

[文章编号] 1671-587X(2025)04-1129-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250430

纳米氧化锌的抗菌作用机制及其影响因素的研究进展

徐梓阳, 王若琳, 郭一凡, 刘雨季, 刘 敏
(吉林大学口腔医院牙周科, 吉林 长春 130021)

[摘 要] 纳米金属材料由于其无毒、稳定和高效的生物学性质而受到广泛关注, 其中生物相容性良好的纳米氧化锌 (ZnO-NPs) 因具有广谱抗菌作用, 兼具光催化活性, 被认为是一种具有良好医用潜力的抗菌材料。ZnO-NPs 抗菌作用机制尚未明确, 目前公认的作用机制有 2 种, 一种是以 ZnO-NPs 产生的活性氧 (ROS) 及其释放的锌离子 (Zn^{2+}) 为主导的非接触机制, 另一种是 ZnO-NPs 与细胞壁成分相互作用的直接接触细菌的抗菌机制, 不同抗菌机制是由其物化性质所致。氧化锌 (ZnO) 作为一种宽带隙半导体, 其抗菌效果不仅受光照影响, 也受 ZnO-NPs 粒径、浓度、外貌和细菌类型及结构等因素影响。了解确切的作用机制对阐明 ZnO-NPs 对细菌和真菌的抗菌功能至关重要。现就 ZnO-NPs 抗菌作用机制及其影响因素的最新研究进展进行综述, 并对 ZnO-NPs 抗菌效果的影响因素进行总结, 为深入理解并将 ZnO-NPs 应用于临床抗菌治疗提供依据。

[关键词] 纳米氧化锌; 细菌感染性疾病; 抗菌机制; 活性氧; 影响因素

[中图分类号] R781.4 **[文献标志码]** A

Research progress in mechanism of antimicrobial action of zinc oxide nanoparticles and its influencing factors

XU Ziyang, WANG Ruolin, GUO Yifan, LIU Yuji, LIU Min

(Department of Periodontology, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT Nanometal materials have been extensively studied due to their non-toxic, stable, and efficient biological properties. Among them, nano-zinc oxide (ZnO-NPs), which exhibits good biocompatibility, is considered a promising antibacterial material for medical applications due to its broad-spectrum antibacterial effects and photocatalytic activity. The antibacterial mechanism of ZnO-NPs is not yet fully understood, but two widely recognized modes have been proposed: one is a non-contact mechanism dominated by reactive oxygen species (ROS) generated by ZnO-NPs and the release of Zn^{2+} , and the other is a direct contact antibacterial mechanism involving the interaction between ZnO-NPs and bacterial cell wall components. These two distinct antibacterial mechanisms are attributed to the physicochemical properties of ZnO-NPs. As a wide-bandgap semiconductor, the antibacterial efficacy of ZnO-NPs is influenced not only by light exposure but also by factors such as particle size, concentration, morphology, as well as the type and structure of the target bacteria. Therefore, understanding the precise mechanisms is crucial for elucidating the antibacterial functions of ZnO-NPs against bacteria and fungi. This

[收稿日期] 2024-03-28 [录用日期] 2024-05-28

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (51972138, 52272282)

[作者简介] 徐梓阳 (1995—), 男, 山东省潍坊市人, 在读硕士研究生, 主要从事牙周疾病方面的研究。

[通信作者] 刘 敏, 教授, 博士研究生导师 (E-mail: liu_min99@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

review summarizes the latest research progress on the antibacterial mechanisms of ZnO-NPs and their influencing factors, and provides an overview of the factors affecting the antibacterial performance of ZnO-NPs, offering a basis for a deeper understanding and application of ZnO-NPs in antibacterial therapy.

KEYWORDS Nano-zinc oxide; Bacterial infectious diseases; Antibacterial mechanism; Reactive oxygen species; Influencing factor

细菌感染性疾病可表现为局部或全身症状,其中一个关键特征是易反复发作,约30%患者会复发^[1]。目前,抗生素是治疗细菌感染最常用的药物。然而,反复使用抗生素会增加细菌耐药性。因此,迫切需要寻找一种既安全有效,又不易导致细菌耐药的抗菌剂。近年来,一些具有抗菌活性的纳米材料(金属纳米颗粒、金属氧化物纳米颗粒和碳纳米管等)受到广泛关注,被认为是潜在的抗生素替代品。其中,纳米氧化锌(nano-zinc oxide, ZnO-NPs)作为一种宽带隙半导体,具有优异的生物相容性、安全性和长期有效性,并且纳米尺寸赋予其独特的抗菌机制和明显的抗菌能力。研究^[2]显示:ZnO-NPs主要通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、释放锌离子(Zincon, Zn^{2+})、颗粒内化和破坏细胞完整性来杀灭细菌。与多数抗生素的抗菌机制不同,ZnO-NPs能够最大限度地减少微生物耐药性。近年来,ZnO-NPs在抗菌领域的研究已经取得了许多进展,其优异的抗菌性能得到广泛认可,但国内外研究多集中于ZnO-NPs抗菌材料的开发应用,关于其抗菌作用机制和抗菌活性影响因素的系统性综述较少。本文作者结合近年来国内外相关研究进展,对ZnO-NPs抗菌机制及其抗菌活性的影响因素进行综述,为进一步深入探讨ZnO-NPs在抗菌治疗方面的应用提供依据。

1 ZnO-NPs的抗菌作用机制

目前ZnO-NPs的抗菌作用机制尚未完全阐明,但被广泛认可的4种作用机制包括:①ROS的产生;②释放 Zn^{2+} 引起的损伤;③ZnO-NPs与细菌相互作用导致细胞膜被破坏;④ZnO-NPs内化。

1.1 ROS的产生

金属氧化物具有抗菌活性,可能与ROS的存在有关。目前,ROS的产生被普遍认为是ZnO-NPs的主要抗菌机制。ROS是氧的一种具有高反应性和氧化性的单电子还原产物,包括羟基自由基($\cdot\text{OH}$)、过氧化氢(H_2O_2)和超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)等。上述ROS物质可引发细菌内部的氧化应激反应,并破坏

细菌体内有机物质的化学键,从而迅速有效地分解细菌所需的有机营养物质(DNA、蛋白质和脂质等),从而达到抗菌效果。MOHAPATRA等^[3]研究显示:抗氧化剂组氨酸通过清除ROS作用明显降低了ZnO对大肠杆菌和海洋双歧杆菌的抗菌效果;通过测定硫代巴比妥酸反应性物质(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS),结果显示:ROS介导细菌细胞膜发生脂质过氧化,证实了ZnO-NPs的强抗菌作用是由ROS诱导的氧化应激所致。此外,脂质过氧化和细胞膜损伤会导致细菌内蛋白质泄漏。除ZnO-NPs自发产生的少数ROS以外,多数ROS的生成与光催化作用密切相关,且其生成过程受到光生成电子-空穴对转移速度等多种因素的影响。研究者^[4]将ZnO在光照条件下产生ROS的途径通过化学方程表示: $\text{ZnO} + h\nu \rightarrow e^- + h^+$, $\text{H}_2\text{O} + h^+ \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{H}^+$, $\text{O}_2 + e^- \rightarrow \cdot\text{O}_2^-$, $\text{O}_2^- + \text{H}^+ \rightarrow \cdot\text{HO}_2$, $\text{HO}_2 + \text{H}^+ + e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$, $2\cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$ 。

该机制中的ROS($\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$)由于带负电荷而无法穿透同样带负电的膜。因此,上述物质存在于细菌的外表面并造成细胞膜破坏。 H_2O_2 分子能够穿过细菌细胞壁,破坏细胞膜中的DNA和蛋白质,最终引发细胞死亡^[5]。单线态氧($^1\text{O}_2$)具有较高的还原能力,也会起到抗菌作用^[6]。ZnO-NPs的抗菌作用可能与ROS的产生和通过氧化应激引起的细菌细胞损伤有关。目前,ROS在抗菌中的作用已成为该领域研究热点。ZHANG等^[7]认为 H_2O_2 与细菌的相互作用在决定ZnO-NPs的抗菌活性方面起重要作用。有研究^[8]结果也支持该观点。与其他自由基清除剂比较,加入过氧化氢酶可以明显抑制ZnO-NPs的抗菌性能,表明 H_2O_2 是细菌光催化抗菌过程中的主要ROS。而KIM等^[9]研究显示:掺入镁离子(Mg^{2+})或钙离子(Ca^{2+})的ZnO-NPs可以增加 $\cdot\text{OH}$ 的浓度,并且展现出更高的抗菌活性,特别是掺杂 Ca^{2+} 的ZnO-NPs表现出更强的抗菌活性。研究^[10]显示:在无光照的黑暗条件下,ZnO仍表现出较强的抗菌能力。JEONG等^[11]研究显示:在无光照的情况下,氧化锌纳米

线 (ZnO nanowires, ZnO-NWs) 对大肠杆菌仍然具有良好的抗菌活性。JOE 等^[12] 将 3 种不同类型的 ZnO-NPs 与金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌共培养, 结果显示: 黑暗条件下 ZnO-NPs 仍具有抗菌活性, 认为其可能与 ZnO-NPs 对细菌细胞壁的附着和 Zn^{2+} 浓度增加有关。上述结果表明: 在无光照的情况下, 可能存在额外的产生 ROS 的机制或其他与光无关的抗菌机制。

1.2 释放 Zn^{2+}

尽管 ZnO 在水溶液中的溶解度较低, 但许多研究仍将其抗菌活性与 Zn^{2+} 的释放有关, 认为 ZnO-NPs 可以缓慢释放 Zn^{2+} 到水溶液中。释放的 Zn^{2+} 能够黏附于细菌细胞壁表面, 破坏细菌细胞膜的通透性并影响氨基酸的代谢。研究^[13-14] 显示: Zn^{2+} 会干扰线粒体功能、损害 DNA 和 RNA, 高浓度 Zn^{2+} 甚至可能会改变细菌中蛋白质的三维构象, 破坏酶和电子传递链的功能。这种毒性基础与宿主蛋白 (溶菌酶和过氧化物酶) / 细菌酶 (β -内酰胺酶和金属蛋白酶) 的特异性有关。KRISHNAMOORTHY 等^[15] 探讨了 ZnO-NPs 对耐 β -内酰胺革兰阴性食品病原菌的作用机制, 其研究结果支持上述观点。KASEMETS 等^[16] 发现: 释放的 Zn^{2+} 对抑制主动转运和细菌代谢有明显影响, 溶解的 Zn^{2+} 可能会破坏细胞壁和细胞膜, 并改变膜的通透性, 进一步增加了纳米颗粒渗入细胞的概率。PASQUET 等^[17] 发现: 在使用 Mueller Hinton 肉汤培养基时, Zn^{2+} 在 pH 值为 8 时的溶解度远高于其在纯水中的溶解度, 其抗菌效果也表现得更明显。尽管上述研究均认为 ZnO-NPs 的抗菌能力与 Zn^{2+} 的释放有关, 但研究^[18] 显示: 随着 Zn^{2+} 释放浓度的降低, 其抗菌效果并未明显改变。KADIYALA 等^[19] 通过 ZnO-NPs 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌抗菌活性的实验研究结果显示: Zn^{2+} 溶解所导致的细菌毒性可以忽略不计。ZANNI 等^[20] 对棒状 ZnO-NPs 抗菌作用的研究结果显示: ZnO-NPs 的抗菌作用主要与棒状结构的机械效应有关, 而 ZnO-NPs 释放的 Zn^{2+} 和 ROS 对抗菌效果的影响较小。上述研究结果表明: 悬浮液中的高抗菌活性与 Zn^{2+} 无直接关系, 提示释放的 Zn^{2+} 可能不是 ZnO-NPs 抗菌的主要作用机制。

1.3 ZnO-NPs 与细菌的相互作用

1.3.1 膜功能障碍 ZnO-NPs 与细菌的相互作用及其对细菌表面的破坏导致细菌细胞膜功能障碍被

认为是 ZnO-NPs 的抗菌机制之一。ZnO-NPs 在 pH 值为 9.4 时具有零电荷点 (point of zero charge, PZC), 因此在酸性、中性和微碱性溶液中, 纳米颗粒会带有净正表面电荷^[21]。因此, 带正电荷的 ZnO-NPs 可通过静电吸引被引至带负电荷的细菌细胞膜表面, 干扰细菌细胞膜的电荷平衡, 进而可能引发细菌的形态变化, 最终导致细菌裂解死亡。BRAYNER 等^[22] 评估了 ZnO-NPs 对大肠杆菌的毒理学影响, 并观察到大肠杆菌与 ZnO-NPs 之间的相互作用引起了细菌细胞壁的紊乱、细菌细胞膜的破坏和膜渗透性的增加。LALLO 等^[23] 研究显示: 在接触 ZnO-NPs 后, 细菌细胞膜上出现了孔隙, 表明 ZnO-NPs 可能通过渗透细胞壁和促进膜溶解来抑制细菌的生长。LI 等^[24] 观察到 ZnO-NPs 与革兰阳性细菌及革兰阴性细菌之间的相互作用存在差异性。经 ZnO-NPs 处理过的金黄色葡萄球菌细胞显示出细胞内物质泄露, 而经 ZnO-NPs 处理过的大肠杆菌细胞中既未观察到 ZnO-NPs 进入细胞内部, 也未观察到细胞内物质渗透, 并且大肠杆菌球菌仍可存活。该现象可能基于革兰阴性细菌与革兰阳性细菌之间细胞壁结构的不同, 这种结构上的差异影响了其与 ZnO-NPs 的交互效应。如金黄色葡萄球菌, 其细胞外壁主要是由一层相对较厚的肽聚糖构成, 其与下面的细胞质膜通过脂磷壁酸 (lipoteichoic acid, LTA) 锚定, 从而构成了一道防御屏障, 用以维护细胞的完整性。而在大肠杆菌中, 细胞壁还有一层外膜, 其中包含脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS)、孔蛋白和较薄的肽聚糖层。因此, 与革兰阳性细菌比较, 革兰阴性细菌对 ZnO-NPs 更具抵抗力。可能是因为革兰阴性细菌的外膜使 ZnO-NPs 难以侵入细胞, 进而直接与膜的磷脂双层相互作用导致膜完整性丧失, 最终导致细菌死亡。EMAMI-KARVANI 等^[25] 也认为 ZnO-NPs 对革兰阳性细菌具有更好的抗菌活性。也有研究^[26] 得出相反的结论, 即 ZnO-NPs 对革兰阴性细菌的抑制作用更明显。上述研究表明: 某些细菌的特定结构, 尤其是细胞壁, 可以影响材料的抗菌机制和效果。在 ZnO-NPs 与细菌细胞膜的相互作用中, 物理相互作用 (直接接触杀伤作用) 对 ZnO-NPs 的抗菌行为也有一定的影响^[27]。LI 等^[28] 利用这种物理相互作用机制, 在钛种植体上设计了杂化氧化锌纳米棒 (ZnO nanorod, ZnO-NR) 阵列, 其可以选择性地产生物理穿刺效应, 刺穿细菌

但不危害成骨细胞,从而平衡细菌与成骨细胞之间的竞争关系。

1.3.2 ZnO-NPs内化 ZnO-NPs与细菌的相互作用中的另一个重要机制是ZnO-NPs内化。当ZnO-NPs粒径 $<10\text{ nm}$ 时,可以通过扩散和吞作用进入细菌内部,从而抑制或切断细菌与环境之间物质和能量的代谢交换,导致细菌死亡。应用扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)和透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)对细菌细胞进行观察,结果^[29]显示:ZnO-NPs能够分解细胞膜并积聚在细胞质中,并与细胞内部生物分子相互作用,减弱细菌活性,通过TEM观察到ZnO-NPs处理后的细菌形态遭到破坏,细胞内容物出现泄漏,并在细菌内部检测到ZnO-NPs。KRISHNAMOORTHY等^[15]研究显示:ZnO-NPs在破坏细菌细胞膜后,进入细胞质,并与细胞质中蛋白和酶相互作用,抑制了细菌酶的活性。

2 ZnO-NPs抗菌效果的影响因素

ZnO-NPs的抗菌活性受其固有的物化性质的影响,包括粒径、浓度、比表面积和pH值等。ZnO-NPs的表面改性和掺杂等也会影响其抗菌活性。上述因素会对 Zn^{2+} 的释放、ROS的催化以及颗粒的内化造成一定的影响,使其抗菌活性产生差异。

2.1 ZnO-NPs的粒径和浓度

ZnO-NPs的性质随粒径和浓度不同而不同,比表面积随粒径减小而增加。较小的ZnO-NPs展现出更高的比表面积,并含有更多氧空位,使ZnO-NPs带有更多的正电荷,从而可以与带有负电荷的细菌细胞壁相互作用^[30]。OHIRA等^[31]发现:较小粒径的ZnO-NPs具有较大的抗菌活性,可能是因为较小粒径的ZnO-NPs可以释放更多的 Zn^{2+} ,有助于产生更强的抗菌活性。粒径较小的ZnO-NPs有利于 Zn^{2+} 的释放和ROS的催化生成。粒径较小和比表面积较大的ZnO-NPs更易被细胞内化,从而可通过破坏细胞成分来提高其抗菌效能^[32-33]。研究^[34-36]显示:大粒径ZnO-NPs对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有抑菌作用,而随着粒径减小,抑菌活性随之增强,小粒径ZnO-NPs则更具有杀菌作用。ZHANG等^[7]对大肠杆菌的研究显示:ZnO-NPs抗菌活性随着粒径减小和浓度增加而增强,在该研究条件下,ZnO-NPs浓度比粒径

更为重要。LEUNG等^[10]研究显示:ZnO-NPs与大肠杆菌的相互作用呈浓度依赖性,随着浓度的增加,许多ZnO-NPs会以静电相互作用的方式附着于大肠杆菌上,从而导致细胞膜受损。BRAYNER等^[22]也支持上述观点,其研究结果显示:浓度为 $3\sim 10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ZnO-NPs对大肠杆菌的生长具有完全抑制作用,这是由于ZnO-NPs在细菌细胞膜和细胞质区域内积累的结果。上述研究一定程度上验证了ZnO-NPs的粒径和浓度对其抗菌效果的影响。

2.2 ZnO-NPs形态

ZnO-NPs抗菌活性还会受其形态的影响,而ZnO-NPs的形态是由其合成条件决定。因此,通过控制物理化学条件(反应溶剂、反应前体、温度和pH值)以及使用形状引导剂等参数,可以获得理想的ZnO-NPs结构,从而达到最佳的抗菌效果。SAHA等^[37]采用湿化学法制备了花状ZnO(flower-like zinc oxide, F-ZnO)微结构和六边形块状ZnO(B-ZnO)纳米结构,发现F-ZnO具有更复杂的结构和更大的比表面积,在抗菌实验中也表现出比六边形块状ZnO更好的大肠杆菌抑制效果。复杂的纳米结构增加了比表面积,使得纳米颗粒更具吸附细菌蛋白质的能力,从而增强了对细菌的抑制作用。合成和生长技术会导致纳米颗粒中存在许多活性面。在受控的生长条件下,表面形态由表面活性决定。研究^[38]显示:ZnO的棒状结构具有(111)和(100)刻面,而球状纳米结构主要具有(100)刻面。由于(111)面具有更高的原子密度,因而具有更高的抗菌活性。研究^[39]显示:以 $\{21\bar{1}0\}$ 为主暴露晶面的ZnO-NPs相较于以 $\{101\bar{0}\}$ 为主暴露晶面的ZnO-NPs,具备更多的氧空位,对氧的吸附作用更强,因而可产生更多的ROS以发挥抗菌作用。ZnO纳米结构的形状还会影响其内化机制。与球状纳米颗粒比较,棒状和线状纳米颗粒更易穿透细菌的细胞壁^[40]。然而,与球形和棒状ZnO-NPs比较,花状ZnO-NPs对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有更高的抗菌活性^[41]。不同形状ZnO-NPs材料表面的特殊形态(不规则的纹理、锋利的边缘、粗糙的棱角和尖刺或突起等)可以通过磨蚀的方式对细菌细胞膜造成机械损伤或刺穿,并破裂细胞,从而产生抗菌作用^[42]。除了形状以外,ZnO-NPs表面缺陷也对其抗菌活性起到重要作用。ZnO-NPs表面缺陷是催化ROS

产生的重要基础, 随着缺陷的增加, 其抗菌性能逐渐提高。

2.3 ZnO-NPs表面改性和掺杂

由于ROS生成和 Zn^{2+} 释放发生在纳米材料的表面, 材料表面性质也会影响与细菌细胞壁的相互作用, 因此纳米材料的表面改性可能会影响所有可能的抗菌活性机制。退火是一种表面改性方法, 对于提高ZnO-NPs的抗菌活性具有重要作用。ANN等^[43]研究显示: 在氧气内退火可以增加ZnO-NPs样品表面的氧原子数, 促使大量氧原子被吸附到ZnO-NPs表面, 增强了抗菌反应, 诱导更多ROS在悬浮液中产生, 从而对细菌产生强烈的氧化应激。MEHMOOD等^[44]将ZnO-NPs分别在氩气和氧气中退火处理, 结果显示: 与在氧气内退火比较, 氩气退火导致氧原子从ZnO-NPs表面脱附, Zn^{2+} 占据主导地位, 过量 Zn^{2+} 会导致ZnO-NPs晶格收缩, 从而抑制其抗菌活性, 证明ZnO-NPs在还原和氧化环境中的表面改性会引起对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性发生明显变化。而表面改性的另一种方法是用表面改性试剂涂覆纳米颗粒。研究^[18, 23]显示: 表面改性试剂修饰的ZnO-NPs的抗菌活性存在差异。表面改性试剂对ZnO-NPs抗菌效果的影响是复杂的, 相同的表面改性剂在处理不同来源的ZnO-NPs时会产生不同的效果^[45]。ČEPIN等^[46]将ZnO-NPs与硅烷进行共价表面改性, 结果显示: 与未修饰的ZnO-NPs比较, 经过表面改性的ZnO-NPs抗菌活性提高了2倍。SURESH等^[47]发现: 硅烷改性剂的使用导致ZnO-NPs的最小抑菌浓度和最小杀菌浓度升高, 表明裸ZnO-NPs比硅烷改性后的ZnO-NPs具有更好的抗菌活性, 说明特定表面改性剂分子的毒性降低作用并不适用于所有ZnO-NPs样品, 而应根据ZnO-NPs表面的预先存在条件来确定。除了表面改性外, 掺杂也可以改变ZnO-NPs的抗菌性能。通过向纳米颗粒晶格中引入非金属元素或金属元素, 外来离子的加入会导致ZnO-NPs中的缺陷形成或晶格类型改变。空穴和电子重组概率就会降低, 光生载流子的寿命就会延长^[48]。掺杂是调节ZnO-NPs抗菌性能的有效方法。目前, 常用的掺杂材料主要有非金属元素、稀土元素、过渡金属和贵金属等。LAKSHMI等^[49]通过在ZnO-NPs中掺杂钠和氮来增加表面缺陷, 结果表明: 掺杂后的材料具有的氧空位增多, 光照激发后产生的 $\cdot\text{OH}$

和 $\cdot\text{O}_2^-$ 也随之增多。OKEKE等^[50]研究了过渡金属掺杂对ZnO的影响发现: 掺杂后ZnO-NPs的抗菌活性明显提高。ZYOUNG等^[51]制备了 Mg^{2+} 掺杂ZnO-NPs, 并将其与5种细菌共同培养, 结果显示: 随着 Mg^{2+} 浓度升高, ZnO-NPs呈现出纳米棒到纳米管形态的转变, 并且抗菌实验结果显示细菌抑制区逐渐扩大, 抗菌活性普遍增强。

2.4 光照

研究^[52]显示: ZnO在众多无机光催化剂中展现出较为优异的光催化性能, 并且在生物相容性方面优于二氧化钛(TiO_2)。光催化作用是一种光激活光敏剂发生的氧化还原过程, 产生的ROS是各种金属氧化物抗菌活性的主要贡献者, 可以损伤或诱导微生物受损。在光照条件下, ZnO-NPs及其复合材料的抗菌活性得到增强, 可能是由于ZnO的物理特性, 使其对紫外光具有更好的响应。NG等^[53]研究显示: 在环境光照下, ZnO-NPs展现出抗菌活性, 但其产生的ROS与抗菌活性之间无明显相关性。ANN等^[43]发现: 紫外光照射明显影响了ZnO-NPs样品与目标细菌的相互作用。在UVA照明(390 nm , $1.8\text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$)下, 将氧化锌纳米棒(ZnO-rod)和氧化锌纳米片(ZnO-plate)作用于大肠杆菌和金黄色葡萄球菌, 其抗菌活性增强, 仅仅照射20 min后, ZnO-rod对大肠杆菌的抑制作用增加了18%, ZnO-plate对大肠杆菌的抑制作用增加了13%, 对金黄色葡萄球菌的抑制作用分别增加了22% (ZnO-rod)和21% (ZnO-plate)。研究^[54]显示: ZnO作为一种过渡金属氧化物和半导体, 具有宽达3.3 eV的带隙, 能够吸收能量 $>3.3\text{ eV}$ 的光子辐射。在光照条件下, 电子会从导带跃迁到价带, 产生带正电荷的空穴, 并形成具有强氧化性的“氧化位点”, 能够氧化水或氢氧根离子(OH^-), 并产生具有高度抗菌活性的ROS。然而, ZnO-NPs的光催化活性会受到某些因素的限制。首先, 紫外线照射下, 电子-空穴对会发生快速复合。其次, ZnO-NPs的可见光吸收能力较差。在水环境中, ZnO-NPs容易受到光腐蚀。光生电荷载流子很容易通过光或热的形式失去能量并重新组合在ZnO-NPs内部或表面。在紫外线照射下, ZnO-NPs会溶解成 Zn^{2+} , 从而引起光腐蚀, 导致ZnO晶格中的氧原子被光生空穴氧化, 释放出 Zn^{2+} 。因此, 空穴与ZnO-NPs而不是吸附在表面的水分子发生反应。ZnO-NPs在强酸性和碱性溶液中也会被溶解, 降

低其光催化性能^[55]。

总之, ZnO-NPs的抗菌活性不仅与自身物化性质有关, 外部光照条件等因素也对其有影响。且不同光照条件下, ZnO-NPs对不同类型细菌的主要抗菌机制也存在差异。因此, 为了提高ZnO纳米材料的抗菌活性, 未来研究的重点应该着眼于ZnO-NPs的主要的抗菌机制以及在不同条件下该主要抗菌机制与其他抗菌机制的协同效应。

3 总结与展望

ZnO-NPs具有优异的生物相容性和光化学稳定性, 因此, 在医学领域具有广泛的应用前景。然而, 目前对于其抗菌机制和毒性问题的认识尚不够充分, 研究人员需要关注ZnO-NPs确切的抗菌机制, 并采用更先进的生物技术来获取更多相关信息。另外, ZnO-NPs的微观结构对其抗菌性能有明显影响, 因此需要开发环境友好的合成方法和表面修饰策略, 以提高ZnO-NPs的抗菌性能。掺杂其他金属或非金属材料, 以增强对病原微生物的选择性并减少对组织细胞的毒性, 可能有助于进一步发挥ZnO-NPs的生物医学潜力。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

徐梓阳参与文献检索和论文撰写, 王若琳、郭一凡和刘雨季参与资料整理, 刘敏参与论文审阅。

[参考文献]

- [1] KIM H K, THAMMAVONGSA V, SCHNEEWIND O, et al. Recurrent infections and immune evasion strategies of *Staphylococcus aureus* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15(1): 92-99.
- [2] LALLO DA SILVA B, ABUÇAFY M P, BERBEL MANAIA E, et al. Relationship between structure and antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles: an overview[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9395-9410.
- [3] MOHAPATRA B, CHOUDHARY S, MOHAPATRA S, et al. Facile preparation and antibacterial activity of zinc oxide nanobullets[J]. *Mater Today Commun*, 2023, 34: 105083.
- [4] RUDDARAJU L K, PAMMIS N, PALLELA P N V K, et al. Antibiotic potentiation and anti-cancer competence through bio-mediated ZnO nanoparticles [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109756.
- [5] REDDY L S, NISHA M M, JOICE M, et al. Antimicrobial activity of zinc oxide (ZnO) nanoparticle against *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(11): 1388-1397.
- [6] JIANG S J, LIN K L, CAI M. ZnO nanomaterials: current advancements in antibacterial mechanisms and applications [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 580.
- [7] ZHANG L L, JIANG Y H, DING Y L, et al. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids) [J]. *J Nanopart Res*, 2007, 9(3): 479-489.
- [8] QUEK J A, LAM S M, SIN J C, et al. Visible light responsive flower-like ZnO in photocatalytic antibacterial mechanism towards *Enterococcus faecalis* and *Micrococcus luteus* [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018, 187: 66-75.
- [9] KIM H R, LEE D, LEE G H, et al. Origin of antibacterial activity of ZnO nanoparticles: the roles of protonic and electronic conduction [J]. *Part Part Syst Charact*, 2019, 36(9): 1900141.
- [10] LEUNG Y H, XU X Y, MA A P Y, et al. Toxicity of ZnO and TiO₂ to *Escherichia coli* cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35243.
- [11] JEONG E, KIM C U, BYUN J, et al. Quantitative evaluation of the antibacterial factors of ZnO nanorod arrays under dark conditions: Physical and chemical effects on *Escherichia coli* inactivation [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 712: 136574.
- [12] JOE A, PARK S H, SHIM K D, et al. Antibacterial mechanism of ZnO nanoparticles under dark conditions [J]. *J Ind Eng Chem*, 2017, 45: 430-439.
- [13] MOHD YUSOF H, MOHAMAD R, ZAIDAN U H, et al. Microbial synthesis of zinc oxide nanoparticles and their potential application as an antimicrobial agent and a feed supplement in animal industry: a review [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2019, 10: 57.
- [14] DEVULAPALLE K S, MOOSER G. Subsite specificity of the active site of glucosyltransferases from *Streptococcus sobrinus* [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(16): 11967-11971.
- [15] KRISHNAMOORTHY R, ATHINARAYANAN J, PERIYASAMY V S, et al. Antibacterial mechanisms of zinc oxide nanoparticle against bacterial food pathogens resistant to beta-lactam antibiotics [J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2489.
- [16] KASEMETS K, IVASK A, DUBOURGUIER H C, et al. Toxicity of nanoparticles of ZnO, CuO and TiO₂ to yeast *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23(6): 1116-1122.

- [17] PASQUET J, CHEVALIER Y, PELLETIER J, et al. The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2014, 457: 263-274.
- [18] LEUNG Y H, CHAN C N, NG A M C, et al. Antibacterial activity of ZnO nanoparticles with a modified surface under ambient illumination [J]. *Nanotechnology*, 2012, 23(47): 475703.
- [19] KADIYALA U, TURALI-EMRE E S, BAHNG J H, et al. Unexpected insights into antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(10): 4927-4939.
- [20] ZANNIE, CHANDRAIAHGARI C R, DE BELLIS G, et al. Zinc oxide nanorods-decorated graphene nanoplatelets: a promising antimicrobial agent against the cariogenic bacterium *Streptococcus mutans* [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2016, 6(10): 179.
- [21] FATEHAH M O, AZIZ H A, STOLL S. Stability of ZnO nanoparticles in solution. influence of pH, dissolution, aggregation and disaggregation effects [J]. *J Coll Sci Biotechnol*, 2014, 3(1): 75-84.
- [22] BRAYNER R, FERRARI-ILIOU R, BRIVOIS N, et al. Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium [J]. *Nano Lett*, 2006, 6(4): 866-870.
- [23] LALLO DA SILVA B, CAETANO B L, CHIARI-ANDRÉO B G, et al. Increased antibacterial activity of ZnO nanoparticles: influence of size and surface modification [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 177: 440-447.
- [24] LI J, ZHANG Q, XU M J, et al. Antimicrobial efficacy and cell adhesion inhibition of *in situ* synthesized ZnO nanoparticles/polyvinyl alcohol nanofibrous membranes [J]. *Adv Condens Matter Phys*, 2016, 2016: 6394124.
- [25] EMAMI-KARVANI Z. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle on gram-positive and gram-negative bacteria [J]. *Afr J Microbiol Res*, 2012, 5(18): 319-324.
- [26] ALI A, AMBREEN S, JAVED R, et al. ZnO nanostructure fabrication in different solvents transforms physio-chemical, biological and photodegradable properties [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 74: 137-145.
- [27] JIANG Y H, ZHANG L L, WEN D S, et al. Role of physical and chemical interactions in the antibacterial behavior of ZnO nanoparticles against *E. coli* [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 69: 1361-1366.
- [28] LI J, TAN L, LIU X M, et al. 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.
- [29] HUANG Z B, ZHENG X, YAN D H, et al. Toxicological effect of ZnO nanoparticles based on bacteria [J]. *Langmuir*, 2008, 24(8): 4140-4144.
- [30] 周诗雨, 杜 芹. 纳米氧化锌的抗菌活性及其在口腔材料中的研究进展 [J]. *成都医学院学报*, 2023, 18(1): 132-136.
- [31] OHIRA T, YAMAMOTO O. Correlation between antibacterial activity and crystallite size on ceramics [J]. *Chem Eng Sci*, 2012, 68(1): 355-361.
- [32] SHARMILA G, MUTHUKUMARAN C, SANDIYA K, et al. Biosynthesis, characterization, and antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles derived from *Bauhinia tomentosa* leaf extract [J]. *J Nanostruct Chem*, 2018, 8(3): 293-299.
- [33] ZHU X Y, WANG J, CAI L, et al. Dissection of the antibacterial mechanism of zinc oxide nanoparticles with manipulable nanoscale morphologies [J]. *J Hazard Mater*, 2022, 430: 128436.
- [34] DAR M R, KHAN A K, INAM M, et al. Differential impact of zinc salt precursors on physiognomies, anticancerous, and antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(8): 4874-4899.
- [35] QUANG N X, LUYEN NTHI, THI HUE N, et al. Formation and antibacterial activity of heterogeneous zinc oxide nanoparticles greenly synthesized by the electrochemical method under microwave treatment [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2023, 674: 131906.
- [36] ABEBE B, ZEREFFA E A, TADESSE A, et al. A review on enhancing the antibacterial activity of ZnO: mechanisms and microscopic investigation [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2020, 15(1): 190.
- [37] SAHA R K, DEBANATH M K, PAUL B, et al. Antibacterial and nonlinear dynamical analysis of flower and hexagon-shaped ZnO microstructures [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2598.
- [38] PAL S, TAK Y K, SONG J M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(6): 1712-1720.
- [39] ZHOU Y, GUO Y F, LI J Y, et al. Excellent

- antibacterial activities in the dark of ZnO nanoflakes with oxygen vacancies on exposed {20} facets [J]. *J Mater Chem A*, 2020, 8(23): 11511-11514.
- [40] YANG H, LIU C, YANG D F, et al. Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition[J]. *J Appl Toxicol*, 2009, 29(1): 69-78.
- [41] RAMANI M, PONNUSAMY S, MUTHAMIZHCHELVAN C, et al. Amino acid-mediated synthesis of zinc oxide nanostructures and evaluation of their facet-dependent antimicrobial activity[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 117: 233-239.
- [42] KUMAR, UMAR, KUMAR, et al. Antimicrobial properties of ZnO nanomaterials: a review [J]. *Ceram Int*, 2017, 43(5): 3940-3961.
- [43] ANN L C, MAHMUD S, BAKHORI S K M, et al. Effect of surface modification and UVA photoactivation on antibacterial bioactivity of zinc oxide powder[J]. *Appl Surf Sci*, 2014, 292: 405-412.
- [44] MEHMOOD S, REHMAN M A, ISMAIL H, et al. Significance of postgrowth processing of ZnO nanostructures on antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 4521-4533.
- [45] HSU A, LIU F Z, LEUNG Y H, et al. Is the effect of surface modifying molecules on antibacterial activity universal for a given material?[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(17): 10323-10331.
- [46] ĆEPIN M, JOVANOVSKI V, PODLOGAR M, et al. Amino- and ionic liquid-functionalised nanocrystalline ZnO *via* silane anchoring-an antimicrobial synergy[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 3(6): 1059-1067.
- [47] SURESH S, SARAVANAN P, JAYAMOORTHY K, et al. Development of silane grafted ZnO core shell nanoparticles loaded diglycidyl epoxy nanocomposites film for antimicrobial applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 64: 286-292.
- [48] ABEBE B, ANANDA MURTHY H C. Insights into ZnO-based doped porous nanocrystal frameworks [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(10): 5816-5833.
- [49] LAKSHMI P V, VIJAYARAGHAVAN R. Chemical manipulation of oxygen vacancy and antibacterial activity in ZnO[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77: 1027-1034.
- [50] OKEKE I S, AGWU K K, UBACHUKWU A A, et al. Influence of transition metal doping on physiochemical and antibacterial properties of ZnONanoparticles: a review[J]. *Appl Surf Sci Adv*, 2022, 8: 100227.
- [51] ZYOUN S H, HEGAZI O E, ALALALMEH S O, et al. Enhancing antimicrobial and photocatalyst properties of Mg-doped ZnO nanotubes *via* novel laser-assisted chemical bath synthesis[J]. *J Saudi Chem Soc*, 2023, 27(6): 101752.
- [52] BARUAH S, MAHMOOD M A, MYINT M T Z, et al. Enhanced visible light photocatalysis through fast crystallization of zinc oxide nanorods [J]. *Beilstein J Nanotechnol*, 2010, 1: 14-20.
- [53] NG Y H, LEUNG Y H, LIU F Z, et al. Antibacterial activity of ZnO nanoparticles under ambient illumination: The effect of nanoparticle properties [J]. *Thin Solid Films*, 2013, 542: 368-372.
- [54] PADMAVATHY N, VIJAYARAGHAVAN R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles-an antimicrobial study [J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2008, 9(3): 035004.
- [55] LI Y C, LIAO C Z, TJONG S C. Recent advances in zinc oxide nanostructures with antimicrobial activities[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8836.