

综述

纳米金抗菌机制及应用研究进展

褚光宇, 陈云丰

上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海 200233

[摘要] 细菌多重耐药是当今临床面临的一大挑战。纳米金 (gold nanoparticles, AuNPs) 因其独特的理化性质, 无论是用作抗菌药物载体还是自身修饰后用作治疗剂, 均在体内、体外展现出良好的抗菌效果。AuNPs 的抗菌谱广, 抗菌机制多样, 且生物相容性好, 具有良好的临床应用前景。但是对于其在体内环境下的结构稳定性、抗菌机制、长期安全性、表面修饰物的细胞毒性等的认知仍有待于通过后续研究深入探讨和完善。

[关键词] 纳米金; 抗菌; 机制; 生物相容性

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.021 **[中图分类号]** R318.08 **[文献标志码]** A

Antibacterial mechanism and application of gold nanoparticles

CHU Guang-yu, CHEN Yun-feng

Department of Orthopedic Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] Multi-drug resistance is a major clinical challenge today. The good antibacterial effect of gold nanoparticles (AuNPs) based on their unique physical and chemical properties make such systems ideal for application as antibacterial drug carriers or self-modified therapeutic agents both *in vitro* and *in vivo*. AuNPs also have good clinical application prospects for their broad antibacterial spectrum, various antibacterial mechanisms and good biocompatibility. However, their structural stability *in vivo*, antibacterial mechanism, long-term safety and cytotoxicity of the surface modification have yet to be further explored and improved through subsequent studies.

[Key words] gold nanoparticles; antibacterial; mechanism; biocompatibility

目前临床细菌耐药问题越来越严重, 单一抗生素的应用已无法满足临床需求^[1]。而这也推动寻找新的抗感染药物或方法来解决当前抗生素治疗多重耐药感染的问题。近年来, 已提出一些新的抗菌策略, 包括寻找新的抗菌剂、改变现有的抗生素使用方案以及开发抗菌肽等^[2]。另外, 随着纳米技术的发展, 金属纳米颗粒的应用范围越来越广泛^[3-5]。金是化学性质最稳定的元素之一, 但纳米级别的金粒子, 即纳米金 (gold nanoparticles, AuNPs), 却具有特殊的理化性质。合理利用其理化性质可为治疗耐药菌感染提供更多途径。例如, 材料学家制造出具有量子尺寸效应的 AuNPs 颗粒, 其大小范围与细菌细胞系统相当, 携载小分子抗生素后, 原有抗菌效果得以增强; AuNPs 高比表面积的性质允许掺入丰富的功能性配体, 增强其表面与靶细菌的相互作用^[6-8]。同时, AuNPs 细胞毒性低, 生物相容性好, 有望从实验室走向临床^[9]。本文就近年来 AuNPs 抗菌方面的研究进展做一综述。主要阐述其理化性质、抗

菌效果及机制、生物相容性以及存在的不足和对未来研究的展望, 以期后续研究提供参考。

1 AuNPs 的理化性质

AuNPs 的应用主要基于其作为纳米颗粒和金属的特定理化性质。其在抗菌方面的理化性质包括: ① 表面积/体积比高, 使得 AuNPs 具有高的表面化学活性以及对分子强有力的化学吸附能力; 该性质已被广泛用于携载抗菌药物^[10-12]。② 与其他金属纳米粒子相比, AuNPs 具有介电性、导电性和氧化惰性等特性, 可作为内植物表面抗菌涂层^[13]。③ 表面等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 是 AuNPs 最显著的性质之一。SPR 是描述电磁场中导带电子集体振荡的物理概念, 这个属性为 AuNPs 的抗菌应用提供了一个新的方式——光致产热, 即通过体外红外线照射, 导致 AuNPs 产生 SPR, 继而产热使局部温

[基金项目] 国家自然科学基金 (8167090574) (National Natural Science Foundation of China, 8167090574)。

[作者简介] 褚光宇 (1993—), 男, 硕士生; 电子信箱: 1020934924@qq.com。

[通信作者] 陈云丰, 电子信箱: drchenyunfeng@sina.com。



度升高到 50 ~ 60 ℃, 以杀伤单细胞病原体^[14]。④ AuNPs 的表面也可以被许多具有不同功能的基团修饰, 增加其自身的抗菌活性^[15-17]。⑤ Au 是惰性金属, 化学性质稳定, 不产生对细胞有影响的金属离子, 这一特性使其可在体内应用, 具有良好的生物相容性^[18]。

2 AuNPs 的抗菌效果

单纯 AuNPs 的直接抗菌效果仍有争议^[19-21]。部分研究^[12]认为, AuNPs 在常规浓度下 (如 <400 μmol/L) 不具备抗菌效果, 或仅在高浓度下才表现出微弱的抗菌作用。Zhang 等^[22]认为, AuNPs 之所以表现出抗菌作用, 可能由于金离子、表面包衣剂或合成过程涉及的化学物质未从 AuNPs 表面完全去除, 使得残留在 AuNPs 表面的化学物质具有一定的抗菌活性。尽管如此, 因其独特的理化性质, AuNPs 在抗菌方面的应用仍得到广泛研究, 主要包括作为抗菌药物载体、与复合涂层联用减少内植物的细菌黏附、经表面修饰提高其自身抗菌性能或与体外红外线配合通过光热消融微生物及其生物膜。目前 AuNPs 的体外研究较多, 体内研究也相继展开, 且无论是在体内还是在体外研究中, AuNPs 均展现出较强的抗菌效果。

2.1 体外抗菌效果

抗生素在临床抗感染治疗中主要以系统用药为主, 但目前仍存在感染局部药物浓度较低、抗菌效果差、细菌容易耐药且不良反应大等问题; 而对于局部应用来说, 不论是抗生素还是抗菌肽均存在组织渗透能力差、对胞内细菌杀伤作用弱等缺陷。故开发高效的抗菌药物载体, 达到局部浓聚, 并增加细菌对抗菌药物的摄取是现阶段的主要研究内容^[23]。鉴于 AuNPs 作为显影剂载体在医学影像上的成功应用, 且表现出较低的细胞毒性, 研究者^[8, 24]率先合成了携带抗菌药物的 AuNPs, 用于杀伤临床上筛选出的耐药菌株。抗菌药物可以通过非共价键或共价键的方式结合到纳米粒子上, 这 2 种方法均提高了抗菌药物的活性, 降低了最小抑制浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC)^[24-25]。为了更好地携带高浓度抗菌药物, 常需对 AuNPs 表面进行修饰。用于表面修饰的封端剂包括: 聚乙烯吡咯烷酮、半硫醚、柠檬酸盐等^[12, 26-27]。通过这种方式构建的 AuNPs-抗菌药物复合体表现出强效的抗菌效果。Yeom 等^[10]体外构建了以 AuNPs 为核心的载药系统, 发现其携带的抗菌肽能够维持结构稳定, 并成功清除胞内鼠伤寒沙门菌。Brown 等^[12]将携带氨苄西林 (ampicillin, AMP) 的 AuNPs 用于临床分离出的多重耐药铜绿假单胞

菌、产气肠杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 其中单用 AMP 或 AuNPs 均无明显的抗菌作用, 而 AuNPs-AMP 对上述菌株均有效, 但具体机制不明, 可能与 AuNPs 影响细菌膜的稳定性有关^[28]。

上述方法依赖于现有的抗生素, 且可能导致细菌获得性耐药的发生。在纳米颗粒表面修饰功能性配体, 可以增加纳米颗粒与生物分子的相互作用, 使得纳米颗粒本身即可用作治疗剂^[17, 29-30]。该方法可以规避纳米载体系统中现有抗生素的使用和潜在限制。对于这种本身具有抗菌作用的纳米颗粒来说, Au 的惰性和低毒性使其成为一种极具潜力的抗菌材料。而且, 不同基团修饰 AuNPs 表面可形成不同的抗菌效果。表面由阳离子配体修饰的 AuNPs 可与细菌发生阴阳离子间的强烈相互作用, 往往具有更好的抗菌效果^[16]。同时, Li 等^[15]观察到 AuNPs 表面配体存在着结构-活性关系; 该研究使用 5 种不同疏水基团修饰 AuNPs, 发现疏水性最强的基团修饰的 AuNP (C10-AuNP) 仍能保持高度的水溶性, 且与其他 4 种 AuNPs 相比, C10-AuNP 的 MIC 更低。尽管阳性、疏水功能基团修饰后能提高 AuNPs 的抗菌效果, 但也有研究^[31]发现其细胞毒性有所提高。因此在提高 AuNPs 的抗菌效果的同时, 如何减少功能基团带来的细胞毒性是今后研究的重难点。

在纳米银 (silver nanoparticles, AgNPs) 以往的研究^[32]中发现, 抗菌效果与其尺寸有关, 尺寸越小, 抗菌效果越好。近期, Zheng 等^[28]通过控制 AuNPs 的尺寸, 使其尺寸降到 1 ~ 2 nm, 即形成纳米金簇 (gold nanoclusters, AuNCs) 结构; AuNCs 会显示一些特殊的生物特性, 如抗菌活性。这种尺寸极小的 AuNCs 能被细菌摄取, 通过干扰细菌的代谢, 导致菌体内活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 聚集, 干扰细菌存活, 同时降低细菌膜的稳定性。这意味着经 AuNCs 处理后, 细菌失去了天生的抵抗抗生素攻击的物理屏障, 更容易被抗生素杀死。

2.2 体内抗菌效果

抗菌药物的活性易受周围环境因素影响, 在不同渗透压、pH 条件下, 或在血清、全血或者更复杂的体内环境下, 其抗菌作用可能会降低或者完全丧失^[33]。然而, 无论是 AuNPs-抗菌药物, 还是经配体修饰后自身作为治疗剂的 AuNPs, 均能在体内发挥较强的抗菌作用。Peng 等^[34]发现携带抗菌肽的 AuNPs 在体内显示出较好的抗菌能力, 单剂量、低浓度 AuNPs-抗菌肽就能使超过 99% 的细菌被清除。Vijayakumar 等^[35]用多糖修饰的 AuNPs 治疗水产养殖中出现的嗜水气单胞菌感染, 发现遭受细菌感染的鱼类的存活率提高, 并且能更好地从细菌感染中恢复。导致



上述现象的主要原因是: AuNPs 具有金属惰性, 自身较为稳定, 不易受体内环境干扰; 且 AuNPs 可将抗菌药物包裹, 并维持其结构稳定, 使其不易被分解和清除, 保持甚至增强了其原有的抗菌活性。

AuNPs 在体内的另一大潜在应用主要是作为内植物表面涂层, 用于抑制细菌的生长、黏附和定植。Farghali 等^[36]将 AuNPs 通过电镀的方式修饰在钛 (titanium, Ti) 金属表面, 12 h 内的抗菌率达 99% 以上, 同时 Ti 的耐腐蚀性增强, 这 2 点对于骨科内植物而言意义重大。其作为涂层的抗菌作用主要体现在对细菌的接触抑制作用; 另外, 也有研究^[37]发现大量 ROS 的产生也影响细菌的存活。虽然 AuNPs 在内植物方面的研究相对较少, 但可借鉴 AgNPs 的研究经验, 对内植物进行工艺加工, 使其表面结构具有缓释功能, 通过释放活性 AuNPs 杀伤浮游细菌; 还可以通过接触抑菌, 达到长期抗感染和抑制生物膜形成的目的^[38]。

2.3 抗生物膜效果

生物膜是细菌黏附聚集形成的细菌生态环境, 通过分泌细胞外多聚物 (extracellular polymeric substances, EPS) 将细菌自身包裹在基质内, 对周围不利环境具有极强的抗性; 其性质与浮游状态的菌体存在很大差异, 一旦形成就很难被清除^[39]。药物、抗菌肽对生物膜的作用有限, 其主要原因^[40]: ①生物膜的物理壁垒——EPS 导致抗菌药物难以扩散、聚集。②由于不同层级细菌的供氧和营养物质分布不均匀, 导致细菌的表型和基因型不同, 且其本身多为混合细菌定植, 所以单一作用的抗菌药物无法杀伤所有细菌; 那些存活的细菌又通过遗传信息的水平传递, 将耐药基因传递给其他细菌, 最终结局为多重耐药; 另外, 越靠近底部的细菌, 其供氧和营养物质供应越少, 常处于休眠状态, 代谢水平低, 对于抗菌物质耐受能力极强。现阶段研究主要

集中在减少细菌黏附聚集形成生物膜上, 但对于多数已形成的成熟生物膜, 目前无论是多药物联合还是阳离子材料、抗菌涂层等, 均未取得令人满意的效果^[24, 41-42]。

另外, 光热疗法, 通过局部照射近红外线 (near-infrared, NIR) 以破坏生物膜的结构并通过物理高温杀死细菌, 对于治疗生物膜引起的感染具有巨大的应用前景^[43]。700 ~ 1 100 nm 范围内的 NIR 具有良好的组织穿透能力, 对健康组织损伤小, 该范围是适合光热治疗的波长范围^[44-45]。但 NIR 局部照射, 对感染部位并无特异性, 且升高的温度对生物膜的杀伤能力有限。而 AuNPs 具有 SPR 的特性, 与 NIR 联用能提高局部温度。但 AuNPs 除黏附在生物膜上, 仍有部分播散在正常组织中, 存在安全隐患。Hu 等^[14]发现正常组织的 pH 约 7.4, 而生物膜的 pH 约 5.5; 可利用二者 pH 的差异, 对 AuNPs 表面进行修饰, 使其具有对 pH 变化做出表面结构改变的能力, 从而使其在正常组织快速扩散, 而对生物膜表现出趋向性, 并能在生物膜内的细菌表面聚集。体内、体外实验均证实, 通过 NIR 照射, AuNPs 产生 SPR, 能热消融生物膜。值得一提的是, 在上述体内试验中, 所建造的兔子感染模型的感染部位在皮下, AuNPs 联合 NIR 展现出强而有效的抗生物膜的作用; 但考虑到 NIR 为长波, 组织穿透能力有限, 对于骨内植物等位于深部区域的对象是否能发挥作用还值得商榷。

3 AuNPs 的抗菌机制

AuNPs 因其表面修饰物、自身结构、形态、尺寸大小不同, 所发挥的抗菌机制有所差异。下面从 2 个方面对其存在的抗菌机制进行阐述: ①对细菌膜的作用。②进入细菌胞内发挥的作用 (图 1)。

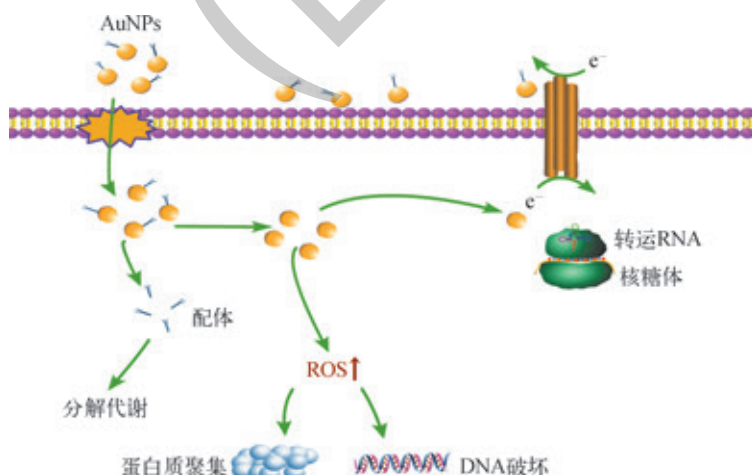


图 1 AuNPs 的抗菌机制

Fig 1 Antibacterial mechanisms of AuNPs

3.1 对细菌膜的作用

具有高比表面积的金纳米颗粒(AuNPs)经修饰后,与细菌膜表面蛋白接触,通过相互作用,影响细菌膜的功能。不同细菌表面表达的蛋白不同,但对AuNPs附着到细菌膜表面的能力几乎没有影响。研究^[46]观察到在不同细菌表面形成的AuNPs聚集仅在形态和量上存在差异,但作用相似。Li等^[15]用AuNPs处理细菌,再用碘化丙啶漂染显影,发现细菌膜遭到明显破坏。可见,修饰后的AuNPs能聚集在细菌膜上,并影响其稳定性和完整性,从而直接或间接发挥抗菌作用。

3.2 进入细菌胞内发挥的作用

AuNPs在胞内发挥的抗菌作用包括其辅助抗菌药物发挥作用及其自身所具有的抗菌作用。AuNPs辅助抗菌药物发挥作用主要通过携带高浓度抗菌药物,经细菌的摄取进入胞内而实现^[47]。该方式减少了细菌膜物理屏障对抗菌药物的抵抗,提高了抗菌药物进入菌体内的效率。之后,抗菌药物通过自身的抗菌机制发挥作用。

另一方面AuNPs进入胞内,其自身也可通过2种方式发挥抗菌作用:①抑制核糖体的亚基与转运RNA(transfer RNA, tRNA)的结合,干扰DNA的转录和复制^[37]。②产生大量ROS聚集。AuNPs通过干扰细胞代谢相关基因表达,如上调促进氧化过程的代谢酶的表达、下调抗氧化基因的表达,从而使胞内产生大量的过氧化物和超氧化物。使用抗氧化剂拮抗ROS或降低细菌培养温度抑制其代谢过程,均能增加细菌存活率^[28]。可见,AuNPs能通过引起胞内ROS大量生成,进而导致细菌胞内蛋白质聚集和DNA的破坏,从而使得细菌大量死亡。但Cui等^[37]发现AuNPs虽然可以靶向干扰细菌的代谢,但并未触发ROS反应。另外,虽然在AgNPs中,普遍观察到胞内ROS的产生,但Au与Ag相比,本身活性就较低,基本不发生氧化,这意味着AuNPs本身产生较少的自由离子和ROS。为了使其产生过量ROS,达到相同的抗菌效果,则需要更高浓度的AuNPs,这可能会降低其生物相容性^[22, 48]。可见,和直接与细菌膜作用或与细菌分子水平组分相互作用产生抗菌作用相比,这种方法似乎效率较低。

4 AuNPs的生物相容性

有观点认为,纳米粒子本身不一定对细胞功能有害,但合成纳米粒子的某些前体可能是有毒的。如合成AuNPs常用的原料AuCl₃,当其溶液浓度达到200 μmol/L时,细胞毒性超过90%^[9]。之前也提到,阳离子封端剂修饰的

AuNPs表现出更大的细胞毒性,其中部分原因与阳离子封端剂未完全洗脱有关。故在制备AuNPs时,需反复漂洗,减少原料残留,从而可避免因原料本身所致的细胞毒性。

尽管AuNPs被认为是惰性颗粒,具有良好的生物相容性,但关于其细胞毒性仍有争议。Connor等^[9]发现虽然大部分封端剂修饰的AuNPs对人类细胞无毒性,但也发现,如果AuNPs被人类细胞摄取便有可能表现出毒性。Coradeghini等^[49]认为AuNPs尺寸越小,越容易被摄取,但只有达到一定浓度才会产生明显的细胞毒性。正如Zhao等^[30]用人微血管内皮细胞检测尺寸只有1~2 nm的AuNCs的细胞毒性时,发现除了菌体内可产生过量ROS聚集外,在人微血管内皮细胞中也检测到ROS较正常时表达过量,但未发现明显的细胞毒性。Li等^[15]观测到细胞毒性与剂量相关,当AuNPs浓度超过400 μmol/L时,溶血试验中有50%的细胞发生破裂溶解,而这一浓度远高于MIC。且在应用小尺寸AuNPs时,观察到正常细胞内出现自噬小体^[49],这一现象可在一定程度上用来解释少量AuNPs被正常细胞摄取后,所产生的不利影响可以被自噬小体的作用部分拮抗。换言之,在浓度为MIC时,正常细胞可以耐受因少量AuNPs被摄取所带来的细胞损害。

5 不足和展望

AuNPs具有好的抗菌效果,且抗菌机制多样。研究^[15]也发现用浓度为66% MIC的AuNPs处理初代细菌,连续传代20次后,细菌仍对MIC处理下的AuNPs保持敏感,提示AuNPs不易产生细菌耐药。但仍不能排除反复长期低浓度处理引起细菌出现AuNPs耐药的可能性。如已观察到用铜离子反复处理细菌,引起细菌铜离子外排泵表达增加,从而显现出铜离子耐受的倾向。另外,确定纳米颗粒本身是否能被体内、细胞内环境修饰及影响,是今后研究需要探讨和解决的问题。普遍认为,纳米颗粒进入人体,会吸附体内阴性蛋白,形成冠状结构,容易导致纳米颗粒聚集,改变纳米颗粒的性质。此外,也必须考虑AuNPs的长期影响。虽然AuNPs短期单次用药具有良好的细胞相容性,但在体内环境下、较长时间内,正常细胞内是否累积AuNPs从而增加细胞毒性仍有待研究。基于目前封端剂的弊端和优势,能否通过进一步修饰或者开发新的更环保、更高效、更安全的封端剂用于研究,也是未来研究的一个方向。另外,基础研究结果向临床转化是当今的热点和难点。AuNPs在肿瘤显影和治疗上已经取得可喜成绩,其在抗菌方面的转化仍有待于进一步探索。在向临床转化的过程中,还需加深对AuNPs与生物系统相

互作用的理解,例如需要从器官到细胞、细胞器甚至生物大分子等生物学水平,考虑 AuNPs 的大小、组成、形状、

涂层面积和聚集率^[50]。而且,关于药物递送系统、药代动力学和生物分布方面的研究也是必不可少的。

参·考·文·献

- [1] Rossolini GM, Arena F, Pecile P, et al. Update on the antibiotic resistance crisis[J]. Curr Opin Pharmacol, 2014, 18(6): 56-60.
- [2] O'Connell KM, Hodgkinson JT, Sore HF, et al. Combating multidrug-resistant bacteria: current strategies for the discovery of novel antibacterials[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2013, 52(41): 10706-10733.
- [3] Takale BS, Bao M, Yamamoto Y. Gold nanoparticle (AuNPs) and gold nanopore (AuNPore) catalysts in organic synthesis[J]. Org Biomol Chem, 2014, 12(13): 2005-2027.
- [4] Zhang X. Gold nanoparticles: recent advances in the biomedical applications[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(3): 771-775.
- [5] Shah M, Badwaik V, Kherde Y, et al. Gold nanoparticles: various methods of synthesis and antibacterial applications[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2014, 19(2): 1320-1344.
- [6] De M, Ghosh P, Rotello V. Applications of nanoparticles in biology[J]. J Nanobiotechnol, 2004, 21(4): 235-240.
- [7] Dreaden E, Alkilany A, Huang X, et al. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine[J]. Chem Soc Rev, 2012, 41(7): 2740-2779.
- [8] Grace AN, Pandian K. Antibacterial efficacy of aminoglycosidic antibiotics protected gold nanoparticles: a brief study[J]. J Phys Chem B, 2007, 297(1): 63-70.
- [9] Connor EE, Mwamuka J, Gole A, et al. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity[J]. Small, 2005, 1(3): 325-327.
- [10] Yeom JH, Lee B, Kim D, et al. Gold nanoparticle-DNA aptamer conjugate-assisted delivery of antimicrobial peptide effectively eliminates intracellular *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. Biomaterials, 2016, 104: 43-51.
- [11] Chamundeswari M, Sobhana SS, Jacob JP, et al. Preparation, characterization and evaluation of a biopolymeric gold nanocomposite with antimicrobial activity[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2010, 55(1): 29-35.
- [12] Brown AN, Smith K, Samuels TA, et al. Nanoparticles functionalized with ampicillin destroy multiple-antibiotic-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter aerogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Appl Environ Microbiol, 2012, 78(8): 2768-2783.
- [13] Ramasamy M, Lee J. Recent nanotechnology approaches for prevention and treatment of biofilm-associated infections on medical devices[J]. Biomed Res Int, 2016, 46(2): 185-212.
- [14] Hu D, Li H, Wang B, et al. Surface-adaptive gold nanoparticles with effective adherence and enhanced photothermal ablation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm[J]. ACS Nano, 2017, 11(9): 933-940.
- [15] 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(10): 10682-10691.
- [16] Bresee J, Maier KE, Boncella AE, et al. Growth inhibition of *Staphylococcus aureus* by mixed monolayer gold nanoparticles[J]. Small, 2011, 7(14): 2027-2031.
- [17] Bresee J, Maier KE, Melander C, et al. Identification of antibiotics using small molecule variable ligand display on gold nanoparticles[J]. Chem Commun, 2010, 46(40): 7516-7518.
- [18] Hammer B, Nørskov JK. Why gold is the noblest of all the metals[J]. Nature, 1995, 376(6537): 238-240.
- [19] Mukha I, Eremenko A, Korchak G, et al. Antibacterial action and physicochemical properties of stabilized silver and gold nanostructures on the surface of disperse silica[J]. J Water Res Pro, 2010, 2(2): 131-136.
- [20] Chatterjee S, Bandyopadhyay A, Sarkar K. Effect of iron oxide and gold nanoparticles on bacterial growth leading towards biological application[J]. J Nanobiotechnology, 2011, 9: 34.
- [21] Allahverdiyev AM, Kon KV, Abamor ES, et al. Coping with antibiotic resistance: combining nanoparticles with antibiotics and other antimicrobial agents[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(11): 1035-1052.
- [22] Zhang Y, Shareena Dasari TP, Deng H, et al. Antimicrobial activity of gold nanoparticles and ionic gold[J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2015, 33(3): 286-327.
- [23] Zhao Y, Jiang X. Multiple strategies to activate gold nanoparticles as antibiotics[J]. Nanoscale, 2013, 5(18): 8340-8350.
- [24] Gu H, Ho PL, Tong E, et al. Presenting vancomycin on nanoparticles to enhance antimicrobial activities[J]. Nano Lett, 2003, 3(9): 1261-1263.
- [25] Rai A, Prabhune A, Perry CC. Antibiotic mediated synthesis of gold nanoparticles with potent antimicrobial activity and their application in antimicrobial coatings[J]. J Materials Chem, 2010, 20(32): 6789-6798.
- [26] Amin RM, Mohamed MB, Ramadan MA, et al. Rapid and sensitive microplate assay for screening the effect of silver and gold nanoparticles on bacteria[J]. Nanomedicine (Lond), 2009, 4(6): 637-643.
- [27] Kumar N, Seth R, Kumar H. Colorimetric detection of melamine in milk by citrate-stabilized gold nanoparticles[J]. Anal Biochem, 2014, 456(1): 43-49.
- [28] Zheng K, Setyawati MI, Leong DT, et al. Antimicrobial gold nanoclusters[J]. ACS Nano, 2017, 11(7): 6904-6910.
- [29] Arvizo RR, Saha S, Wang E, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis by a self-therapeutic nanoparticle[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(17): 6700-6705.
- [30] Zhao Y, Tian Y, Cui Y, et al. Small molecule-capped gold nanoparticles as potent antibacterial agents that target Gram-negative bacteria[J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(35): 12349-12356.
- [31] Yang C, Ding X, Ono RJ, et al. Brush-like polycarbonates containing dopamine, cations, and PEG providing a broad-spectrum, antibacterial, and antifouling surface via one-step coating[J]. Adv Mater, 2014, 26(43): 7346-7351.
- [32] Habash MB, Park AJ, Vis EC, et al. Synergy of silver nanoparticles and aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(10): 5818-5830.
- [33] Deslouches B, Islam K, Craig JK, et al. Activity of the de novo engineered antimicrobial peptide WLBU2 against *Pseudomonas aeruginosa* in human serum and whole blood; implications for systemic applications[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3208-3216.
- [34] Peng LH, Huang YF, Zhang CZ, et al. Integration of antimicrobial peptides with gold nanoparticles as unique non-viral vectors for gene delivery to mesenchymal stem cells with antibacterial activity[J]. Biomaterials, 2016, 10(3): 137-149.
- [35] Vijayakumar S, Vaseeharan B, Malaikozhundan B, et al. A novel antimicrobial therapy for the control of *Aeromonas hydrophila* infection in aquaculture using marine polysaccharide coated gold nanoparticle[J]. Microb Pathog, 2017, 110: 140-151.
- [36] Farghali RA, Fekry AM, Ahmed RA, et al. Corrosion resistance of Ti modified by chitosan-gold nanoparticles for orthopedic implantation[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 7(9): 787-799.
- [37] Cui Y, Zhao Y, Tian Y, et al. The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on *Escherichia coli*[J]. Biomaterials, 2012, 33(7): 2327-2333.
- [38] Jia Z, Xiu P, Li M, et al. Bioinspired anchoring AgNPs onto micro-nanoporous TiO₂ orthopedic coatings: trap-killing of bacteria, surface-regulated osteoblast functions and host responses[J]. Biomaterials, 2016, 75: 203-222.
- [39] Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, et al. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents[J]. Future Med Chem, 2015, 7(4): 493-512.
- [40] Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(9): 563-575.
- [41] Li P, Poon YF, Li W, et al. A polycationic antimicrobial and biocompatible hydrogel with microbe membrane suctioning ability[J]. Nat Mater, 2011, 10(2): 149-156.
- [42] Gao Q, Yu M, Su Y, et al. Rationally designed dual functional block copolymers for bottlebrush-like coatings: *in vitro* and *in vivo* antimicrobial, antibiofilm, and antifouling properties[J]. Acta Biomater, 2017, 5(1): 112-124.
- [43] Hsiao CW, Chen HL, Liao ZX, et al. Effective photothermal killing of pathogenic bacteria by using spatially tunable colloidal gels with nano-localized heating sources[J]. Adv Func Mater, 2015, 25(5): 721-728.
- [44] Wu MC, Deokar AR, Liao JH, et al. Graphene-based photothermal agent for rapid and effective killing of bacteria[J]. ACS Nano, 2013, 7(2): 1281-1290.
- [45] Zou X, Zhang L, Wang Z, et al. Mechanisms of the antimicrobial activities of graphene materials[J]. J Amer Chem Soc, 2016, 138(7): 2064-2077.
- [46] Hayden SC, Zhao G, Saha K, et al. Aggregation and interaction of cationic nanoparticles on bacterial surfaces[J]. J Am Chem Soc, 2012, 134(16): 6920-6923.
- [47] Burygin GL, Khlebtsov BN, Shantrokha AN, et al. On the enhanced antibacterial activity of antibiotics mixed with gold nanoparticles[J]. Nanoscale Res Lett, 2009, 4(8): 794-801.
- [48] Zhang C, Hu Z, Deng B. Silver nanoparticles in aquatic environments: physicochemical behavior and antimicrobial mechanisms[J]. Water Res, 2016, 88: 403-427.
- [49] Coradeghini R, Gioria S, García CP, et al. Size-dependent toxicity and cell interaction mechanisms of gold nanoparticles on mouse fibroblasts[J]. Toxicol Lett, 2013, 217(3): 205-216.
- [50] Bao C, Conde J, Polo E, et al. A promising road with challenges: where are gold nanoparticles in translational research?[J]. Nanomedicine (Lond), 2014, 9(15): 2353-2370.

[收稿日期] 2018-03-15

[本文编辑] 崔黎明

