNA 的载体。此类材料中, 介孔二氧化硅疏松多孔且化学性质稳定, 具有一定硬度, 表面硅醇基能与硅烷基以强弱不等的氢键结合, 是一种优良的载体材料。如二氧化硅负载纳米银存在载银效率低、抗菌性能不持久等问题, 而介孔二氧化硅具有有序的孔道结构、高水热稳定性、较大的比表面积, 可改善以上问题。Cheng 等<sup>[41]</sup>制备了介孔二氧化硅载银的复合材料并对抗菌性能进行研究。结果表明, 11.25 mg·L<sup>-1</sup> 的复合材料可在 12 h 内完全抑制大肠杆菌生长, 其对铜绿假单胞菌和金葡菌的抑菌浓度分别为 5.625 和 22.5 mg·L<sup>-1</sup>, 说明该复合材料具有较强的抑菌效果。聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 又称有机硅, 具有良好的生物相容性、热稳定性和低毒等特性。Lou 等<sup>[42]</sup>通过 CuI 催化的 Huisgen 1,3-偶极点击环加成, 将制备的含炔基的 PDMS 表面与叠氮化克拉胺衍生物共价接枝。以脱氧胆酸为原料合成了氮化克拉

胺衍生物。通过硅烷化反应将炔基引入到 PDMS 表面。荧光显微镜显示, 修饰后的表面对革兰阴性杆菌 (大肠杆菌) 和革兰阳性菌 (表皮葡萄球菌) 都有抗菌活性。这种基于克拉胺衍生物的 PDMS 可用于制备抑制生物膜形成和解决抗菌抗性问题的生物材料。作为具有很高耐抗性的材料, 有机硅越来越多作为单一和多用途材料在医疗领域中使用, 然而固有的疏水性使其易受到内源性蛋白质吸附, 形成以生物被膜生长为特征的微生物感染。提供抗菌特性来预防、减少或抵抗细菌黏附, 如带有抗生素的涂层、细菌或多肽等活性分子的共价结合等方法防止生物被膜的形成是一种主要策略<sup>[43]</sup>。无机纳米材料的抗细菌感染机制见表 1。

## 2 纳米药物递送系统用于抗细菌感染治疗

纳米药物递送系统可通过以下机制增强药物的抑菌作用: ① 提高药物稳定性, 提高其体内生物利用度; ② 纳米载体被细菌生物膜内化以突破耐药细菌的生物膜保护; ③ 经过结构修饰, 携带药物靶向输送至感染部位, 在特定 pH 或酶环境下响应释放药物。与游离药物相比, 纳米系统可靶向输送, 在细菌感染部位释放药物实现有效抑菌浓度, 保持较低给药剂量, 减少非感染部位药物富集, 降低药物毒副作用<sup>[44,45]</sup>。相较于无机纳米材料, 脂质体 (liposomes)、聚合物纳米粒 (polymer nanoparticles, PNs)、树枝状聚合物 (dendrimers)、类囊脂泡 (niosomes) 等纳米载体等具有更好的生物相容性和可降解特性<sup>[46]</sup>。在此基础上, 可调控的智能化递药、仿生化的内源性载体系统也具有重要研究意义<sup>[47]</sup>。

**2.1 脂质体** 脂质体为磷脂双分子膜层的封闭型囊泡, 具有良好的药物包载、缓控释及特异性靶向递送功能, 可携带抗菌药物运送至靶部位释放, 在较低给药剂量下实现感染部位的高药物浓度<sup>[48]</sup>。Yu 等<sup>[49]</sup>设计制备了 PEG 修饰的长循环脂质体包裹青霉素, 将 1 h 内青霉素累计释放量控制在 37.36%, 表现出较好的缓释

**Table 1** Inorganic nanomaterials are applied for the antibacterial therapy strategy. NPs: Nanoparticles; ROS: Reactive oxygen species; CNs: Carbon nanos; SiNs: Silicone nanos

Inorganic nanomaterial	Mechanism of antibacterial therapy	Disadvantage
AgNPs	Permeability of biofilms; influence of bacterial replication; release of Ag <sup>+</sup> ; generation of $\cdot\text{OH}$ and ROS; broad antibacterial spectrum	Cytotoxicity; environmental pollution
AuNPs	ROS-dependent antibacterial action; bacterial membrane disruption; influence of bacterial replication; photocatalytic degradation of bacterial cell membrane	Irreversible aggregation in solution
ZnO NPs	ROS-dependent antibacterial action; bacterial membrane disruption; photocatalytic degradation of bacterial cell membrane	Cytotoxicity
CNs	Permeability of biofilms; bacterial membrane disruption; generation of O <sub>2</sub> <sup>-</sup> and $\cdot\text{OH}$ ; photocatalytic degradation of microbial cell membrane; synergistic effect of inorganic materials and drugs	Cytotoxicity; aggregation in solution; complex production processes
SiNs	High drug loading efficiency; surface-functionalization	Hydrophobicity; promote bacterial adhesion and subsequent biofilm formation

作用, 该脂质体制剂在高浓度时细胞毒性作用也低于游离青霉素。脂质体由于其类生物膜结构, 能与致病细菌发生膜融合, 破坏细菌的膜结构并在细菌胞质内高浓度释放药物, 实现对致病菌的有效杀伤。Patil 等<sup>[50]</sup>为考察脂质体与细菌细胞的膜融合性, 共聚焦显微镜与小角度 X 射线衍射法观察了环丙沙星脂质体与金葡萄菌和大肠杆菌的融合, 证实脂质体可与细菌膜融合释放药物并破坏细菌膜结构, 且因细菌表面 zeta 电位的不同, 环丙沙星脂质体与金葡萄菌的融合率显著高于大肠杆菌, 为加强脂质体与细菌的膜融合提供了思路。Vandera 等<sup>[51]</sup>采用脂质体包载分散于环糊精的吡咯苯并二氮杂卓类新型抗菌剂 PPA148, 圆盘扩散法测得抗大肠杆菌效果相当于 30 倍浓度的利福平对照组, 同时以 Langmuir 槽和中子反射技术, 验证了脂质体与革兰阴性菌外膜融合, 并推测其高效的抗菌活性与膜融合机制相关。

脂质体可诱导抗体和 T 淋巴细胞对细菌亚单位抗原产生免疫反应, 具有设计新型抗细菌疫苗的潜力。如 Humbert 等<sup>[52]</sup>将脑膜炎奈瑟菌基因编码的巨噬细胞感染增强蛋白包载到脂质体中构建一种亚单位疫苗, 补体/血清杀菌实验测得该系统对脑膜炎球菌 B 型菌株的血清杀菌抗体滴度达 128~256, 并对部分异源菌株具有显著的交叉灭菌活性。Hildebrand 等<sup>[53]</sup>制备了载 siRNA 的脂质体, 可作为细菌疫苗佐剂增强剂, 该策略通过抑制抗原递呈细胞激活的内源性抑制剂, 来增强 TLR4 诱导的抗原呈递细胞激活。Toll 样受体 TLR4 激动剂单磷酸脂质 A 刺激的单核细胞活化, siRNA 沉默细胞因子信号传导抑制蛋白 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 得到加强, 由此破伤风轻链毒素抗原更强烈地激活自体 T 细胞反应。此外, 脂质体通过设计修饰, 可实现对 pH、氧化还原、酶活性等生理刺激及温度、光、磁场等外部条件的智能化响应, 达到定点靶向释放抗菌药物的目的<sup>[54]</sup>。Omolo 等<sup>[55]</sup>将油酸和油酸衍生季脂作为 pH 响应分子, 构建具有 pH 响应开关的万古霉素-脂质体纳米系统, 与万古霉素相比, 对耐甲氧西林金葡萄菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 的最小抑制浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 在 pH 7.4 时降低了 75%, 在 pH 6.0 时降低了 93%, 具有显著的耐药菌抗菌作用。

脂质体作为最为成功的纳米药物剂型, 拥有良好的应用前景, 目前 Insmad、Transave 等多家公司的阿米卡星等抗菌药物脂质体制剂已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于临床或临床试验<sup>[56]</sup>。在非囊性纤维化支气管扩张患者中, 肺部感染铜绿假单胞菌与频繁的肺部恶化和死亡率增加有关。研究者对吸入型

环丙沙星脂质体 (ARD-3150) 治疗铜绿假单胞菌 (ORBIT-3 和 ORBIT-4) 慢性肺部感染开展了临床 III 期试验研究, 采用国际、随机、双盲、安慰剂对照同时进行<sup>[57]</sup>。结果显示 ARD-3150 可减少慢性铜绿假单胞菌感染的肺部恶化, 其中对 ORBIT-4 的效果显著, 首次肺部恶化的中位数天数较安慰剂组的 158 天延长为 230 天, 同时 ARD-3150 引起的不良反应与安慰剂相似。Griffith 等<sup>[58]</sup>在基于指南疗法 (GBT) 的基础上加用阿米卡星脂质体吸入混悬剂 (ALIS), 在治疗难治性鸟胞内分枝杆菌复合菌 (MAC) 肺病的临床试验中, ALIS+GBT 治疗 3 个月后, 16.1% 的 MAC 肺病患者长期转阴, 继续治疗 12 个月后有 55.4% 长期转阴, 停药 3 个月内患者复发率为 9.2%, 相较接受 GBT 治疗的患者 (停药 3 个月内复发率 30%) 优势显著。

**2.2 脂质纳米粒** 脂质纳米粒主要有两种亚型: 固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLNs) 和纳米脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLCs)。SLN 以卵磷脂、甘油三酯等天然或合成的固态脂质为基质, 将药物包裹其中形成纳米药物递送系统<sup>[59]</sup>。Sharma 等<sup>[60]</sup>采用二元脂质基质与薄膜超声分散法制得克拉霉素-固体脂质纳米粒 (CLR-SLNs), 体外抗菌膜活性表明, CLR-SLNs ( $40 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 相较于游离克拉霉素在较低药物浓度下具有更好的菌膜清除效果, 大鼠药代动力学研究表明, CLR-SLNs 的相对口服利用度接近游离药物的 5 倍。Zhao 等<sup>[61]</sup>测试了青霉素 SLNs 对 MRSA 抗菌效果, 加入最小抑菌浓度 (MIC) 的青霉素 SLNs ( $13.8 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 后 12 h 的灭菌效果显著, MRSA 菌落由  $10^{4.98}$  降至  $10^{2.73}$  CFU $\cdot\text{mL}^{-1}$ , 且在此后 36 h 内均维持该水平, 而青霉素对照组在 12 h 对 MRSA 抑菌效果弱, 48 h 可见 MRSA 菌落明显增多, 证明 SLNs 包裹显著增强了青霉素对耐药细菌 MRSA 的灭菌能力。Badawi 等<sup>[62]</sup>对优化后的甲硝唑固体脂质纳米粒 (MTD-SLNs) 进行了治疗细菌性阴道病的临床试验, 与市售阴道凝胶对比, MTD-SLNs 制剂具有高临床疗效 ( $P < 0.05$ ) 与低复发率 ( $P < 0.01$ ) 的显著优势。

NLCs 是由固液两种物态的脂质混合形成的不完整非晶体内核, 相较 SLN 具有更好的载药能力, 并减少了药物的渗漏<sup>[63]</sup>。Sans-Serramitjana 等<sup>[64]</sup>设计对照实验比较了 SLNs 与 NLCs 包载妥布霉素的抗菌能力, 结果显示 NLC-妥布霉素对铜绿假单胞菌 MIC 低于  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 较 SLN-妥布霉素 (MIC  $1\sim 4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 表现出更高的抗菌活性。Palagati 等<sup>[65]</sup>针对细菌性脑膜炎的多药耐药性, 设计了一种 NLCs 纳米递药系统, 包载具有抗菌活性的橄榄苦苷 (OLE-NLCs), 大鼠鼻部给药验证了 OLE-NLCs 的鼻-脑靶向释药效果, 将 OLE

释放时间由不足 6 h 延长至 24 h, 释放率由 50% 提高到 95%, 且可在给药后 5~24 h 内检测到脑内药物浓度 ( $6\sim 10\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), 约为血浆内的 2 倍, 同时溶血实验及鼻黏膜毒性实验显示该递药系统具有较好安全性, 说明 NLCs 对治疗跨血脑屏障的细菌性脑膜炎的脑内递药具有研究价值。

**2.3 PNs** PNs 是基于高分子聚合物材料的纳米剂型, 载体材料可实现生物降解、缓释或控释药物及主动靶向的作用<sup>[66]</sup>。常用的骨架材料有壳聚糖、葡聚糖、海藻酸、聚乳酸 (PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 和聚己内酯 (PCL) 等<sup>[67]</sup>。壳聚糖纳米粒抗菌机制为带正电氨基的壳聚糖与带负电的革兰阴性细菌膜表面结合, 破坏细胞膜并改变其通透性, 药物释放到细菌细胞中导致细菌死亡<sup>[68]</sup>。Mahjoub 等<sup>[69]</sup>使用离子凝胶法制备了头孢克肟壳聚糖纳米粒, 大鼠肠屏障的转运率达 20.2%, 是游离药物的 2 倍, 大肠杆菌的 MIC ( $0.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 只有游离药物的 1/10, 对革兰阴性细菌感染具有显著作用。此外, 以硫酸葡聚糖和硫酸软骨素多糖为基质的载抗生素 PNs 也被证实对沙门氏菌等致病细菌较游离抗生素有更好的抑制效果<sup>[70]</sup>。以 PLA、PLGA 为代表的聚合物得到 FDA 的批准可用于人体, 具有良好的生物安全性和药物的缓控释性能。Lotfipour 等<sup>[71]</sup>采用乳液-溶剂扩散法将生物利用度相对较低 (55%) 的克拉霉素 (CLR) 包封在 PLGA 纳米粒中, 评价对幽门螺杆菌的抗菌活性。游离 CLR 对 *H. pylori* 菌株的 MIC 值为  $0.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 不同比例 PLGA 纳米粒的 MIC 值为  $0.003\sim 0.05\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 显著提高了药物对幽门螺杆菌的抗菌效果。用作抗菌药物递送系统的 PLGA 纳米粒得到了广泛研究, 利福平、阿奇霉素、克林霉素、环丙沙星和克拉霉素 PLGA 纳米粒均可产生比游离药物更加有效的抑菌效率<sup>[72]</sup>。Trousil 等<sup>[73]</sup>构建了利福平 PCL 纳米粒, 巨噬细胞对利福平吸收有显著提高, 提高了结核分枝杆菌感染治疗效果。

此外, PNs 经修饰可对特殊环境响应释药。Zhou 等<sup>[74]</sup>将三苯基膦引入含光热分子骨架与 ROS 敏感硫缩酮键的伪共轭聚合物中, 设计出了具有阳离子季磷结构与光热效应的可降解伪共轭聚合物纳米粒, 在 1 064 nm 波长近红外激光下可产生光热抗菌效应, 从而持续杀灭细菌。针对抑制细菌耐药性, 可进行调控释药的 PNs 也得到了研究, Guo 等<sup>[75]</sup>开发出 Hoechst 33258 (H33258) 修饰的 PFDBT-Br 共轭聚合物纳米粒 (CPNs-H), H33258 上的双苯并咪唑基团提高了 CPNs-H 的正电荷密度, 使其抗菌活性提高至未修饰 CPNs 的近 3 倍。同时, H33258 可与细菌裂解后释放出的双链 DNA 结合而降低电正性, 使 CPNs-H 抗菌活性从 70%

降低至 10%, 而在加入 DNA 酶 I 切割 dsDNA 后恢复至 45%, 由此实现了对 CPNs-H 抗菌活性的智能化调控, 降低了因药物残留加剧的细菌耐药性的产生。

目前已有围绕 PNs 递药系统治疗细菌感染的临床试验研究, 如 Farzanegan 等<sup>[76]</sup>研究评价了牙科正畸复合材料加入壳聚糖-TiO<sub>2</sub> 纳米粒后的抗变形链球菌能力, 实验组上颌侧切牙与第 2 前磨牙的变形链球菌计数在用药 2~6 月后可见显著减少 ( $P < 0.01$ ), 临床试验证实该纳米粒可显著增强牙科正畸复合材料的抗菌作用。然而, PNs 也具有与其物理化学性质相关的缺陷, 由于通常带表面负电荷, 对于表面带正电的革兰阳性菌感染则存在一定限制, 如金葡菌会通过提高膜表面正电性对壳聚糖纳米粒产生耐药<sup>[68]</sup>。

**2.4 树枝状聚合物** 树枝状聚合物是一类具有三维超支化结构的大分子聚合物, 由核心、树状分支单元和表面活性基团 3 个主要结构域构成<sup>[77]</sup>。凭借其分支化的结构, 树枝状聚合物的粒径 ( $1\sim 10\text{ nm}$ ) 小于线性聚合物 ( $10\sim 500\text{ nm}$ ), 同时具有修饰灵活性高的特点<sup>[78]</sup>。含有季铵盐等阳离子基团的树枝状聚合物可通过静电吸附与带负电荷的细菌膜表面相结合, 改变膜通透性, 引起钾离子外渗造成细菌膜的不可逆破坏, 因而具有很高的抗菌活性<sup>[79]</sup>。Chen 等<sup>[80]</sup>以阳离子聚丙烯酸氨基乙酯为基质, 引入含季铵盐活性基团的超支化结构, 制得具有选择性毒性的树枝状聚合物, 低剂量 ( $4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 时, 对大肠杆菌和金葡菌的灭菌率分别为  $> 99.99\%$  和  $> 98\%$ 。此外表现出较好的生物相容性,  $1\ 024\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的高浓度下仍保持 35% 的较低溶血率。Siriwardena 等<sup>[81]</sup>为考察脂化树枝状多肽 TNS18 的体内抗菌能力, 以 MDR 鲍曼不动杆菌 (*A. baumannii*) 构建小鼠感染模型, TNS18 使感染小鼠 72 h 后存活率由 10% 提升至 100%, 而 *A. baumannii* 菌株耐药 (MIC  $> 64\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的头孢曲松在相同剂量下的小鼠存活率仅 60%, 对菌株相对敏感 (MIC  $< 1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的亚胺培南的染菌小鼠存活率为 80%, 表明脂化树枝状多肽 TNS18 体内抗 MDR 细菌效果显著。Waldbaum 等<sup>[82]</sup>开展的含树枝状聚合物的 astodrimer 凝胶治疗细菌性阴道病的临床 II 期双盲试验中, 1% astodrimer 凝胶治疗 9~12 天的治愈率高达 74.1%, 显著优于安慰剂组 (22.2%), 且可能相关的不良反应发生率与安慰剂组无明显差异。但研究表明, 树枝状聚合物以高世代或高剂量对多种细胞系具有显著毒性, 其机制与阳离子增加膜透化有关, 可通过胺基的 PEG 化修饰来降低细胞毒性和降低红细胞溶血<sup>[83]</sup>。

**2.5 类脂囊泡** 类脂囊泡是一类由非离子表面活性剂组成、结构上类似于脂质体的双层球形囊泡, 相较于

脂质体, 其具有表面活性强、化学稳定性高、配制储存成本低等优点, 在治疗局部感染、输送眼部药物、骨/牙科植入物涂层等方面抗菌效果良好<sup>[84]</sup>。如 Kashani-Asadi-Jafari 等<sup>[85]</sup>设计包载盐酸多西环素的类脂囊泡用于对痤疮的局部抗菌治疗, 大鼠皮肤渗透实验确定类脂囊泡中司盘 60 与胆固醇最优摩尔比为 1:1, 对痤疮丙酸杆菌与表皮葡萄球菌的体外抑菌活性实验显示类脂囊泡提高了盐酸多西环素的抑菌活性, 综合细胞毒性评价结果证明了类脂囊泡药物递送系统对痤疮类局部细菌感染症状的治疗潜力。Kashef 等<sup>[86]</sup>通过薄膜水合法制备了环丙沙星的类脂囊泡, 考察其对耐药金葡萄球菌的抗菌能力, 结果表明类脂囊泡纳米载体可使环丙沙星对受试耐药菌株的 MIC 值降低 87%, 同时使受试菌株的最小生物膜抑制浓度和最小生物膜清除浓度分别降低至 42% 和 38%, 证实类脂囊泡作为纳米递药系统对治疗耐药细菌感染的显著效果。

此外, 类脂囊泡可与天然杀菌材料结合实现特定的抗菌特性, de Oliveira de Siqueira 等<sup>[87]</sup>将酞氰化锌 (ZnPc) 作为光动力疗法中产生抗耐药菌作用 ROS 的光敏剂包埋于类脂囊泡中, 解决了酞氰化锌不溶于水、易聚集失活的问题, 在光生物学抗菌活性实验中, 带负电荷 ZnPc-类脂囊泡对 MRSA 的 MIC 为  $0.25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 仅为游离 ZnPc 的 25%。而 ZnPc-类脂囊泡表面经壳聚糖修饰后带正电荷, 通过与细菌的静电吸引进一步增强了光生物学灭菌活性, 对 MRSA 的 MIC 降低至  $0.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。类脂囊泡作为类似脂质体的纳米药物递送系统, 在抗细菌感染领域具有发展潜力。

**2.6 微乳 (microemulsion)** 微乳是一种由表面活性剂、助表面活性剂、水相、油相自发组成的各向同性的热力学稳定分散体系。微乳具有极低的表面张力, 使药物扩散在表面活性剂上层或表面活性剂与皮肤表面之间, 增大药物接触面积, 增强药物在皮肤或生物膜的蓄积<sup>[88]</sup>。Alkhatib 等<sup>[89]</sup>制备了头孢菌素微乳, 抑菌圈表明微乳对金葡萄球菌的抗菌活性较空白微乳提高了 117%, 较单独应用头孢菌素提高了 20%。给药 10~30 min 内, 空微乳与单独头孢菌素组均从 800 降低至  $700 \text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 微乳制剂起效更快。Siddique 等<sup>[90]</sup>制备了环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星微乳制剂, 证明 3 种氟喹诺酮类药物的微乳在抗菌活性及抗菌效果上都要强于单独使用药物。Volpe 等<sup>[91]</sup>进一步证实了  $375 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的环丙沙星微乳剂能破坏 54% 的菌膜, 且环丙沙星微乳治疗组小鼠的金葡萄球菌含量可从  $4.7 \times 10^4$  降低至  $1.2 \times 10^3 \text{ CFU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Craig 等<sup>[92]</sup>采取随机双盲试验法, 评价 MGO100 麦卢卡蜂蜜微乳眼膏对于眼睑炎的临床疗效。试验随机选取 53 名患者, 每晚给药一次持续 90 天, 单眼给药, 另一眼

作为对照。非参数邓恩检验表明, 给药 90 天后麦氏棒杆菌、痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌 *P* 值分别从 0.52、0.69、0.27 降低至小于 0.001, 表现出显著的眼睑炎抗菌疗效。但微乳制剂对温度、盐浓度和酸碱度的变化敏感, 易出现相分离的情况, 故在临床应用中存在一定限制。

## 2.7 仿生纳米药物系统 (biomimetic nanomedicine)

仿生纳米药物系统是一种设计仿生或利用生物内源性材料作为递送载体的药物递送体系, 包括细胞、细菌、细胞外囊泡及工程化的细胞膜与外源性载体材料制备的杂合体。这类载体具有良好的生物膜转运特性、高生物相容性和特异靶向机制, 通过模仿活体组织内生物结构单元的生理特点, 通过载体的结构修饰和转化, 可将诊断试剂、小分子药物、核酸和基因输送到靶部位, 达到良好的靶向效果<sup>[93]</sup>。Hu 等<sup>[94]</sup>利用血小板表面蛋白介导炎症归巢效应, 制备了血小板包裹万古霉素的纳米药物 (PNP-Vanc) 用于抗细菌感染, 与游离万古霉素及结合人 IV 型胶原蛋白的红细胞膜载体包载万古霉素 (RECNP-Vanc) 相比, PNP-Vanc 对 MRSA 的体外抗菌活性显著提升, 活菌计数相较前两者降低 1~2 个数量级, 肝脾活菌计数降低 2~3 个数量级。肺部是细菌感染的主要器官之一, Chu 等<sup>[95]</sup>开发了嗜中性粒细胞 HL-60 分泌的细胞外囊泡, 结合整合蛋白  $\beta 2$  膜的纳米载体, 包载 TPCA-1 (HV-TPCA-1) 用于急性肺损伤靶向治疗, 在内毒素脂多糖 (LPS) 诱导模型中, HV-TPCA-1 治疗组的肺部游离嗜中性粒细胞相较对照组明显减少, 显著提高了肺部靶向的抗菌治疗效果。利用仿生结构的靶向性, 减少巨噬系统对粒子的捕获, 将无机分子与仿生结构结合构建杂合纳米载体兼具二者优点。Lin 等<sup>[96]</sup>制备钌络合物修饰的硒纳米凝胶, 用红细胞膜包被制备响应型仿生纳米粒 Ru-Se@G NPs-RBCM, 响应细菌感染微环境作为抗生素替代品来检测和抑制 MRSA, 结合了天然红细胞膜低免疫清除的特点, 明胶纳米粒更多地转运至被感染区域, 被白明胶酶水解, Ru-SeNPs 在感染部位高效释放, 中和细菌外毒素及杀灭细菌。溶血实验显示, 治疗组 MRSA 外毒素溶血率从 71.8% 降低至 31.7%, 金葡萄球菌从 21.9% 降低至 8.1%, 对白明胶酶阳性和阴性的细菌外毒素都具有强中和效果。同时,  $25 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  Ru-Se@G NPs-RBCM 对 MRSA、金葡萄球菌、铜绿假单胞菌的杀灭率分别达到 90%、95.01% 和 70.3%, 展现出良好的体外灭菌活性。

细菌分泌的胞外囊泡 (OMV) 表面具有特征性抗原蛋白, 作为抗原物质开发的纳米疫苗具有良好的淋巴结靶向能力及抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 结合与抗原递呈效果, 可同时激活先天和后

天免疫,显著增强抗菌预防效果。Camacho等<sup>[97]</sup>将聚乙烯和顺丁烯二酸酐聚合酸酐纳米分子包被弗氏志贺菌的OMV,能有效引发Toll样受体-2 (TLR2)和TLR4诱导的先天免疫。鼻腔接种OMV纳米疫苗,小鼠达到了整体抗菌效果,而对照组接种无OMV鼻疫苗小鼠抗菌率仅40%,具有良好的抗菌预防效果。Gao等<sup>[98]</sup>制备了AuNPs,用大肠杆菌OMV包被制得BM-AuNPs纳米疫苗,与单纯的大肠杆菌OMV相比,具有更强的组织间转移能力、稳定性、淋巴结积聚及APC结合能力。BM-AuNPs在淋巴结中APC募集率超过15%,而OMV仅有10%。0.2 μg的BM-AuNPs抗大肠杆菌IgG效价达到10<sup>6</sup>单位,而OMV仅有10<sup>5</sup>单位,展现出良好的抗菌效果。

细菌感染过程中,释放的毒力因子(如外毒素)对宿主机体有较大的毒性作用,抗毒素疫苗是指将抗毒素策略与疫苗治疗进行结合,尽可能减少细菌耐药现象的产生。成孔毒素是多种细菌感染的主要毒力因子,游离成孔毒素会先与细胞膜表面的一些特异性受体(糖类、磷脂和蛋白)结合,组装插入细胞膜表面的特定区域。依此机制将细胞膜结合纳米粒制成的仿生类毒素疫苗具有强抗原性与免疫原性,能结合成孔毒素,具有广谱抗毒素中和作用。红细胞膜包被PLGA聚合物纳米粒制备杂合载体红细胞纳米粒(RBC-NPs),能与金葡菌α-溶血素结合,消除其体内毒性及溶血作用。接种RBC-NPs的小鼠对比灭活类毒素组表现出更强的免疫保护和更高的抗体效价。实验组89%的小鼠通过接种RBC-NPs能预防α-溶血素作用,44%的小鼠在感染后能被RBC-NPs治疗痊愈<sup>[99]</sup>,展现RBC-NPs纳

米类毒素疫苗的抗菌治疗效果。

仿生载体兼顾内源性载体良好的生物相容性、特异靶向性及外源性载体的优良载药性能,针对抗细菌感染有很新颖的研究价值。但由于制备工艺复杂、源细胞膜的数量受亲本细胞类型和纯化技术的限制使得应用仍具有困难。同时,细胞膜蛋白具有多样性,如何有效保存功能性蛋白质、去除杂蛋白质仍是需要解决的问题<sup>[100]</sup>。纳米药物系统用于抗细菌感染见表2。

### 3 总结与展望

细菌感染,尤其多重耐药菌和超级耐药菌严重威胁人类健康,由抗生素滥用、细菌耐药新机制而引起的耐药性感染日益严重的问题已成为全世界关注焦点,对医疗保健系统构成了严重威胁,需要新药物和新技术对抗耐药性问题,降低药物脱靶毒性,提高抗菌效果。而新靶点的发现较为困难,新药研发成本高,周期漫长。纳米生物材料和纳米技术用于疾病的诊断和药物治疗展现出强大活力和应用前景。结合纳米材料特殊的电、光、机械等性能,对其抗菌机制和活性进行研究,通过纳米技术为多功能的药物治疗系统提供满足不同生物学和治疗要求的可能性,从生物相容性、精确靶点释放,及通过相对可控的物理化学特性,改善抗生素治疗中的剂量、毒副作用问题,克服细菌耐药提供了非常有潜力的研究策略。但是,抗细菌感染的纳米药物至今无上市产品,纳米结构具有独特的物理化学性质、药代动力学和药效学特征,纳米药物设计要考虑到这些因素。研究纳米载体在体内分布特点、如何实现药物的靶向递送来提高其疗效及安全性、纳米载体结构的物理稳定性、载药量的提高、药物释放如何调控、

**Table 2** Nano-drug delivery system is applied for the antibacterial therapy strategy. SLNs: Solid lipid nanoparticles; NLCs: Nanostructured lipid carriers; TPCA-1: 2-[(Aminocarbonyl)amino]-5-(4-fluorophenyl)-3-thiophenecarboxamide; OMV: Outer-membrane vesicles; MPS: Mononuclear phagocyte system

Nano-drug delivery system	Mechanism of antibacterial therapy	Agent
Liposomes	Fusion with biofilm; surface modification for active targeting; intelligent response for drug release; induction of immune reaction	Penicillin; ciprofloxacin; vancomycin; amikacin
SLNs/NLCs	High drug loading efficiency; sustained release of drugs; high biocompatibility	Clarithromycin; penicillin; tobramycin; oleuropein
Polymeric nanoparticles	High drug loading efficiency; sustained-release of drugs; co-delivery of drugs; surface modification for active targeting; intelligent response for drug release; membrane disruption by electrostatic adsorption	Cefixime; clarithromycin; rifampicin; azithromycin; clindamycin; ciprofloxacin
Dendrimers	Membrane disruption by electrostatic adsorption biofilms-binding mechanism; nanostructured multifunctional surface	Auto antimicrobial activity
Niosomes	Skin accumulation and topical antifungal therapy stability; photobiologic-mediated the antibacterial activity	Doxycycline; ciprofloxacin; zinc phthalocyanide
Microemulsion	Generation of sufficient interfacial area; skin accumulation and topical antifungal therapy	Cephalosporin; ciprofloxacin; levofloxacin; moxifloxacin
Biomimetic nanomedicine	High biocompatibility; transport of the biofilm; specific targeting by cell membrane coating; reduce the MPS clearance of nanocarrier; immune activation by specific antigen protein; synergistic effect of nanoparticles and cell	Vancomycin; TPCA-1; Se; OMV; α-hemolysin

材料的热疗/光动力疗法, 以及药物的输送相结合的多功能体系的研究、纳米载体与细菌细胞、细胞外基质的作用机制, 都需深入研究从而提高细菌感染疗效。纳米材料及围绕纳米技术开展的递药系统在抗细菌感染, 特别是拮抗抗菌药物耐药性这一关键问题具有非常广阔的研究空间与应用潜力。

**作者贡献:** 何盈盈、周文铂、邵启炜、李荣洁负责文献的查阅和撰写; 俞媛负责文章选题和设计, 文章的关键理论指导及修改。

**利益冲突:** 文章内容不涉及相关利益冲突。

## References

- [1] Kaur CP, Vadivelu J, Chandramathi S. Impact of *Klebsiella pneumoniae* in lower gastrointestinal tract diseases [J]. *J Dig Dis*, 2018, 19: 262-271.
- [2] Bravo A, Ruiz-Cruz S, Alkorta I, et al. When humans met superbugs: strategies to tackle bacterial resistances to antibiotics [J]. *Biomol Concepts*, 2018, 9: 216-226.
- [3] Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management [J]. *Front Public Health*, 2014, 2: 145.
- [4] Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats [J]. *Nature*, 2017, 543: 15.
- [5] Nii-Trebi NI. Emerging and neglected infectious diseases: insights, advances, and challenges [J]. *Biomed Res Int*, 2017: 5245021.
- [6] Cheng XN, Shen YN, Li PY, et al. Bacterial biofilms: characteristics and combat strategies [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 2040-2049.
- [7] Saidin S, Jumat MA, Mohd Amin NAA, et al. Organic and inorganic antibacterial approaches in combating bacterial infection for biomedical application [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111382.
- [8] Rello J, Parisella FR, Perez A. Alternatives to antibiotics in an era of difficult-to-treat resistance: new insights [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12: 635-642.
- [9] Wu ZL, Zhao J, Xu R. Recent advances in oral nano-antibiotics for bacterial infection therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 9587-9610.
- [10] Feng GN, Huang XT, Jiang XL, et al. The antibacterial effects of supermolecular nano-carriers by combination of silver and photodynamic therapy [J]. *Front Chem*, 2021, 9: 666408.
- [11] Miller KP, Wang L, Benicewicz BC, et al. Inorganic nanoparticles engineered to attack bacteria [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 7787-7807.
- [12] Yuan P, Ding X, Yang YY, et al. Metal nanoparticles for diagnosis and therapy of bacterial infection [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: e1701392.
- [13] Rinna A, Magdolenova Z, Hudecova A, et al. Effect of silver nanoparticles on mitogen-activated protein kinases activation: role of reactive oxygen species and implication in DNA damage [J]. *Mutagenesis*, 2015, 30: 59-66.
- [14] Liu J, Xue L, Guo XY, et al. Research progress on antibacterial activity of silver nanoparticles [J]. *Chem Res (化学研究)*, 2020, 31: 252-262.
- [15] Ma W, Ta T, Zang SF. Research development of antibacterial agents [J]. *Fine Chem (精细化工)*, 2012, 29: 521-525, 536.
- [16] AshaRani PV, Low Kah Mun G, Hande MP, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells [J]. *ACS Nano*, 2009, 3: 279-290.
- [17] Ma LY, Feng S, Zhang S, et al. A synergistic photothermal antibacterial system based on silver-infused functionalized mesoporous carbon nanospheres [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2022, 57: 1155-1162.
- [18] Bi X, Bai Q, Liang M, et al. Silver peroxide nanoparticles for combined antibacterial sonodynamic and photothermal therapy [J]. *Small*, 2022, 18: e2104160.
- [19] Hussain SM, Schlager JJ. Safety evaluation of silver nanoparticles: inhalation model for chronic exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108: 223-224.
- [20] Carlson C, Hussain SM, Schrand AM, et al. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species [J]. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 13608-13619.
- [21] Xia T, Kovochich M, Brant J, et al. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm [J]. *Nano Lett*, 2006, 6: 1794-1807.
- [22] Balbus JM, Maynard AD, Colvin VL, et al. Meeting report: hazard assessment for nanoparticles--report from an interdisciplinary workshop [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115: 1654-1659.
- [23] Li X, Robinson SM, Gupta A, et al. Functional gold nanoparticles as potent antimicrobial agents against multi-drug-resistant bacteria [J]. *ACS Nano*, 2014, 8: 10682-10686.
- [24] Chu GY, Chen YF. Antibacterial mechanism and application of gold nanoparticles [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci) (上海交通大学学报 (医学版))*, 2018, 38: 1386-1390.
- [25] Kornilova AV, Kuralbayeva GA, Stavitskaya AV, et al. Gold nanoparticles immobilized on halloysite nanotubes for spatially-temporally localized photothermal therapy [J]. *Appl Surf Sci*, 2021, 20: 150671.
- [26] Yougbaré S, Mutalik C, Chung PF, et al. Gold nanorod-decorated metallic MoS<sub>2</sub> nanosheets for synergistic photothermal and photodynamic antibacterial therapy [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11: 3064.
- [27] Zhang L, Jiang Y, Ding Y, et al. Mechanistic investigation into antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles

- against *E. coli* [J]. *J Nanopart Res*, 2010, 12: 1625-1636.
- [28] Yu BQ, Zhang HF, Lu W, et al. Research on the difference of bactericide performance between Nano-ZnO and ZnO [J]. *Feed Ind (饲料工业)*, 2007, 28: 34-37.
- [29] Bera A, Hasan MN, Pal U, et al. Fabrication of nanohybrids toward improving therapeutic potential of a NIR photo-sensitizer: an optical spectroscopic and computational study [J]. *J Photochem Photobiol A Chem*, 2022, 424: 113610.
- [30] Thakkar KN, Mhatre SS, Parikh RY. Biological synthesis of metallic nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2010, 6: 257-262.
- [31] Medina D, Mostafavi E, Crua AV, et al. Green nanotechnology-based zinc oxide (ZnO) nanomaterials for biomedical applications: a review [J]. *J Phys Mater*, 2020, 3: 034005.
- [32] Kang S, Pinaut M, Pfefferle LD, et al. Single-walled carbon nanotubes exhibit strong antimicrobial activity [J]. *Langmuir*, 2007, 23: 8670.
- [33] Mocan T, Matea CT, Pop T, et al. Carbon nanotubes as antibacterial agents [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74: 3467-3479.
- [34] Liu Y, Huang H, Cao W, et al. Advance in carbon dots: a perspective from traditional quantum dots [J]. *Mater Chem Front*, 2020, 4: 1586-1613.
- [35] Su R, Yan H, Jiang X, et al. Orange-red to NIR emissive carbon dots for antimicrobial, bioimaging and bacteria diagnosis [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 1250-1264.
- [36] Shi R, Dai X, Li W, et al. Hydroxyl-group-dominated graphite dots reshape laser desorption/ionization mass spectrometry for small biomolecular analysis and imaging [J]. *ACS Nano*, 2017, 11: 9500-9513.
- [37] Sviridova E, Barras A, Addad A, et al. Surface modification of carbon dots with tetraalkylammonium moieties for fine tuning their antibacterial activity [J]. *Biomater Adv*, 2022, 134: 112697.
- [38] Yan X, Yang J, Wu J, et al. Antibacterial carbon dots/iron oxychloride nanoplateform for chemodynamic and photothermal therapy [J]. *Colloids Interface Sci Commun*, 2021, 45: 100552.
- [39] Jacob MV, Rawat RS, Ouyang B, et al. Catalyst-free plasma enhanced growth of graphene from sustainable sources [J]. *Nano Lett*, 2015, 15: 5702-5708.
- [40] Al-Jumaili A, Alancherry S, Bazaka K, et al. Review on the antimicrobial properties of carbon nanostructures [J]. *Materials (Basel)*, 2017, 10: 1066.
- [41] Cheng C, Wu XJ, Xie R, et al. Preparation and antibacterial property of silver-loaded mesoporous silica composite [J]. *New Chem Mater (化工新型材料)*, 2020, 48: 265-270.
- [42] Lou YZ, Damien S, Dimitri M, et al. Modification of poly (dimethyl siloxane) surfaces with an antibacterial claramine-derivative through click-chemistry grafting [J]. *React Funct Polym*, 2022, 170: 105102.
- [43] Lam M, Migonney V, Falentin-Daudre C. Review of silicone surface modification techniques and coatings for antibacterial/antimicrobial applications to improve breast implant surfaces [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121: 68-88.
- [44] Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects [J]. *J Nano-biotechnol*, 2018, 16: 71.
- [45] Eleraky NE, Allam A, Hassan SB, et al. Nanomedicine fight against antibacterial resistance: an overview of the recent pharmaceutical innovations [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 142.
- [46] Martin-Serrano Á, Gómez R, Ortega P, et al. Nanosystems as vehicles for the delivery of antimicrobial peptides (AMPs) [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11: 448.
- [47] Lombardo D, Kiselev MA, Caccamo MT. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine [J]. *J Nanomater*, 2019, 2019: 3702518.
- [48] Nwabuife JC, Pant AM, Govender T. Liposomal delivery systems and their applications against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 178: 113861.
- [49] Yu YL, Zheng ZY, Yi C, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of artemisinin loaded long-circulating liposomes [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 1002-1008.
- [50] Patil R, Torris A, Bhat S, et al. Mapping fusogenicity of ciprofloxacin-loaded liposomes with bacterial cells [J]. *AAPS Pharm-SciTech*, 2019, 20: 180.
- [51] Vandera KA, Picconi P, Valero M, et al. Antibiotic-in-cyclodextrin-in-liposomes: formulation development and interactions with model bacterial membranes [J]. *Mol Pharm*, 2020, 17: 2354-2369.
- [52] Humbert MV, Christodoulides M. Immunization with recombinant truncated *Neisseria meningitidis*-macrophage infectivity potentiator (rT-Nm-MIP) protein induces murine antibodies that are cross-reactive and bactericidal for *Neisseria gonorrhoeae* [J]. *Vaccine*, 2018, 36: 3926-3936.
- [53] Hildebrand D, Metz-Zumaran C, Jaschowitz G, et al. Silencing SOCS1 *via* liposome-packed siRNA sustains TLR4-ligand adjuvant [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1279.
- [54] Antoniou AI, Giofrè S, Seneci P, et al. Stimulus-responsive liposomes for biomedical applications [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26: 1794-1824.
- [55] Omolo CA, Megrab NA, Kalhapure RS, et al. Liposomes with pH responsive 'on and off' switches for targeted and intracellular delivery of antibiotics [J]. *J Liposome Res*, 2021, 31: 45-63.
- [56] Ferreira M, Ogren M, Dias JNR, et al. Liposomes as antibiotic delivery systems: a promising nanotechnological strategy against antimicrobial resistance [J]. *Molecules*, 2021, 26: 2047.
- [57] Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7: 213-226.

- [58] Griffith DE, Thomson R, Flume PA, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease: sustainability and durability of culture conversion and safety of long-term exposure [J]. *Chest*, 2021, 160: 831-842.
- [59] Ztürk AA, Aygül A, Enel B. Influence of glyceryl behenate, tripalmitin and stearic acid on the properties of clarithromycin incorporated solid lipid nanoparticles (SLNs): formulation, characterization, antibacterial activity and cytotoxicity [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 54: 101240.
- [60] Sharma M, Gupta N, Gupta S. Implications of designing clarithromycin loaded solid lipid nanoparticles on their pharmacokinetics, antibacterial activity and safety [J]. *RSC Adv*, 2016, 6: 76621-76631.
- [61] Zhao E, Yi T, Du J, et al. Experimental study on the resistance of synthetic penicillin solid lipid nanoparticles to clinically resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 9571286.
- [62] Badawi NM, Elkafrawy MA, Yehia RM, et al. Clinical comparative study of optimized metronidazole loaded lipid nanocarrier vaginal emulgel for management of bacterial vaginosis and its recurrence [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28: 814-825.
- [63] Salvi VR, Pawar P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: a novel drug targeting carrier [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, 51: 255-267.
- [64] Sans-Serramitjana E, Jorba M, Fusté E, et al. Free and nanoencapsulated tobramycin: effects on planktonic and biofilm forms of *Pseudomonas* [J]. *Microorganisms*, 2017, 5: 35.
- [65] Palagati S, Sv S, Kesavan BR. Application of computational tools for the designing of oleuropein loaded nanostructured lipid carrier for brain targeting through nasal route [J]. *Daru*, 2019, 27: 695-708.
- [66] Simpson JD, Smith SA, Thurecht KJ, et al. Engineered polymeric materials for biological applications: overcoming challenges of the bio-nano interface [J]. *Polymers*, 2019, 11: 1441.
- [67] Imran M, Jha SK, Hasan N, et al. Overcoming multidrug resistance of antibiotics via nanodelivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14: 586.
- [68] Rashki S, Asgarpour K, Tarrahimofrad H, et al. Chitosan-based nanoparticles against bacterial infections [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 251: 117108.
- [69] Mahjoub MA, Ebrahimnejad P, Shahlaee F, et al. Preparation and optimization of controlled release nanoparticles containing cefixime using central composite design: an attempt to enrich its antimicrobial activity [J]. *Curr Drug Deliv*, 2022, 19: 369-378.
- [70] Kiruthika V, Maya S, Suresh MK, et al. Comparative efficacy of chloramphenicol loaded chondroitin sulfate and dextran sulfate nanoparticles to treat intracellular *Salmonella* infections [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 127: 33-40.
- [71] Lotfipour F, Valizadeh H, Milani M, et al. Study of antimicrobial effects of clarithromycin loaded PLGA nanoparticles against clinical strains of *Helicobacter pylori* [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016, 66: 41-45.
- [72] Zhang L, Pornpattananangku D, Hu CM, et al. Development of nano-particles for antimicrobial drug delivery [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17: 585-594.
- [73] Trousil J, Filippov SK, Hrubý M, et al. System with embedded drug release and nanoparticle degradation sensor showing efficient rifampicin delivery into macrophages [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13: 307-315.
- [74] Zhou H, Tang D, Kang X, et al. Degradable pseudo conjugated polymer nanoparticles with NIR-II photothermal effect and cationic quaternary phosphonium structural bacteriostasis for anti-infection therapy [J]. *Adv Sci*, 2022, 9: e2200732.
- [75] Guo L, Wang H, Wang Y, et al. Facile core-shell nanoparticles with controllable antibacterial activity assembled by chemical and biological molecules [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7: 5528-5534.
- [76] Farzanegan F, Shahabi M, Niazi AE, et al. Effect of the addition of chitosan and TiO<sub>2</sub> nanoparticles on antibacterial properties of an orthodontic composite in fixed orthodontic treatment: a randomized clinical trial study [J]. *Biomed Phys Eng Express*, 2021. DOI: 10.1088/2057-1976/ac0609.
- [77] Tetteh-Quarshie S, Blough ER, Jones CB. Exploring dendrimer nanoparticles for chronic wound healing [J]. *Front Med Technol*, 2021, 3: 661421.
- [78] Ortega MÁ, Guzmán Merino A, Fraile-Martínez O, et al. Dendrimers and dendritic materials: from laboratory to medical practice in infectious diseases [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 874.
- [79] Sk UH. Nanosize dendrimers: potential use as carriers and antimicrobials [M] // Grumezescu AM. *Antimicrobial Nanoarchitectonics from Synthesis to Applications*. Amsterdam: Matthew Deans, 2017: 323-355.
- [80] Chen SQ, Xu LL, He C, et al. Long-subchain hyperbranched poly(aminoethyl acrylate): a potent antimicrobial polymer with low hemolytic toxicity [J]. *J Polym Sci Pol Chem*, 2016, 54: 3462-3469.
- [81] Siriwardena TN, Stach M, He R, et al. Lipidated peptide dendrimers killing multidrug-resistant bacteria [J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 423-432.
- [82] Waldbaum AS, Schwebke JR, Paull JRA, et al. A phase 2, double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of the efficacy and safety of Astodrimer Gel for the treatment of bacterial vaginosis [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0232394.
- [83] Mittal P, Saharan A, Verma R, et al. Dendrimers: a new race of pharmaceutical nanocarriers [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8844030.
- [84] Mehrarya M, Gharehchelou B, Haghghi Poodeh S, et al. Niosomal formulation for antibacterial applications [J]. *J Drug Target*, 2022, 30: 476-493.

- [85] Kashani-Asadi-Jafari F, Hadjizadeh A. Niosome-encapsulated doxycycline hyclate for potentiation of acne therapy: formulation and characterization [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2022, 10: 56-68.
- [86] Kashef MT, Saleh NM, Assar NH, et al. The antimicrobial activity of ciprofloxacin-loaded niosomes against ciprofloxacin-resistant and biofilm-forming *Staphylococcus aureus* [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 1619-1629.
- [87] de Oliveira de Siqueira LB, Dos Santos Matos AP, Feuser PE, et al. Encapsulation of photosensitizer in niosomes for promotion of antitumor and antimicrobial photodynamic therapy [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 68: 103031.
- [88] Egito EST, Amaral-Machado L, Alencar EN, et al. Microemulsion systems: from the design and architecture to the building of a new delivery system for multiple-route drug delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11: 2108-2133.
- [89] Alkhatib M, Aly M, Saleh O, et al. Antibacterial activity of a microemulsion loaded with cephalosporin [J]. *Biologia*, 2016, 71: 748-756.
- [90] Siddique MY, Alamgir I, Nazar MF, et al. Structural and probing dynamics of Brij-35-based microemulsion for fluoroquinolone antibiotics [J]. *Colloid Polym Sci*, 2021, 299: 1479-1488.
- [91] Volpe V, Giacomodonato M, Sordelli D, et al. Ciprofloxacin loaded o/w microemulsion against *Staphylococcus aureus*. Analytical and biological studies for topical and intranasal administration [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2020, 57: 101705.
- [92] Craig JP, Cruzat A, Cheung IMY, et al. Randomized masked trial of the clinical efficacy of MGO Manuka Honey microemulsion eye cream for the treatment of blepharitis [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18: 170-177.
- [93] Ibrahim UH, Devnarain N, Govender T. Biomimetic strategies for enhancing synthesis and delivery of antibacterial nanosystems [J]. *Int J Pharm*, 2021, 596: 120276.
- [94] Hu CM, Fang RH, Wang KC, et al. Nanoparticle biointerfacing by platelet membrane cloaking [J]. *Nature*, 2015, 526: 118-121.
- [95] Chu D, Dong X, Shi X, et al. Neutrophil-based drug delivery systems [J]. *Adv Mater*, 2018, 30: 1706245.
- [96] Lin A, Liu Y, Zhu X, et al. Bacteria-responsive biomimetic selenium nanosystem for multidrug-resistant bacterial infection detection and inhibition [J]. *ACS Nano*, 2019, 13: 13965-13984.
- [97] Camacho AI, Irache JM, Souza J, et al. Nanoparticle-based vaccine for mucosal protection against *Shigella flexneri* in mice [J]. *Vaccine*, 2013, 31: 3288-3294.
- [98] Gao W, Fang RH, Thamphiwatana S, et al. Modulating antibacterial immunity *via* bacterial membrane-coated nanoparticles [J]. *Nano Lett*, 2015, 15: 1403-1409.
- [99] Zhou J, Kroll AV, Holay M, et al. Biomimetic nanotechnology toward personalized vaccines [J]. *Adv Mater*, 2020, 32: e1901255.
- [100] Hao H, Chen Y, Wu M. Biomimetic nanomedicine toward personalized disease theranostics [J]. *Nano Res*, 2021, 14: 2491-2511.