

## 综述

## 基于纳米颗粒靶向细菌的策略及机制的研究进展

骆智渊, 石亭旺, 阮泽松, 陈云丰

上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科, 上海 200233

**[摘要]** 抗生素耐药危机是全球公共卫生中最紧迫的问题之一。为了解决细菌对抗生素的耐药危机, 近年来越来越多的生物纳米材料被应用于抗菌领域。纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 是一类大小在纳米尺度的材料, 与传统抗菌药物相比具有独特的优势, 但 NPs 应用于人体依然面临靶向性不高以及对其他组织脏器的损害问题。靶向治疗除了能提高疗效外, 还允许使用较低浓度的高毒性药物, 从而减少药物毒性和健康组织的不良反应, 因此如何提高 NPs 对细菌的靶向性, 是当今医疗卫生领域面临的重要问题。该文首先对 NPs 做一概述, 然后从表面功能化、环境响应和细胞膜仿生修饰 3 种常用的细菌靶向策略出发, 介绍其基本机制及最新研究成果, 并总结每种策略的优劣势以及未来主要的发展方向, 以期提供该领域发展情况的大略图景, 为抗菌药物的靶向治疗策略提供新的思路。

**[关键词]** 纳米颗粒; 靶向; 表面功能化; 刺激响应; 仿生

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.06.018 **[中图分类号]** R318.08 **[文献标志码]** A

## Research progress of strategies and mechanisms of targeting bacteria based on nanoparticles

LUO Zhiyuan, SHI Tingwang, RUAN Zesong, CHEN Yunfeng

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

**[Abstract]** The crisis of antibiotic resistance is one of the most pressing problems in global public health. To solve the crisis of antibiotic resistance, more and more biological nanomaterials are applied to antimicrobial in recent years. Nanoparticles (NPs) are a class of nanoscale materials with unique advantages compared with traditional antibacterial drugs. However, the application of nanoparticles still faces the dilemma of poor targeting ability and the possible damage to normal tissue. In addition to improving efficacy, targeted therapies allow us to use lower concentrations of highly toxic drugs, thereby reducing the toxic side effects on healthy tissue. Therefore, how to improve the targeting of NPs to bacteria is an important issue today. This article will give an overall introduction to nanoparticles first. Surface modification, stimuli-responsiveness and biomimetic modification of cell membrane, three common bacterial targeting strategies will be introduced later, including their basic mechanisms and the latest findings. The advantages and disadvantages of the three strategies and their future direction will also be summarized. A general picture of the developments in this field will be provided to readers, and it is hoped that new ideas for targeting bacteria will emerge in the future.

**[Key words]** nanoparticle (NP); targeting; surface modification; stimuli-responsive; biomimetics

抗生素耐药危机是全球公共卫生中最紧迫的问题之一。世界卫生组织 2017 年的一份报告指出, 感染性疾病是影响全球发病率和死亡率的主要原因之一, 由于抗生素耐药产生的治疗费用约为 5 万美元/人, 每年的社会支出约为 200 亿美元<sup>[1]</sup>。对此, 近年来新兴

的纳米材料为解决上述问题提供了一条可能的新途径。

纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 是一类大小在纳米尺度的材料, 与传统的抗菌药物相比, 其独特优势主要体现在 2 个方面: 一是 NPs 的抗菌机制对细菌来

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81974340)。

**[作者简介]** 骆智渊 (1998—), 男, 硕士生; 电子信箱: echo007@sjtu.edu.cn。

**[通信作者]** 陈云丰, 电子信箱: chenyf@sjtu.edu.cn。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81974340)。

**[Corresponding Author]** CHEN Yunfeng, E-mail: drchenyunfeng@sina.com。

说是新的,因此有可能绕过已有的细菌耐药性机制;二是 NPs 材料表面易于修饰,可以实现多种功能化,包括对细菌部位的靶向<sup>[2-3]</sup>。20 世纪初,PAUL<sup>[4]</sup>提出一种“神奇子弹”的想法,即开发一种能选择性地瞄准体内部分组织的载体,彼时对 NPs 的研究开始兴起。如今,NPs 已被广泛应用于制药和医疗领域,尤其在癌症治疗领域,提高抗癌药物疗效和靶向性的研究较多;而靶向细菌方面的研究相对较少<sup>[5]</sup>。传统药物如抗生素在杀死致病菌的同时,还会杀死人体内大量的正常菌群,从而造成机体功能紊乱;而靶向治疗不仅能提高药物疗效,还能降低用药所需浓度,从而减少药物的毒性和健康组织的不良反应。

本文对常见的抗菌 NPs 做一概述,并从表面功能化、环境响应以及细胞膜仿生修饰这 3 种常用的细菌靶向策略出发,介绍其基本机制以及最新的研究成果。

## 1 NPs 概述

NPs 是有机、无机或混合粒子,直径一般小于 100 nm,但部分 NPs 的直径也可达到 500 nm 以上<sup>[6]</sup>。NPs 的结构和形态多种多样,棒状、金字塔形、二维平面形、球体等结构的 NPs 已有报道,其内部为中空或实心<sup>[7]</sup>。由于 NPs 的大小与亚细胞结构接近,因此具有独特的物理化学特性<sup>[8]</sup>。常用的抗菌 NPs 材料包括金属基材料、碳基材料、聚合物、复合材料、纳米乳液、脂质体以及智能材料<sup>[6]</sup>。

### 1.1 NPs 材料

**1.1.1 金属基材料** 由纯金属或其化合物组成,常见的抗菌机制包括破坏细胞膜功能和催化活性氧的产生。已有研究<sup>[9]</sup>证明,金属基 NPs 在治疗多种耐药细菌感染中具有显著的作用,其中纳米银(silver nanoparticles, AgNPs)是目前研究最成熟的金属抗菌剂。

**1.1.2 碳基材料** 包括碳量子点、碳纳米管和石墨烯等。常见抗菌机制包括物理损伤和化学损伤,但具体原理目前尚未清晰<sup>[10]</sup>。

**1.1.3 聚合物材料** 聚合物材料可以是天然的,也可以人工合成。聚合物可被制成具有 pH 响应的抗菌剂<sup>[11]</sup>,也可被用作纳米载体,以增加药物的溶解性和稳定性<sup>[12]</sup>。

**1.1.4 其他** 复合材料是一类将有机材料和无机材料整合在一起的新型材料。纳米乳液和脂质体可作为药物的载体,调节药物的稳定性和溶解性。智能材料是一类可以对外界刺激做出反应的材料,与对细菌的靶向治疗有密切关系<sup>[6]</sup>。

## 2 靶向策略

### 2.1 表面功能化

NPs 的物理化学特性受其大小、形状以及表面特性等参数的影响,因此可通过调整 NPs 的大小、形状,或选择合适的功能基团对 NPs 表面进行修饰,从而实现 NPs 的功能化<sup>[13]</sup>。靶向机体中细菌的能力,是 NPs 功能化的重要方向之一。

**2.1.1 表面改性** 与哺乳动物的细胞不同,细菌的细胞膜中富含带负电荷的酸性磷脂(如磷脂酰甘油和心磷脂),整体呈负电性<sup>[3]</sup>。因此通过将药物设计成带阳离子的小分子,可使其更容易被细菌所捕获,从而实现对细菌细胞的选择性。ZHANG 等<sup>[14]</sup>观察了带不同电性的 AgNPs 在藻类中的累积情况,发现带正电荷较多的 AgNPs 累积速度明显高于带负电荷的粒子,表明纳米粒子的生物行为与表面电性明显相关。LAM 等<sup>[15]</sup>将带正电荷的抗菌肽作为靶向细菌的成分结合在 NPs 表面,经过该 NPs 处理的腹膜炎小鼠模型的血液中细菌计数减少超过 99%。

NPs 的大小同样影响其杀菌活性。HUO 等<sup>[16]</sup>发现 NPs 的抗菌活性随着颗粒直径增大而增强,其原因可能为 NPs 曲率减小后其表面的配体密度上升。

除了电性和大小,细菌细胞膜的弹性与真核细胞相比也存在明显差异。ELBOURNE 等<sup>[17]</sup>将镓基液态金属(liquid metal, LM)暴露于周期性变化的磁场中,使其形成锐利的边缘切割细菌表面,体外实验显示超过 99% 的细菌无法存活,电镜下观察到细菌的细胞膜遭到破坏,而真核细胞几乎没有受到伤害。这可能是因为真核细胞膜表面的顺应性更好,面积更大,有利于分散应力。

**2.1.2 表面修饰** 配体分子的种类包括各种小分子和聚合物大分子,目前已被广泛用于修饰 NPs 表面,调节粒子的亲疏水性、细胞毒性、生物相容性以及与细胞间的相互作用<sup>[18]</sup>。利用配体分子和细菌表面的相互作用,可赋予 NPs 靶向细菌的能力。

万古霉素通过氢键选择性地作用于细菌细胞壁

中的糖蛋白,可作为靶向细菌的配体。WANG等<sup>[19]</sup>制备了万古霉素修饰的金纳米星材料,能特异性地与金黄色葡萄球菌结合。此外,细菌造成的感染往往与炎症并存,通过靶向在炎症部位特异性表达的分子,可间接实现对细菌的靶向。KANG等<sup>[20]</sup>采用淋巴细胞功能相关抗原(lymphocyte function associated antigen, LFA-1)修饰NPs,利用LFA-1与在炎症部位特异表达的细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)间的相互作用,向炎症部位精准递送抗炎药物。

抗原抗体反应的原理是抗原决定簇和抗体分子之间空间结构互补,具有高度的特异性,这种特异性可用于疾病的诊断和治疗。多种抗体-药物偶联物(antibody-antibiotic conjugate, ADC)已被临床用于治疗各种类型的癌症,LEHAR等<sup>[21]</sup>首先想到采用类似的策略靶向细菌感染。他们将抗生素与患者抗体偶联制成ADC,该药物目前已进入临床试验。GALANZHA等<sup>[22]</sup>将抗金黄色葡萄球菌A蛋白和脂蛋白的抗体偶联到纳米金(gold nanoparticles, AuNPs)的表面,实现了无创、高度敏感的诊断和有效的治疗,该方法可用于超灵敏检测血循环细菌数,其检测阈值小于每毫升1个细菌。

核酸适配体也叫适体或适配子,是采用特定技术从寡核苷酸库中筛选得到,能与靶标特异性结合的单链核酸分子。近年来其广泛应用于各个领域,具有高特异性、高亲和力、易制备等优势,也是靶向配体的选择之一。CHEN等<sup>[23]</sup>将适配子和纳米酶包裹在透明质酸(hyaluronic acid, HA)壳内,通过适配子的特异性识别和HA在感染部位分解的联合作用,大大增强了NPs对细菌的靶向能力;荧光显微镜下可观察到NPs聚集于菌体周围,经NPs处理后的菌液涂布于培养基上,未见明显菌落。

## 2.2 环境响应

20世纪70年代末,环境响应型载体的概念首次被提出,YATVIN等<sup>[24]</sup>在当时使用热敏脂质体来实现局部释放药物,此后大量研究不断涌现。环境响应型载体以物理刺激如光<sup>[25]</sup>、温度<sup>[26-27]</sup>、磁场<sup>[28-30]</sup>、超声波<sup>[31]</sup>,化学刺激如pH<sup>[32-33]</sup>、活性氧,生物刺激如细菌蛋白<sup>[34]</sup>、酶等作为诱导因素,实现对细菌感染部位的靶向。

**2.2.1 物理刺激** 通过物理刺激释药的机制,是利

用NPs独特的光热、磁性等物理特性选择性破坏药物的载体,使药物释放。MEEKER等<sup>[26]</sup>将抗生素包裹在金纳米笼中,该结构会在激光照射下扩张而释放出其中的抗生素;因此通过在感染的特定部位照射激光,可以实现药物在局部富集;MOHAPATRA等<sup>[28]</sup>将万古霉素搭载在磁性纳米颗粒上,两者以在磁场刺激下易发生断裂的化学键相连接,随后研究者通过改变磁场的强度、频率等,探究释药的最佳条件。

**2.2.2 化学刺激** 肿瘤微环境的概念由来已久,受其启发,人们发现在细菌与免疫系统对抗的过程中,同样会形成一个低pH、具有独特的酶和血管活化的感染微环境,以这种感染微环境为靶点,可以开发新的给药系统<sup>[35]</sup>。WU等<sup>[32]</sup>开发的自组装银纳米簇,会在生物膜周围的酸性微环境中发生电性改变,微粒间的斥力大于引力,进而分解成小型银纳米团簇,实现智能响应和深度穿透。实验中对比pH为5.5和7.4的环境,前者的银离子释放量显著大于后者,杀菌活性也大幅增强。

在炎症反应中,活化的免疫细胞会产生高水平的活性氧(reactive oxygen species, ROS)以清除病原体,这种过表达的ROS亦可作为诊断和给药的靶点。MA等<sup>[36]</sup>将激素和双光子荧光团连接后包埋在两亲性聚合物中形成纳米结构,分子间的ROS敏感键在细菌周围发生二级断裂分别释放激素和荧光团,从而实现靶向与诊疗的结合。

**2.2.3 生物刺激** 细菌的成分包括蛋白质、多糖、核酸等,这些成分均可作为NPs靶向的位点。以细菌的毒素蛋白为例:WU等<sup>[34]</sup>将过氧化钙和抗生素包裹在脂质体上,当遭遇毒素时,材料表面形成孔洞使水进入,水分子和过氧化钙反应生成气体,推动抗生素的释放。

此外,细菌在感染部位会分泌多种酶,包括透明质酸酶、脂肪酶、磷脂酶、磷酸酶等,许多生物分子如透明质酸、聚磷酸盐、聚酯等,都可以被这些酶降解,从而导致抗菌药物的释放<sup>[37]</sup>。LI等<sup>[38]</sup>将万古霉素包裹在明胶超分子中,外面裹以红细胞膜,该结构可在感染微环境中过表达的明胶酶作用下分解,而外包的生物膜可起到解毒的作用。

**2.2.4 复合刺激** 随着环境响应型纳米药物研究的进展,靶向疾病微环境不再局限于单一刺激,同时具备多种响应机制的给药系统应运而生。复合刺激响应



给药系统的有效性取决于单个刺激的显著程度,具体机制<sup>[37]</sup>包括pH/酶、pH/活性氧、pH/温度等。CHEN等<sup>[39]</sup>采用胶束大分子载体包封环丙沙星,该结构会被感染部位过表达的酶降解,同时用pH敏感键连接万古霉素,从而实现在酸性和富含酶的环境中依次释放万古霉素和环丙沙星的目的。

环境响应型载体克服了传统抗生素难以穿透生物膜以及不良反应严重的缺点,显示出巨大的应用前景。然而该领域仍面临很多挑战,如光的组织穿透深度有限,会限制其在深部感染中的应用等。此外,对于NPs,尤其是NPs中无机材料的安全性,仍然是非常重要的问题,能否解决这些问题将为开发新的治疗方法奠定基础<sup>[40]</sup>。

### 2.3 细胞膜仿生修饰

细胞膜仿生修饰,即用细胞膜包被NPs,也称为裹膜,是近年来新兴的一种功能化NPs的方法。膜涂层保留了源细胞膜的原始生物学特性,有助于延长体循环的时间,也可靶向细菌或中和毒素<sup>[18]</sup>。自HU等<sup>[41]</sup>利用红细胞膜包裹NPs以来,多种细胞膜包括中性粒细胞膜<sup>[42]</sup>、巨噬细胞膜<sup>[43-44]</sup>、血小板膜<sup>[45]</sup>、细菌膜<sup>[46]</sup>、混合膜<sup>[47]</sup>等均被开发用于NPs的修饰。

中性粒细胞作为最常见的白细胞,是最早被设计用于裹膜的生物膜之一,由中性粒细胞膜包被的NPs具有精确的靶向能力。WANG等<sup>[42]</sup>设计了一种中性粒细胞膜包被的NPs,可以将抗生素精确递送至炎症部位,同时外包的细胞膜使NPs具有独特的仿生特性,可以延长其半衰期。在药代动力学实验中,与对照组血药浓度在12 h后逐渐下降相比,实验组血药浓度在48 h时仍维持在较高水平,体内实验证实该材料能有效治疗小鼠模型的肺部炎症。

血小板通过促进免疫募集和信号传递,在血管炎症的启动和加速中发挥重要作用。研究证实,血小板膜涂层NPs可以通过黏附受损血管,实现对炎症部位的靶向<sup>[45]</sup>。LI等<sup>[48]</sup>将血小板膜包被在纳米马达上,制成一种具有高效运动能力和独特生物学功能的新型仿生纳米机器人。纳米机器人表面的血小板膜使其不受生物环境的影响,可以在体内高效推进,同时粘附毒素和病原体,如志贺毒素和金黄色葡萄球菌。据观察,有血小板包被和无血小板包被的纳米微粒在水中的前进速度几乎相同,但在血浆、血清和全血中,前者的前进速度明显更快。包被在纳米马达上的血小板

膜层,使其在全血中具有生物相容性和稳定性,且在较长时间内无明显的生物污染。

此外,有研究者提出将来自不同细胞的生物膜进行杂交,制成复合膜涂层的NPs,使其同时具有多种细胞的特性,为进一步增强NPs功能提供了新的方向<sup>[47]</sup>。

除了直接从生物细胞中提取,人工合成生物膜包被NPs也备受关注。MOLINARO等<sup>[49]</sup>把提取自白细胞质膜的蛋白质合并到人工合成的脂质体中,形成一种新型载体——白质体。这种载体同时保留了脂质体的特性以及白细胞膜蛋白的靶向性,为仿生NPs的开发提供了新思路。

### 2.4 其他策略

根据各种病原体的形状和尺寸,可以设计出独特的靶向纳米结构,类似于机械工程中的模具制造。BOROVIČKA等<sup>[50]</sup>将AuNPs和二氧化硅沉积在细菌表面,然后通过超声波和漂白去除内在的菌体,得到与细菌表面形状相契合的二氧化硅/AgNPs外壳,可用于靶向细菌。

除了直接靶向之外,靶向细菌所在的细胞从而间接靶向细菌,是治疗细胞内细菌感染的新思路。细胞吞噬是哺乳动物抵御外来细菌的重要机制,然而部分细菌如麻风分枝杆菌、结核杆菌、布鲁菌等可以寄生在吞噬细胞内而逃避清除,从而导致机体的长期感染。对此,甘露糖功能化NPs可以特异性识别巨噬细胞表面高表达的甘露糖受体,从而实现了对巨噬细胞的靶向<sup>[51]</sup>。PI等<sup>[52-53]</sup>制备了2种甘露糖修饰的纳米传递系统,包括甘露糖修饰的利福平负载的氧化石墨烯和异烟肼负载的纳米硒,2种材料均有效地加强了抗生素对胞内菌的抗菌活性。

## 3 结语

NPs针对细菌进行靶向治疗,除了能提高疗效外,还能减少对其他系统或组织器官的毒性及其不良反应。本文介绍了表面功能化、环境响应以及细胞膜仿生修饰这3种常见的靶向策略,每种策略各有其优势与劣势(表1),尚待进一步完善。表面修饰的靶向策略,筛选具有高选择性、高亲和力的配体,优化纳米粒子的理化特性是未来的发展方向;环境响应的策略,利用细菌周围独特的感染微环境,应研究其特

表1 不同靶向策略优劣势的比较

Tab 1 Advantages and disadvantages of different targeting strategies

Category	Advantages	Disadvantages
Surface modification	High targeting efficiency, various forms	Short circulation, safety problems
Stimuli-responsive	Diverse conditions, simpler and more reproducible	Technology limitations to provide stimulus
Biomimetic modification of cell membrane	Prolonged circulation time, cell-specific targeting, detoxification	Technological complexity, lack of raw materials

点从而设计靶向性更强的纳米载体；细胞膜仿生修饰的NPs，可使用特殊的细胞膜或结合不同类型膜的功能进一步应用。除此之外，NPs的全身安全性以及对机体的长期影响仍然是临床应用的主要障碍之一。

继续开发新型有效的抗菌NPs需要化学家、工程师以及生物医学研究者的共同努力。但总体而言，NPs的出现为耐药细菌和生物膜的治疗提供了新的方案，缓解了后抗生素时代的危机。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

骆智渊、石亭旺、阮泽松参与了论文的写作和修改。陈云丰对论文的写作与修改进行了指导。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted and revised by LUO Zhiyuan, SHI Tingwang and RUAN Zesong. The manuscript was drafted and revised under the guidance of CHEN Yunfeng. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-03-01
- Accepted: 2022-06-02
- Published online: 2022-06-28

### 参 · 考 · 文 · 献

- [1] NAYLOR N R, ATUN R, ZHU N N, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7: 58.
- [2] BAPTISTA P V, MCCUSKER M P, CARVALHO A, et al. Nano-strategies to fight multidrug resistant bacteria-“A battle of the titans”[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1441.
- [3] MILLER K P, WANG L, BENICEWICI B C, et al. Inorganic nanoparticles engineered to attack bacteria[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(21): 7787-7807.
- [4] PAUL E. Chemotherapeutische trypanosomen-studien[J]. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1907, 44: 233-236.
- [5] GUIDO C, MAIORANO G, CORTESE B, et al. Biomimetic nanocarriers for cancer target therapy[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2020, 7(3): 111.
- [6] LI J L, CHEN C Y, XIA T. Understanding nanomaterial-liver interactions to facilitate the development of safer nanoapplications [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(11): e2106456.
- [7] WANG W, LI P F, XIE R, et al. Designable micro-/ nano-structured smart polymeric materials[J]. *Adv Mater*, 2021: e2107877. DOI: 10.1002/adma.202107877.
- [8] NATAN M, BANIN E. From nano to micro: using nanotechnology to combat microorganisms and their multidrug resistance[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(3): 302-322.
- [9] YIN I X, ZHANG J, ZHAO I S, et al. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2555-2562.
- [10] DONG X L, LIANG W X, MEZIANI M J, et al. Carbon dots as potent antimicrobial agents[J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 671-686.
- [11] AUGUSTINE R, KALVA N, KIM H N, et al. PH-responsive polypeptide-based smart nano-carriers for theranostic applications[J]. *Molecules*, 2019, 24: 2961.
- [12] LANDIS R F, GUPTA A, LEE Y W, et al. Cross-linked polymer-stabilized nanocomposites for the treatment of bacterial biofilms[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 946-952.
- [13] MAKABENTA J M V, NABAWY A, LI C H, et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 23-36.
- [14] ZHANG J L, XIANG Q Q, SHEN L, et al. Surface charge-dependent bioaccumulation dynamics of silver nanoparticles in freshwater algae[J]. *Chemosphere*, 2020, 247: 125936.
- [15] LAM S J, O'BRIEN-SIMPSON N M, PANTARAT N, et al. Combating multidrug-resistant gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(11): 16162.
- [16] HUO S D, JIANG Y, GUPTA A, et al. Fully zwitterionic nanoparticle antimicrobial agents through tuning of core size and ligand structure[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(9): 8732-8737.
- [17] ELBOURNE A, CHEESEMAN S, ATKIN P, et al. Antibacterial liquid metals: biofilm treatment *via* magnetic activation[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(1): 802-817.
- [18] JIN K, LUO Z M, ZHANG B, et al. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1): 23-33.
- [19] WANG H J, SONG Z Y, LI S J, et al. One stone with two birds: functional gold nanostar for targeted combination therapy of drug-resistant *Staphylococcus aureus* infection[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(36): 32659-32669.
- [20] KANG S, PARK T, CHEN X Y, et al. Tunable physiologic interactions of adhesion molecules for inflamed cell-selective drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(13): 3487-3498.
- [21] LEHAR S M, PILLOW T, XU M, et al. Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 323-328.
- [22] GALANZHA E I, SHASHKOV E, SARIMOLLAOGLU M, et al. *In vivo* magnetic enrichment, photoacoustic diagnosis, and photothermal purging of infected blood using multifunctional gold and magnetic nanoparticles[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45557.



- [23] CHEN L F, XING S H, LEI Y L, et al. A glucose-powered activatable nanozyme breaking pH and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> limitations for treating diabetic infections[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(44): 23534-23539.
- [24] YATVIN M B, WEINSTEIN J N, DENNIS W H, et al. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia[J]. *Science*, 1978, 202(4374): 1290-1293.
- [25] AMOLI-DIVA M, SADIGHI-BONABI R, POURGHAZI K. Laser-assisted triggered-drug release from silver nanoparticles-grafted dual-responsive polymer[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 536-542.
- [26] MEEKER D G, JENKINS S V, MILLER E K, et al. Synergistic photothermal and antibiotic killing of biofilm-associated *Staphylococcus aureus* using targeted antibiotic-loaded gold nanoconstructs[J]. *ACS Infect Dis*, 2016, 2(4): 241-250.
- [27] BORZENKOV M, MOROS M, TORTIGLIONE C, et al. Fabrication of photothermally active poly(vinyl alcohol) films with gold nanostars for antibacterial applications[J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2018, 9: 2040-2048.
- [28] MOHAPATRA A, HARRIS M A, LEVINE D, et al. Magnetic stimulus responsive vancomycin drug delivery system based on chitosan microbeads embedded with magnetic nanoparticles[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(6): 2169-2176.
- [29] GEILICH B M, GELFAT I, SRIDHAR S, et al. Superparamagnetic iron oxide-encapsulating polymersome nanocarriers for biofilm eradication[J]. *Biomaterials*, 2017, 119: 78-85.
- [30] HARRIS M, AHMED H, BARR B, et al. Magnetic stimuli-responsive chitosan-based drug delivery biocomposite for multiple triggered release[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 104(Pt B): 1407-1414.
- [31] DAS S S, BHARADWAJ P, BILAL M, et al. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis[J]. *Polymers*, 2020, 12(6): 1397.
- [32] WU J H, LI F Y, HU X, et al. Responsive assembly of silver nanoclusters with a biofilm locally amplified bactericidal effect to enhance treatments against multi-drug-resistant bacterial infections[J]. *ACS Cent Sci*, 2019, 5(8): 1366-1376.
- [33] KALHAPURE R S, JADHAV M, RAMBHAROSE S, et al. pH-responsive chitosan nanoparticles from a novel twin-chain anionic amphiphile for controlled and targeted delivery of vancomycin[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 158: 650-657.
- [34] WU Y, SONG Z Y, WANG H J, et al. Endogenous stimulus-powered antibiotic release from nanoreactors for a combination therapy of bacterial infections[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4464.
- [35] DONG X Y, ZHANG C Y, JIN G, et al. Targeting of nanotherapeutics to infection sites for antimicrobial therapy[J]. *Adv Ther (Weinh)*, 2019, 2(11): 1900095.
- [36] MA B X, XU H, ZHUANG W H, et al. Reactive oxygen species responsive theranostic nanoplatfrom for two-photon aggregation-induced emission imaging and therapy of acute and chronic inflammation[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(5): 5862-5873.
- [37] WANG Z, LIU X Y, DUAN Y W, et al. Infection microenvironment-related antibacterial nanotherapeutic strategies[J]. *Biomaterials*, 2022, 280: 121249.
- [38] LI L L, XU J H, QI G B, et al. Core-shell supramolecular gelatin nanoparticles for adaptive and "on-demand" antibiotic delivery[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4975-4983.
- [39] CHEN M H, XIE S Z, WEI J J, et al. Antibacterial micelles with vancomycin-mediated targeting and pH/lipase-triggered release of antibiotics[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(43): 36814-36823.
- [40] CANAPARO R, FOGLIETTA F, GIUNTINI F, et al. Recent developments in antibacterial therapy: focus on stimuli-responsive drug-delivery systems and therapeutic nanoparticles[J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1991.
- [41] HU C M J, ZHANG L, ARYAL S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(27): 10980-10985.
- [42] WANG K Y, LEI Y T, XIA D L, et al. Neutrophil membranes coated, antibiotic agent loaded nanoparticles targeting to the lung inflammation[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 188: 110755.
- [43] WANG C, WANG Y L, ZHANG L L, et al. Pretreated macrophage-membrane-coated gold nanocages for precise drug delivery for treatment of bacterial infections[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(46): e1804023.
- [44] WEI X L, RAN D N, CAMPEAU A, et al. Multiantigenic nanotoxoids for antivirulence vaccination against antibiotic-resistant gram-negative bacteria[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(7): 4760-4769.
- [45] HU Q Y, SUN W J, QIAN C G, et al. Relay drug delivery for amplifying targeting signal and enhancing anticancer efficacy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(13): 1605803.
- [46] GAO F, XU L L, YANG B Q, et al. Kill the real with the fake: eliminate intracellular *Staphylococcus aureus* using nanoparticle coated with its extracellular vesicle membrane as active-targeting drug carrier[J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(2): 218-227.
- [47] DEHAINI D, WEI X L, FANG R H, et al. Erythrocyte-platelet hybrid membrane coating for enhanced nanoparticle functionalization [J]. *Adv Mater*, 2017, 29(16): 1606209.
- [48] LI J, ANGSAANTIKUL P, LIU W, et al. Biomimetic platelet-camouflaged nanorobots for binding and isolation of biological threats[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(2). DOI:10.1002/adma.201704800.
- [49] MOLINARO R, CORBO C, MARTINEZ J O, et al. Biomimetic proteolipid vesicles for targeting inflamed tissues[J]. *Nat Mater*, 2016, 15(9): 1037-1046.
- [50] BOROVIČKA J, METHERRINGHAM W J, MADDEN L A, et al. Photothermal colloid antibodies for shape-selective recognition and killing of microorganisms[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(14): 5282-5285.
- [51] DALLE VEDOVE E, COSTABILE G, MERKEL O M. Mannose and mannose-6-phosphate receptor-targeted drug delivery systems and their application in cancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(14): e1701398.
- [52] PI J, SHEN L, YANG E Z, et al. Macrophage-targeted isoniazid-selenium nanoparticles promote antimicrobial immunity and synergize bactericidal destruction of tuberculosis bacilli[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(8): 3226-3234.
- [53] PI J, SHEN L, SHEN H B, et al. Mannosylated graphene oxide as macrophage-targeted delivery system for enhanced intracellular *M. tuberculosis* killing efficiency[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109777.

[本文编辑] 徐 敏