

高分子材料在病菌耐药性危机中的机遇与挑战

张建红,陈婧婕,高玲玲,余骆峰,冯 维,任攀宇,叶晓婷,李 鹏*,黄 维

(西北工业大学柔性电子研究院,西安 710072)

摘要:病菌感染严重威胁着全人类的生命健康,由于抗生素的滥用导致耐药菌不断滋生,传统抗生素药物开发迟滞,迫切需要开发新型抗菌分子。利用化学方法构建抗菌高分子材料或抗菌药物的递送体系,是对抗耐药菌的有力武器。本文重点介绍了近年来各类抗菌高分子材料在设计、合成方面的研究进展,以及在对抗病菌耐药性危机中的应用方向和前景。

关键词:耐药菌; 抗生素; 抗菌高分子; 抗菌肽; 抗菌涂层

引言

细菌遍布于我们的生存环境中,其中大部分可以与人类和平相处,但仍有众多致病菌会引起各类疾病,在漫长的人类历史中,这些隐藏在人类身边的杀手通过一道小小的伤口便能导致致命感染。直到 1928 年,Alexander Fleming 发现青霉素,并于 20 世纪 40 年代投入临床使用,我们进入“抗生素时代”,各类抗生素药物相继问世,使人类拥有了抵抗病菌感染的有力武器^[1]。然而好景不长,人类对抗生素长期过量和不恰当的使用,急剧加速了病菌耐药性突变的发生,各类耐药菌不断出现,最终,具有多重耐药性的“超级细菌”问世,使细菌感染的治疗难度增大^[2]。据世界卫生组织(WHO)2019 年发布的报告,全球目前每年至少有 70 万人死于耐药性病菌感染,若以目前的趋势继续发展,到 2050 年全球每年死于耐药菌感染的人数可能会增加到 1000 万人/年^[3]。据世界银行计算,以现在趋势到 2050 年,抗生素耐药性问题造成的全球经济损失每年将超过 2 万亿美元^[4],对粮食和饲料的生产、贸易等方面的影响更是不可估量。

然而根据美国食品药品监督管理局(FDA)的数据显示,自 1980 年之后鲜有新抗生素药物进入市场^[5],一方面是迅速发展的病菌耐药性使得已有抗生素失效,另一方面是新药研发的艰难和迟缓。2014 年,WHO 宣布人类已进入“后抗生素时代”^[5]。除了加强政府监管与宣传,引导卫生系统、农牧业和公众正确看待并科学使用抗生素之外,迫切要求研究者们积极探索新的抗菌材料和方法来应对这一危机。近年来,基于高分子材料的新型抗菌材料和药物递送体系逐渐成为研究热点,通过天然高分子修饰、合成抗菌多肽及其高分子类似物、抗菌药物递送载体、光动力抗菌疗法等可以有效杀灭病菌,阻止/减缓耐药性的发生。本文将对上述基于高分子的抗菌材料和方法进行总结和概括,以期寻找破解病菌耐药性危机可行方案提供启示。

1 天然抗菌肽及其作用机制

1974 年,瑞典科学家 G. Boman 等从眉纹天蚕蛾蛹(*Samia Cynthia*)提取出一种具有抗菌活性的多肽:天蚕素(Cecropins)——这是世界上最早发现的天然抗菌肽(Antimicrobial peptides, AMP)之一^[6, 7]。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2019.10.016

收稿:2019-07-03;修回:2019-08-19;

基金项目:国家重点研发计划(2018 YFC1105402),国家自然科学基金面上项目(21875189),陕西省创新人才推进计划(2019KJXX-064);

* 通讯联系人:李鹏(1983—),男,河北人,博士,教授,主要研究方向为抗菌高分子材料和材料表界面工程。E-mail: iampli@nwpu.edu.cn.

之后大量研究发现,多种多样的抗菌肽广泛存在于动物、植物和微生物的免疫/防御系统中,因此也被称为宿主防御肽(Host-defense peptides, HDP),截止到目前,已经有 3000 余种抗菌肽被报道^[8]。这类抗菌肽被称为“新一代的抗生素”。不同于传统抗生素的是,抗菌肽在长期(几千甚至数万年)发挥作用的同时,并没有引起病菌的耐药性,有科学家认为这与抗菌肽与细菌细胞膜作用的独特抗菌机制有密切的关联。

通过对抗菌肽的结构研究发现,虽然它们有多种不同的二级结构(α -螺旋、 β -折叠、环肽等),但抗菌肽一般都具有由疏水氨基酸残基和正电荷氨基酸残基构成的两亲性结构^[9, 10]。微生物的细胞膜中含有较多的带负电性的磷脂分子,研究者一般认为,抗菌肽的正电性两亲性结构可以与带负电的微生物细胞膜相互作用,扰动并破坏其磷脂双分子层,从而达到杀菌的效果。针对这一作用机制,研究者们提出了多种模型^[11~13],较为经典的有(a)木桶板模型、(b)毯式模型、(c)环状孔模型和(d)无序环状孔模型等(如图 1 所示)。一般认为,抗菌肽通过正电荷片段与带负电的细菌细胞膜相吸引、亲和,然后其疏水片段与细胞膜相互作用,扰动并破坏磷脂双分子层结构,导致细菌的凋亡^[14]。

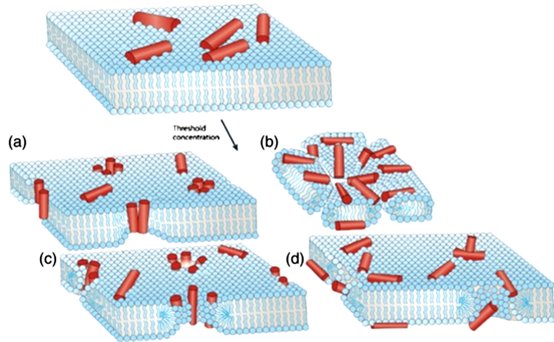


图 1 抗菌肽扰动细胞膜机理^[11~14]

(a)木桶板模型;(b)毯式模型;(c)环状孔模型;(d)无序环状孔模型

Figure 1 Mechanism of membrane-active AMPs^[11~14]

(a)Barrel-stave model;(b)carpet model;(c)toroidal pore model;(d)disordered toroidal pore model

虽然目前已发现了 3000 余种抗菌肽,但是真正应用于临床的却很少。这是由于一部分抗菌肽在作用剂量下对原核生物和真核生物都会体现毒性,对哺乳动物会产生溶血等毒害作用。另外,抗菌肽在动物体内容易被蛋白酶水解,在高盐环境、二价阳离子等影响下会形成聚集;并且抗菌肽的提取和纯化较为困难且昂贵。为克服抗菌肽的这些缺点,研究者们致力于通过化学方法模拟抗菌肽的结构和功能,来人工合成抗菌聚肽、类肽和它们的高分子模拟物;大量研究也已经表明,化学方法可以以低成本合成出具有广谱抗菌性和高选择性的抗菌肽及其类似物^[15]。

2 抗菌高分子材料

近年来,随着对抗菌材料的研究不断深入,高分子材料逐渐突显出其优势。我们将从抗菌聚多肽/聚氨基酸、抗菌天然高分子及其衍生物、抗菌肽的高分子模拟物、基于高分子的抗菌药物递送体系以及光动力抗菌高分子材料这几个方面,综述近年来抗菌高分子材料的研究进展。

2.1 抗菌聚多肽/聚氨基酸

抗菌肽在宿主体内含量很低,除了利用基因工程来通过微生物发酵生产抗菌肽外,多种化学方法可以用来合成抗菌肽及其模拟物。1963 年,Merrifield 创立的固相合成法是目前用来合成抗菌肽的常用方法,将氨基酸的 C 末端固定在不溶树脂上,然后在此树脂上依次缩合氨基酸、延长肽链,然后将肽链从树脂上分离、提纯。此方法合成聚多肽的操作简单,但是存在序列短、所需时间长、合成的效率和纯度低、成

本高等问题,这些问题限制了聚多肽固相合成法的应用范围。

属于阴离子开环聚合(ROP)的 α -氨基酸羧内酸酐(NCA)法合成 α -聚多肽/聚氨基酸因其技术通用、合成周期短、成本低、操作简单、产率高等优点被广泛使用^[16]。近年来,研究者们采用 NCA 的方法合成了多种 α -聚多肽/聚氨基酸并应用于抗菌领域,获得了显著效果。Chan-Park 等最早报道了利用 NCA 法合成具有抗菌功能的聚多肽。如图 2 所示,研究人员利用 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 引发三光气法合成的 L-苯丙氨酸 NCA、 $N\epsilon$ -苄氧羰基-L-赖氨酸 NCA 与 L-亮氨酸 NCA,在 DMF 溶剂中实现 ROP 反应,得到了无规共聚多肽,并筛选出了抗菌效果最佳的组合,对 *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* 的最小抑菌浓度(MIC)达到 $31 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[17]。

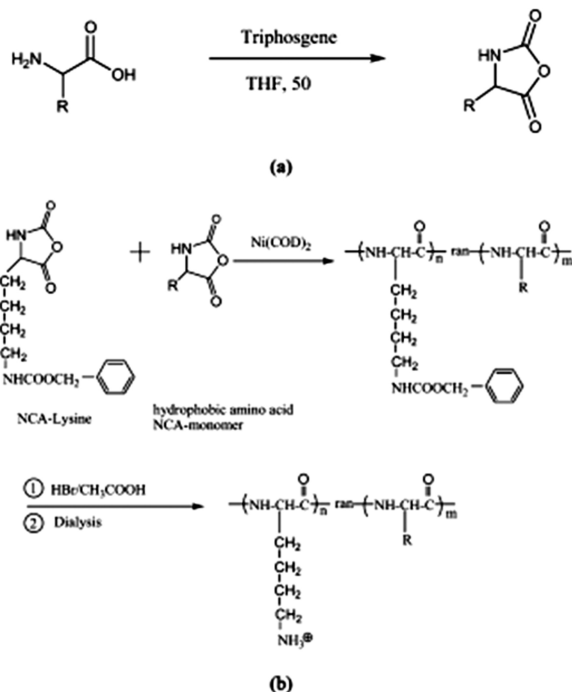


图 2 (a)NCA 单体合成;(b)ROP 过程^[17]

Figure 2 (a) α -Amino NCA monomer synthesis;(b)ROP of NCA monomer^[17]

Hammond 则采用炔-叠氮点击化学的方法,在预先修饰有炔基的、由 NCA 法合成的聚谷氨酸主链上,接枝上伯胺、仲胺、叔胺和季铵化的侧链,探究侧链对抗菌性能的影响,结果显示,这些合成的阳离子聚多肽对 *S. aureus* 和 *E. coli* 具有广谱的抗菌性能,并且具有非常低的溶血性能^[18, 19]。Cheng 课题组报道了多种 NCA 法合成的抗菌多肽,对革兰氏阴、阳性细菌具有广谱的杀灭效果,并且设计合成了具有 pH 响应性的抗菌多肽,利用细菌感染处 pH 的微小差别,实现 α 螺旋和自由卷曲之间的转变,尽量减少对哺乳动物细胞的毒性,同时还能保持高抗菌活性^[16, 20, 21]。Du 课题组将 NCA 合成的抗菌多肽进一步超支化,使带有较低正电荷的抗菌多肽具有高效的杀菌作用^[22]。除此之外,也采用氨基修饰的聚 ϵ -己内酯(PCL- NH_2)引发 L-苯丙氨酸 NCA 与 $N\epsilon$ -苄氧羰基-L-赖氨酸 NCA 聚合,得到了嵌段型的抗菌多肽^[23]。Liu 等研究发现,选择六甲基二硅氮化锂作为引发剂,可以引发赖氨酸、 γ -苄基-L-谷氨酸等氨基酸的 NCA 高效、快速地聚合,抗菌实验结果显示,此方法合成的聚氨基酸对 *S. aureus mu50*, *S. aureus USA300 LAC*, *E. coli JM109* 的 MIC 达到 $12 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[24]。

除上述采用 NCA 法合成抗菌肽之外,科研工作者还不断开发出新的抗菌肽合成方法。中科院应化所陶友华等开发出一种内酰胺合成多肽的方法,并成功合成了传统 NCA 法无法合成的 ϵ -聚赖氨酸(ϵ -PL)抗菌肽,解决了无法使用化学方法合成直链 ϵ -PL 这个公认性难题^[25]。

Gellman 和 Liu 等长期致力于模拟 HDP 的尼龙-3 类抗菌 β -聚肽研究^[26~29]。最近, Liu 报道了以 β -聚肽为主链接枝 α -聚氨基酸的 α/β -嵌合多肽^[30] (如图 3a 所示), 对 USA300、USA300 Lac 的 MIC 达到 $0.38 \mu\text{mol/L}$ 。疏水片段/阳离子的比例密切关系到抗菌肽的抗菌效果, 基于这种构-效关系, 又设计合成了不同疏水片段/阳离子比例的 β -聚肽 (如图 3b 所示), 具有优异的抗菌效果, 对 *S. aureus* (ATCC 6538)、*S. aureus* (USA300)、*S. aureus* (USA300 LAC) 的 MIC 达到 $6.25 \mu\text{g/mL}$, 并且与细菌长时间作用, 无诱发细菌耐药性迹象^[31]。

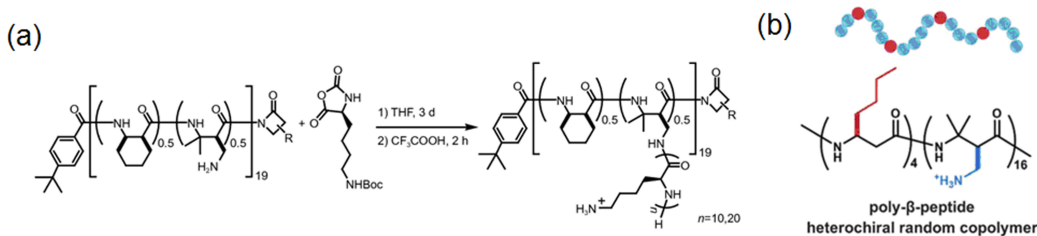


图 3 (a) α/β -嵌合多肽合成^[30]; (b) β -聚肽的结构^[31]

Figure 3 (a) α/β -Chimeric polypeptides synthesis^[30]; (b) structure of poly- β -peptides^[31]

2.2 抗菌天然高分子及其衍生物

自然界中存在大量的天然高分子化合物, 其中一些具有一定的抗菌性能。最常见的天然抗菌高分子如壳聚糖, 是一种带正电荷的直链型多糖, 由甲壳素经浓碱处理脱去乙酰基后得到的, 主要来源于蟹壳、虾壳、贝壳等甲壳类壳体。壳聚糖的氨基可以在低 pH 下被质子化而带正电性, 具有一定的抗菌效果。但是在中性生理条件下, 壳聚糖溶解性很差, 很难发挥其抗菌效果, 所以需要对其进行化学修饰, 从而得到抗菌活性高、溶解性好的壳聚糖衍生物。

壳聚糖分子结构中含有活泼的羟基和氨基, 具有很高的反应活性, 通过季铵盐化、季磷盐化、胍基化等方式与其它化合物的改性修饰, 制备得到不同的壳聚糖抗菌衍生物^[32~34]。Li 等报道了以癸基二甲基胺壳聚糖(高度季铵化)接枝聚甲基丙烯酸乙二醇酯(DMDC-Q-g-EM)和聚二丙烯酸乙二醇酯为基础的抗菌水凝胶(如图 4 所示)。该凝胶对铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、腐皮镰孢霉菌等都具有良好的抗菌效果, 并提出了一种物理抗菌机制, 阴离子细菌膜部分像负离子海绵一样被吸进水凝胶的内部纳米孔中, 导致微生物膜破坏, 进而导致微生物死亡。此外, 动物实验表明, DMDC-Q-g-EM 水凝胶涂层与家兔结膜具有良好的生物相容性, 对上皮细胞和底层基质无毒性^[34]。

El-Newehy 以氯乙酰化和溴乙酰化壳聚糖为原料合成了一系列季铵盐和季磷盐, 并研究了它们对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和真菌的抗菌活性, 在相同的反负离子条件下, 季磷盐改性壳聚糖对所测微生物的抗菌活性高于季铵盐改性壳聚糖^[33]。Niu 则利用羧基聚乙二醇(mPEG-COOH)在壳聚糖结构中引入亲水片段, 通过氨基亚胺甲磺酸(AIMSOA)对壳聚糖进行胍基化, 制备了双功能壳聚糖衍生物 CS-G/mPEG, 它可以在不引起溶血或细胞毒性的情况下, 通过高效选择性地破坏细菌膜杀死革兰氏阳性菌, 在较宽的浓度范围内有效抑制金黄色葡萄球菌的生长, 并且其溶解性也得到了提高^[32]。

甲壳素也是带正电荷的天然含氮多糖高分子, 与壳聚糖一样, 分子结构中也含有活泼的羟基和氨基, 可通过化学改性得到甲壳素抗菌衍生物。Cai 课题组采用简单的方法在 KOH/尿素水溶液中简单地制备了一系列季铵化的 β -甲壳素衍生物。它们对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和米根霉均表现出良好的抗菌活性, MIC 分别为 8、12、60 和 $40 \mu\text{g/mL}$, 并且具有良好的生物相容性^[35, 36]。

纤维素和淀粉也是含量非常丰富的天然高分子, 但是它们自身不具有抗菌活性, 一般通过引入其它抗菌物质来进行改性, 从而获得抗菌性能。例如, Cai 课题组又制备了具有抗菌活性的高强度纤维素/蒙脱土/溴化十六烷基吡啶复合膜, 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均具有良好的抗菌活性, 同时具有良好的机械性能。Hong 等采用原位生物合成法制备了壳聚糖/细菌纤维素复合抗菌敷料, 对大肠杆菌和金黄

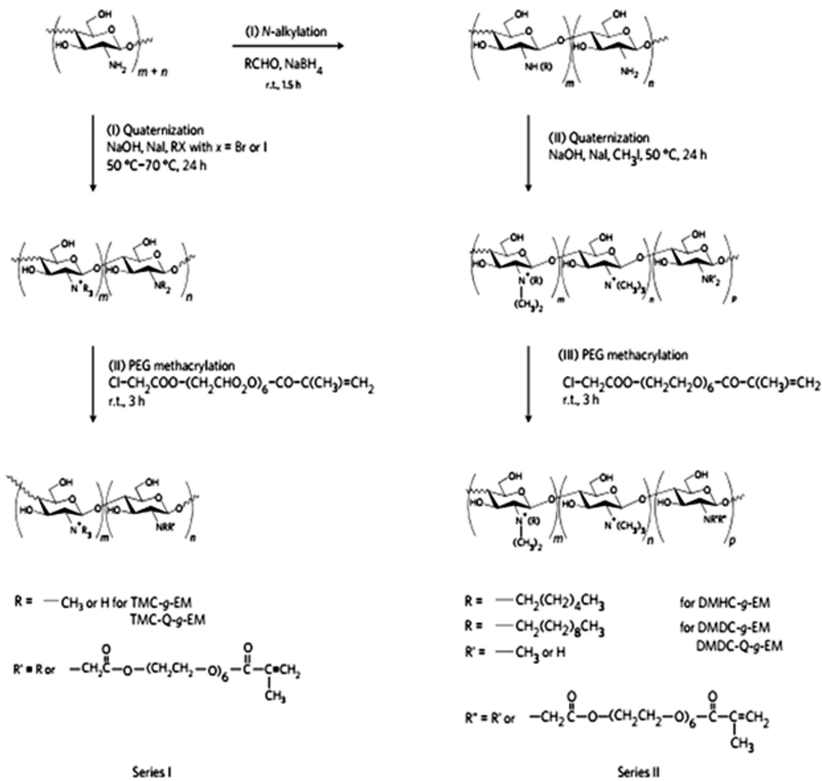


图 4 季铵化壳聚糖抗菌化合物 TMC-g-EM、TMC-Q-g-EM(系列 I, 左侧)、DMHC-g-EM、DMDC-g-EM、DMDC-Q-g-EM(系列 II, 右侧)的合成^[34]

Figure 4 Synthetic scheme of antimicrobial quaternized chitosan derivatives TMC-g-EM, TMC-Q-g-EM (series I, left side), DMHC-g-EM, DMDC-g-EM and DMDC-Q-g-EM(series II, right side)^[34]

色葡萄球菌均具有抑菌性能,且抗菌效果随着壳聚糖含量的增加而增强^[37]。Guo 通过点击化学制备了一系列淀粉衍生物^[38],能够抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长,与淀粉相比,其衍生物获得了更强的抗菌活性^[39]。

除了上述常见的化学修饰之外,近年来将抗菌肽与多糖结合引起了人们的广泛关注。作者课题组基于细菌肽聚糖结构,构建了一系列有类似结构的阳离子肽多糖(如图 5 所示),它们具有良好的抗菌和抗真菌活性,以及相比于哺乳动物细胞,对细菌具有高选择性(选择性一般量化为半溶血浓度对最小抑菌浓度的比值)^[40~42]。CS-g-K16 共聚物能够有效抑制临床上的革兰氏阴性细菌(大肠杆菌,铜绿假单胞菌)、革兰氏阳性细菌(金黄色葡萄球菌)以及真菌(白色念珠菌,腐皮镰孢霉菌),具有较低的 MIC(5~20 μg/mL 或 0.2~0.9 μmol/L),对病原菌和人红细胞有高选择性(>5000~10000)^[40]。CS-g-EPL 共聚物在大鼠 MRSA 感染模型中显示了较强的抗菌效果,log 值降低了 4.66^[41]。Dex-g-KnFm 共聚物在 17 代时均未诱导 MRSA 耐药,肽多糖 DexL-g-K_{12.5}-F_{12.5}-50%的选择性是多肽分子最大值的 200 倍以上^[42]。

与此类似,Sahariah 通过点击化学将短抗菌肽 anoplin 接枝在壳聚糖上合成了抗菌肽 anoplin 和壳聚糖的偶联物。与 anoplin 和壳聚糖比,这些偶联物对金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌的抗菌活性都提高了,特别是大肠杆菌(MIC 低至 4 μg/mL)。而 Liu 通过席夫碱反应将乳酸链球菌肽 nisin 接枝到 2,3-二醛纤维素上,所得的 N-3 肽多糖薄膜对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有较好的抗菌活性^[43],而且其抑菌能力比纯纤维素膜高 4 个数量级^[44]。

天然抗菌化合物类别繁多,并没有完全开发利用,并且对于其抗菌机理尚未完全清楚,有待进一步研究。例如,壳聚糖的抗菌活性受到诸多因素的影响,对其抗菌机制的解释也不尽相同,其中膜破坏式的物

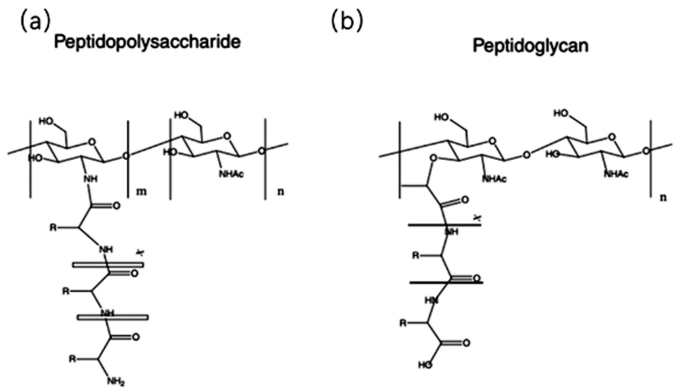


图 5 (a)阳离子肽多糖(壳聚糖-接枝-多肽)和(b)细菌细胞壁聚糖的化学结构^[40]
Figure 5 Chemical structure of(a)cationic peptidopolysaccharide(chitosan-graft-polypeptide) and (b)bacterial cell wall peptidoglycan^[40]

理杀菌模式,是通过破坏细菌细胞膜而导致细菌死亡的,不易引起耐药性。因此,结合天然抗菌化合物的优势,并对其进行修饰改性,赋予其优异的物理抗菌性能,有望使其成为应对耐药性危机的备选材料。

2.3 抗菌肽高分子模拟物的合成

天然高分子的修饰有其局限性,而利用高分子合成方法,通过对单体的修饰和调配,来理性模拟抗菌肽的两亲性结构则具有更强的操作性和可控性。

为了更接近地模拟抗菌肽,Degrado 和 Tew 等设计合成了一种新型抗菌低聚物——“折叠体”,其为一种基于芳胺和 β-氨基酸骨架的短序列特异性寡聚物,在具有两亲性组分的同时,还能折叠成类似抗菌肽的二级结构,可通过调整分子结构优化来调节抗菌活性和毒性。之后将这些抗菌折叠体作为静脉注射抗生素,结果表明,细菌不易对这类化合物产生耐药性。然而,在对这些抗菌折叠体的性能筛选中发现,有一些二级结构与其抗菌肽母板不太相似的分子也具有良好的生物学性能^[45]。基于这些成果,研究人员开拓了抗菌肽高分子模拟物的设计与合成。

抗菌肽高分子合成模拟物可以由含有随机序列的阳离子或疏水侧链的单体聚合而成。Kuroda 报道了以巯基为转移剂制备了甲基丙烯酸酯类共聚物,如图 6a 所示。通过自由基聚合方法,把含有铵根阳离子的亲水单体前体——甲基丙烯酸叔丁氧羰基氨基乙酯和具有不同疏水程度的疏水单体如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸己酯等进行共聚,最后用三氟乙酸脱保护,得到两亲性共聚高分子,这些高分子模拟物对大肠杆菌具有显著的抗菌作用。另外,通过研究单体组成和疏水基团的化学结构对抗菌活性和人类细胞的毒性发现,共聚物的抗菌活性和溶血活性均随疏水侧链含量的增加而增强,因此聚合物的阳离子-疏水性之间的平衡应该优化,在提高/保持其抗菌活性的同时降低/控制溶血活性,以达到最优的选择性。如图 6b 所示,微生物和哺乳动物在细胞膜构成上存在区别:微生物细胞膜的双分子层两侧均分布着大量的带负电的磷脂,使其呈现强负电性;而哺乳动物细胞膜则为非对称结构,带负电的磷脂只分布于内叶,外叶由电中性的磷脂构成,使其呈现较弱的负电性。缺乏疏水侧链的阳离子均聚物可以通过静电相互作用较强地结合在细菌细胞膜上,而与人类细胞膜作用较弱。随着两亲性抗菌化合物中疏水基团比例的增加,其对磷脂双分子层疏水内核的扰动也在增强,因此在更强地扰动破坏细菌细胞膜的同时,也可以破坏人类细胞膜,导致溶血性增强。因此,需要调控分子内阳离子-疏水性之间的平衡,来优化两亲共聚物的抗菌和溶血性能^[46]。

Lienkamp 等将一系列不对称二取代的二衣康酸单体与 N,N-二甲基丙烯酰胺(DMAA)通过自由基共聚,得到抗菌肽模拟共聚物(SMAMPs)。结果表明,通过改变烷基链长度与 DMAA 含量可以改变聚合物的疏水性,当烷基侧链最长、DMAA 含量最低时,抗菌活性最强。由于这些聚合物生物活性的

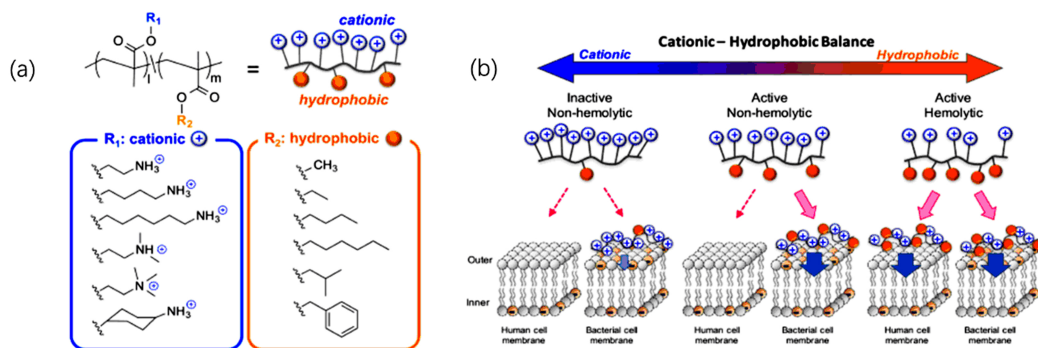


图 6 (a)阳离子两亲性甲基丙烯酸酯无规共聚抗菌化合物的化学结构;(b)两亲性共聚抗菌化合物中的阳离子-疏水平衡:疏水基团的减少导致两亲聚合物对细胞膜扰动的减弱,过多的疏水基团在提高抗菌性能的同时也会增强溶血毒性^[46]

Figure 6 (a)Chemical structure of cationic amphiphilic methacrylate random copolymers;(b) cationic-hydrophobic balance in amphiphilic anti-bacterial copolymer; the reduction of hydrophobic groups weakens the disruption of amphiphilic copolymer to cell membranes, and superabundant hydrophobic groups can improve antibacterial activity and increase hemolysis^[46]

分子量依赖性,需要进一步优化的是多分散性,可以通过可控自由基聚合的方法来实现。Tew 采用开环转位聚合(ROMP)制备了一系列具有不同结构变化的聚合物,通过对结构与活性关系的研究,分析分子量、电荷、疏水性、反离子和聚合物结构对抗菌效果的影响^[47]。抗菌研究表明,随着聚合物疏水性的增加,其 MIC 值开始呈上升趋势,当聚合物链中间部分疏水时,其抗菌活性最高;与单电荷模拟物相比,单体含有更多阳离子电荷的聚合物具有更高的抗菌性;分子量对抗菌性能的影响可能与聚合物结构有关^[48]。

Yang 和 Hedrick 合成的抗菌聚碳酸酯能够选择性地与细菌细胞膜相互作用,首先通过静电膜缔合作用诱导膜整合,进而使膜不稳定,最终导致细菌细胞裂解和死亡。抗菌聚碳酸酯对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和真菌都有选择抑制的能力^[49]。

如今已经开发出许多具有选择性的抗菌肽聚合物,由于聚合物中阳离子电荷和疏水性之间的平衡,使得它们能选择性地与细菌的阴离子脂质膜,而不是与两性离子哺乳动物(人的红细胞)膜作用。为了探究两亲性抗菌聚合物中的氢键是否有助于这种特异性膜的结合,Divakara 等通过酯的异构取代,使其酰胺部分在 *N*-烷基马来酰亚胺基两亲聚合物的侧链中的氢键效力不同。研究表明,与酯对应物(EC3P)相比,酰胺聚合物(AC3P)是一种有效的抗菌剂,具有高的破膜性能,证实了氢键在细菌膜相互作用中的重要作用,这将有助于今后设计特异性膜活性分子的细菌膜^[50]。

卤胺抗菌化合物近年来也被广泛关注,它是一种分子结构中含有氮卤官能团的有机化合物,通常由 *N*-H 键经次卤酸盐作用转变成 *N*-X 键来制备。其抗菌原理是由于卤原子带有正电荷且具有氧化性,通过释放强氧化性的卤素阳离子破坏细胞膜,或进入到微生物体内,干扰细胞酶的活性和代谢过程,从而导致细菌死亡。Ren 课题组在 *N*-卤胺抗菌共聚物及抗菌剂的制备方面持续探索,利用壳聚糖和羟甲基海因作为原料反应生成了卤胺前驱体接枝壳聚糖^[51],又通过离子凝胶法制备了改性壳聚糖纳米微球,后又将改性壳聚糖纳米微球氯化,结果显示,改性后的纳米微球具有更加优异的抗菌性能。除此之外,改性后的壳聚糖以偶氮二异丁腈为引发剂,合成了卤胺抗菌剂 3-(3'-丙烯酸丙酯)-5,5-二甲基海因(APDMH)^[52],并与乙酸乙烯酯(Vac)共聚,合成了抗菌共聚物[P(APDMH-co-VAc)],通过浸渍工艺,整理到丙纶无纺布上。Dong 课题组致力于开发抗菌 *N*-卤胺材料,采用自由基共聚,合成负载 *N*-卤胺的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)纳米粒子作为新型抗菌剂,这种抗菌剂具有长期稳定的抗菌性能^[53]。

2.4 基于高分子的抗菌药物递送体系

除了本身具有抗菌功能的高分子,利用高分子来做为抗菌药物(如抗生素、抗菌肽等)的智能/靶向递

送体系,实现抗菌药物的按需释放,可以大幅降低药物的用量,避免药物的持续过量使用,对于降低病菌耐药性的发生,也具有极其重要的意义。

Saad 报道了一种将水凝胶作为抗菌环丙沙星药物(CFX)载体的制备方法,合成了 *N*-三甲基壳聚糖(TMC)/羧甲基黄原酸钠胶(CMXG)水凝胶,并以环丙沙星作为模型药物。结果表明,环丙沙星成功地从制备的水凝胶中掺入和释放。为了防止体内植入器械感染等一系列问题^[54],Ashbaug 开发了一种由嵌入在聚己内酯(PCL)薄膜中的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米纤维组成的复合涂层,用于协同传递抗生素。通过改变 PLGA : PCL 聚合物的比例,可以递送不同种类的抗生素^[55]。同样的,脂质体也是一种重要的药物递送载体,Chhibbe 采用脂质体作为噬菌体的载体在小鼠体内培养噬菌体抗体,并对混合血清中和游离噬菌体和脂质体夹持噬菌体的能力进行评估。实验结果显示,包封的噬菌体的中和抗体具有 100% 的保护作用。游离的噬菌体在与抗体相互作用后 3h 内被中和,并且,脂质体能够将包住的噬菌体运送到巨噬细胞内,导致细胞内 94.6% 肺炎链球菌死亡。纳米颗粒在递送抗生素和其它药物方面表现出很多优异的性能,但其靶向效率等有待进一步提高^[56]。

此外,病菌易形成生物被膜(Biofilm),生物被膜的凝胶状基质具有屏障效应,采用传统的给药方式,抗生素难以渗透,无法将药物送达生物被膜内部,导致治疗效果不理想。同时,由于生物被膜在治疗过程中具有持久性,使其对抗生素的耐药性增强,因此急需开发一种能够克服生物被膜感染的新策略。为此,Shi 课题组设计了一系列自适应纳米递送系统。其中,设计了负载有光敏剂的混合壳层胶束,利用其富集、穿透并停留在生物被膜内部的特性,能够对具有多重耐药性的生物被膜进行光照杀灭^[57]。类似的,他们又制备了一种表面自适应、三氯酚负载的胶束纳米载体,由于胶束纳米载体在生理 pH 条件下的隐身性质,能够穿透金黄色葡萄球菌生物被膜;而在细菌表面附近的低病理 pH 条件下,正电荷在生物被膜中积累并将其自身靶向到负电荷细菌细胞表面,纳米载体被细菌脂肪酶水解,释放药物^[58]。同时,为了延长和加强体内抗生素的传递,又以 PEG、PCL 和聚(β -氨基酯)(PAE)为基础制备得到三嵌段聚合物 PEG-*b*-PCL-*b*-PAE,如图 7 所示,用于万古霉素(Van)的靶向和传递。由于 PAE 具有依赖于 pH 的电荷转换特性,且 PEG-*b*-PCL-*b*-PAE/Van 是在生理环境中具有负电荷和致密的纳米颗粒,有利于延长循环。当它到达酸性感染位点时,负电荷转化为正电荷,进而加强它与细菌的结合,增强了 Van 的积累^[59]。

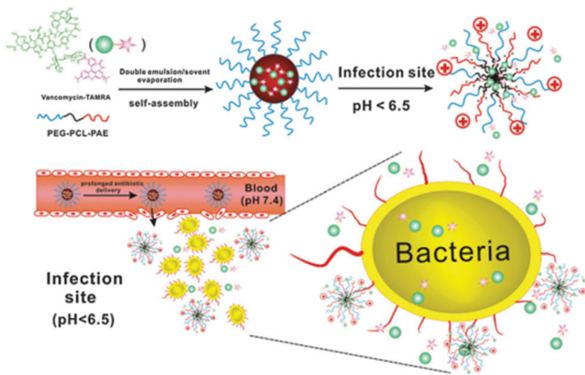


图 7 PEG-*b*-PCL-*b*-PAE 胶束的自组装示意图,及其延长体内循环和增强感染部位颗粒-细菌相互作用的机制^[59]

Figure 7 Schematic self-assembly of PEG-*b*-PCL-*b*-PAE micelles, and the mechanism of its prolonged *in vivo* circulation and enhanced particles-bacteria interaction at infection sites^[59]

2.5 光动力抗菌高分子材料

光能具有环保性、可再生性、远程操控和可调节波长等优点,因此光响应性高分子材料成为研究热点之一。光动力抗菌化学疗法(Photodynamic antibacterial therapy,PDAT)是利用光敏剂和可见光或紫外光,通过氧化损伤对微生物产生光毒性反应^[60]。PDAT 如果能够替代抗生素用于局部感染的治疗,将有效缓解耐药性危机。目前,卟啉类及其衍生物是一类非常重要的光敏剂。然而,卟啉很容易在疏水的 π -

π 相互作用的基础上形成聚集体,减少单线态氧的生成。为此,Zhang 课题组以含有葫芦[7](CB[7])季铵盐基的卟啉衍生物(Por)为原料制备了一系列超分子光敏剂。当其与 CB[7]结合后,光敏剂的抗菌活性在黑暗中处于关闭状态,而在白光照射下抗菌活性处于开启状态。实验结果表明,这些小分子对哺乳动物细胞几乎没有细胞毒性,这一研究方向将为季铵盐类杀菌剂长期对抗细菌积累提供一种新策略^[61]。

由于具有良好的光物理性质,阳离子共轭聚合物被广泛应用于生物传感器、成像和生物医学等领域。Wang 课题组合成了一种新型阴离子水溶性聚噻吩(PTP)和一种阳离子卟啉(TPPN),两者通过静电相互作用形成复合物,如图 8a 所示,在白光照射下,PTP 向 TPPN 进行有效的能量转移,提高了 TPPN 产生单线态氧的效率,能够有效地进行杀菌^[62]。为了更好地选择性识别、成像和杀灭细菌,他们又合成了一种具有聚乙二醇侧链(PPV-1)的多功能阳离子衍生物,如图 8b 所示,阳离子 PPV-1 通过静电相互作用选择性识别结合细菌,在白光照射下产生三线态氧,进而氧化损伤有效杀死细菌^[63]。APDT 存在的主要问题是光在生物组织中的穿透深度有限,为此构建了一种基于电化学发光(ECL)的电致发光杀菌系统,如图 8c 所示。ECL 可用于激发光敏剂,OPV 作为一种高效的光敏剂,吸收 ECL 的发射,不再依赖于物理光源产生活性氧(ROS)。这种新策略避免了外部光源的使用,在深部组织损伤治疗中具有很大潜力^[64]。

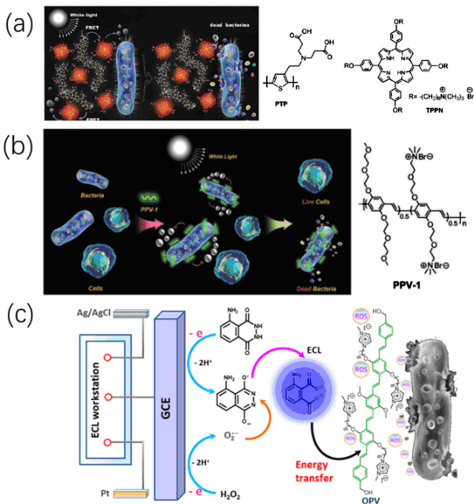


图 8 (a)PTP/TPPN 光动力抗菌机理示意图,PTP 和 TPPN 具有复杂的化学结构^[62];
(b)PPV-1 选择性识别细菌、成像和杀菌机理的示意图,以及 PPV-1 的化学结构^[63];
(c)电驱动机制的 ECL 治疗产生活性氧和杀致病菌机理图^[64]

Figure 8 (a) Schematic of the photodynamic therapy antibacterial mechanism of PTP/TPPN complex and their chemical structures^[62]; (b) schematic representation of PPV-1 for the selective recognition, imaging, and killing of bacteria and the chemical structure of PPV-1^[63]; (c) electric-driven mechanism for ECL-therapeutics to produce ROS and kill pathogenic bacteria^[64]

除卟啉类及其衍生物、阳离子共轭聚合物外,常见的光敏剂还有吩噻嗪类、酞菁类及其衍生物等。传统的吩噻嗪类光敏剂包括亚甲基蓝、甲苯胺蓝等。Syed 利用 670nm 激光光源,研究了亚甲基蓝共轭碳纳米管(MBCNTs)对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌生物被膜的抗菌活性。在试验培养基中,光动力失活显示大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的 log 值分别减少 4.86 和 5.55^[65]。另外,Terada 等探究了在白卤光的激发下,光敏剂赤藓红素/亚甲基蓝联合应用对变形链球菌生物被膜的抗菌作用,研究结果显示,当赤藓红素和亚甲基蓝的浓度为 100 μ M 和 250 μ M 时,PDAT 联合赤藓红素/亚甲基蓝均优于光敏剂单独使用的效果^[66]。酞菁类化合物与卟啉结构相类似,已被用作光敏剂。为此, Lee 制备了壳聚糖/三聚磷酸盐纳米粒子包封酞菁,对白色念珠菌进行杀灭。包封的酞菁穿透细胞的能力增强,实验结果显示白色念珠菌的存

活率仅为 20%^[67]。

2.6 抗菌高分子的应用

上述各类抗菌高分子,在进一步作为药物代替抗生素应用于临床方面还面临很大的挑战。但目前,各色各样的抗菌高分子材料可以通过抗菌涂层等方法应用于医疗器械、卫生消毒、水处理等领域,从而减少抗生素的用量,延缓其耐药性的产生。例如,应用于临床手术,通过对手术室内用品、器具进行抗菌涂层修饰,可以达到较高的洁净等级,减少感染的发生,减少/避免抗生素的使用,从而减缓耐药性的滋生。

利用阳离子抗菌聚合物在材料表面构建聚合物刷、水凝胶涂层等可以生成具备抗菌功能的表面。Klibanov 等通过紫外光引发将两性的 *N*-烷基聚乙烯亚胺聚阳离子盐共价接枝在棉织物表面,构建一层永久不释放的抗菌涂层,能长期有效抵抗金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的入侵^[68]。Hancock 首先通过表面原子转移自由基聚合(SI-ATRP)在钛表面形成一层含马来酰亚胺基的聚合物刷,再利用马来酰亚胺基和硫醇的加成反应结合 Tet213 抗菌肽(如图 9 所示)^[69]。Yang 利用聚乙二醇三嵌段聚合物与含维生素 E 单元的带正电的聚碳酸酯,通过物理交联,制备可降解的抗菌水凝胶,可有效清除生物被膜^[70]。

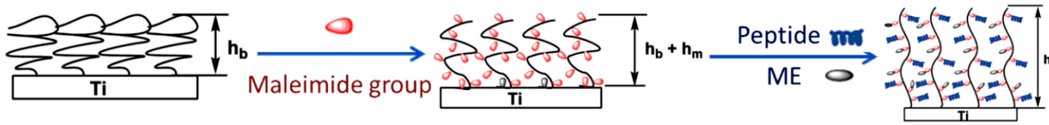


图 9 钛表面抗菌肽分子刷的制备过程^[69]

Figure 9 Preparation of antimicrobial peptide brushes on titanium surface^[69]

阳离子抗菌高分子在材料表面可以在短期内有效杀灭与其接触的细菌,但较强的相互作用会导致涂层的生物污损(Biofouling)和失效。正如 Lienkamp 文中提及的,“需要骑士和城墙才能有效捍卫城堡”,涂层只有兼具抗菌和抗污功能,才能长期有效抵御细菌的入侵。作者课题组在制备抗菌抗污双功能涂层方面的研究较为成熟具体^[71]。如图 10a 所示,通过紫外引发在基底表面接上具有抗污功能的聚乙二醇和抗菌效果的聚六亚甲基双胍,该涂层一方面能有效抵抗蛋白、血小板、细菌在其上的粘附,另一方面对于少数粘附在表面的细菌也能有效杀死^[72]。为了克服光引发无法用于具有复杂形状腔体的医疗器械的缺陷,笔者课题组后续开发了基于热引发的涂层^[73],在 121℃ 高压灭菌的同时,可以在基材上构建有效的抗菌抗污涂层(图 10b 所示)。贻贝仿生法形成的聚多巴胺层可以粘附于任意材料表面,并且在光照下可以生成自由基^[74]。又利用聚多巴胺做为表面引发剂,接枝了 NCA 法合成的抗菌多肽(MePep)和抗污聚肌氨酸类肽(MePsar),该涂层不仅能有效杀死革兰氏阴、阳性菌,更可抑制生物被膜形成超过 7d^[75]。

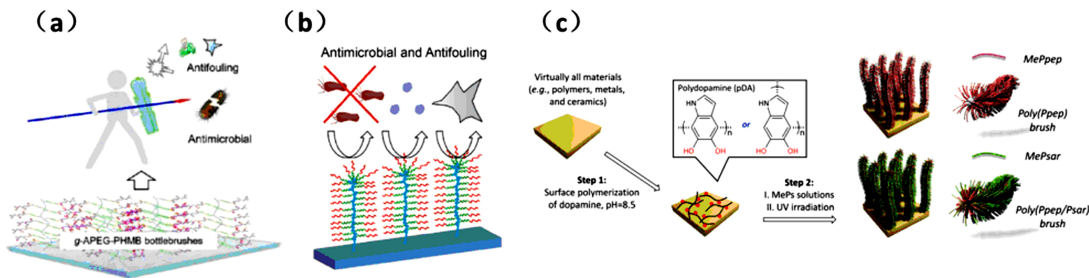


图 10 (a)紫外引发制备抗菌抗污双功能聚合物刷涂层^[72]; (b)热引发制备抗菌抗污双功能聚合物刷涂层^[73]; (c)贻贝仿生制备抗菌抗污双功能聚合物刷涂层^[75]

Figure 10 (a) Preparation of antibacterial and antifouling dual functional polymer brush coating by ultraviolet initiator^[72]; (b) preparation of antibacterial and antifouling dual functional polymer brush coating by thermal initiation^[73]; (c) mussel-inspired preparations of antibacterial and antifouling polymer bottlebrush coating^[75]

随着对抗菌涂层研究的深入,构建响应性、智能性的抗菌涂层越来越吸引研究者的兴趣。Chen 课题

组近年来构建了一系列具有响应性的杀菌且自释放的涂层。如图 11a 所示,通过主客体作用构建的抗菌涂层在有效杀菌后,经简单浸泡即可解除主客体作用释放死菌,做到表面自清洁^[76]。进一步地利用光控主客体作用,简化涂层自释放过程^[77],如图 11b 所示,通过可见光/紫外的转换,偶氮苯由反式向顺式结构转变,表面即可实现抗菌后的自清洁。另外,Xu 课题组利用席夫碱反应在羟基磷灰石上构建酸响应涂层,在细菌感染产生的微酸环境下会引起席夫碱键断裂,释放庆大霉素,实现药物的响应性释放^[78]。

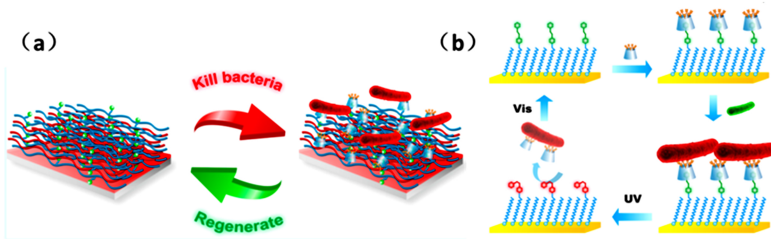


图 11 (a)层层自组合法制备多功能可再生抗菌涂层^[76]; (b)光转化智能抗菌-释放型可再生涂层^[77]
Figure 11 (a) Multifunctional and regenerable antibacterial surfaces fabricated layer-by-layer^[76];
(b) smart antibacterial surface with photoswitchable biocidal activity and bacteria-releasing ability^[77]

此外,由于耐药菌在水体环境中滋生蔓延,抗菌材料应用于水处理领域也具有深远的意义。如图 12a 所示,Chan-Park 课题组利用氧化石墨烯接枝季铵化的壳聚糖修饰活性炭电极(GO-QC/AC),通过电容去离子(Capacitive deionization, CDI)技术高效吸附水中的菌,从而实现一步法净水除菌(Capacitive deionization disinfection, CDID)^[79]。如图 12b 所示,利用非对称功能化微孔活化 3D 石墨烯电极,可以同时有效去除水中的盐和菌^[80]。Qiu 通过在活性炭电极表面涂覆一层季铵化的聚乙烯吡啶,做到低电压高流速地高效除菌^[81]。

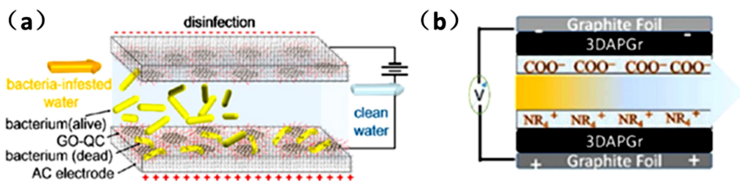


图 12 (a)氧化石墨烯接枝季铵化壳聚糖修饰活性炭电极应用于电容去离子除菌(CDID)示意图^[79];
(b)用于 CDID 的不对称电荷包覆的电极对^[80]
Figure 12 (a) Schematic of capacitive deionization disinfection of the GO-QC/AC electrode^[79];
(b) asymmetrical charge coated electrode pairs for CDID^[80]

3 总结与展望

目前,抗菌高分子材料的研究主要集中在它们的化学和结构方面。随着研究的深入,性能优异的抗菌高分子材料正在被不断开发出来。

高分子材料可以作为智能/靶向药物递送体系,将药物精准递送到感染部位,高效发挥药物作用,避免药物的过量使用,从而降低病菌耐药性的发生。同时,由于光动力抗菌疗法具有副作用小、选择性好等优点,近年来受到极大关注。光敏剂在一定波长的光的激发下,产生 ROS,进而杀菌。

抗菌高分子材料的研究得到了长足的发展,但仍存在一些问题,如抗菌聚合物的抗菌机理尚未完全清楚,需要进一步研究;药物递送体系的靶向性也有待提高。抗菌高分子材料在生物医药和生产生活中的应用,也有待进一步探索和推进。通过研究者的不断深入研究和探索,如果抗菌高分子材料可以用作药物来代替抗生素的使用,将很大程度上降低/减缓耐药性的发生,破解病菌耐药性危机。

参考文献：

[1] Brown E D,Wright G D. Nature, 2016, 529:336.

[2] 杨荣文,张健,雷晓光. 中国科学(化学),2018, 48(11):1332~1346.

[3] World Health Organization. No time to wait; Securing the future from drug-resistant infections. Geneva; WHO, 2019, 1~5.

[4] World Bank. Drug-resistant infections; A threat to our economic future. Washington, D.C.; World Bank, 2017, 38~39.

[5] World Health Organization. Antimicrobial resistance global report on surveillance. Geneva; WHO, 2014, Ⅺ~1.

[6] Hultmark D, Teiner H, Asmuson T, Boman H G. Eur J Biochem, 1980, 106(1):7~16.

[7] Steiner H. FEBS Lett, 1982, 137(2):283~287.

[8] Wang G, Li X,Wang Z. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1):D1087~D1093.

[9] Hancock R E, Sahl H G. Nat Biotechnol, 2006, 24(12):1551~1557.

[10] Yang Y C, Cai Z G, Huang Z H, Tang X Y, Zhang X. Polym J, 2018, 50(1):33~44.

[11] Brogden K A. Nat Rev Microbiol, 2005, 3(3):238~250.

[12] Bahar A A, Ren D. Pharmaceuticals (Basel), 2013, 6(12):1543~1575.

[13] Ong Z Y, Wiradharma N, Yang Y Y. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 78:28~45.

[14] Sun H, Hong Y, Xi Y, Zou Y, Gao J, Du J. Biomacromolecules, 2018, 19(6):1701~1720.

[15] Brown H A, Waymouth R M. Accounts Chem Res, 2013, 46(11):2585~2596.

[16] Xiong M, Lee M W, Mansbach R A, Song Z, Bao Y, Peek R M Jr, Yao C, Chen L F, Ferguson A L, Wong G C, Cheng J. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(43):13155~13160.

[17] Zhou C, Qi X, Li P, Chen W N, Mouad L, Leong S S J, Chan-Park M B, Chang M W. Biomacromolecules, 2010, 11(1):60~67.

[18] Engler A C, Bonner D K, Buss H G, Cheung E Y, Hammond P T. Soft Matter, 2011, 7(12):5627~5637.

[19] Engler A C, Shukla A, Puranam S, Buss H G, Jreige N, Hammond P T. Biomacromolecules, 2011, 12(5):1666~1674.

[20] Xiong M, Bao Y, Xu X, Wang H, Han Z, Wang Z, Liu Y, Huang S, Song Z, Chen J, Peek R M Jr, Yin L, Chen L F, Cheng J. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(48):12675~12680.

[21] Xiong M, Han Z, Song Z, Yu J, Ying H, Yin L, Cheng J. Angew Chem Int Ed Engl, 2017, 56(36):10826~10829.

[22] Sun H, Hong Y, Xi Y, Zo Y, Gao J, Du J. Biomacromolecules, 2018, 19(6):1701~1720.

[23] Hong Y, Xi Y, Zhang J, Wang D, Zhang H, Yan N, He S, Du J. J Mater Chem B, 2018, 6(39):6311~6321.

[24] Wu Y, Zhang D, Ma P, Zhou R, Hua L, Liu R. Nat Commun, 2018, 9(1):5297.

[25] Tao Y, Chen X, Jia F, Wang S, Xiao C, Cui F, Li Y, Bian Z, Chen X, Wang X. Chem Sci, 2015, 6(11):6385~6391.

[26] Liu R, Chen X, Hayouka Z, Chakraborty S, Falk S P, Weisblum B, Masters K S, Gellman S H. J Am Chem Soc, 2013, 135(14): 5270~5273.

[27] Chakraborty S, Liu R, Hayouka Z, Chen X, Ehrhardt J, Lu Q, Burke E, Yan Y, Weisblum B, Wong G C L, Masters K S, Gellman S H. J Am Chem Soc, 2014, 136(41):14530~14535.

[28] Liu R, Chen X, Chakraborty S, Lemke J J, Hayouka Z, Chow C, Welch R A, Weisblum B, Masters K S, Gellman S H. J Am Chem Soc, 2014, 136(11):4410~4418.

[29] Liu R, Chen X, Falk S P, Masters K S, Weisblum B, Gellman S H. J Am Chem Soc, 2015, 137(6):2183~2186.

[30] Zhang D, Qian Y, Zhang S, Ma P, Zhang Q, Shao N, Qi F, Xie J, Dai C, Zhou R, Qiao Z, Zhang W, Chen S, Liu R. Sci China Mater, 2019, 62(4):604~610.

[31] Zhang Q, Ma P, Xie J, Zhang S, Xiao X, Qiao Z, Shao N, Zhou M, Zhang W, Dai C, Qian Y, Qi F, Liu R. Biomater Sci, 2019, 7 (5):2144~2151.

[32] Zhu M, Liu P, Shi H, Tian Y, Ju X, Jiang S, Li Z, Wu M, Niu Z. J Mater Chem B, 2018, 6(23):3884~3893.

[33] El-Newehy M H, Kenawy E R, Al-Deyab S S. Int J Polym Mater Polym Biomater, 2014, 63(15):758~766.

[34] Li P, Poon Y F, Li W, Zhu H Y, Yeap S H, Cao Y, Qi X, Zhou C, Lamrani M, Beuerman R W, Kang E T, Mu Y, Li C M, Chang M W, Jan Leong S S, Chan-Park M B. Nat Mater, 2010, 10:149.

[35] Xu H, Fang Z, Tian W, Wang Y, Ye Q, Zhang L, Cai J. Adv Mater, 2018, 30(29):1801100.

[36] Xu H, Zhang L, Cai J. ACS Appl Bio Mater, 2019, 2(1):196~204.

[37] Zhang P, Chen L, Zhang Q, Hong F F. Frontiers in Microbiology, 2016, 7(260): 1~15.

[38] Tan W, Li Q, Wang H, Liu Y, Zhang J, Dong F, Guo Z. Carbohydr Polym, 2016, 142:1~7.

[39] Xu D F, Cai J, Zhang L N. Chin J Polym Sci, 2016, 34(10):1281~1289.

- [40] Li P, Zhou C, Rayatpisheh S, Ye K, Poon Y F, Hammond P T, Duan H, Chan-Park M B. *Adv Mater*, 2012, 24(30):4130~4137.
- [41] Su Y, Tian L, Yu M, Gao Q, Wang D, Xi Y, Yang P, Lei B, Ma P X, Li P. *Polym Chem*, 2017, 8(25):3788~3800.
- [42] Chen Y, Yu L, Zhang B, Feng W, Xu M, Gao L, Liu N, Wang Q, Huang X, Li P, Huang W. *Biomacromolecules*, 2019, 20(6):2230~2240.
- [43] Wu Y, Li Q, Zhang X, Li Y, Li B, Liu S. *Int J Biol Macromol*, 2019, 128:673~680.
- [44] Sahariah P, Sørensen K K, Hjálmarisdóttir M Á, Sigurjónsson Ó E, Jensen K J, Másson M, Thygesen M B. *Chem Commun*, 2015, 51(58):11611~11614.
- [45] Tew G N, Scott R W, Klein M L, Degrado W F. *Acc Chem Res*, 2010, 43(1):30~39.
- [46] Takahashi H, Caputo G A, Vemparala S, Kuroda K. *Bioconjugate Chem*, 2017, 28(5):1340~1350.
- [47] Sarapas J M, Backlund C M, deRonde B M, Minter L M, Tew G N. *Chem A Eur J*, 2017, 23(28):6858~6863.
- [48] Boschert D, Schneider-Chaabane A, Himmelsbach A, Eickenscheidt A, Lienkamp K. *Chem A Eur J*, 2018, 24(32):8217~8227.
- [49] Dai Y, Zhang X. *Polym Chem*, 2019, 10(3):296~305.
- [50] Uppu D S S M, Konai M M, Baul U, Singh P, Siersma T K, Samaddar S, Vemparala S, Hamoen L W, Narayana C, Haldar J. *Chem Sci*, 2016, 7(7):4613~4623.
- [51] 殷茂力,王英洋,任学宏. *高等学校化学学报*, 2019, 40(1):173~179.
- [52] 张淑敏,任学宏. *化工新型材料*, 2018, 46(4):201~204.
- [53] Dong Q, Cai Q, Gao Y, Zhang S, Gao G, Harnood C, Morigen Dong A. *New J Chem*, 2015, 39(3):1783~1791.
- [54] Hanna D H, Saad G R. *Bioorganic chemistry*, 2019, 84:115~124.
- [55] Ashbaugh A G, Jiang X, Zheng J, Tsai A S, Kim W S, Thompson J M, Miller R J, Shahbazian J H, Wang Y, Dillen C A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(45):201613722.
- [56] Singla S, Harjai K, Katare O P, Chhibber S. *PLoS One*, 2016, 11(4):16.
- [57] Yong L, Mei H C V D, Zhao B, Yan Z, Cheng T, Li Y, Zhang Z, Busscher H J, Ren Y, Shi L. *Adv Funct Mater*, 2017, 27:1701974.
- [58] Liu Y, Busscher H J, Zhao B, Li Y, Zhang Z, van der Mei H C, Ren Y, Shi L. *ACS Nano*, 2016, 10(4):4779~4789.
- [59] Chu L, Gao H, Cheng T, Zhang Y, Liu J, Huang F, Yang C, Shi L, Liu J. *Chem Commun (Camb)*, 2016, 52(37):6265~628.
- [60] Wainwright M. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 42(1):13~28.
- [61] Chen L, Bai H, Xu J F, Wang S, Zhang X. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(16):13950~13957.
- [62] Chengfen X, Qingling X, Hongwei T, Libing L, Shu W. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(36):13117~13124.
- [63] Zhu C, Yang Q, Liu L, Lv F, Li S, Yang G, Wang S. *Adv Mater*, 2011, 23(41):4805~4810.
- [64] Liu S, Yuan H, Bai H, Zhang P, Lü F, Liu L, Dai Z, Bao J, Wang S. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(6):2284~2291.
- [65] Tokubo L M, Rosalen P L, Sardi J D O, Freires I A, Fujimaki M, Umeda J E, Barbosa P M, Tecchio G O, Hioka N, de Freitas C F, Terada R S S. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, 23:94~98.
- [66] Parasuraman P, Anju V T, Lal S B S, Sharan A, Busi S, Kaviyarasu K, Arshad M, Dawoud T M S, Syed A. *Photochem Photobiol Sci*, 2019, 18(2):563~576.
- [67] Hsieh Y H, Chuang W C, Yu K H, Jheng C P, Lee C I. *Pharmaceutics*, 2019, 11(1):1~11.
- [68] Hsu B B, Klivanov A M. *Biomacromolecules*, 2011, 12(1):6~9.
- [69] Gao G, Yu K, Kindrachuk J, Brooks D E, Hancock R E W, Kizhakkedathu J N. *Biomacromolecules*, 2011, 12(10):3715~3727.
- [70] Lee A L Z, Ng V W L, Wang W, Hedrick J L, Yang Y Y. *Biomaterials*, 2013, 34(38):10278~10286.
- [71] Zou P, Hartleb W, Lienkamp K. *J Mater Chem*, 2012, 22(37):19579~19589.
- [72] Zhi Z, Su Y, Xi Y, Tian L, Xu M, Wang Q, Padidan S, Li P, Huang W. *Acs Appl Mater Inter*, 2017, 9(12):10383~10397.
- [73] Su Y, Zhi Z, Gao Q, Xie M, Yu M, Lei B, Li P, Ma P X. *Adv Healthcare Mater*, 2017, 6(6):1601173.
- [74] Sheng W, Li B, Wang X, Dai B, Yu B, Jia X, Zhou F. *Chem Sci*, 2015, 6(3):2068~2073.
- [75] Gao Q, Li P, Zhao H, Chen Y, Jiang L, Ma P X. *Polym Chem-UK*, 2017, 8(41):6386~6397.
- [76] Wei T, Zhan W, Cao L, Hu C, Qu Y, Yu Q, Chen H. *Acs Appl Mater Inter*, 2016, 8(44):30048~30057.
- [77] Wei T, Zhan W, Yu Q, Chen H. *Acs Appl Mater Inter*, 2017, 9(31):25767~25774.
- [78] Jin X, Xiong Y H, Zhang X Y, Wang R, Xing Y, Duan S, Chen D, Tian W, Xu F J. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(17):1807915.
- [79] Wang Y, El-Deen A G, Li P, Oh B H L, Guo Z, Khin M M, Vikhe Y S, Wang J, Hu R G, Boom R M, Kline K A, Becker D L, Duan H, Chan-Park M B. *ACS Nano*, 2015, 9(10):10142~10157.
- [80] El-Deen A G, Boom R M, Kim H Y, Duan H, Chan-Park M B, Choi J H. *Acs Appl Mater Inter*, 2016, 8(38):25313~25325.

[81] Wang J, Wang G, Wu T, Wang D, Yuan Y, Wang J, Liu T, Wang L, Qiu J. ACS Sustain Chem Eng, 2018, 6(12):17204~17210.

Opportunities and Challenges for Antimicrobial Polymers in the Antibiotic Resistance Crisis

ZHANG Jian-hong, CHEN Jing-jie, GAO Ling-ling, YU Luo-feng, FENG Wei,

REN Pan-yu, YE Xiao-ting, LI Peng*, HUANG Wei

(Xi'an Institute of Flexible Electronics, Northwestern Polytechnical University (NPU), Xi'an 710072, China)

Abstract: Bacterial infections threaten the life and health of human beings. Overuse of antibiotics and slow development of traditional antibiotics have caused the emergence of drug-resistant bacteria, driving the need to develop new antimicrobial compounds. Using chemical methods to synthesis antimicrobial polymers and construct the delivery systems for antimicrobial drugs plays a significant role in fighting against drug-resistant bacteria. In this work, the recent research progress in the design and synthesis of various antimicrobial polymers, as well as their preliminary application attempts were reviewed. And the future research directions of antimicrobial polymers in solving the bacterial resistance crisis were also prospected.

Key words: Drug-resistant bacteria; Antibiotics; Antimicrobial peptides; Antibacterial polymers; Anti-infective coatings