

文章编号 1006-8147(2022)01-0105-03

综述

纳米材料在抗菌药物载体方面的研究进展

李勃¹, 庄冬生² 综述, 鲁鑫³ 审校

(1. 天津市第一中心医院中西医结合科, 天津 300192; 2. 解放军疾病预防控制中心, 北京 100071; 3. 解放军总医院第五医学中心普通外科, 北京 100071)

摘要 细菌耐药已经成为全球性公共卫生难题, 感染部位靶向抗菌治疗越来越受到重视。近年来, 纳米药物载体负载抗生素(ATBs)可以通过特定的识别途径清除耐药菌, 这些纳米药物载体负载 ATBs 不仅具有对抗目标病原体的抗菌活性, 还可以限制细菌耐药性的产生和减少药物的毒副作用, 有望成为解决细菌耐药的可行方案。对纳米材料在纳米载药方面的优势以及纳米材料针对细菌产生耐药问题进行总结, 分析纳米材料在抗菌药物的应用研究以及待改进的地方, 可为纳米材料在该领域的发展提供新的方向。

关键词 纳米材料; 抗生素; 药物载体

中图分类号 R781.4

文献标志码 A

在过去的几十年里, 抗生素治疗细菌感染取得了巨大的成功。一般情况下, 抗生素依托全身体液系统弥漫扩散, 以清除体内的致病菌。另外, 它们也被靶向运送至感染部位例如肺部、肝脏或者脑脊液等, 在感染部位达到有效药物作用浓度。最近, 感染部位靶向抗菌治疗越来越受到重视, 主要是由于其最大限度地减少药物全身暴露和产生潜在细菌耐药性。

近年来, 纳米技术的进步, 特别是纳米药物载体在医学和卫生保健领域得到了越来越广泛的应用。纳米药物载体能够增强药物的溶解度, 调节药物释放特性, 将药物分子递送到靶标, 同时传递多种药物。由于这些独特的优势, 纳米药物载体能够提高药物的药代动力学和药物有效载荷, 提高抗生素的生物利用度和治疗效果, 有助于药物分子避免生物降解, 并减少不良反应。纳米药物载体已经被批准用于临床, 包括治疗感染、肿瘤等。与此同时, 负载抗生素纳米药物载体的研究越来越多, 许多载体已处于临床试验阶段。

近年来, 利于感染部位靶向治疗的纳米药物载体被广泛的研究。纳米药物载体的主要优点是体积小、比表面积大、可功能化修饰、对疏水性和亲水性药物分子的适应性、在生理溶液中的高稳定性以及治疗部位的靶向性。纳米药物载体可对抗菌药物靶向递送并维持抗菌药物的浓度, 通过吞噬细胞胞吞, 将抗菌物质带入真核细胞, 从而杀灭细胞内的病原体, 以上特点使其成为有前途的抗菌药物载体。据报道

纳米药物载体包括金属纳米药物载体(如银和金)、聚合物纳米药物载体和脂质体等, 本文综述几种常用的纳米药物载体及其在抗感染治疗中的应用^[1-2]。

1 金属纳米药物载体

金属纳米颗粒, 如纳米银(AgNP)和纳米金(AuNP), 不仅表现出潜在的固有抗菌性能^[1], 而且还具有作为抗菌药物载体的潜力。研究通过纳米银和纳米金球形粒子负载氨苄西林, 观察能否增强杀灭耐药细菌的功效, 最终对 AuNP-和 AgNP-氨苄西林耦联物进行了大肠杆菌、霍乱弧菌、耐多药细菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分离物进行检测分析。结果表明纳米金/银颗粒与氨苄西林结合均为强效广谱杀菌剂^[1,3]。金纳米粒只有在负载抗生素时才具有抗菌作用。此外, 银纳米粒对革兰阳性和革兰阴性细菌均表现出固有的抗菌活性。功能化修饰增加了 AgNP 的抗菌能力, 其在 4 $\mu\text{g/L}$ 浓度下迅速杀死耐氨苄青霉素大肠杆菌和铜绿假单胞菌。

在最近的一项研究中, Hassan 等^[4]报道了万古霉素与带有磁性纳米药物载体结合显著增加了对万古霉素耐药细菌的抗菌活性, 包括金黄色葡萄球菌和粪肠球菌。此外, 载体表面较高的药物密度增强了对细菌的亲水性, 可在 2 h 内迅速渗透细菌细胞壁, 而游离万古霉素则无此效果。Yang 等^[5]成功地研发了负载庆大霉素的介孔硅纳米药物载体, 该纳米药物载体表面涂有脂质双层膜, 包裹着固定的细菌靶向肽, 靶向感染部位进而清除胞内的金黄色葡萄球菌。在耦联物中, 脂质物质在介孔二氧化硅纳米颗粒到达受感染的哺乳动物细胞之前, 充当了阻止庆大霉素释放即封堵剂的作用, 到达感染部位后脂质物质被

基金项目 天津市卫生健康委科技项目(ZC20012)

作者简介 李勃(1967-), 男, 主治医师, 学士, 研究方向: 中西医结合;

通信作者: 鲁鑫, E-mail: luxin307@163.com。

感染部位的细菌毒素降解,释放出能迅速杀死细菌的抗生素。结果表明,负载庆大霉素的介孔硅纳米药物载体在体外细胞和小鼠体内模型中均有效地清除了金黄色葡萄球菌。这种纳米药物载体的优点有生物相容性好、孔道可控、稳定性高,可以将细胞内细菌杀死^[5]。

2 聚合物纳米药物载体

近年来,聚合物纳米药物载体已成为对抗病原微生物耐药性的潜在的新型抗菌剂^[6-7]。事实上,这种纳米药物载体不仅具有固有的抗感染特性,而且还能作为抗菌药物的载体。聚合物纳米粒子(NPs)表现出独特的特性如^[1,8]:结构稳定,能够均一化合成;通过改变聚合物、表面活性剂和溶剂的长度,可以很容易地调整粒子特性(如尺寸、zeta 电位和药物释放特性)。其表面含有能被抗菌素或病原体靶向配体化学修饰的功能团。Zhang 等^[8]成功开发了一个聚(环氧乙烷)聚合体 PEO-PCL 负载的 NP 系统,成为细胞内抗人免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂载体。有研究检测了 NP 在 THP-1 人单核/巨噬细胞(Mo/Mac)细胞系体外细胞的摄取和分布,结果表明,包覆在 PEO-PCL NPs 中的细胞内药物浓度明显高于水溶液中相同抗菌药物的浓度^[9]。证明 PEO-PCL NPs 是 Mo/Mac 细胞中抗菌药物胞内传递的通用载体。

在另一项研究中,研究者使用天然聚合物藻酸盐 NP,将其作为一线抗结核药物(ATDs)的传递系统,包括利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇^[1]。结果表明,海藻酸钠具有较高的药物负载率。在结核分枝杆菌 H37Rv 感染小鼠体内进行的药代动力学研究表明,与游离的 ATDs 相比,海藻酸钠单次口服给药可增强包膜药物的相对生物利用度。经过 15 d 的治疗,药物包裹的海藻酸钠能完全清除感染小鼠肺、肝、脾中的细菌^[10]。

3 脂质体

脂质体自 1965 年首次被描述为潜在的药物载体以来,已成为治疗癌症和感染等多种疾病的有效药物载体^[11]。它是一个或几个同心脂质双层的球形囊泡。脂质体作为抗生素载体已被越来越多地研究用于攻克耐药菌。有研究将多黏菌素 B 加载脂质体,脂质体由 1,2-二棕榈酰甘油酯-3-磷酸胆碱和胆固醇(2:1)组成。此脂质体多黏菌素 B 在大鼠肺部感染模型中与 *P. aeruginosa* 进行了比较,发现与游离药物相比,脂质体多黏菌素 B 显著降低了肺部细菌计数^[12]。此外,脂质体多黏菌素 B 延长了药物在肺中的滞留,从而增强了药物的抗菌活性^[13]。在另一项研究中,Alshamsan 等^[14]将青霉素 G 封装在阳离子脂质体中,

脂质体由二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、胆固醇和二甲基铵乙烷氨基甲酰胆固醇组成,目的是靶向金黄色葡萄球菌的生物膜。在低药物浓度和短时间暴露的情况下,该脂质体系统显著增强了抗生素抑制金黄色葡萄球菌生物膜的生长。

4 碳基纳米药物载体

碳基纳米结构如碳纳米管、富勒烯和石墨烯,由于其独特的物理化学性质,显示出强大的抗菌作用。它们对细菌产生活性氧和自由基造成物理/机械损伤,从而产生抑菌和杀菌作用^[15]。碳纳米管和氧化石墨烯 NPs 由于具有侵入细菌包膜的能力被认为是潜在的抗菌药物载体。一项研究中,将抗生素头孢氨苄连接在多壁碳纳米管上,获得的耦联物对革兰阴性菌(*P. aeruginosa* 和 *E. coli*)和革兰阳性菌(*S. aureus* 和枯草芽孢杆菌)的抗菌和抗黏附活性高于单独使用多壁碳纳米管^[16]。有研究合成了两性霉素 B 和多壁碳纳米管/单壁碳纳米管之间的两个耦联物^[17]。预期的结果是限制其水溶性差而产生的不良影响,改善治疗指标,提高对耐药菌株的杀灭效果。在另一项研究中,Jiang 等^[18]将四环素掺入聚乙烯亚胺修饰的氧化石墨烯(pGO)中,形成了 pGO-四环素纳米结构。负载四环素的 pGO 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌活性进行了评价,并与单独 pGO 和四环素的抗菌活性进行了比较。pGO 未见抗菌活性,而 pGO-四环素纳米药物载体对两种菌株的最低抑菌浓度(MIC)值比四环素低 4 倍。进一步的研究表明,pGO 与四环素具有协同作用。pGO 纳米薄片可以诱捕和破坏细菌,释放后四环素可以作用于菌体核糖体靶标。

5 展望

细菌耐药已经成为全球公共卫生难题,尽管在过去的几十年里已经做了很多努力,但研究人员仍然没有找到规避细菌耐药性的理想 ATBs。近年来,纳米药物载体负载 ATBs 可以通过特定的识别途径,准确到达感染部位,增强药物的抗菌活性。这些纳米药物载体负载 ATBs 不仅具有对抗目标病原体的抗菌活性,也可以限制细菌耐药性的产生和减少药物的不良反应。纳米药物载体有望成为靶向递送药物到达感染部位,增强抗菌活性,解决细菌耐药的可行方案,在放大传统抗生素的药效的同时提高对耐药菌的有效清除。例如 PLGA 纳米可以提高 ATDs(利福平、吡嗪酰胺、异烟肼)在肺和感染肺泡巨噬细胞中的生物利用度^[7]。但纳米载药系统在实际应用推广方面还面临着生产成本高、系统自身缺陷、安全性等诸多问题需要攻克^[19]。

参考文献:

- [1] LAKSHMINARAYANAN R, YE E, YOUNG D J, et al. Recent advances in the development of antimicrobial nanoparticles for combating resistant pathogens[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(13): 1–13.
- [2] KUMAR M, CURTIS A, HOSKINS C. Application of nanoparticle technologies in the combat against anti-microbial resistance [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(1): 11–27.
- [3] SHANMUGANATHAN R, MUBARAKALI D, PRABAKAR D, et al. An enhancement of antimicrobial efficacy of biogenic and ceftriaxone-conjugated silver nanoparticles: green approach [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2018, 25(11): 10362–10370.
- [4] HASSAN M M, RANZONI A, PHETSANG W, et al. Surface ligand density of antibiotic-nanoparticle conjugates enhances target avidity and membrane permeabilization of vancomycin-resistant bacteria[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(2): 353–361.
- [5] YANG S, HAN X, YANG Y, et al. Bacteria-targeting nanoparticles with microenvironment-responsive antibiotic release to eliminate intracellular *Staphylococcus aureus* and associated infection[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(17): 14299–14311.
- [6] ANDRADE RGD, REIS B, COSTAS B, et al. Modulation of macrophages M1/M2 polarization using carbohydrate-functionalized polymeric nanoparticles[J]. *Polymers*, 2021, 13(1): 88–105.
- [7] SABBAGH HAK, HUSSEIN-AL-ALI S H, HUSSEIN M Z, et al. A statistical study on the development of metronidazole-chitosan-alginate nanocomposite formulation using the full factorial design[J]. *Polymers*, 2020, 12(4): 772–794.
- [8] ZHANG L, PORNATTANANAGKU D, HU CMJ, et al. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(6): 585–594.
- [9] SHAH L K, AMIJI M M. Intracellular delivery of saquinavir in biodegradable polymeric nanoparticles for HIV/AIDS[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(11): 2638–2645.
- [10] NAGPAL P S, KESARWANI A, SAHU P, et al. Aerosol immunization by alginate coated mycobacterium (BCG/MIP) particles provide enhanced immune response and protective efficacy than aerosol of plain mycobacterium against *M.tb. H37Rv* infection in mice[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 568–581.
- [11] LIMA A F, AMADO I R, PIRES L R. Poly (d, l-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles loaded with proteolipidprotein (PLP)—exploring a new administration route[J]. *Polymers*, 2020, 12(12): 3063–3072.
- [12] OMRI A, SUNTRES Z E, SHEK P N. Enhanced activity of liposomal polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of lung infection[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(9): 1407–1413.
- [13] BASSETT I M, VENA A, RUSSO A, et al. Inhaled liposomal antimicrobial delivery in lung infections[J]. *Drugs*, 2020, 80(13): 1309–1318.
- [14] ALSHAMSAN A, ALEANIZY F S, BADRAN M, et al. Exploring anti-MRSA activity of chitosan-coated liposomal dicloxacillin[J]. *J Microbiol Methods*, 2019, 156: 23–28.
- [15] XIN Q, SHAH H, NAWAZ A, et al. Antibacterial carbon-based nanomaterials[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(45): 1–15.
- [16] ABO-NEIMA S E, MOTAWEH H A, ELSEHLY E M. Antimicrobial activity of functionalised carbon nanotubes against pathogenic microorganisms[J]. *IET Nanobiotechnol*, 2020, 14(6): 457–464.
- [17] GUDZ K Y, PERMYAKOVA E S, MATVEEV A T, et al. Pristine and antibiotic-loaded nanosheets/nanoneedles-based boron nitride films as a promising platform to suppress bacterial and fungal infections[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(38): 42485–42498.
- [18] JIANG L, SU C, YE S, et al. Synergistic antibacterial effect of tetracycline hydrochloride loaded functionalized graphene oxide nanosheets[J]. *Nanotechnology*, 2018, 29(50): 505102–505125.
- [19] GHOSE A, NABI B, REHMAN S, et al. Development and evaluation of polymeric nanosponges/hydrogel for terbinafine hydrochloride: statistical optimization, *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Polymers*, 2020, 12(12): 2903–2921.

(2021-06-02 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA _{1c}	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部