

• 综述 •

高分子材料接枝抗菌功能改性方法研究现状

刘荣^{1*}, 卿星赤¹, 冯智博¹, 张馨木², 张煜¹, 张朦元¹, 朱冰妍¹, 李颖¹, 谢丽¹

(1. 成都大学基础医学院, 成都 610106; 2. 成都大学药学院, 成都 610106)

摘要:近年来,接枝抗菌改性因其可以在不改变高分子材料原本特性的条件下使其具备优异抗菌性能而备受关注,通过接枝抗菌改性的高分子材料被广泛应用于生活中的各个领域。本文综述了目前国内外高分子材料接枝抗菌改性中常用的一些抗菌基团(*N*-卤代胺结构的物质、带正电的抗菌活性物质等),介绍了这些抗菌基团在 高分子材料中起到的抑菌效果及其抑菌机制,并对接枝抗菌改性高分子材料未来的发展趋势进行展望。

关键词:高分子材料; 抗菌改性; 接枝改性; 抑菌效果

Progress of Antibacterial Modification of Polymer Materials by Grafting

LIU Rong^{1*}, QING Xing-chi¹, FENG Zhi-bo¹, ZHANG Xin-mu², ZHANG Yu¹,
ZHANG Meng-yuan¹, ZHU Bing-yan¹, LI Ying¹, XIE Li¹

(1. College of Preclinical Medicine, Chengdu University, Chengdu 610106, China;

2. College of Pharmacy, Chengdu University, Chengdu 610106, China)

Abstract: In recent years, antibacterial modification of polymer materials by grafting has attracted extensive attention because it can endow polymer materials with excellent antibacterial properties without changing original characteristics of polymer. And antibacterial polymer materials have been widely used in our lives. In this paper, some antibacterial groups (ones with *N*-halogenated amine structures, positively charged antibacterial active ones, etc.) are reviewed, which are commonly used in antibacterial modification of polymer materials by grafting at home and abroad. Additionally, the antibacterial effect and mechanism of the above groups in polymer materials are introduced, and the future development trend of antibacterial polymer materials by grafting modification is prospected.

Keywords: Polymer materials; Antibacterial modification; Grafting; Antibacterial effect

抗菌功能材料因其具有杀灭或抑制微生物生长的能力,所以在医疗、纺织品等领域应用广泛。特别是在新冠病毒肺炎爆发之后,人们对卫生环境更加重视,用于各种物体表面消毒的抗菌剂使用更加频繁,消毒抗菌剂已经成为人们日常生活中密不可分的一部分,但这些常用的表面消毒抗菌剂多属于低分子量抗菌材料,存在需要单独携带、消耗量大、环境毒性、抗菌时效短等问题。为

了解决以上问题,人们迫切需要寻求可以广泛应用于各种生活场景,且自身具备优异抗菌性能的新型材料。针对高分子材料的抗菌功能改性使其成为可能,将不同抗菌物质接枝到高分子材料表面,不但可以保留材料原有的优良性能,还能使其具有抗菌功能,这使得高分子材料抗菌改性的相关研究与应用越来越受到重视。

本文中,我们将聚焦目前在该领域中应用较

收稿:2022-09-06;修回:2022-11-03

基金项目:农业农村部杂粮加工重点实验室开放课题(2020CC015),中国科学院大连化学物理研究所开放课题(KL-1502),四川省 2021—2023 年高等教育人才培养质量和教学改革项目(JG2021-1107)

* 通讯联系人:刘荣(1980-),女,研究员,博士,主要从事纳米材料和高分子材料的相关研究。E-mail:liurongscu@126.com

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.05.003

广泛的抗菌物质,主要是具有卤代胺结构的物质、带正电的抗菌活性物质及其他抗菌物质,下面将一一介绍不同抗菌物质的抗菌机制及通过接枝抗菌改性得到的高分子材料的抑菌性能。

1 具有卤代胺结构的物质

N-卤代胺(*N*-halamine)结构中氮卤键水解常数较高,结构中卤素可与水结合生成具有氧化活性的自由卤素,可以氧化细菌胞内蛋白质以及各种酶,使细菌失活来达到抗菌效果。同时,*N*-卤代胺结构也可以直接接触、穿过细菌胞膜后在胞内转移具有氧化活性卤素进而发挥杀菌作用^[1]。Sun 等^[2]将具有抗菌性的环状 *N*-卤代胺前体 2,4-二氨基-6-二烯丙氨基-1,3,5-三嗪(NDAM)通过挤压技术接枝到聚乙烯醇-乙烯共聚物(PVA-*co*-PE)上,然后,室温下将接枝聚合物浸入浓度为 1500 mg/L 的氯水中浸泡 60 min,目的将接枝聚合物中的环状 *N*-卤代胺前体转化为具有抗菌能力的卤代胺衍生物。作者通过大肠杆菌实验研究了氯化后的 NDAM 接枝聚乙烯醇-乙烯共聚物抗菌性能,结果显示大肠杆菌与氯化后的接枝聚合物接触 10 min 后,材料对大肠杆菌的抑菌率高达 99.999%。

Ren 等^[3]用 *N*-卤胺修饰细菌纤维素得到改性后的具有抗菌性能的材料。他们先对细菌纤维素进行预处理合成多孔细菌纤维素薄膜(MBC),然后,经过浸入三甲氧基乙烯基硅烷溶液、*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)水溶液、氮气脱气等操作制得 MBC-*g*-NIPAM,最后,将其浸泡于次氯酸钠溶液中进行氯化,得到 MBC-*g*-NIPAM-Cl (图 1)。他们通过“夹心实验”验证材料的抑菌特性,结果表明与未经氯化的薄膜相比,氯化薄膜在 30 min 内对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌有更好的抑制作用,其菌群数量呈现更高的对数性降低,且在使用

12 h 后该薄膜仍保持良好抑菌效果。另外,使用后该薄膜经过再氯化,膜的抗菌效果与原氯化膜相似,材料具有较强的抗菌恢复性能,是可以在应用中持续使用的材料。另外,他们还验证了材料具有一定止血功能,是一种理想的抗菌伤口敷料,在解决医疗器械、卫生材料以及伤口愈合中细菌污染方向有着很大潜力。

2 带正电的抗菌活性物质

带正电的抗菌活性物质经接枝高分子化后,相对分子质量进一步提高,电荷密度也进一步增加,这有助于材料抗菌性能的提升。常见的带正电的抗菌活性物质有含氨基酸的物质、季铵(磷)盐、含胍基的物质、壳聚糖等。

2.1 含氨基酸的物质

单体氨基酸、多肽、聚氨基酸及含氨基酸的蛋白都具有一定的抗菌活性。例如,赖氨酸是具有两性离子特征、高生物相容性的碱性氨基酸,它能够紧密结合水层形成物理屏障,具有防止细菌黏附和非特异性蛋白质吸附的作用,从而达到抗菌效果。Delgado 等^[4]以三聚氯氰为桥接分子,将赖氨酸接枝到二氧化硅(MCM-41)上(图 2),进而得到能够抵抗细菌黏附并减少其表面生物膜形成的新型生物材料。在生理 pH 下,与未改性的 MCM-41 相比,桥接了赖氨酸的 MCM-41 对大肠杆菌的粘附力减少 50%。将两性离子氨基酸结合到生物陶瓷上,为开发抗细菌的新型生物材料提供了巨大的机会。

宿主防御肽(HDPs)是天然免疫系统的重要组成部分,能够抵抗微生物感染并调节宿主免疫反应。Liu 等^[5]利用模拟防御肽聚合物(D,L-赖氨酸(DLL): γ -苄基-L-谷氨酸(BLG)=90:10,摩尔比)修饰热塑性聚氨酯 TPU,经修饰的 TPU 在体外和体内均表现出较强的抗菌性能。

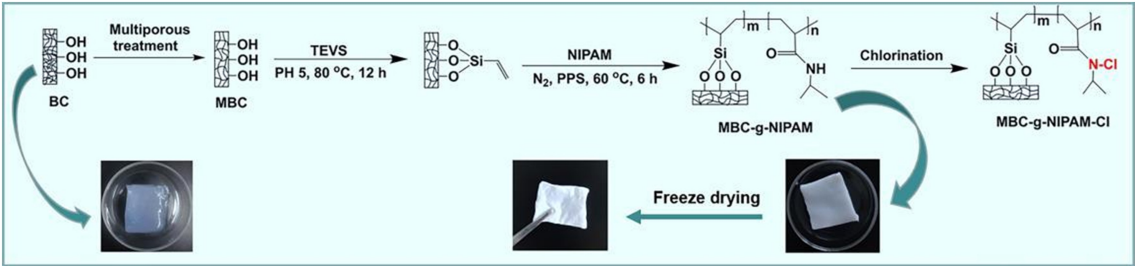


图 1 MBC-*g*-NIPAM-Cl 薄膜制备过程^[3](2020 Elsevier B. V. 版权许可)

Figure 1 Schematic illustration of fabrication procedures for MBC-*g*-NIPAM-Cl films (Reprinted with permission from Ref. [3]; Copyright 2020 Elsevier B. V.)

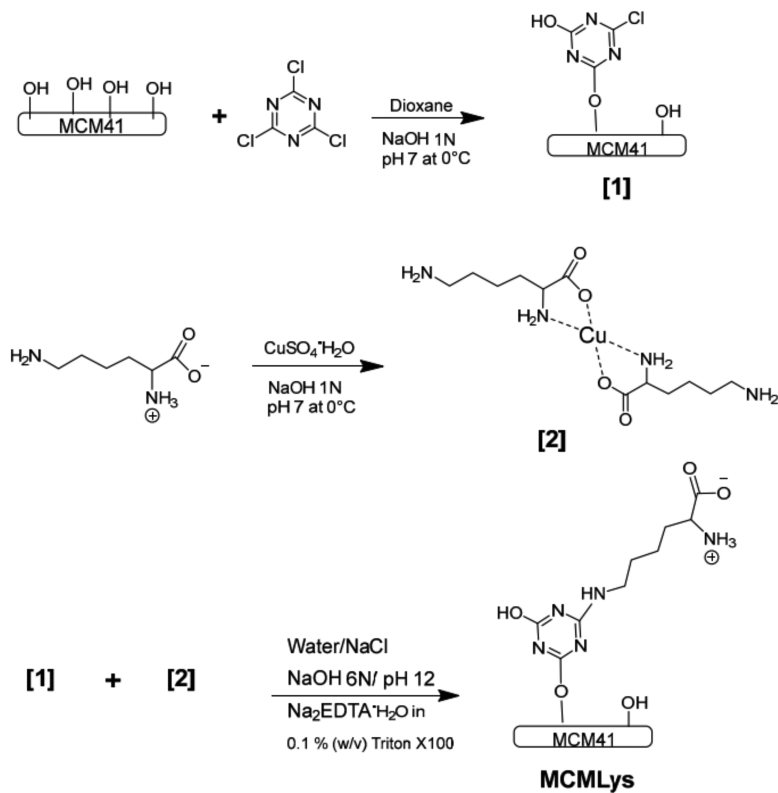


图 2 通过偶联三聚氯氰将赖氨酸接枝到二氧化硅(MCM-41)的过程^[4] (2017 Multidisciplinary Digital Publishing Institute 版权许可)

Figure 2 Lysine grafting *via* coupling with cyanuric chloride onto MCM-41 (Reprinted with permission from Ref. [4]; Copyright 2017 Multidisciplinary Digital Publishing Institute)

与未经修饰的 TPU 相比,修饰了模拟防御肽聚合物的 TPU 对大肠杆菌的杀灭效果为 99.7%。这些结果表明,模拟防御肽聚合物修饰 TPU 表面在实际应用中具有很大的潜力,可以对抗与植入材料和设备相关的细菌感染。

ϵ -聚-L-赖氨酸(ϵ -PL)就是典型的含氨基酸的广谱抗菌生物大分子,它具有水溶性和生物降解性高、细胞毒性低的特点,同时表面带正电荷,可以破坏细菌带负电荷的细胞膜,从而抑制微生物增殖,体现抑菌效果。Wang 等^[6]利用转谷氨酰胺酶(mTGase)将 ϵ -PL 接枝到羊毛纤维上(图 3)得

到枝羊毛聚合物,此接枝羊毛聚合物对大肠杆菌抑菌率高达 96.6%。羊毛经过 ϵ -PL 接枝改性解决了羊毛易造成皮肤刺激和感染的问题。

丝胶蛋白是蚕茧壳的一部分,能保护蚕蛹安全度过孵化期,丝胶蛋白侧链带有多种氨基酸,在一定程度上具有一定的抑菌性能,其具有细菌表面接触和内部侵入的双重作用,对细胞壁较厚的革兰氏阳性菌表现为表面接触机制,对细胞壁较薄革兰氏阴性菌表现为表面接触和内部侵入机制,即丝胶蛋白某些基团先表面接触吸附在细菌表面改变细菌表面膜的通透性再侵入细菌内部,

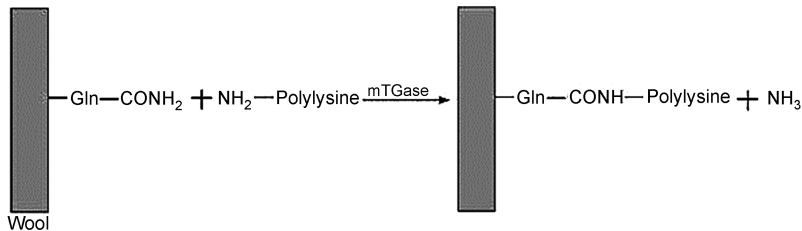


图 3 ϵ -PL 与羊毛纤维的 mTGase 接枝^[6] (2009 Humana Press 版权许可)

Figure 3 Scheme of mTGase-catalyzed grafting of ϵ -PL on wool (Reprinted with permission from Ref. [6]; Copyright 2009 Humana Press)

与细菌体内物质发生吸附作用,扰乱菌体正常生理活动,从而达到抑菌作用效果^[7]。例如,麻文效等^[8]通过对 PLA 纤维进行低温等离子体处理引入氨基,再经过环氧交联剂 EDGE 和环氮交联剂 PTAP 进行丝胶蛋白接枝处理,引入了 C=O、—OH 等基团,合成了一种具有良好的生物相容性、生物降解性以及集抗氧化、抑菌、保湿等多种优良性能于一体的保健纤维材料(图 4)。接枝改性后的 PLA 纤维对金黄色葡萄球菌抑菌率比未接枝改性的 PLA 纤维高 4 倍,且加入抗氧化剂后丝胶蛋白接枝 PLA 纤维的抗氧化剂性能也有所提高,可以将其用于保健功能纤维。另外,该研究组^[9]通过氨气低温等离子处理羊绒纤维,然后用交联剂对其进行丝胶蛋白接枝改性,比较乙二醇缩水甘油醚、戊二醛和六亚甲基二异氰酸酯交联剂将丝胶蛋白接枝引入羊绒纤维表面的能力,发现用戊二醛做交联剂丝胶蛋白的接枝率最高,对金黄色葡萄球菌的抑菌率也最高。羊绒纤维接枝改性后具有抑菌作用和丝胶蛋白中含有氨基酸有关。

2.2 季铵(磷)盐

季铵(磷)盐是一种通过季铵(磷)基团破坏细胞膜、阻碍细菌物质交换从而达到杀菌效果的材料。它具有一定毒性,但与聚合物接枝后不仅可以显著降低季磷盐的毒性,还可以为聚合物提供抗菌特性。林越威和敖宁建^[10]通过缩醛反应在常温下将季磷盐接枝到聚乙烯醇中制备抗菌材料。他们探究了材料的热学性能、抗菌性能和细胞毒性。实验证明,季磷盐是抗菌的主要基团且接枝

复合物具有高于 99% 的抑菌率。材料还具有热塑性以及低细胞毒性的特征,适用于伤口抗菌敷料的选择,未来有望用于 3D 打印伤口敷料。

更多的人想要在合成高效抗菌接枝聚合物的同时使季铵(磷)盐的抗菌机制更为清晰。高保娇等^[11]将苯乙烯接枝聚合在硅胶微粒表面形成接枝微粒 PSt/SiO₂,然后对硅胶表面的聚苯乙烯进行氯甲基化处理得到 CMPSt/SiO₂,最后将其进行季铵化(QN)和季磷化(QP)反应,分别得到新的接枝聚合物 QN-PSt/SiO₂ 和 QP-PSt/SiO₂。通过平板活菌计数法证明,材料均具有强的抗菌能力。胞外 DNA 和 RNA 含量测定探究材料的抗菌机制主要是复合微粒通过静电反应吸附菌体,季铵(磷)基团穿透细胞壁与胞膜上类脂层和蛋白质层结合,使细菌与外界物质、离子交换发生障碍,并且破坏其原生质膜,细胞内容物外渗,从而导致细菌死亡。季铵基团上的 3 个丁基和季磷基团上的 3 个苯基有一定疏水性,可以很好地结合菌体,季铵(磷)基团更容易穿透细胞。此外,复合微粒还具有优良机械性能、热稳定性、无毒无害及低成本的特点,在水消毒处理领域具有广阔的应用前景。另外,该团队做的一个类似的研究工作^[12]是合成了丙烯酰胺和 4-乙烯基吡啶的聚合物,然后将硫酸二甲酯接枝到此聚合物上,得到季铵化的吡啶季铵盐型阳离子聚丙烯酰胺(QPVA),考察了阳离子度对 QPVA 抗菌性能的影响,随着聚合物中 4-乙烯基吡啶含量的增多,聚合物中 4-乙烯基吡啶与硫酸二甲酯接枝形成的 QPVA 阳离子度逐渐增大,正电密度也逐渐增大,导致 QPVA 对菌

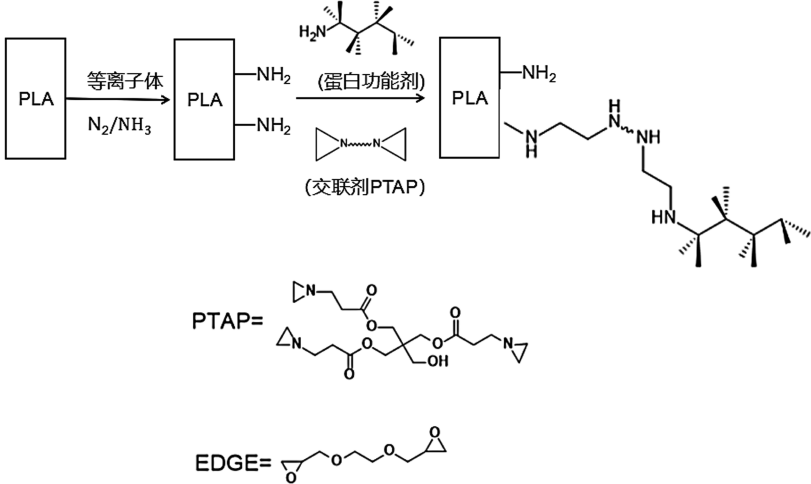


图 4 改性 PLA 纤维接枝丝胶蛋白的过程^[8]

Figure 4 Process of grafting sericin onto modified PLA fiber^[8]

体产生吸附作用逐渐增强,抗菌能力显著提高。

同样应用于饮用水消毒领域,邢晓东等^[13]通过紫外接枝技术在聚乙烯薄膜表面共接枝季铵盐单体甲基丙烯酰氧乙基苄-二甲基氯化铵和温度敏感单体 *N*-异丙基丙烯酰胺,改性后的聚乙烯薄膜利用季铵盐基团正电荷的静电作用吸附表面带有负电荷的微生物,另外,利用聚 *N*-异丙基丙烯酰胺链段的温敏特性调控材料疏水特性,从而调控对细菌破裂作用强弱。 β -半乳糖苷酶实验证实温度越高,聚乙烯接枝膜疏水性越强,对大肠杆菌的吸附越强,对细菌的内膜破裂渗出作用也越强。这样的抗菌接枝材料不仅可以避免二次污染,而且可重复使用、缩短消毒时间,是一种很有前景的抗菌剂。

2.3 含胍基的物质

胍可以看作是尿素分子中的氧原子被亚胺基取代的一种化合物,它是自然界中最具生物活性的有机碱。胍分子中去除一个氢原子后形成的基团为胍基,胍基易水解、具有碱性。含胍基的聚合物成正电性,能与呈负电性的细菌或病毒作用破坏其细胞膜结构,导致微生物体能量代谢紊乱,使其丧失活性,从而具有抗菌活性。

例如,Stelmakh 等^[14]利用等摩尔量的六亚甲基二胺和含胍单体通过两步熔融缩聚法制备了 *N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐,并使用大肠杆菌作为革兰氏阴性代表菌,蜡状芽孢杆菌作为革兰氏阳性代表菌,采用连续稀释-琼脂板抑菌实验法测定其抑菌效果。结果表明大肠杆菌对 *N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐(取代度 $\geq 20\%$)的敏感性最高,当琼脂中含有 0.05 mL 1% 共聚物溶液时,其生长完全受到 *N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐的抑制。但在相同条件下,*N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐对蜡状芽孢杆菌的抑制率不超过 65%,并且对取代度的依赖性呈线性关系。大肠杆菌和蜡状芽孢杆菌对 *N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐敏感性的差异与其细胞壁结构不同有关。大肠杆菌具有外部脂质膜,当 *N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐吸附在大肠杆菌细胞膜上,由于其聚阳离子特性,会取代稳定的细胞质膜阳离子(Ca^{2+}),从而破坏大肠杆菌的细胞膜,导致细胞内成分从细菌细胞中泄漏。蜡状芽孢杆菌的细胞壁主要由一层刚性肽聚糖组成且不具有外部脂质膜,*N*-辛基取代聚六亚甲基胍盐吸附在其表面伴随着在细胞边界细胞渗透压

梯度增加,导致聚合物浓度局部增加,从而引起细胞的胞浆裂解,破坏微生物并减缓其繁殖。Chen 等^[15]利用丙烯酸丁酯作为疏水单体与甲基丙烯酰胺胍盐酸盐单体发生共聚,通过调控胍/疏水单体的比例及最终共聚物分子量,制备了一系列新型抗菌聚合物 PGB,并测定了它们在溶液中和固体基质聚氨酯薄膜表面的抑菌效率和细胞毒性。结果表明 PGB 聚合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有广谱抗菌性能,疏水率为 25% 的 PGB 表现出最大的抑菌活性和低的细胞毒性。此外,含有 PGB 的聚氨酯薄膜对医院耐药细菌(如铜绿假单胞菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA))显示出优异的抑菌效果。PGB 不仅可以做抑菌剂使用,而且在各种医疗器械的抗菌表面上具有巨大应用潜力。Jiang 等^[16]通过甲基丙烯基胍盐酸盐(MAGH)和苯乙烯(PS)可逆加成断裂链转移聚合反应制备了两亲性 PMAGH-*b*-PS-*b*-PMAGH 三嵌段共聚物。经抗菌活性分析表明 PMAGH-*b*-PS-*b*-PMAGH 对大肠杆菌的抑制率达 61%,对枯草芽孢杆菌抑制率达 92%。以上案例均表明胍基聚合物在实际应用中体现了其优越的抗菌效果。

另外,含胍基的物质还能提高其他具有抗菌性能聚合物材料的抗菌能力。壳聚糖(CS)本身具有抗菌性能,但其抗菌能力有限,通常增强其抗菌能力的方法就是增加其正电荷和质子化程度。因为壳聚糖的 C_2 氨基和 C_6 羟基是活性官能团,所以将带正电荷的基团通过化学反应接枝到壳聚糖的 C_2 氨基和 C_6 羟基上,以增强其抗菌性能。例如,精氨酸含有胍基,可以将精氨酸的羧基接枝到壳聚糖 C_2 氨基上。Zhang 等^[17]以 0.5% (V/V) 的乳酸溶液代替醋酸溶解壳聚糖,合成了精氨酸接枝的壳聚糖(CSA)。然后,辅以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为胶凝剂,甘油为增塑剂,制备了一种新型 CSA/HPMC 抗菌复合薄膜。将 CS/HPMC 和 CSA/HPMC 薄膜切成直径 0.6 cm 的圆形薄片,置于金黄色葡萄球菌和大肠杆菌培养基中,37 °C 培养 24 h。通过测定琼脂平板上抑菌圈的大小,周期性地评估抑菌效果(图 5)。CS 膜对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌都有轻微的抑制活性,对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均未出现明显的抑制区。然而,CSA 膜对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有明显的正抑制作用。CSA 膜对金黄色葡萄球菌的抑菌效果优于大肠杆菌。经化学改性

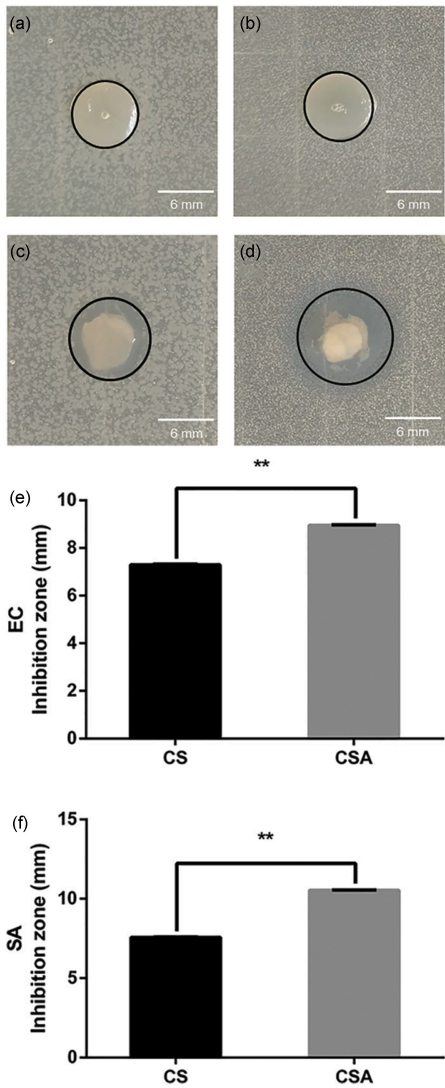


图 5 CS/HPMC 与 CSA/HPMC 对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的作用。(a) CS/HPMC 膜对大肠杆菌的抑制作用;(b) CS/HPMC 膜对金黄色葡萄球菌的抑制作用;(c) CSA/HPMC 膜对大肠杆菌的抑制作用;(d) CSA/HPMC 膜对金黄色葡萄球菌的抑制作用;(e) 大肠杆菌的抑菌带,数据用 mean±s. d. 表示, t -student 检验, $*p<0.01$, $n=3$;(f) 金黄色葡萄球菌的抑菌带,数据用 mean±s. d. 表示, t -student 检验, $*p<0.01$, $n=3$ ^[17] (2019 Elsevier B. V. 版权许可)

Figure 5 Antimicrobial activities on *E. coli* and *S. aureus*. (a) Inhibiting effect of CS/HPMC film on *E. coli*. (b) Inhibiting effect of CS/HPMC film on *S. aureus*. (c) Inhibiting effect of CSA/HPMC film on *E. coli*. (d) Inhibiting effect of CSA/HPMC film on *S. aureus*. (e) Inhibition zone of *E. coli*. Data is represented as mean ± s. d., t -student test, $*p<0.01$, $n=3$. (f) Inhibition zone of *E. coli*. Data is represented as mean ± s. d., t -student test, $*p<0.01$, $n=3$ (Reprinted with permission from Ref. [17]; Copyright 2019 Elsevier B. V.)

后,CSA 比 CS 具有更好的抗菌活性。CS 对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌具有广谱的抗菌活性,其抗菌活性不仅受 CS 溶液 pH 的影响,还与主链上的氨基直接相关。主链带正电的氨基通过静电吸引攻击细菌带负电的细胞膜,从而赋予了 CS 有限的抗菌活性。在 CSA 膜中观察到更大的抑制区域,因为细菌抑制的改善在很大程度上取决于精氨酸胍基和氨基的引入是否成功。从绿色化学和可持续发展的角度来看,CSA/HPMC 薄膜是一种有前景的制药和化妆品材料,该薄膜可作为创面敷料或抗菌包装。

以上研究集中在壳聚糖的 C₂ 氨基的修饰上,也有研究集中在壳聚糖的 C₆ 基团的修饰上。Meng 等^[18]通过一系列反应将精氨酸接枝到壳聚糖的 C₆ 羟基上合成了一种新型抑菌壳聚糖衍生物 DAC (图 6)。将精氨酸接枝到壳聚糖分子链上的 C₆ 基团上,引入的胍基和羧酸基提高了 DAC 在醋酸溶液中的溶解度,甚至在蒸馏水中的溶解度。通过经典肉汤稀释法测定 DAC 和壳聚糖对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌活性,结果表明胍基接枝可提高壳聚糖的抑菌活性,DAC 对革兰氏阳性菌的抗菌活性明显强于革兰氏阴性菌,而壳聚糖对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗菌活性无明显差异。经过抑菌圈直径测定,DAC 的抑菌圈直径大于壳聚糖,表明精氨酸胍的抑菌效果明显强于壳聚糖。另外,对比 DAC 中相同浓度的精氨酸水溶液并未发现抗菌活性,说明 DAC 抗菌效果更高是因为壳聚糖分子链中引入了带正电的胍基,导致 DAC 聚合物具有更强的正电荷,能与细菌细胞膜表面的负电荷分子更好地结合,这种电荷相互作用可以改变细菌表面形态,要么增加膜渗透性,导致细胞内物质渗漏,要么降低膜渗透性,阻止营养物质运输,从而增强了壳聚糖的抗菌活性。

2.4 壳聚糖

壳聚糖可以通过接枝方法引入高分子材料表面,壳聚糖的引入增加了高分子材料表面与细菌之间的静电相互作用,从而使高分子材料具有抗菌特性。何艳丽等^[19]对 PET 非织造布进行改性,首先利用氧等离子体诱发 PET 接枝丙烯酸单体,提高 PET 润湿效果,然后,利用丙烯酸单体继续和壳聚糖发生反应,使壳聚糖大分子固定于 PET 非织造布的表面,使其具有良好的抗菌性能。改

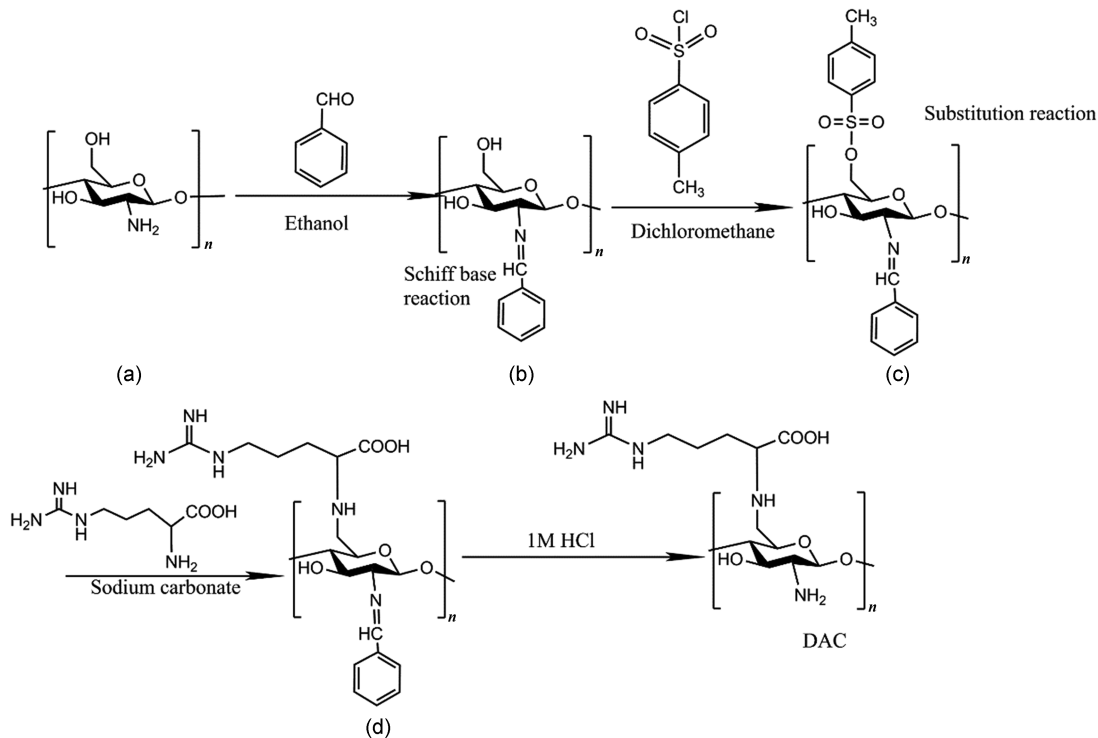


图 6 6-脱氧-6-精氨酸壳聚糖(DAC)合成路线^[18]

Figure 6 Synthetic route of 6-deoxy-6-arginine chitosan (DAC)^[18]

性后的 PET 材料经抑菌性能测试,结果表明改性 PET 对于大肠杆菌的抑菌率达到 89%,对于金黄色葡萄球菌的抑菌率达到 97%,材料具有良好抗菌性能。

Wang 等^[20]通过滴注技术将 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米颗粒包埋在 LiOH/尿素溶液溶解的纤维素基质中,制备出磁性纤维素微球(RCs)。然后,用高碘酸钠氧化 RCs,氧化后的 RCs 利用醛基与季铵化壳聚糖的氨基通过席夫碱反应将壳聚糖接枝到纤维素珠上得到 QCs。通过测量细菌悬浮液的光密度值,测试了改性后的纤维素微球抗菌活性,结果显示刚制备的 RCs 与酸性土芽孢杆菌混合 4 h 后,溶液的 OD_{600} 值开始增加,而刚制备的 QCs 与酸性土芽孢杆菌混合 4 h 后,溶液的 OD_{600} 仍保持在 0.1 以下。另外,保存 1 个月后的 QCs 在整个 12 h 测试时间内,均表现出良好的抑菌性能,几乎完全抑制了细菌的生长,这些均说明 QCs 对酸性土芽孢杆菌有较好的抑制作用。

细菌纤维素(BC)具有超细的网络结构,高力学性能,生物相容性、生物降解性和非致敏安全性,但是 BC 没有抗菌能力,这限制了其在卫生用品中的深入应用。Ma 等^[21]以壳聚糖接枝的细菌纤维素(BC-CS)为亲水剂,通过简单有效的单边逐

层喷涂,对聚丙烯非织造布(PPF)基材进行改性,制备了不对称湿润抗菌复合膜(BC-CS/PPF)。采用改进的菌落计数法评价不同 CS 接枝量的 BC-CS 对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌和革兰氏阴性大肠杆菌的抗菌率(R),结果显示当 CS 含量为 11.31% 时,BC-CS 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抗菌率分别为 94.5% 和 88.7%(图 7)。表明 BC-CS 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有良好的抑菌性能,其抗菌性能优于商用卫生用品。

3 其他抗菌物质

除了上述卤代胺结构的物质和带正电的抗菌活性物质外,还有一些其他抗菌物质也常被接枝改性到聚合物上,发挥抗菌作用。例如,苯并噁嗪类物质、三氯生、布罗波尔、曲酸、水杨酸、基于咪唑盐的两性离子聚合物等。

苯并噁嗪类物质具以酚类、醛类和伯胺类化合物为原料合成的一类含杂环结构的中间体,具有一定的抗菌活性,但并不强。但通过将其和其他高分子物质发生接枝反应原位释放出香草醛、松油烯-4-醇等酚类结构,通过破坏脂质双层膜或者抑制呼吸等作用影响细菌生长,便能显示出好的抗菌效果^[22]。例如,壳聚糖(CS)是一种带正电

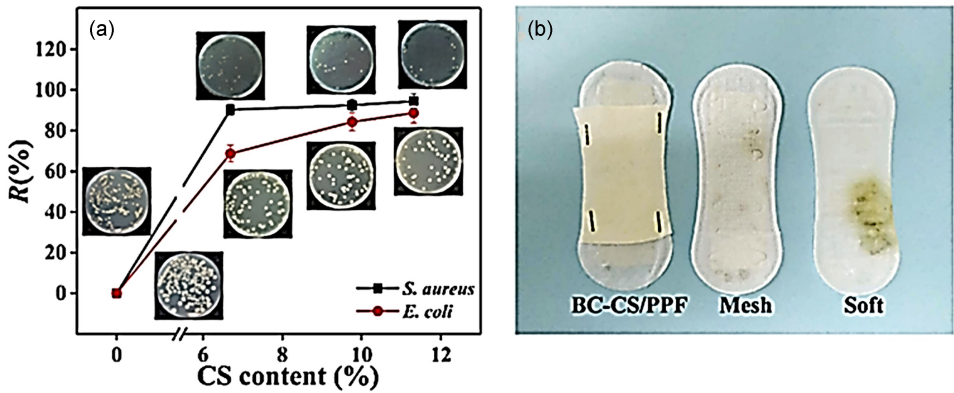


图 7 (a) 不同 CS 接枝量的 BC-CS 的抗菌率;(b)卫生产品在 100%RH 和 30 ℃ 的封闭环境中保存 30 天的抑菌性能^[21] (2021 Elsevier Ltd. 版权许可)

Figure 7 (a) The antibacterial rate of BC-CS with different CS grafted content. (b) The bacteriostatic properties of sanitary products stored in a closed environment at 100% RH and 30 ℃ for 30 days (Reprinted with permission from Ref. [21]; Copyright 2021 Elsevier Ltd.)

荷的天然大分子多糖,可以与带负电荷的细菌胞膜相互作用,影响胞膜通透性,破坏胞膜完整性使内部物质渗出而死亡,从而表现出材料抗菌能力。壳聚糖优秀的抗菌能力只有在溶液中才能体现,所以限制了其应用范围。

Lochab 等^[23]将香草醛、糠胺、多聚甲醛通过曼尼希缩合反应合成了香草醛-糠胺苯并噁嗪(V-fa),然后将其通过席夫碱法接枝到壳聚糖上得到 V-fa 接枝壳聚糖膜(CS-g-V-fa 膜)。抗菌盘扩散试验表明,V-fa 本身抗菌效果并不好,但壳聚糖上接枝的开环结构的 V-fa 能显著提高壳聚糖的抗菌性能。这是因为 CS-g-V-fa 膜可以释放席夫碱信号来杀菌,而且它可以浸出酚类物质通过氧化应激杀灭细菌。不仅如此,CS 含量增加还可以导致细菌生长介质粘度增大从而使细菌摄取营养受到阻碍,促进细菌死亡。CS-g-V-fa 膜在卫生保健系统中控制和预防伤口感染方面具有巨大潜力。

三氯生和布罗波尔是两种优良的抗菌剂,具有低毒、即效、持久、广谱抗菌特性。这两种抗菌剂的抑菌机制是通过攻击细胞的多个目标从而达到杀菌的目的,尤其是对革兰氏阴性和阳性细菌脂肪酸合成酶、酸载体蛋白还原酶有着极强的破坏作用。严庆等^[24]通过 Ar 等离子体接枝抗菌剂,使聚乙烯和聚氯乙烯表面接枝三氯生或布罗波尔。实验表明三氯生和布罗波尔在聚乙烯表面上的接枝率均高于在聚氯乙烯表面的接枝率,并且接枝后的聚乙烯抗菌性能优于聚氯乙烯。

曲酸是曲霉菌、青霉和醋酸杆菌等多种真菌

发酵产生的弱酸性次级代谢产物,具有包括抗菌、抗病毒、抗氧化等多种生物活性。曲酸的抗菌机制是通过感染革兰氏阴性菌使细胞内酶(β -半乳糖苷酶)释放,导致膜的通透性改变,从而使细胞液中 K^+ 渗漏导致细胞 ζ 电位丧失,最终导致细胞失活达到抗菌的目的^[25]。Yang 等^[26]通过化学法将曲酸接枝到魔芋葡甘聚糖寡糖上得到 KGOK,实验表明,无抑菌能力的魔芋葡甘聚糖寡糖经过曲酸改性,其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌均具有较好的抑菌能力。

水杨酸是一种芳香环与羟基相连的酚酸衍生物,具有抗菌、抗氧化、抗癌等多种生物活性。水杨酸的抗菌机制是通过穿透细胞壁使细胞膜破裂以及使负责细胞通透性的蛋白质老化,从而达到抑菌效果^[27]。Huang 和 Fei 等^[28]通过化学法将水杨酸及其异构体接枝到果胶上得到 SA、MHBA、PHBA 改性果胶,实验表明改性后的果胶对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有良好的抑制作用。

基于咪唑盐的两性离子聚合物具有一定抗菌作用。例如,Zhang 和 Liu 等^[29]通过亚表面引发的开环易位聚合反应在聚二甲基硅氧烷表面成功接枝基于咪唑盐的两性离子聚合物刷,其接枝厚度达微米级。两性离子聚合物由于存在丰富的离子而具有超亲水性,形成了一个强大的水合层,它可以通过电荷溶剂化和氢键形成的结合水合层来抵抗非特异性蛋白质吸附。采用 BacLight 法进行抑菌定量试验,在荧光显微镜下观察细菌附着情况,结果显示由于咪唑基团的存在,在聚二甲基硅氧烷表面修饰 p(NCI)刷子显示出良好的杀菌效

果,附着在其表面的金黄色葡萄球菌和大肠杆菌死亡率达 30%和 80%,而在聚二甲基硅氧烷表面用两性离子聚合物 p(NCIPS)修饰后,附着的细菌死亡率更高,这与两性聚合物刷通过更强的静电诱导具有较高的水化厚度有关。

4 结语

本文主要介绍了一些常用的抗菌功能基团通过接枝改性引入到高分子材料中,使其获得抗菌性能,通过改性得到的抗菌高分子材料可被广泛应用于医药、食品包装、装修材料、纺织等领域。

虽然接枝改性的技术已经十分成熟,但在未来实际应用中还有诸多问题亟待解决。随着耐药菌的出现,单一的抗菌基团已经难以发挥有效作用,可以设计一种接枝有多种不同抗菌机理基团的高分子抗菌材料,通过多基团联合作用提高其对耐药菌的作用,且能增强产品的适用范围和竞争力;此外,由细菌自身产生的胞外聚合物所形成的生物膜可以阻断抗菌剂对细菌的作用,也许我们能够通过微观上改变抗菌材料的表面形貌和使用新材料来预防生物膜的形成^[30,31],从根源上解决生物膜的危害。当然,也可以结合一些新抗菌策略,如杀菌-防御-释菌,以期获得更加高效的抗菌材料。

参考文献:

- [1] Kenawy, E. R.; Worley, S. D.; Broughton, R. The chemistry and applications of antimicrobial polymers: a state-of-the-art review. *Biomacromolecules*, **2007**, 8(5), 1359-1384.
- [2] Wang, D.; Xu, W. L.; Sun, G.; Chiou, B. S. Radical graft polymerization of an allyl monomer onto hydrophilic polymers and their antibacterial nanofibrous membranes. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2011**, 3(8), 2838-2844.
- [3] Zhang, S. M.; Li, L.; Ren, X. H.; Huang, T. S. N-halamine modified multiporous bacterial cellulose with enhanced antibacterial and hemostatic properties. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 161, 1070-1078.
- [4] Villegas, M. F.; Garcia-Urriostegui, L.; Rodríguez, O.; Izquierdo-Barba, I.; Salinas, A. J.; Toriz, G.; Vallet-Regí, M.; Delgado, E. Lysine-grafted MCM-41 silica as an antibacterial biomaterial. *Bioengineering (Basel)*, **2017**, 4(4), 80.
- [5] Lu, Z. Y.; Wu, Y. M.; Cong, Z. H.; Qian, Y. X.; Wu, X.; Shao, N.; Qiao, Z. Q.; Zhang, H. D.; She, Y. R.; Chen, K.; Xiang, H. X.; Sun, B.; Yu, Q.; Yuan, Y.; Lin, H. D.; Zhu, M. F.; Liu, R. H. Effective and biocompatible antibacterial surfaces *via* facile synthesis and surface modification of peptide polymers. *Bioact. Mater.*, **2021**, 6(12), 4531-4541.
- [6] Wang, Q.; Jin, G. B.; Fan, X. R.; Zhao, X. F.; Cui, L.; Wang, P. Antibacterial functionalization of wool *via* mTGase-catalyzed grafting of epsilon-poly-L-lysine. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2010**, 160(8), 2486-2497.
- [7] 陈忠敏, 罗琴, 张瑶琴, 刘琼. 丝胶蛋白的细胞相容性和抗菌性能研究. *丝绸*, **2012**, 49(11), 1-5.
- [8] 胡丙南, 麻文效, 蒲翠, 白云. PLA 纤维的低温等离子体-交联剂接枝改性. *印染*, **2021**, 47(11), 53-57.
- [9] 白云, 麻文效, 蒲翠. 氨气等离子-交联剂对羊绒丝胶蛋白接枝改性. *针织工业*, **2021**, (10), 44-47.
- [10] 林越威, 敖宁建. 利用聚乙烯醇缩醛反应接枝季铵盐制备高分子抗菌材料. *功能材料*, **2019**, 50(9), 9001-9005.
- [11] 杜瑞奎, 刘青, 高保娇. 接枝型水不溶高分子抗菌材料的制备与抗菌特性. *过程工程学报*, **2010**, 10(3), 613-618.
- [12] 王蕊欣. 硅胶接枝聚 4-乙基吡啶季铵盐水不溶抗菌材料的制备及其抗菌特性研究. 太原: 中北大学, **2006**.
- [13] 邢晓东, 王晓工. 接枝有抗菌与温度敏感共聚物的聚乙烯薄膜制备及抗菌性能初探. *高分子学报*, **2009**, (2), 187-190.
- [14] Stelmakh, S. A.; Grigor'eva, M. N.; Garkusheva, N. M.; Lebedeva, S. N.; Ochirov, O. S.; Mogonov, D. M.; Zhamsaranova, S. D.; Batoev, V. B. Studies of new biocidal polyguanidines: antibacterial action and toxicity. *Polym. Bull.*, **2021**, 78(4), 1997-2008.
- [15] Rao, Y.; Wang, J. H.; Wang, H. H.; Wang, H.; Gu, R.; Shen, J.; Hao, Q.; Brash, J. L.; Chen, H. Optimizing the bacteriostatic and cytocompatibility properties of poly(hexamethylene guanidine) hydrochloride (PHMG) *via* the guanidine/alkane ratio. *Biomacromolecules*, **2022**, 23(5), 2170-2183.
- [16] Zhang, H.; Liu, Y. N.; Luo, T.; Zhao, Q. L.; Cui, K.; Huang, J.; Jiang, T.; Ma, Z. Synthesis of novel guanidine-based ABA triblock copolymers

- and their antimicrobial honeycomb films. *Polym. Chem.*, **2018**, 9(28), 3922-3930.
- [17] Song, J. X.; Feng, H. F.; Wu, M. Q.; Chen, L. X.; Xia, W.; Zhang, W. Q. Preparation and characterization of arginine-modified chitosan/hydroxypropyl methylcellulose antibacterial film. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 145, 750-758.
- [18] Su, Z. W.; Han, Q. M.; Zhang, F.; Meng, X. H.; Liu, B. J. Preparation, characterization and antibacterial properties of 6-deoxy-6-arginine modified chitosan. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 230, 115635.
- [19] 何艳丽. PET 非织造布表面改性及抗菌性能研究. 无锡: 江南大学, **2009**.
- [20] Tan, Y. F.; Wu, H.; Xie, T. Z.; Chen, L. L.; Hu, S. Q.; Tian, H. F.; Wang, Y. T.; Wang, J. G. Characterization and antibacterial effect of quaternized chitosan anchored cellulose beads. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 155, 1325-1332.
- [21] Wang, Y.; Liu, X.; Yang, R. D.; Ma, Q. L. Asymmetric wetting and antibacterial composite membrane obtained by spraying bacterial cellulose grafted with chitosan for sanitary products surface layers. *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 256, 117602.
- [22] Cox, S. D.; Mann, C. M.; Markham, J. L.; Bell, H. C.; Gustafson, J. E.; Warmington, J. R.; Wyllie, S. G. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *J. Appl. Microbiol.*, **2000**, 88(1), 170-175.
- [23] Yadav, N.; Monisha, M.; Niranjana, R.; Dubey, A.; Patil, S.; Priyadarshini, R.; Lochab, B. Antibacterial performance of fully biobased chitosan-grafted-polybenzoxazine films: elaboration and properties of released material. *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 254, 117296.
- [24] 张维, 严庆, 张以河, Chu P. K. 等离子体法制备抗感染医用高分子材料的研究. 北京: 中国科学院研究生院(理化技术研究所), **2007**.
- [25] Wu, Y.; Shi, Y. G.; Zeng, L. Y.; Pan, Y.; Huang, X. Y.; Bian, L. Q.; Zhu, Y. J.; Zhang, R. R.; Zhang, J. Evaluation of antibacterial and anti-biofilm properties of kojic acid against five food-related bacteria and related subcellular mechanisms of bacterial inactivation. *Food Sci. Technol. Int.*, **2019**, 25(1), 3-15.
- [26] Song, L.; Xie, W. C.; Zhao, Y. K.; Lv, X. Y.; Yang, H. B.; Zeng, Q. P.; Zheng, Z. X.; Yang, X. H. Synthesis, antimicrobial, moisture absorption and retention activities of kojic acid-grafted konjac glucomannan oligosaccharides. *Polymers*, **2019**, 11(12), 1979.
- [27] da Rocha Neto, A. C.; Maraschin, M.; di Piero, R. M. Antifungal activity of salicylic acid against *Penicillium expansum* and its possible mechanisms of action. *Int. J. Food Microbiol.*, **2015**, 215, 64-70.
- [28] Zhang, G. G.; Huang, B. Q.; Zheng, C. M.; Chen, Q. L.; Fei, P. Investigation of a lipase-catalyzed reaction between pectin and salicylic acid and its isomers and evaluation of the emulsifying properties, antioxidant activities, and antibacterial activities of the corresponding products. *J. Agric. Food Chem.*, **2021**, 69(4), 1234-1241.
- [29] Ye, Q.; He, B. L.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Liu, S. J.; Zhou, F. Grafting robust thick zwitterionic polymer brushes via subsurface-initiated ring-opening metathesis polymerization for antimicrobial and anti-biofouling. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(42), 39171-39178.
- [30] Dashtbozorg, B.; Penchev, P.; Romano, J. M.; Li, X. Y.; Sammons, R. L.; Dimov, S.; Dong, H. S. Development of surfaces with antibacterial durability through combined S phase plasma hardening and athermal femtosecond laser texturing. *Appl. Surf. Sci.*, **2021**, 565, 150594.
- [31] Zou, Y.; Liu, C. X.; Zhang, H. X.; Wu, Y.; Lin, Y. C.; Cheng, J. J.; Lu, K. Y.; Li, L.; Zhang, Y. X.; Chen, H.; Yu, Q. Three lines of defense: a multifunctional coating with anti-adhesion, bacteria-killing and anti-quorum sensing properties for preventing biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Biomater.*, **2022**, 151, 254-263.