



微纳物质对细菌抗生素耐药性形成与传播的双刃效应

胡小婕, 张玲玉, 盛优莹, 高彦征*

南京农业大学土壤有机污染控制与修复研究所, 南京 210095

* E-mail: gaoyanzheng@njau.edu.cn

收稿日期: 2024-02-28; 接受日期: 2024-04-18; 网络版发表日期: 2024-07-09

国家杰出青年科学基金(批准号: 41925029)和国家自然科学基金青年科学基金(批准号: 42107024)资助项目

摘要 细菌抗生素耐药性问题严重危害人类健康, 寻求其有效阻控方法受广泛关注. 微纳物质因其性能优越, 常被用作细菌抗生素耐药性的阻控材料. 但近年来, 研究发现, 其对细菌抗生素耐药性的形成与传播具有双刃效应. 一方面, 微纳物质及其复合材料可吸附或降解抗生素, 进而有效阻控细菌抗生素耐药性的形成; 其也可灭活抗生素耐药细菌、消减胞外抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs)、去除细菌生物膜、降低抗生素抗性颗粒生物有效性等, 进而对细菌抗生素耐药性传播具有良好的阻控效果. 然而, 另一方面, 部分微纳物质流入环境后, 析出的金属离子对细菌产生了共筛选压力, 其也会影响细菌的生长环境, 进而促进了环境中抗生素耐药性的形成; 此外, 微纳物质也显著改变了ARGs宿主微生物的分布、提升了其丰度, 同时促进了ARGs水平转移过程, 进而加剧了环境中细菌抗生素耐药性的传播风险. 未来应尝试利用微纳物质研发胞外ARGs污染控制相关技术, 关注细菌对微纳物质的抵抗作用; 同时, 在研究细菌抗生素耐药性风险时, 以更多种类的微纳物质为研究对象, 并关注ARGs的转化与转导转移过程. 该综述可为人们合理使用微纳物质控制细菌抗生素耐药性风险提供理论依据.

关键词 微纳物质, 细菌抗生素耐药性, 阻控材料, 抗生素, 基因水平转移

1 引言

2023年, 我国首次将抗生素列入《重点管控新污染物清单》, 由其引发的抗生素耐药性问题严重危害人类健康. 据报道, 2019年, 全球近495万例死亡与抗生素耐药性相关, 其中, 近127万人直接死于抗生素耐药性^[1]. 此外, 英国一项报告指出, 若不加控制, 2050年后, 抗生素耐药性的年均致死人数将达到1000万, 这一

数据或将超过癌症与交通事故; 并且, 该问题也会严重威胁世界经济发展, 据估计, 2050年后, 抗生素耐药性问题将使全球经济损失达到100万亿美元/年^[2]. 细菌形成耐药性与抗生素的滥用直接相关, 因而医疗及畜禽养殖业是其污染的热点区域^[3]. 与其他污染不同, 抗生素耐药性污染不仅可在不同环境介质间广泛传播, 其也可伴随抗生素抗性基因(antibiotic resistance genes, ARGs)的垂直与水平转移行为在传播过程中不断扩

引用格式: 胡小婕, 张玲玉, 盛优莹, 等. 微纳物质对细菌抗生素耐药性形成与传播的双刃效应. 中国科学: 技术科学, 2024, 54: 1888–1903
Hu X J, Zhang L Y, Sheng Y Y, et al. Two-edged effects of micro/nanomaterials on the formation and spread of bacterial antibiotic resistance (in Chinese). Sci Sin Tech, 2024, 54: 1888–1903, doi: 10.1360/SST-2024-0067

繁, 进而引发巨大风险^[4]. 因此, 寻求阻控细菌抗生素耐药性的有效方法与途径已成为国内外关注的一个热点.

微纳物质是指尺寸处于纳米级与微米级的物质, 具有0维、1维、2维、3维的空间形貌^[5]. 微小尺寸与特殊形貌给予了其显著区别于其他尺寸材料的优越性能, 如极大的比表面积、特殊的光学性质、良好的分散性等. 因此, 微纳物质已被广泛应用于医疗、传感器、储能、食品加工等人类生产与生活的各个方面. 近年来, 学者尝试运用微纳物质及其复合材料来对抗细菌抗生素耐药性, 在阻控其形成与传播方面均取得了一些技术突破. 比如, 微纳物质可被用作环境中抗生素的吸附剂, 将其从环境介质中去除, 进而降低了其对细菌的筛选作用、减少了抗生素耐药性的形成^[6]. 此外, 当细菌形成耐药性后, 作用靶点与抗生素类似的微纳物质可作为其替代品, 有效灭活耐药细菌^[7]等.

然而, 在微纳物质不断被用于细菌抗生素耐药性控制的同时, 有关其流入环境后引发的抗生素耐药性风险问题也受到了广泛关注. 研究发现, 流入环境后, 微纳物质不仅加速了不同环境介质中ARGs的形成过程、提升了其多样性与丰度, 也显著影响了ARGs的传播行为与途径, 进而加剧了自然环境中的抗生素耐药性风险^[8].

由此可见, 微纳物质有如一把“双刃剑”, 对细菌抗生素耐药性的形成与传播具有正负的双面效应. 然而, 尽管有关其阻控抗生素耐药性以及引发环境抗生素耐药风险方面已有大量研究, 但截至目前, 尚缺乏以“双刃效应”角度开展的有效梳理与总结. 基于此, 本文从“细菌抗生素耐药性形成与传播的阻控材料”与“流入环境, 加剧细菌抗生素耐药性风险”两方面, 分别对微纳物质基于抗生素耐药性的正面效应与负面效应进行综述, 在此基础上, 指出未来的研究方向并给出合理使用微纳物质的建议, 以期为人们使用微纳物质控制细菌抗生素耐药性提供理论依据.

2 正面效应: 细菌抗生素耐药性形成与传播的阻控材料

许多微纳物质具有比表面积大、表面性质活泼的特点, 这使其不断被用作医疗及环境中细菌抗生素耐药性的防控材料. 特别是, 一些微纳物质(如金属有机

骨架材料, metal-organic frameworks, MOFs)的结构与组成可按其功能需求进行设计与改造, 并且微纳物质间也可基于不同需求、通过不同工艺进行组合, 形成复合材料, 这为细菌抗生素耐药性的靶向阻控提供了可能. 目前, 微纳物质对细菌耐药性的阻控途径主要体现在两个方面: 一方面, 微纳物质可消减环境中的抗生素污染, 进而阻控细菌抗生素耐药性的形成; 另一方面, 微纳物质可灭活抗生素耐药细菌、消减胞外ARGs、清除细菌生物膜、降低抗生素抗性质粒生物有效性, 进而有效阻控细菌抗生素耐药性的传播.

2.1 阻控细菌抗生素耐药性形成

抗生素生产的最初目的是灭活有害菌, 因而被频繁用于人类医疗与畜禽养殖. 但长期不合理使用使其不断流入环境, 并因不同环境介质稀释常处于其最小抑菌浓度内. 此浓度水平下, 抗生素非但不能灭活细菌, 甚至可作为一种筛选压力使细菌形成抗生素耐药性^[9]. 因此, 寻求消除环境介质中抗生素污染的有效方法, 成为近年来学者关注的热点.

2.1.1 微纳物质对抗生素的吸附作用

研究发现, 微纳物质可作为抗生素的吸附材料, 使其与环境介质分离, 进而达到去除污染的目的. 目前, 水环境是相关研究的重点, 其中四环素类、磺胺类、氟喹诺酮类抗生素备受关注(表1), 这主要由于此类抗生素不易被人类或动物肠道吸收, 在畜禽养殖过程中近70%未经转化并以其原始形态排入自然环境^[10,11]. 相较于使用单一微纳物质, 组合其不同类型或将其与其他物质结合, 以形成功能多样或性能优越的复合材料, 是近年来该领域的发展趋势(占比超50%; 基于表1统计数据, 下同). 比如, 铝基MOFs MIL-53(Al)吸附能力强、结构可控且成本较低, 但其化学与热稳定性较差并对水分敏感; 针对此问题, Imanipoor和Mohammadi^[12]将氨基黏土与MIL-53(Al)制成纳米复合材料, 该材料对头孢克肟、头孢氨苄的吸附量高达784.14、747.91 mg/g, 且循环使用4次后依旧保持较高吸附效能.

基于表1数据可知, 微纳物质对抗生素的最大吸附量介于2.3~1100 mg/g, 且多数位于几十mg/g与几百mg/g量级. 因抗生素多为离子型有机污染物, 微纳物质对其的吸附效果常受溶液环境pH调控, 且吸附作用

表 1 微纳物质及其复合材料对抗生素的吸附作用

Table 1 Adsorption of micro/nanomaterials and their composites with antibiotics

抗生素	微纳物质	介质	最大吸附量 (mg/g)	作用类型	文献
阿莫西林	Zr-MOFs(UiO-66-H ₂ , -NH ₂ , -NO ₂ , -Cl)	水	2.3	氢键, π - π /n- π 电子给-受体(EDA)相互作用	[18]
磺胺甲恶唑	介孔二氧化硅-磁性氧化石墨烯纳米复合材料	水	15.46	氢键, π - π /n- π EDA相互作用, 静电力	[19]
四环素	Mn(II)包裹的介孔二氧化硅纳米颗粒	水	229	络合作用, 阳离子- π 相互作用, 静电力	[20]
氯霉素类 磺胺类	多壁碳纳米管	水	9.26 15.18	π - π /n- π EDA相互作用, 疏水作用, 氢键	[21]
氧氟沙星 培氟沙星	磁性纳米铁	水	12.8 16.2	氢键, 静电力	[22]
诺氟沙星 磺胺嘧啶 四环素	氧化石墨烯	水	~40 ~17 ~70	π - π EDA相互作用, 氢键	[23]
阿莫西林	CeO ₂ @SiO ₂ 纳米颗粒	水	12.5	静电力	[24]
头孢克肟 头孢氨苄	多孔铝基MOFs-氨基黏土纳米复合材料	水	784.14 747.91	π - π EDA相互作用, 氢键, π - π 相互作用	[12]
四环素	SiO ₂ 纳米颗粒	水	552.48	静电力	[25]
四环素	N缺陷氮化硼纳米片	水	1100	π - π 相互作用	[26]
四环素 磺胺甲恶唑	还原氧化石墨烯	水	219.10 174.42	π - π 相互作用	[27]
磺胺甲恶唑	羧基碳纳米纤维包覆镍磁性纳米颗粒	水	40	π - π 相互作用, 静电力	[28]
环丙沙星	纳米结构活性生物炭	水	142.86	π - π 相互作用, 氢键, 静电力, 疏水作用	[29]
四环素	铜纳米颗粒固定化-聚苯胺修饰氧化石墨烯纳米复合材料	污水, 牛奶	434.78	氢键, π - π 相互作用	[13]
四环素 氧四环素 强力霉素	铜纳米颗粒固定化- β -环糊精功能化的还原氧化石墨烯	水	403.2 476.2 434.8	—	[30]
甲硝唑	FeNi ₃ /SiO ₂ /CuS磁性纳米复合材料	水	147	—	[30]
四环素 磺胺嘧啶 磺胺甲恶唑	纳米非晶碳	水	125.55 620.74 332.21	π - π 相互作用, 氢键, 静电力, 疏水作用, 离子交换作用	[31]
氧四环素	MOFs涂层磁性纳米材料	水	794	—	[32]
诺氟沙星	UIO-66-NH ₂ MOFs纳米材料	水	222.5	π - π 相互作用, 静电力	[33]
环丙沙星 磺胺甲恶唑	氧化石墨烯	水	379 240	π - π EDA相互作用	[34]
环丙沙星 西诺沙星	V ₂ O ₅ -ZnO涂层碳纳米纤维	水	87.7 71.4	—	[35]

多受静电力介导。除静电力外, 氢键、 π - π 相互作用或 π - π /n- π 电子给-受体(EDA)相互作用也是两者间结合的关键作用。除实验室条件外, 研究者还尝试将微纳物质用于实际环境污染治理。例如, Shaker等人^[13]制成的铜纳米颗粒固定化-聚苯胺修饰氧化石墨烯(Cu/PANI/GO)纳米复合材料被尝试用于吸附自来水、河水及不同脂肪含量牛奶中的四环素污染, 其去除效率均高于97%。

2.1.2 微纳物质对抗生素的降解作用

除通过吸附作用消减抗生素, 微纳物质还可催化抗生素降解, 其中高级氧化是主要途径。微纳物质可在光激发下使抗生素溶液中产生大量H₂O₂或活性氧自由基(reactive oxide species, ROS), 进而破坏抗生素结构使其降解。TiO₂纳米颗粒因具有光活性高与稳定性强的特点, 常被用于抗生素的光催化氧化。光照条

件下, TiO_2 纳米颗粒表面形成电子-空穴对, 这些电子-空穴对会进一步在其表面扩散, 并在颗粒内部或颗粒间转移、重组, 释放大量能量. 在水环境中, TiO_2 纳米颗粒表面形成的空穴会与水分子或 OH^- 互动, 形成系列氧化自由基, 进而破坏抗生素分子内的 C-C、C-O 等化学键, 最终使其降解、矿化^[14]. TiO_2 纳米颗粒及其复合材料对抗生素的去除效率与效果均较好, 比如 TiO_2 纳米颗粒掺杂 0.5% 钴离子在可见光下作用仅 300 min, 便可去除水中近 94% 的阿莫西林污染^[15].

此外, 辅助于其他物理条件如电、微波等, 微纳物质也可有效催化降解抗生素污染. 比如, 将 Fe_3O_4 纳米颗粒作为三维电极, 构建基于过二硫酸盐的电化学氧化体系, 当该体系达理想条件后, 可在 60 min 内降解溶液中近 86.53% 的四环素污染, 这主要得益于 Fe_3O_4 纳米颗粒对电子传递的加速作用以及其产生的离子对过二硫酸盐的活化作用. 此时, 溶液中产生的 $\cdot\text{OH}$ 与 $\text{SO}_4\cdot^-$ 导致四环素分子开环以及化学键断裂, 最终使其降解^[16]. 此外, Fe_3O_4 纳米颗粒与碳纳米管复合材料在微波辐射下可在 30 min 内去除近 93% 的金霉素污染. 该复合材料对于微波吸收强, 吸收后在其表面形成了密集的高温区域, 这些区域中水分子可热解成 $\cdot\text{OH}$, 结合材料表面因微波辐射产生的 $\cdot\text{O}^{2-}$, 最终导致了金霉素的氧化降解^[17].

2.2 阻控细菌抗生素耐药性传播

与传统污染物不同, ARGs 一旦形成, 不仅会在不同环境介质间迁移, 也会伴随其迁移过程不断扩繁. ARGs 的传播与扩繁主要通过基因的垂直转移与水平转移介导. 垂直转移是指母代微生物将 ARGs 传递给子代, 水平转移则是指 ARGs 在相同种属或不同种属间的转移过程. 研究者尝试使用微纳物质分别从 ARGs 垂直转移与水平转移两方面来阻控细菌耐药性的传播: 垂直转移方面, 通过灭活抗生素耐药细菌来阻止其迭代扩增; 水平转移方面, 通过消减胞外 ARGs、清除细菌生物膜以及使抗生素抗性质粒生物有效性降低等途径来阻控其传播.

2.2.1 灭活抗生素耐药细菌

目前, 微纳物质对抗生素耐药细菌的灭活作用主要通过两种途径: 一是直接与耐药菌互作, 二是作为输送杀菌剂进入胞内的载体.

与耐药菌直接互作. 抗生素作用于细菌的靶点部位包含了细胞壁与细胞膜; 此外, 干扰细菌胞内不同生理过程也是其抗菌的关键机制. 对于许多微纳物质, 其与细菌互作的部位及其对细菌产生干扰的方式与抗生素类似^[36]. 因此, 面对抗生素耐药菌, 当许多抗生素失去效用, 微纳物质成为控制其的另一条途径. 首先, 微纳物质微小的粒径尺寸及表面活性使其可突破耐药菌细胞膜屏障顺利进入胞内. 其与耐药菌最初的接触与交互来源于两者表面正负电性间的相互吸引. 对于革兰氏阴性菌来说, 细胞膜表面脂多糖的黏附也是其与微纳物质互作的重要途径. 比如, 与一般细菌类似, 耐药菌表面通常呈负电性; 表面嫁接了正电配位体的金纳米颗粒对磺胺类耐药菌 *Shewanella oneidensis* MR-1 具有较强的吸附力, 此种吸附作用显著强于该材料表面嫁接了负电配位体的情况^[37]. 此外, 即便一些微纳物质表面呈负电性, 其也可与耐药菌发生作用, 通常此种结合作用发生在固定的特殊点位, 如细菌表面的脂多糖上. Wang 等人^[38]发现表面经氨基-苯基硼酸或巯基-苯基硼酸改性后的金纳米颗粒, 虽然 zeta 电位仍为负值, 却可紧密黏附于多重耐药大肠杆菌表面并抑制其活性, 通过系列表征, 其发现脂多糖是两者结合的关键点位. 微纳物质跨膜过程会引发细胞膜受损进而导致耐药菌失活. 前期研究中, 我们借助计算化学模拟方法, 构建了可模拟耐药菌细胞膜磷脂双分子层的二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 分子模型, 通过分析纳米塑料颗粒的跨膜过程, 发现其在该过程中, 会与脂质双分子层的磷脂组分发生结合, 此结合作用影响了膜的流动性并导致其中的磷脂分布不均匀, 进而引发了细胞膜结构和通透性的变化^[39]. 细胞膜受损后, 细菌内容物如离子、蛋白、还原糖、核酸等易从破损处流出^[40], 最终导致耐药菌失活(图1).

当微纳物质进入耐药菌胞内后, 会与胞内的 DNA、蛋白质等发生结合, 进而扰乱细菌正常的生理功能, 并引发其应激反应, 最终导致细菌失活^[41]. 此外微纳物质析出的离子或因光激发产生的 ROS 同样可侵入耐药菌胞内对其产生负面影响. 比如, 纳米银析出的 Ag^+ 侵入耐药细菌胞内后, 显著影响了其核糖体亚基蛋白及一些其他蛋白的有效表达, 进而抑制了三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的合成; Ag^+ 也会显著抑制耐药菌胞内 DNA 的复制过程或干扰其呼吸途径, 最终导致耐药菌失活^[42].

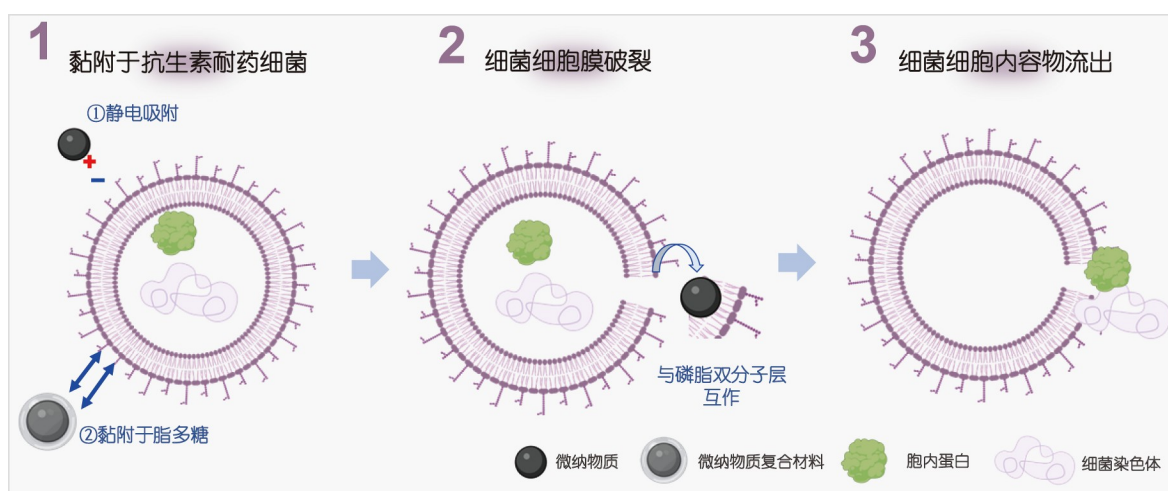


图 1 (网络版彩图)微纳物质及其复合材料灭活抗生素耐药细菌的途径之一

Figure 1 (Color online) One of the pathways for inactivating antibiotic-resistant bacteria by micro/nanomaterials and their composites.

此外,一些片状或网状微纳物质可包裹住抗生素耐药细菌,使其与外部环境隔离进而失去能量补给^[43];这些网状微纳物质还可捕获周围环境中的耐药菌并将其集中、固定,使其难以扩散,这使杀菌因子作用更为精准^[44],最终控制了耐药菌生长。

杀菌剂的输送载体。一些致病菌可潜伏于人体细胞内,并处于休眠状态,进而可耐受大剂量杀菌剂。如何将杀菌剂有效输送至感染位置并将其注入人体细胞内,是治疗该类细菌的关键。研究发现,由于具有较强的穿膜能力,一些微纳物质及其复合材料可作为杀菌剂理想的输送载体^[45,46]。这些材料经设计,可携带杀菌剂进入人体细胞内,并在特定条件(如外源刺激、pH大幅变化、面对特定酶系、接触细菌毒素)触发下将其释放。比如,人体中受细菌感染的部位pH通常因缺氧处于较低水平(4.5左右),基于此,Radovic-Moreno等人^[47]设计了一款纳米材料,该材料表面电荷可随周围pH变化而变化:在pH 7.4情况下,其表面呈负电性,但在pH转变为6.5时,该材料带正电,更易与细菌结合并将其包裹的万古霉素释放进细菌中,这有效解决了低pH条件下万古霉素药效易损失的情况。

2.2.2 消减胞外ARGs

依据细胞内外的空间定位,ARGs可分为胞内与胞外两种类型。相较于处于耐药菌胞内的ARGs,胞外ARGs并未引起广泛关注,但其在环境中却十分常见

且分布广泛,水环境中丰度可达 $10^3 \sim 10^{16}$ copies/L^[48]。胞外ARGs也是细菌获取抗生素耐药性的重要来源,其可通过基因水平转移进入细菌中。据报道,世界卫生组织界定的12种优先关注耐药菌中,有11种可通过摄取胞外ARGs而产生耐药性^[49]。近年来,研究者开始关注这一环境问题,尝试使用一些微纳物质及其复合材料来消减胞外ARGs,但相关研究尚处于起步阶段。

总体来看,微纳物质对胞外ARGs的去除机制与抗生素相似,主要基于其吸附作用以及由高级氧化(如光催化氧化、电化学氧化等)介导的降解作用。Wang等人^[48]尝试利用赤铁矿纳米颗粒消减河水中的胞外ARGs,发现在自然光照射下,赤铁矿纳米颗粒作用后,河水中胞外ARGs的丰度降低了3~5个数量级,这主要源于该纳米颗粒对胞外ARGs的吸附作用以及因可见光激发产生的 $\cdot\text{OH}$ 的氧化降解作用。此外,硫化零价铁纳米颗粒与过硫酸盐协同作用下生成的 $\cdot\text{OH}$ 与 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 使水中胞外ARGs丰度降低了8个数量级^[50]。

Fu等人^[51]进一步对此过程中ROS的参与作用进行了分析。其利用磁性生物炭-季磷盐纳米复合材料去除了水体中近92.7%的胞外ARGs,并在此过程中发现,生成的 $\cdot\text{OH}$ 将负载ARGs的胞外DNA裂解成碎片,这使胞外ARGs更易被该复合材料吸附。

截至目前,在胞外ARGs污染未受广泛重视的背景下,利用微纳物质来消减环境介质中胞外ARGs的研究还较匮乏,亟待拓展。

2.2.3 去除细菌生物膜

生物膜是指被自身分泌的胞外聚合物(extracellular polymeric substances, EPS)包裹并黏附于固体表面的细菌群体。据报道, 人体内近80%的细菌感染与生物膜形成有关^[52]。生物膜中细菌间的空间距离极短、彼此紧密连接, 因而是ARGs水平转移的热点区域^[53]。生物膜是抗生素耐药性控制领域的一大难点^[54], 寻求其有效去除方法一直受医疗及给排水行业的重点关注。其中, 微纳物质被发现是治理生物膜的理想材料之一, 其可通过作用于EPS以及作用于生物膜内细菌两种途径来去除生物膜(图2)。

作用于EPS. EPS是细菌分泌的一些高分子聚合物, 主要包含多糖、蛋白质、核酸等, 其可协助细菌抵御外源胁迫。在生物膜中, EPS是支撑生物膜结构的关键骨架, 其占据了生物膜组分的近90%^[52]。首先, 一些微纳物质可显著抑制细菌EPS分泌进而抑制生物膜形成。Ouyang等人^[55]研究发现, 250 mg/L ZnO纳米颗粒作用下, *Pseudomonas putida* KT2440内用于调控EPS脂多糖合成的相关基因*lapA*, *pp0806*, *wbpL*, *wbpY*, *wbpZ*表达显著下调, 相应地, 其生物膜生物量减少了约11倍。其次, 微纳物质可破坏EPS组分进而使生物膜瓦解。针对EPS的主要成分, 学者尝试利用微纳物质作

为载体负载蛋白酶、糖苷水解酶、脱氧核糖核酸酶等, 以介导它们进入生物膜内部, 进而达到降解EPS关键组分、使生物膜分解的目的。Abeleda等人^[56]将纳米银颗粒与 α -淀粉酶组合, 施用后使*Klebsiella pneumoniae*与*Staphylococcus aureus*生物膜生物量降低了近94.83%与81.17%, 效果好于纳米银颗粒本身。

作用于生物膜内细菌. 微纳物质对生物膜内细菌的作用效应主要体现在两个方面: 一是影响细菌间的交流, 以此抑制生物膜的形成; 二是直接穿透生物膜, 并抑制膜内细菌生长, 进而使生物膜逐渐瓦解。

生物膜内细菌分布十分密集, 这导致其交互频繁, 群体感应(quorum sensing, QS)是细菌间交流的重要方式之一。QS是指细菌根据其种群密度调节相关基因, 以此调控其自诱导剂分泌, 而自诱导剂又可被其他细菌感知, 进而逐步调整细菌种群密度的过程。QS与生物膜形成密切相关^[57,58]。基于此, 研究者尝试利用微纳物质调控细菌的QS过程来抑制生物膜形成。一方面, 微纳物质可作为QS抑制剂或QS群体淬灭酶的载体将其输送至生物膜内部。Ivanova等人^[59]将纳米银颗粒上负载了QS典型抑制剂酰基转氨酶以及一种抗菌素氨基纤维素, 该复合材料使QS相关基因表达水平降低了45%, 并100%抑制了*Pseudomonas aeruginosa*生物膜形



图2 (网络版彩图)微纳物质去除细菌生物膜的关键机制

Figure 2 (Color online) The key mechanisms for removing bacterial biofilms by micro/nanomaterials.

成。另一方面, 微纳物质可直接影响细菌的QS过程。例如, 紫外线激发下, TiO_2 纳米颗粒产生的活性氧自由基显著猝灭了 *E. coli* K12 分泌的自诱导物-2 信号分子, 进而使其生物膜生物量降低了 43%^[60]。此外, 微纳物质还会直接作用于细菌, 使其 QS 相关基因 *qseB*, *qseC*, *hfQ* 表达下调, 进而影响生物膜形成^[55]。

相较于浮游态细菌, 生物膜对抗生素耐受力更强的原因在于, 其内部的 EPS 基质以及细菌的层层堆积抑制了抗生素的渗透。基于此, 除阻碍生物膜形成外, 学者还尝试使用部分可穿透生物膜基质的微纳物质来抑制膜内细菌生长, 进而达到去除成熟生物膜的目的。通常, 微纳物质在这一过程中扮演了两种角色。一方面, 其可作为生物膜内细菌的直接杀菌材料。银纳米颗粒被报道可有效穿透生物膜, 在其浓度达 $50 \mu\text{g/mL}$ 时, 即可使 *Pseudomonas aeruginosa* 生物膜生物量降低近 70%^[61]。分析发现, 该颗粒对生物膜的去除作用与其析出的 Ag^+ 无显著关系, Ag^+ 穿透进生物膜的效率显著低于银纳米颗粒^[61,62]。另一方面, 学者尝试选用一些微纳物质作为杀菌剂的“破膜”载体, 通常此类微纳物质与生物膜基质相容性好; 其中, 脂类与聚合物类纳米颗粒是最为常见的杀菌剂运送载体。比如, 壳聚糖类微纳物质可通过黏附于生物膜, 使杀菌剂与生物膜接触效率显著提升, 而聚乙二醇类纳米材料则可携带杀菌剂一同穿透生物膜, 并在生物膜内部将其释放, 进而有效灭活膜内细菌^[63]。

2.2.4 降低抗生素抗性质粒生物有效性

质粒是 ARGs 传播的重要载体, 其可携带 ARGs 突破宿主微生物细胞膜屏障进入其胞内, 因此, 抗生素抗性质粒能否顺利进入细菌胞内(即其的生物有效性)是影响 ARGs 水平转移效率的关键因素之一。基于此, 研究者尝试借助一些微纳物质来降低抗生素抗性质粒的生物有效性, 进而达到阻控抗生素耐药性传播的目的。

一些微纳物质可吸附抗生素抗性质粒, 进而抑制其进入宿主胞内。我们前期研究发现, 金属氧化物纳米颗粒(ZnO , Al_2O_3 , TiO_2 纳米颗粒)可通过静电力、氢键、配位作用等与抗生素抗性质粒 pUC19 发生强烈的结合, 此种结合作用导致该质粒与纳米颗粒交缠形成了大尺寸团聚体(粒径达 $2 \mu\text{m}$), 这些团聚体严重阻碍了质粒进入宿主 *E. coli* DH5 α 胞内(该细菌大小仅

$1 \mu\text{m}$), 进而导致质粒上携带的氨苄青霉素抗性基因转移频率降低了近 79%^[64]。

此外, 微纳物质还可使抗生素抗性质粒发生裂解, 进而显著降低其有效性。氧化石墨烯呈片状结构, 其可嵌插进入质粒双链与质粒碱基通过 π - π 相互作用结合。Xu 等人^[65]通过琼脂糖凝胶电泳发现, 氧化石墨烯与质粒间的结合使质粒发生了裂解, 其双链结构发生裂口或解旋成了单链, 进而导致质粒进入宿主的效率大幅降低。

值得注意的是, 与上述研究结果相反, 在许多研究中, 特别是在基因治疗研究领域, 微纳物质常被用作质粒 DNA 的载体, 介导其进入生物细胞内^[66]。因此, 筛选用于抑制质粒生物有效性的微纳物质时需特别考虑其特殊性质, 如可与质粒强烈结合或具有特殊形貌等。

3 负面效应: 流入环境, 加剧细菌抗生素耐药性风险

微纳物质在不同领域极为广泛的运用使其不可避免地流入了自然环境, 并引发了显著的生态安全与人体健康风险。近年来, 研究者关注了这一环境问题, 围绕微纳物质如何影响环境中细菌抗生素耐药性的形成与传播, 开展了系列研究。结果显示, 微纳物质流入环境后加剧了细菌的抗生素耐药性风险。一方面, 微纳物质析出的金属离子对细菌产生了耐药性选择压力, 同时其也改变了细菌的生长环境, 进而影响了环境中抗生素耐药性的形成; 另一方面, 微纳物质显著改变了环境中 ARGs 宿主微生物的生态分布, 同时影响了 ARGs 水平转移过程, 进而加剧了细菌抗生素耐药性的传播风险。

3.1 促进环境中细菌抗生素耐药性的形成

3.1.1 析出金属离子的共筛选作用

金属基微纳物质在环境中易发生溶解, 进而析出金属离子, 析出程度受微纳物质类型、比表面积、表面完整度等调控, 也与环境 pH、天然有机质含量相关^[67]。据报道, 金属基微纳物质如纳米银颗粒、 Al_2O_3 纳米颗粒在水环境中(pH 在 7.0 左右)的溶解量约为 0.25%~1.1%^[68]。当环境 pH 降低, 其溶解量会急剧上升。比如, 当水溶液 pH 值为 5.5 时, 95% 的 CuO 纳米颗粒发生了溶解^[69]。

这些析出的金属离子被证明对细菌可产生显著的选择压力, 使其在短时间内即可获得抗生素耐药性. 研究发现, 1 mg/L 砷离子暴露仅 6 h, 饮用水系统中分布的细菌对四环素与红霉素的抗性提升了近 1.5 倍^[70].

金属离子产生共筛选压力的机制可主要分为两类, 即共抗性与交叉抗性. 共抗性是指金属抗性基因与 ARGs 处于同一 MGEs (如质粒、转座子等) 上, 当感受金属离子选择压力后, 该 MGEs 丰度相应提升, 进而导致其上负载的 ARGs 丰度也随之改变. 比如, Gullberg 等人^[71]在病患感染的 *Klebsiella pneumoniae* 与 *E. coli* 细菌中鉴定出了一种多重耐药的长链质粒 (220-kbp), 该长链质粒既包含氨基糖苷类、 β -内酰胺类、四环素类、大环内酯类 ARGs, 也包含银、铜、砷抗性基因, 其发现仅在低剂量铜离子或砷离子暴露下, 且无抗生素存在情况下, 该质粒就可持续且稳定存在.

交叉抗性是指细菌对金属离子暴露后的响应途径与抗生素相似, 进而导致该细菌对抗生素的响应也连带发生改变. 比如, 纳米银颗粒及其析出的 Ag^+ 显著上调了土壤及植物中细菌外排泵系统相关功能基因的表达式, 而基于外排泵的主动外排是细菌抗生素耐药性的关键机制之一, 因而纳米银颗粒及其析出离子也显著改变了土壤-植物系统中 ARGs 的分布^[72].

3.1.2 改变细菌生长环境

细菌生长环境与其在抗生素筛选压力下的耐药性形成紧密相关. 例如, 高低温、盐度、pH 值等因素均可影响细菌抗生素耐药性的形成^[73].

以往研究表明, 微纳物质可通过影响细菌的营养来源或调控其生长拮抗物含量来促进环境中 ARGs 的形成. Cao 等人^[74]研究了微纳物质 (银纳米颗粒与铁氧化物纳米颗粒) 与抗生素 (四环素与磺胺嘧啶) 协同作用下, 水藻与细菌共生体系中抗生素耐药性的变化情况. 借助转录组与代谢组分析发现, 纳米颗粒物与抗生素共同胁迫后, 小球藻 *Chlorella pyrenoidosa* 的碳水化合物与氨基酸代谢发生显著改变, 而藻类的此类代谢产物是共存环境中细菌营养物质的重要来源. 但也发现, 该胁迫也显著改变了小球藻与脂肪酸形成相关的代谢行为, 而脂肪酸被证明可有效抑制细菌的生长. 该研究中, 微纳物质与抗生素对藻类的影响间接影响了细菌的生长环境, 这使细菌对抗生素筛选压力后产生了不同的反应, 这两种胁迫施加后, 细菌群落中四环素

与磺胺嘧啶类 ARGs 丰度最高分别提高了 29% 与 34%.

除改变细菌生长环境中的营养来源与生长拮抗物质含量外, 微纳物质还可改变细菌所处微环境的渗透压来调控其对抗生素的抵抗作用. Zhang 等人^[75]研究发现, Cu、 SiO_2 等纳米颗粒接近细菌时, 可在细菌周围创造出一种高渗微环境; 同时, 这些纳米颗粒还会与细菌表面的膜蛋白结合、引发其团聚, 致使细菌的渗透调节功能受控. 当细菌面对此种高渗透压胁迫时会进入自我休眠状态, 此种状态下细菌抗逆性更强, 连带其对抗生素的耐药程度也越高, 此时微纳物质反而桎梏了细菌抗生素耐药性的有效控制.

3.2 加剧环境中细菌抗生素耐药性的传播风险

3.2.1 ARGs 宿主分布改变

一般情况下, 微生物种群多样性与丰度在其生境中会保持动态平衡状态, 但遭受外界胁迫时, 此平衡状态易被打破. 此时, 部分微生物会转变为优势种群, 而一些微生物的丰度则会有所降低. 若转变为优势种群的微生物是 ARGs 的潜在宿主, 则该生境中 ARGs 丰度将会随之提升.

研究发现, 微纳物质可显著扰乱不同环境中的微生态, 进而影响微生物群落结构. 比如, 纳米银颗粒作用下, 土壤微生物群落丰富度显著提升, 其中耐银离子胁迫的微生物 *Rhodanobacter* sp. 与 *Luteobacter rhizovincinos* 种群占比显著增加^[76]. ZnO 纳米颗粒暴露则显著降低了长江河口水环境中的微生物丰度^[77].

微纳物质对微生物群落结构的扰动, 为其促进 ARGs 宿主丰度进而增加抗生素耐药性风险提供了潜在可能. 比如, ZnO 纳米颗粒暴露下垃圾渗滤液中的变形菌门细菌丰度显著提升, 通过相关性分析发现其是该生境中 ARGs 的潜在宿主, 因而, ZnO 纳米颗粒暴露显著提升了该体系中的 ARGs 丰度^[78].

3.2.2 ARGs 水平转移过程改变

基因水平转移是 ARGs 在环境中传播的重要方式, 指 ARGs 在相同种属与不同种属微生物间的转移过程. 基因水平转移的方式主要有三种类型, 包括接合、转化与转导. 研究发现, 部分微纳物质流入环境后, 对这三种水平转移方式呈现了一定的促进作用, 其中其对接合的影响较受关注 (表 2).

接合. 接合转移是指细菌间接触后, ARGs 从一个

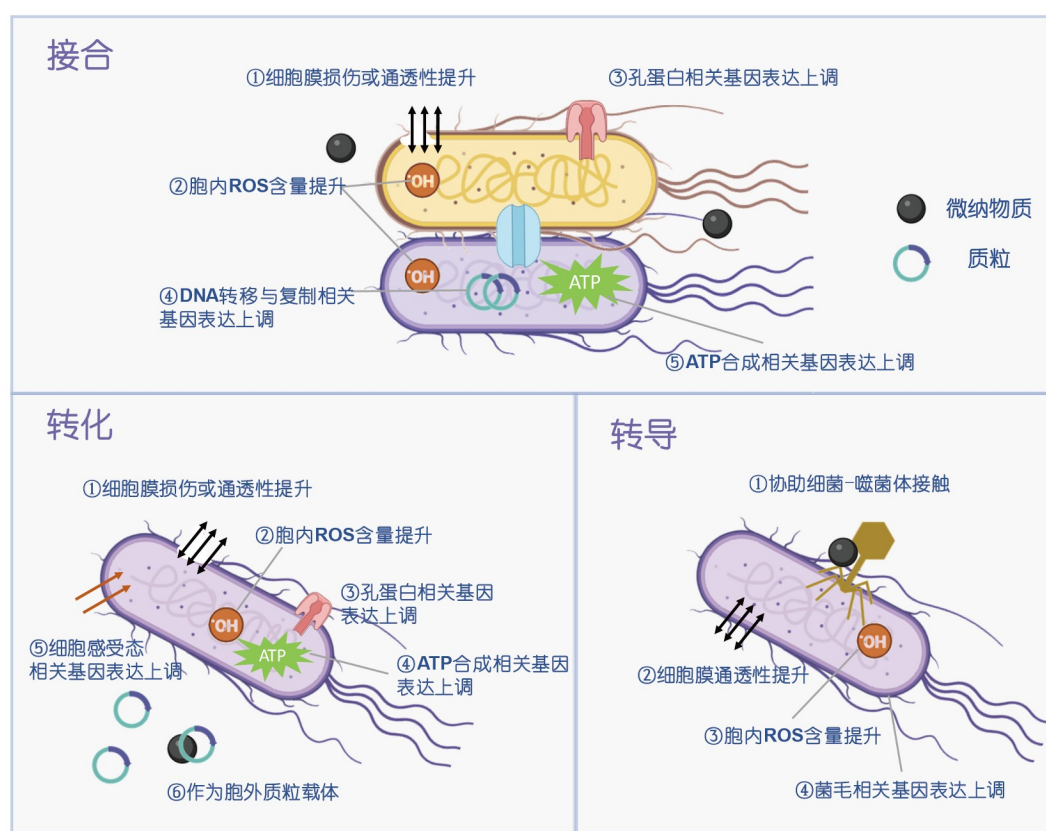


图3 (网络版彩图)微纳物质促进ARGs水平转移的关键机制

Figure 3 (Color online) The key mechanisms for promoting horizontal transfer of ARGs by micro/nanomaterials.

细菌胞内转移至另一个细菌胞内的过程。以往认为, 抗生素是影响该过程的重要因素。但近年来, 非抗生素类因素对ARGs接合转移的显著影响不断被报道, 其中微纳物质较早被关注, 其已被视为影响环境中ARGs扩散的重要驱动因子。目前, 学者发现金属基或氧化金属基纳米颗粒、微塑料、天然闪锌矿纳米颗粒、氧化石墨烯等微纳物质可显著促进ARGs的接合转移。

由表2可知, 现有关于微纳物质影响ARGs接合转移的研究中金属基以及氧化金属基纳米颗粒最受关注, 原因可能在于其在环境中分布十分广泛, 且表面性质较为活泼。2023年后的研究中, 微塑料颗粒及氧化石墨烯开始被关注, 这两种物质也是当前环境领域与材料领域关注的热点。此外, 在相关研究中, 抗性质粒多选用具有多重耐药性的RP4质粒。大肠杆菌则常被选为此类研究的供体细菌, 这可能由于大肠杆菌广泛分布于不同环境介质中, 且其在实验室条件下的培养方法已十分成熟。而对于受体细菌的选择则较为多样,

涵盖了革兰氏阳性菌枯草芽孢杆菌^[79]、天蓝色链霉菌^[80]以及革兰氏阴性菌大肠杆菌^[81,82]、沙门氏菌^[8]、假单胞菌^[83,84]等。

微纳物质对ARGs接合转移的促进作用受其颗粒粒径、颗粒浓度、细菌间接触时间及环境温度等因素调控。其中, 颗粒浓度是几乎所有微纳物质影响ARGs接合转移的关键因素; 且随其提升, 微纳物质对ARGs接合转移的促进作用多呈现先增强后逐渐减弱的趋势。比如, 纳米铝颗粒在0~0.05 mmol/L浓度范围内对ARGs接合转移影响不显著, 但当其浓度超过0.5 mmol/L时, 则显著促进了ARGs水平转移, 且促进程度在5 mmol/L时达到峰值, 并在50 mmol/L时略有下降。高浓度水平下, 微纳物质对ARGs接合转移的促进作用反而变弱的原因可能在于, 此种情景下, 微纳物质颗粒间的距离非常近, 这使它们极易相互碰撞、黏附, 进而造成了颗粒的团聚现象; 颗粒的团聚又会引发其比表面积急剧减少, 进而削弱了微纳物质对接合转

表 2 微纳物质对ARGs水平转移的促进作用

Table 2 Promotion of micro/nanomaterials on the horizontal transfer of ARGs

微纳物质	ARGs/载体类型	转移方式	影响因素	促进机制	文献
微塑料	多重耐药/RP4质粒	接合	颗粒粒径	细菌胞内活性氧自由基(ROS)水平提升, 细胞膜通透性提升	[92]
纳米银颗粒	多重耐药/RP4质粒	接合	颗粒浓度	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜破损, SOS反应, 促进腺苷三磷酸(ATP)合成	[84]
CuO纳米颗粒	多重耐药/RP4质粒	接合	颗粒浓度	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜通透性提升, SOS反应, 促进了质粒复制	[83]
Al ₂ O ₃ 纳米颗粒	卡那霉素抗性基因/pUZ8002质粒	接合	颗粒粒径与浓度	细菌胞内ROS水平提升, 孔蛋白相关基因表达上调, 接合转移相关基因表达上调	[80]
天然闪锌矿纳米颗粒	头孢菌素抗性基因与多粘菌素抗性基因	接合	颗粒浓度	细菌胞内ROS水平提升, 细胞形貌改变, SOS反应, 氧化应激与孔蛋白相关基因表达上调	[82]
纳米铝颗粒	多重耐药/RP4质粒、RK2质粒、pCF10质粒	接合	颗粒浓度, 细菌密度, 接合时间, 环境温度	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜破损, 接合对形成、DNA转移与复制、接合转移相关基因表达上调	[8]
氧化石墨烯	多重耐药/RP4质粒	接合	颗粒浓度	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜破损及通透性提升, 细胞间黏附与接触提升, 细胞膜、氧化应激、ATP合成、转移相关基因表达上调	[79]
CeO ₂ 纳米颗粒	多重耐药/RP4质粒	接合	颗粒浓度	SOS反应, 细胞间黏附与接触提升, ATP合成、DNA转移与复制相关基因表达提升	[81]
Al ₂ O ₃ 纳米颗粒	氨苄青霉素与四环素抗性基因/pBR322质粒	转化	颗粒浓度, 质粒浓度, 颗粒作用时间, 细菌类型与密度	细胞膜孔洞, 细菌胞内ROS水平提升, SOS反应	[85]
纳米塑料(低浓度)	氨苄青霉素抗性基因/pUC19质粒, 氯霉素抗性基因/pSTV29质粒, 氨苄青霉素与四环素抗性基因/pBR322质粒	转化	颗粒粒径与浓度, 质粒复制能力	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜孔洞及通透性提升, 氧化应激相关基因表达上调	[39]
Ag、CuO、ZnO纳米颗粒	四环素与氨苄青霉素抗性基因/pWH1266质粒	转化	颗粒浓度	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜损伤及通透性提升, 氧化应激、ATP合成、感受态、SOS反应相关基因表达上调	[88]
石墨烯量子点(低浓度)	氯霉素抗性基因/pHSG396质粒, 氨苄青霉素抗性基因/pUC19质粒, 氨苄青霉素与四环素抗性基因/pBR322质粒	转化	颗粒浓度与表面基团	细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜孔洞及通透性提升, 孔蛋白相关基因表达上调, 作为质粒进入胞内的潜在载体	[86]
铁氧化物纳米颗粒(低浓度)	氨苄青霉素抗性基因/pUC19质粒	转化	颗粒浓度	与细菌细胞膜主成分互作, 细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜孔洞及通透性提升, 作为质粒进入胞内的潜在载体	[87]
TiO ₂ 纳米颗粒	氨苄青霉素抗性基因/gM13噬菌体	转导	颗粒粒径与浓度, 噬菌体-细菌接触时间, 噬菌体占比	协助噬菌体黏附于细菌表面, 细菌胞内ROS水平提升, 细胞膜通透性提升, 菌毛相关基因表达上调	[89]
TiO ₂ 纳米颗粒(UV照射)	氨苄青霉素抗性基因与卡那霉素抗性基因/gM13噬菌体	转导	UV光强度	UV光照射下, 纳米颗粒表面形成ROS, 其促进了宿主菌细胞膜通透性, 进而有利于噬菌体侵入; 此外, 细菌胞内ROS水平提升促进了细菌菌毛的合成, 这有利于噬菌体的识别与入侵	[90]
Al ₂ O ₃ 、TiO ₂ 、Fe ₂ O ₃ 、SiO ₂ 纳米颗粒	氨苄青霉素与四环素抗性基因/pBR322质粒, 多重耐药/RP4质粒	转导型转化(transduction-like transformation)	颗粒类型, 细菌类型, 质粒类型, 颗粒-质粒吸附时间	纳米颗粒与质粒结合并协助其进入宿主胞内, 该过程涉及颗粒引发的细菌SOS反应	[91]

移的影响效应。此外, 部分微纳物质如纳米铝颗粒对ARGs接合转移的促进程度还与环境温度有关, 温度高于20℃时的促进程度显著强于温度低于20℃时^[8]。而Al₂O₃纳米颗粒对接合转移的促进作用与其粒径相关, 当环境浓度处于10 mg/L时, 30 nm大小Al₂O₃颗粒暴露下的ARGs接合转移频率是80 nm大小Al₂O₃颗粒暴露下的近两倍^[80]。

微纳物质促进ARGs接合转移的机制主要包括: 胞内ROS提升、细胞膜结构与通透性变化、SOS反应、关键功能基因表达上调等。胞内ROS主要由细胞代谢产生, 是细胞中关键的信号分子, 用于启动细胞凋亡、激活其防御系统等。但过量的ROS会对细胞造成伤害, 比如造成DNA损伤、细胞膜脂质过氧化等。由表2可知, 在所有微纳物质促进ARGs水平转移的过程中均涉及了ROS的过量生成以及后续的细胞膜组成结构改变与通透性变化。这是由于跨越细菌细胞膜是ARGs水平转移的关键环节, 而ROS可显著影响细胞膜完整性与通透性, 细胞膜阻碍作用的减小使ARGs更易进入胞内。此外, 一些微纳物质如CuO纳米颗粒、CeO₂纳米颗粒、氧化石墨烯等暴露下还显著上调了DNA转移与复制(如*trfAp*)、接合转移(如*trbB*、*trfA*等)、ATP合成(*traG*)等相关基因的表达, 这些均有利于ARGs转移进入宿主胞内^[8,81,83]。

转化。转化是指细菌摄取周围环境中游离的胞外ARGs并将其整合进自身基因组的过程。微纳物质如Al₂O₃纳米颗粒、纳米塑料颗粒、石墨烯量子点、铁氧化物纳米颗粒等对该过程呈现了显著的促进作用, 其中Al₂O₃纳米颗粒是较早被发现可影响该过程的微纳物质^[85]。这些颗粒对ARGs转化过程的影响受颗粒浓度、颗粒表面基团、承载ARGs的胞外质粒复制能力等因素调控^[39,85~87]。

与接合转移有所不同, 转化介导水平转移的ARGs通常处于胞外, 也易受外界因素胁迫。因此, 微纳物质对ARGs转化的促进机制可主要分为两种类型, 即作用于宿主细菌以及作用于胞外ARGs(质粒)。对于宿主细菌, 微纳物质对其的影响与接合转移中相似, 即引发了其胞内ROS提升、细胞膜结构改变(形成孔洞或损伤)与通透性增强、氧化应激与孔蛋白相关基因上调等。值得注意的是, Ag、CuO、ZnO纳米颗粒作用下, 宿主胞内与感受态相关基因的表达也发生显著上调, 而感受态是细菌发生转化的先决条件^[88]。对于胞外ARGs

(质粒), 微纳物质可作为潜在载体将其带入胞内。我们前期研究中, 通过原子力显微镜与荧光滴定实验, 发现石墨烯量子点在较低浓度水平可与胞外质粒结合, 而作为碳基材料的石墨烯量子点具有良好的生物相容性, 这使其可携带吸附的ARGs进入宿主胞内^[86]。

转导。转导是指由噬菌体介导的ARGs水平转移, 即噬菌体在其寄生过程中掠夺宿主基因组部分片段(包含ARGs)整合进自己基因组, 并将其传递给下一任宿主的过程。目前, 关于微纳物质如何影响ARGs转导过程的研究十分有限, Han等人^[89]报道了TiO₂纳米颗粒对gM13噬菌体介导的ARGs转移过程的影响发现, 0.5 mmol/L TiO₂纳米颗粒暴露后, 体系中转导子(获得噬菌体介导ARGs的细菌)个数相较于对照组提升了近4倍, 而此种促进作用受TiO₂颗粒粒径、细菌-噬菌体接触时间、体系中噬菌体含量等因素调控。此外, 若在该体系中加入UV光照射, TiO₂纳米颗粒对ARGs转导转移的促进程度则会进一步提升^[90]。

细菌胞内ROS含量提升以及细胞膜通透性增强依旧是该类颗粒影响ARGs转导过程的关键机制。此外, TiO₂颗粒使细菌菌毛相关基因表达显著上调, 这有利于噬菌体与细菌间的接触。以上现象共同导致了TiO₂纳米颗粒对ARGs转导过程的影响^[89,90]。

值得注意的是, 近年来, 学者发现一些与质粒亲和性较好的材料可以扮演噬菌体的角色, 携带抗性质粒进入宿主胞内, 该过程常被称为转导型转化(transduction-like transformation)。Al₂O₃、TiO₂等纳米颗粒被证明具有此功能, 这主要与其可引发宿主SOS反应相关^[91]。

4 总结与展望

微纳物质因其优越的性能, 常被用作细菌抗生素耐药性形成与传播的阻控材料, 在吸附与降解抗生素、灭活抗生素耐药细菌、消减胞外ARGs、去除细菌生物膜、降低抗生素抗性质粒生物有效性等方面作用显著。然而, 当其流入环境, 析出金属离子的共筛选作用以及其对细菌生长环境的扰动促进了抗生素耐药性的形成, 对ARGs宿主分布的改变以及水平转移过程的影响也加剧了抗生素耐药性的传播风险。

微纳物质对细菌抗生素耐药性形成与传播的双刃效应已成为科学界关注的热点问题。然而, 目前, 针对

细菌抗生素耐药性阻控方面, 相关研究多关注微纳物质对抗生素及抗性菌(包括其生物膜)的消减, 对胞外 ARGs 治理及其载体质粒传播的阻截还研究较少. 因此, 未来可针对胞外 ARGs 及其载体质粒开发基于微纳物质的控制技术. 此外, 近年来, 学者发现长期暴露于一些微纳物质使部分细菌如大肠杆菌、铜绿假单胞菌等对这些颗粒产生了抗性, 进而削弱了其抗菌效果^[93,94]. 尽管在这些研究中, 细菌的基因型并未变化, 且学者也给出了相应的应对措施如额外补充稳定剂、改变颗粒粒径大小等, 但该问题仍需更多关注, 以保证微纳物质对抗细菌抗生素耐药性的效力.

再者, 在微纳物质引发环境中抗生素耐药性风险

相关研究中, 学者仅关注金属基与氧化金属基纳米颗粒、微塑料、石墨烯等较少种类的微纳物质, 对于 ARGs 水平转移过程也仅重点关注了其接合转移途径. 因此, 未来研究应选择多种类型微纳物质作为研究对象, 并对 ARGs 的转化与转导过程相关研究进行补充.

此外, 在微纳物质促进细菌抗生素耐药性传播风险的一些研究中, 已明确指出颗粒浓度是一大关键影响因素; 在这些研究中, 微纳物质处于极低与较高浓度水平时对 ARGs 传播的促进作用较小, 这提示我们使用微纳物质本身可能是一个相对安全的过程, 而如何做好有效回收是预防其引发抗生素耐药性风险的关键.

致谢 本文图中的部分元素引用自 Biorender 网站.

参考文献

- Murray C J L, Ikuta K S, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet*, 2022, 399: 629–655
- O'Neill J. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. In: Review on Antimicrobial Resistance, 2014
- Yang L, Shen Y, Jiang J, et al. Distinct increase in antimicrobial resistance genes among *Escherichia coli* during 50 years of antimicrobial use in livestock production in China. *Nat Food*, 2022, 3: 197–205
- Castañeda-Barba S, Top E M, Stalder T. Plasmids, a molecular cornerstone of antimicrobial resistance in the One Health era. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22: 18–32
- Stark W J. Nanoparticles in biological systems. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 1242–1258
- Yu L, Ruan S, Xu X, et al. One-dimensional nanomaterial-assembled macroscopic membranes for water treatment. *Nano Today*, 2017, 17: 79–95
- Xie M, Gao M, Yun Y, et al. Antibacterial nanomaterials: Mechanisms, impacts on antimicrobial resistance and design principles. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202217345
- Qiu Z, Yu Y, Chen Z, et al. Nanoalumina promotes the horizontal transfer of multiresistance genes mediated by plasmids across genera. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 4944–4949
- Wistrand-Yuen E, Knopp M, Hjort K, et al. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat Commun*, 2018, 9: 1599
- Daghrir R, Drogui P. Tetracycline antibiotics in the environment: A review. *Environ Chem Lett*, 2013, 11: 209–227
- Van Doorslaer X, Dewulf J, Van Langenhove H, et al. Fluoroquinolone antibiotics: An emerging class of environmental micropollutants. *Sci Total Environ*, 2014, 500–501: 250–269
- Imanipour J, Mohammadi M. Porous aluminum-based metal–organic framework–aminoclay nanocomposite: Sustainable synthesis and ultrahigh sorption of cephalosporin antibiotics. *Langmuir*, 2022, 38: 5900–5914
- Shaker M A, Alshitari W H, Basha M T, et al. Synergetic impact of copper nanoparticles and polyaniline reinforced graphene oxide nanocomposite on the sequestration of tetracycline antibiotic from milk and wastewaters samples. *Mater Today Commun*, 2024, 38: 107869
- Wang J, Wang Z, Wang W, et al. Synthesis, modification and application of titanium dioxide nanoparticles: A review. *Nanoscale*, 2022, 14: 6709–6734
- Wang H, Gao Q, Li H, et al. One-pot synthesis of a novel hierarchical Co(II)-doped TiO₂ nanostructure: Toward highly active and durable catalyst of peroxymonosulfate activation for degradation of antibiotics and other organic pollutants. *Chem Eng J*, 2019, 368: 377–389

- 16 Tang S, Zhao M, Yuan D, et al. Fe₃O₄ nanoparticles three-dimensional electro-peroxydisulfate for improving tetracycline degradation. *Chemosphere*, 2021, 268: 129315
- 17 Liu S, Mei L, Liang X, et al. Anchoring Fe₃O₄ nanoparticles on carbon nanotubes for microwave-induced catalytic degradation of antibiotics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 29467–29475
- 18 Liu L, Cui W, Lu C, et al. Analyzing the adsorptive behavior of Amoxicillin on four Zr-MOFs nanoparticles: Functional groups dependence of adsorption performance and mechanisms. *J Environ Manage*, 2020, 268: 110630
- 19 Ninwiwek N, Hongsawat P, Punyapalakul P, et al. Removal of the antibiotic sulfamethoxazole from environmental water by mesoporous silica-magnetic graphene oxide nanocomposite technology: Adsorption characteristics, coadsorption and uptake mechanism. *Colloids Surf A*, 2019, 580: 123716
- 20 Qiao H, Wang X, Liao P, et al. Enhanced sequestration of tetracycline by Mn(II) encapsulated mesoporous silica nanoparticles: Synergistic sorption and mechanism. *Chemosphere*, 2021, 284: 131334
- 21 Zhao H, Liu X, Cao Z, et al. Adsorption behavior and mechanism of chloramphenicols, sulfonamides, and non-antibiotic pharmaceuticals on multi-walled carbon nanotubes. *J Hazard Mater*, 2016, 310: 235–245
- 22 Weng X, Cai W, Owens G, et al. Magnetic iron nanoparticles calcined from biosynthesis for fluoroquinolone antibiotic removal from wastewater. *J Cleaner Production*, 2021, 319: 128734
- 23 Zhang X, Shen J, Zhuo N, et al. Interactions between antibiotics and graphene-based materials in water: A comparative experimental and theoretical investigation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 24273–24280
- 24 Pham T D, Le T M A, Pham T M Q, et al. Synthesis and characterization of novel hybridized CeO₂@SiO₂ nanoparticles based on rice husk and their application in antibiotic removal. *Langmuir*, 2021, 37: 2963–2973
- 25 El Messaoudi N, El Khomri M, Ablouh E H, et al. Biosynthesis of SiO₂ nanoparticles using extract of *Nerium oleander* leaves for the removal of tetracycline antibiotic. *Chemosphere*, 2022, 287: 132453
- 26 Chao Y, Zhang J, Li H, et al. Synthesis of boron nitride nanosheets with N-defects for efficient tetracycline antibiotics adsorptive removal. *Chem Eng J*, 2020, 387: 124138
- 27 Song W, Yang T, Wang X, et al. Experimental and theoretical evidence for competitive interactions of tetracycline and sulfamethazine with reduced graphene oxides. *Environ Sci-Nano*, 2016, 3: 1318–1326
- 28 Lan Y K, Chen T C, Tsai H J, et al. Adsorption behavior and mechanism of antibiotic sulfamethoxazole on carboxylic-functionalized carbon nanofibers-encapsulated Ni magnetic nanoparticles. *Langmuir*, 2016, 32: 9530–9539
- 29 Hamadeen H M, Elkhatab E A. New nanostructured activated biochar for effective removal of antibiotic ciprofloxacin from wastewater: Adsorption dynamics and mechanisms. *Environ Res*, 2022, 210: 112929
- 30 Yakout A A, Alshitari W, Akhdhar A. Synergistic effect of Cu-nanoparticles and β-cyclodextrin functionalized reduced graphene oxide nanocomposite on the adsorptive remediation of tetracycline antibiotics. *Carbohydrate Polym*, 2021, 273: 118528
- 31 Wu Y, Xi B, Hu G, et al. Adsorption of tetracycline and sulfonamide antibiotics on amorphous nano-carbon. *Desalination Water Treat*, 2016, 57: 22682–22694
- 32 Katugampalage T R, Ratanatawanate C, Opaprakasit P, et al. A smart magnetically separable MIL-53(Al) MOF-coated nano-adsorbent for antibiotic pollutant removal with rapid and non-contact inductive heat regeneration. *Chem Eng J Adv*, 2021, 8: 100160
- 33 Fang X, Wu S, Wu Y, et al. High-efficiency adsorption of norfloxacin using octahedral UiO-66-NH₂ nanomaterials: Dynamics, thermodynamics, and mechanisms. *Appl Surf Sci*, 2020, 518: 146226
- 34 Chen H, Gao B, Li H. Removal of sulfamethoxazole and ciprofloxacin from aqueous solutions by graphene oxide. *J Hazard Mater*, 2015, 282: 201–207
- 35 Chaba J M, Nomngongo P N. Preparation of V₂O₅-ZnO coated carbon nanofibers: Application for removal of selected antibiotics in environmental matrices. *J Water Process Eng*, 2018, 23: 50–60
- 36 Makabenta J M V, Nabawy A, Li C H, et al. Nanomaterial-based therapeutics for antibiotic-resistant bacterial infections. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 23–36
- 37 Feng Z V, Gunsolus I L, Qiu T A, et al. Impacts of gold nanoparticle charge and ligand type on surface binding and toxicity to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Chem Sci*, 2015, 6: 5186–5196
- 38 Wang L, Li S, Yin J, et al. The density of surface coating can contribute to different antibacterial activities of gold nanoparticles. *Nano Lett*, 2020,

20: 5036–5042

- 39 Hu X, Waigi M G, Yang B, et al. Impact of plastic particles on the horizontal transfer of antibiotic resistance genes to bacterium: Dependent on particle sizes and antibiotic resistance gene vector replication capacities. *Environ Sci Technol*, 2022, 56: 14948–14959
- 40 Zhao Y, Tian Y, Cui Y, et al. Small molecule-capped gold nanoparticles as potent antibacterial agents that target Gram-negative bacteria. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 12349–12356
- 41 Gupta A, Mumtaz S, Li C H, et al. Combatting antibiotic-resistant bacteria using nanomaterials. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 415–427
- 42 Xu Z, Zhang C, Wang X, et al. Release strategies of silver ions from materials for bacterial killing. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4: 3985–3999
- 43 Akhavan O, Ghaderi E, Esfandiar A. Wrapping bacteria by graphene nanosheets for isolation from environment, reactivation by sonication, and inactivation by near-infrared irradiation. *J Phys Chem B*, 2011, 115: 6279–6288
- 44 Tram N D T, Xu J, Mukherjee D, et al. Bacteria-responsive self-assembly of antimicrobial peptide nanonets for trap-and-kill of antibiotic-resistant strains. *Adv Funct Mater*, 2023, 33: 2210858
- 45 Feng W, Li G, Kang X, et al. Cascade-targeting poly(amino acid) nanoparticles eliminate intracellular bacteria via on-site antibiotic delivery. *Adv Mater*, 2022, 34: 2109789
- 46 Li L L, Xu J H, Qi G B, et al. Core-shell supramolecular gelatin nanoparticles for adaptive and “on-demand” antibiotic delivery. *ACS Nano*, 2014, 8: 4975–4983
- 47 Radovic-Moreno A F, Lu T K, Puscasu V A, et al. Surface charge-switching polymeric nanoparticles for bacterial cell wall-targeted delivery of antibiotics. *ACS Nano*, 2012, 6: 4279–4287
- 48 Wang L, Zhou J C, Li Z H, et al. Facet-specific photocatalytic degradation of extracellular antibiotic resistance genes by hematite nanoparticles in aquatic environments. *Environ Sci Technol*, 2023, 57: 21835–21845
- 49 Kittredge H A, Dougherty K M, Evans S E. Dead but not forgotten: How extracellular DNA, moisture, and space modulate the horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes in soil. *Appl Environ Microbiol*, 2022, 88: e02280–02221
- 50 Yu Z, Rabiee H, Guo J. Synergistic effect of sulfidated nano zerovalent iron and persulfate on inactivating antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Water Res*, 2021, 198: 117141
- 51 Fu Y, Wang F, Sheng H, et al. Removal of extracellular antibiotic resistance genes using magnetic biochar/quaternary phosphonium salt in aquatic environments: A mechanistic study. *J Hazard Mater*, 2021, 411: 125048
- 52 Qayyum S, Khan A U. Nanoparticles vs. biofilms: A battle against another paradigm of antibiotic resistance. *MedChemComm*, 2016, 7: 1479–1498
- 53 Antonova E S, Hammer B K. Quorum-sensing autoinducer molecules produced by members of a multispecies biofilm promote horizontal gene transfer to *Vibrio cholerae*. *FEMS Microbiol Lett*, 2011, 322: 68–76
- 54 Stewart P S, William Costerton J. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*, 2001, 358: 135–138
- 55 Ouyang K, Mortimer M, Holden P A, et al. Towards a better understanding of *Pseudomonas putida* biofilm formation in the presence of ZnO nanoparticles (NPs): Role of NP concentration. *Environ Int*, 2020, 137: 105485
- 56 Abeleda H E P, Javier A P, Murillo A Q M, et al. Alpha-amylase conjugated biogenic silver nanoparticles as innovative strategy against biofilm-forming multidrug resistant bacteria. *BioCatal Agric Biotechnol*, 2020, 29: 101784
- 57 O’Loughlin C T, Miller L C, Siryaporn A, et al. A quorum-sensing inhibitor blocks *Pseudomonas aeruginosa* virulence and biofilm formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 17981–17986
- 58 Suntharalingam P, Cvitkovitch D G. Quorum sensing in streptococcal biofilm formation. *Trends Microbiol*, 2005, 13: 3–6
- 59 Ivanova A, Ivanova K, Tied A, et al. Layer-by-layer coating of aminocellulose and quorum quenching acylase on silver nanoparticles synergistically eradicate bacteria and their biofilms. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2001284
- 60 Xiao X, Zhu W W, Liu Q Y, et al. Impairment of biofilm formation by TiO₂ photocatalysis through quorum quenching. *Environ Sci Technol*, 2016, 50: 11895–11902
- 61 Loo C Y, Rohanizadeh R, Young P M, et al. Combination of silver nanoparticles and curcumin nanoparticles for enhanced anti-biofilm activities. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 2513–2522
- 62 Wirth S M, Lowry G V, Tilton R D. Natural organic matter alters biofilm tolerance to silver nanoparticles and dissolved silver. *Environ Sci Technol*, 2012, 46: 12687–12696
- 63 Birk S E, Boisen A, Nielsen L H. Polymeric nano- and microparticulate drug delivery systems for treatment of biofilms. *Adv Drug Deliver Rev*,

- 2021, 174: 30–52
- 64 Hu X, Yang B, Zhang W, et al. Plasmid binding to metal oxide nanoparticles inhibited lateral transfer of antibiotic resistance genes. *Environ Sci-Nano*, 2019, 6: 1310–1322
- 65 Xu L, Zhao J, Liu Z, et al. Cleavage and transformation inhibition of extracellular antibiotic resistance genes by graphene oxides with different lateral sizes. *Sci Total Environ*, 2019, 695: 133932
- 66 Guo X, Huang L. Recent advances in nonviral vectors for gene delivery. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 971–979
- 67 Hedberg J, Blomberg E, Odnevall Wallinder I. In the search for nanospecific effects of dissolution of metallic nanoparticles at freshwater-like conditions: A critical review. *Environ Sci Technol*, 2019, 53: 4030–4044
- 68 Wang Z, Zhang L, Zhao J, et al. Environmental processes and toxicity of metallic nanoparticles in aquatic systems as affected by natural organic matter. *Environ Sci-Nano*, 2016, 3: 240–255
- 69 Misra S K, Dybowska A, Berhanu D, et al. The complexity of nanoparticle dissolution and its importance in nanotoxicological studies. *Sci Total Environ*, 2012, 438: 225–232
- 70 Zhang M, Wan K, Zeng J, et al. Co-selection and stability of bacterial antibiotic resistance by arsenic pollution accidents in source water. *Environ Int*, 2020, 135: 105351
- 71 Gullberg E, Albrecht L M, Karlsson C, et al. Selection of a multidrug resistance plasmid by sublethal levels of antibiotics and heavy metals. *mBio*, 2014, 5: e01918–01914
- 72 Chen Q L, Zhu D, An X L, et al. Does nano silver promote the selection of antibiotic resistance genes in soil and plant? *Environ Int*, 2019, 128: 399–406
- 73 McMahon M A S, Xu J, Moore J E, et al. Environmental stress and antibiotic resistance in food-related pathogens. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73: 211–217
- 74 Cao M, Wang F, Zhou B, et al. Nanoparticles and antibiotics stress proliferated antibiotic resistance genes in microalgae-bacteria symbiotic systems. *J Hazard Mater*, 2023, 443: 130201
- 75 Zhang P, Qiu Y, Wang Y, et al. Nanoparticles promote bacterial antibiotic tolerance via inducing hyperosmotic stress response. *Small*, 2022, 18: 2105525
- 76 Zhang H, Huang M, Zhang W, et al. Silver nanoparticles alter soil microbial community compositions and metabolite profiles in unplanted and cucumber-planted soils. *Environ Sci Technol*, 2020, 54: 3334–3342
- 77 Chen Y, Guo X, Feng J, et al. Impact of ZnO nanoparticles on the antibiotic resistance genes (ARGs) in estuarine water: ARG variations and their association with the microbial community. *Environ Sci-Nano*, 2019, 6: 2405–2419
- 78 Shi J, Su Y, Zhang Z, et al. How do zinc oxide and zero valent iron nanoparticles impact the occurrence of antibiotic resistance genes in landfill leachate? *Environ Sci Nano*, 2019, 6: 2141–2151
- 79 Zhang S, Fang J, Liu H, et al. Enhanced plasmid-mediated conjugative transfer of resistance genes across bacterial species promoted by graphene oxide. *Environ Sci-Nano*, 2024, 11: 831–845
- 80 Liu X, Tang J, Song B, et al. Exposure to Al₂O₃ nanoparticles facilitates conjugative transfer of antibiotic resistance genes from *Escherichia coli* to *Streptomyces*. *Nanotoxicology*, 2019, 13: 1422–1436
- 81 Yu K, Chen F, Yue L, et al. CeO₂ nanoparticles regulate the propagation of antibiotic resistance genes by altering cellular contact and plasmid transfer. *Environ Sci Technol*, 2020, 54: 10012–10021
- 82 Li G, Chen X, Yin H, et al. Natural sphalerite nanoparticles can accelerate horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic-resistance genes. *Environ Int*, 2020, 136: 105497
- 83 Zhang S, Wang Y, Song H, et al. Copper nanoparticles and copper ions promote horizontal transfer of plasmid-mediated multi-antibiotic resistance genes across bacterial genera. *Environ Int*, 2019, 129: 478–487
- 84 Lu J, Wang Y, Jin M, et al. Both silver ions and silver nanoparticles facilitate the horizontal transfer of plasmid-mediated antibiotic resistance genes. *Water Res*, 2020, 169: 115229
- 85 Ding C, Pan J, Jin M, et al. Enhanced uptake of antibiotic resistance genes in the presence of nanoalumina. *Nanotoxicology*, 2016, 10: 1051–1060
- 86 Hu X, Xu Y, Liu S, et al. Graphene quantum dots nonmonotonically influence the horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes via bacterial transformation. *Small*, 2023, 19: 2301177
- 87 Wang T, Xu Y, Ling W, et al. Dissemination of antibiotic resistance genes is regulated by iron oxides: Insight into the influence on bacterial

- transformation. *Environ Int*, 2024, 185: 108499
- 88 Zhang S, Lu J, Wang Y, et al. Insights of metallic nanoparticles and ions in accelerating the bacterial uptake of antibiotic resistance genes. *J Hazard Mater*, 2022, 421: 126728
 - 89 Han X, Lv P, Wang L G, et al. Impact of nano-TiO₂ on horizontal transfer of resistance genes mediated by filamentous phage transduction. *Environ Sci-Nano*, 2020, 7: 1214–1224
 - 90 Xiao X, Ma X L, Han X, et al. TiO₂ photoexcitation promoted horizontal transfer of resistance genes mediated by phage transduction. *Sci Total Environ*, 2021, 760: 144040
 - 91 Ding C, Jin M, Ma J, et al. Nano-Al₂O₃ can mediate transduction-like transformation of antibiotic resistance genes in water. *J Hazard Mater*, 2021, 405: 124224
 - 92 Zhao Y, Hu Z, Xie H, et al. Size-dependent promotion of micro(nano)plastics on the horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in constructed wetlands. *Water Res*, 2023, 244: 120520
 - 93 Panáček A, Kvítek L, Smékalová M, et al. Bacterial resistance to silver nanoparticles and how to overcome it. *Nat Nanotechnol*, 2018, 13: 65–71
 - 94 Zheng W, Jia Y, Zhao Y, et al. Reversing bacterial resistance to gold nanoparticles by size modulation. *Nano Lett*, 2021, 21: 1992–2000

Two-edged effects of micro/nanomaterials on the formation and spread of bacterial antibiotic resistance

HU XiaoJie, ZHANG LingYu, SHENG YouYing & GAO YanZheng

Institute of Organic Contaminant Control and Soil Remediation, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China

Bacterial antibiotic resistance poses a threat to human health, and finding effective methods to address this concern has garnered attention globally. Micro/nanomaterials are often utilized owing to their superior properties in controlling bacterial antibiotic resistance. However, the effects of micro/nanomaterials on the formation and spread of bacterial antibiotic resistance are twofold. First, micro/nanomaterials and their composites can adsorb and degrade antibiotics, effectively controlling the formation of antibiotic resistance. They can deactivate antibiotic-resistant bacteria, reduce extracellular antibiotic resistance genes (ARGs), remove biofilms, and reduce the bioavailability of antibiotic-resistant plasmids, thereby inhibiting the spread of antibiotic resistance. Second, after entering the environment, some micro/nanomaterials release metal ions, which can induce coselection pressure on bacteria and further enhance antibiotic resistance in the environment. Moreover, these materials can alter the growth environment of bacteria, promoting the formation of antibiotic resistance. The materials alter the distribution of host bacteria carrying ARGs in the environment by increasing their abundances and facilitate the horizontal transfer of ARGs, thereby intensifying the risks associated with the spread of environmental antibiotic resistance. Future studies should focus on controlling extracellular ARGs through the application of micro/nanomaterials and exploring bacterial resistance to these materials. Furthermore, studies on the induced bacterial antibiotic resistance risks should consider various micro/nanomaterials and focus on the transformation and transduction of ARGs. This review can provide a theoretical basis for the rational use of micro/nanomaterials to combat antibiotic resistance.

micro/nanomaterials, bacterial antibiotic resistance, control materials, antibiotics, horizontal gene transfer

doi: [10.1360/SST-2024-0067](https://doi.org/10.1360/SST-2024-0067)