

金属类化合物在抗菌领域的应用现状及展望

李国恒¹, 王金涛¹, 石卫平², 廖向文¹

(1. 江西科技师范大学药学院, 江西 南昌 330013; 2. 景德镇市第三人民医院中药科, 江西 景德镇 333000)

摘要: 金属有机络合物具有悠久的临床应用历史, 在治疗高血压、皮肤感染和胃肠道疾病方面表现出显著效果。随着近年来研究的进展, 金属类化合物在抗细菌感染治疗中的应用及其作用机制受到了广泛地研究。笔者以 3 种常用金属类化合物为例, 综述了金属类化合物在抗菌领域的研究进展、作用机制, 并阐述了新型含金属药物以及中药提取成分及其衍生物金属络合物的研究动态, 分析了金属药物在抗菌领域的潜在优势。

关键词: 金属化合物; 中药金属络合物; 抗菌活性; 抗菌作用机制; 研究进展

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2024)08-0864-11

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2024.0864

引文格式: 李国恒, 王金涛, 石卫平, 等. 金属类化合物在抗菌领域的应用现状及展望[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(8): 864-874.

The Application Status and Prospect of Metal Drugs in Antibacterial Field

LI Guoheng¹, WANG Jintao¹, SHI Weiping², LIAO Xiangwen¹

(1. School of Pharmacy, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, The Third People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, China)

ABSTRACT: Metal-organic complexes have a long history of clinical application and have shown remarkable efficacy in the treatment of hypertension, skin infections and gastrointestinal diseases. In recent years, the application of metalloids in anti-bacterial infection therapy and their mechanism of action have been widely studied. In this paper, three commonly used metalloids are selected as examples to review the progress and mechanism of metalloids in antibacterial applications, the research of novel metal-based drugs and the metalloids with extracted components of traditional Chinese medicines and their derivatives, and to analyze the potential advantages of metalloids in the field of antibacterial.

KEYWORDS: metal compounds; metal complexes of Chinese medicine; antimicrobial activity; antibacterial mechanism; research progress

自青霉素被发现以来, 抗生素已成为治疗细菌感染的首选药物^[1-2]。然而, 抗生素的过度使用导致细菌逐渐产生耐药性, 削弱了抗生素的疗效。目前, 多药耐药细菌已成为全球健康领域亟待解决的问题之一, 激发了对新型药物的研究需求^[3]。1950 年以来, 顺铂及其衍生物的发现为金属药物的研究开辟了道路。近年来, 金属化合物被广泛应用于解决细菌耐药性的问题。金属药物可与细菌细胞膜相互作用, 包括破坏细胞膜结构或干扰细胞分裂过程^[4], 使细菌生理功能失调并最终导致其死亡^[5]。此外, 金属药物可通过选择合适的配体来调节其几何结构、配位数和氧化还原状态, 以优化其化学和物理属性^[6], 极大地增加了其改造性。研究表明配体对于金属络合物的结构

多样性和稳定性起着至关重要的作用^[7]。这些研究为预测和控制药物的药效学和药代动力学特性, 以及金属组学的发展提供了新机遇, 对于开发具有特定机制的金属药物至关重要^[8]。与传统有机分子相比, 金属药物的优点包括: ①具有不同的光谱、磁性、氧化还原、光化学和光物理性质; ②d 轨道的存在赋予其多种几何结构; ③配体变化可导致尺寸的变化; ④电子和空间性质可以通过改变配体来调节; ⑤带正电的金属配合物显示出与带负电的生物分子的离子键合。金属络合物已被证明可以与各种生物分子(包括 DNA、RNA、蛋白质和脂质)相互作用, 干扰其独特且特定的生物活性^[9-10]。

本文围绕金属药物在抗菌领域的应用展开论述,

收稿日期: 2024-04-15

基金项目: 江西省教育厅科技项目重点项目(GJJ211106)

第一作者: 李国恒, 男, 硕士研究生, E-mail: lgh20000808@163.com

通信作者: 石卫平, 女, 副主任中药师, 主要从事中药学研究, E-mail: S8411585@126.com;

廖向文, 男, 教授, 主要从事金属药物化学研究, E-mail: liao492008522@163.com

探讨金属药物的临床应用现状,综述其抗菌机制以及新型金属类化合物的研究进展,探讨了金属络合物在抗菌领域的优势。

1 金属铋在治疗幽门螺旋杆菌方面的应用

幽门螺旋杆菌最早由澳大利亚科学家 Marshall 和 Warren 提出^[11]。他们在对胃溃疡患者的胃黏膜区域采集的样本中发现一种弯曲螺旋的革兰氏阴性菌,此菌就是幽门螺旋杆菌。幽门螺旋杆菌能够诱发胃炎、消化性胃溃疡和胃癌等多种胃肠道疾病,根除幽门螺旋杆菌可以有效降低胃癌风险,因此《Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis》建议对所有幽门螺旋杆菌阳性患者进行根除治疗^[12]。在众多治疗方案中,采用铋剂与抗生素的联用方案因其根除效果好、毒副作用低、价格低廉等优点在临床治疗中被广泛采纳。采用铋剂治疗幽门螺旋杆菌感染的优势有以下几个方面:首先,铋剂在治疗胃溃疡的过程中,不仅可以形成胃黏膜屏障来保护溃疡面,还可以抑制幽门螺旋杆菌的生长。其次,随着幽门螺旋杆菌对抗生素的耐药性的增强,铋剂与抗生素的联合使用能够恢复耐药菌对抗生素的敏感性。最后,铋能够与人体细胞内的谷胱甘肽结合,通过囊泡的形式及时的转移到体外,不易在人体内聚集而产生金属毒性。因此,通过铋剂在根除幽门螺旋杆菌的临床效果、作用机制以及新型铋剂的研究来论述铋剂在抗幽门螺旋杆菌的临床应用价值。

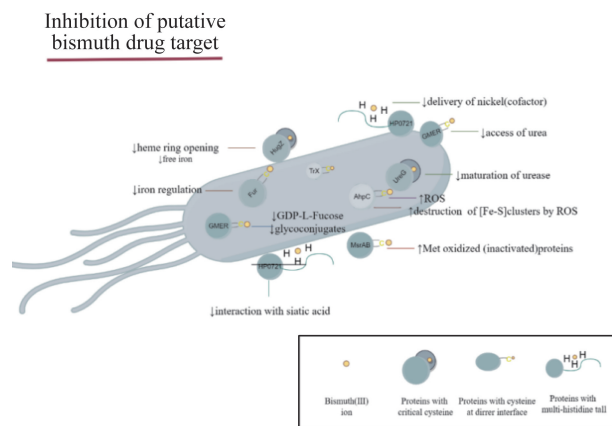
1.1 铋剂根除幽门螺旋杆菌的作用机制

众所周知,铋基药物能够在溃疡口形成保护层,以防止胃酸产生的侵蚀,有助于病变的愈合^[13]。一些研究表明铋抗溃疡活性的作用靶点与幽门螺旋杆菌的氧化应激有关^[14]。铋可以使细菌参与呼吸的酶失活,例如 F1-ATP 酶^[15]、脲酶^[16]和乙醇脱氢酶^[17],其中乙醇脱氢酶是幽门螺旋杆菌引起胃黏膜损伤的侵袭性特征之一,胶体次柠檬酸铋可通过与锌结合位点的巯基的相互作用,不仅能抑制幽门螺旋杆菌的乙醇脱氢酶^[18-19],还能干扰一系列 Zn^{2+} 和 Fe^{3+} 调节蛋白的活性^[20]。而通过生物信息学分析与生物测定相结合,为铋根除幽门螺旋杆菌的多靶点作用模式提供了更新颖、更深入的见解^[21]。孙红哲等人发现了铋类药物能够破坏病原体的氧化防御系统,并通过与几种关键酶的结合消除细菌的 pH 缓冲能力^[22],破坏细菌在胃中的生存能力,进而达到抑制细菌生长的目的。此外,他们还发现铋能够破坏幽门螺旋杆菌生长、RNA 翻译等多种代谢途径,其中包括抗氧化反应

以及嘌呤、嘧啶、氨基酸和碳代谢^[23]。

幽门螺旋杆菌能够在胃中生存关键在于其防御氧化胁迫的能力。胃部被细菌感染后会引发炎症,进而产生氧化迸发来消灭感染部位的细菌,而幽门螺旋杆菌的防御机制能够使其防御氧化迸发进而在胃中生存下来^[24]。铋能影响氧化还原酶和水解酶两种酶的活性,铋通过与关键酶的结合来破坏其氧化防御机制^[25]进而破坏幽门螺旋杆菌在胃中的生存能力。同时,幽门螺旋杆菌在人体胃部强酸性条件下生存下来的另一个原因是其能够产生大量的脲酶,相关研究表明三价铋可以与位于脲酶活性位点入口处的半胱氨酸残基结合^[26]。脲酶能够催化尿素水解生成氨,以此来缓冲 pH 值并形成中性层^[27],而铋剂能够与脲酶结合来破坏其 pH 缓冲能力^[28],从而达到杀菌的效果。

通过生物信息学分析与生物测定相结合,孙红哲等人发现铋药物通过结合和扰乱许多关键酶的功能,破坏了病原体的多种重要途径,包括 ROS 防御和 pH 缓冲能力,抑制 HpDnaK 的正常功能,从而对细菌产生各种有害影响^[29]。见图 1。



注:本图由 figdraw 绘制。

图 1 铋基药物对抗幽门螺旋杆菌机制的模型

Fig. 1 Model of the mechanism of bismuth-based drugs against *Helicobacter pylori*

近年来,发现包括铋在内的许多重金属的抗菌活性与其对铁吸收的影响有关。铁是细菌生长过程中许多酶促过程的辅助因子,铋会影响细菌对铁的吸收,进而导致细胞内 ATP 水平降低、蛋白质和细胞壁合成以及膜功能的抑制及荚膜多糖产生的减少^[30]。当幽门螺旋杆菌缺乏铁时,外膜脂多糖(LPS)表达会减少而几种铁抑制性外膜蛋白上调。铋的抗菌效果在于它竞争性抑制铁的吸收,减少 LPS 的表达,这些变化与幽门螺旋杆菌在铁限制条件下生长的研究中

观察到的变化相同,因此铋在细胞质膜上的积累能阻止了铁与靶点蛋白结合,从而在呼吸链内产生功能性铁限制,以此来达到抑菌作用^[31]。

1.2 金属铋的“绿色金属”称号以及恢复耐药菌对抗生素敏感性

1.2.1 金属铋享有“绿色金属”称号的原因

金属铋享有“绿色金属”称号,铋不但不会对人体产生急性毒性,而且能够保护溃疡面免受二次创伤。孙红哲等人研究发现,铋通过被动运输被吸收之后,在细胞内与谷胱甘肽结合并通过转运蛋白转运到囊泡中,吸收后的铋消耗谷胱甘肽能够使谷胱甘肽的合成正向移动,刺激谷胱甘肽的合成,能够形成一个稳定持续的正反馈,有效地去除体内外的铋,进而保护人体关键部位免受急性毒性^[32]。

除雷尼替丁柠檬酸铋除外,铋类药物几乎没有中和胃酸的能力,虽然不能起到中和胃酸的作用,但是可以形成黏膜保护层,来缓解抗生素对胃黏膜的压力,起到对胃黏膜的保护作用。相关研究表明,含铋化合物能够使黏液糖蛋白分泌增加,胶体次柠檬酸铋通过与黏液糖蛋白结合形成铋-糖蛋白复合物,充当保护层和保护溃疡口免受胃酸的刺激^[33]。研究结果显示,用胶体次枸橼酸铋治愈后,患者溃疡疤痕的上皮微绒毛与健康人体正常结构高度接近。铋在根除胃部的幽门螺旋杆菌的过程中,能够对胃部产生保护层且不产生急性毒性,这便是铋享有“绿色金属”称号的原因。

1.2.2 铋类药物恢复耐药菌对抗生素的敏感性

能够直接破坏细菌细胞膜并抑制必需代谢酶和细胞保护蛋白的产生,从而诱导细菌氧化应激和细胞凋亡。通过这些作用,铋可以恢复细菌对抗生素的敏感性,为解决耐药性问题提供了新的思路。临床治疗胃相关疾病常用的硝酸铋 $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3]$,通过抑制酶促作用,有效增强替加环素对 Tet(X) 阳性菌的抗菌活性。此外, $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3]$ 和替加环素的组合可防止表达 Tet(X) 的革兰氏阴性细菌产生更高水平的耐药性。通过分子对接和动力学模拟分析,发现 $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3]$ 可以竞争性地结合 Tet(X4) 蛋白的活性中心,而铋原子以非竞争性方式靶向 Tet(X4) 蛋白并改变 Tet(X4) 蛋白的结构。这两种作用机制均拮抗 Tet(X4) 抗性蛋白对替加环素的酶活性^[34]。

β -内酰胺酶的产生是细菌对青霉素类药物耐药的主要原因之一。金属- β -内酰胺酶(MBLs)包括亚胺培酶(IMPes)、维罗纳整合子编码的金属- β -内酰胺酶(VIMs)和最近的新德里金属- β -内酰胺酶(NDMs),它们都是含锌(II)金属酶。而金属铋可以有效抑制酶的活性,从而达到降低耐药性的作用。这也是临床上长期使用铋剂药物治疗幽门螺旋杆菌相关疾病很少产生耐药性的原因之一。铋剂药物与抗生素联合使用也能显著提升耐药幽门螺旋杆菌的根除率^[35-36]。

1.3 新型含铋的化合物抗幽门螺旋杆菌

Burke等^[37]合成了一系由六种黄酮醇衍生的均配型和杂配型黄酮酸铋(III)化合物(图2)。

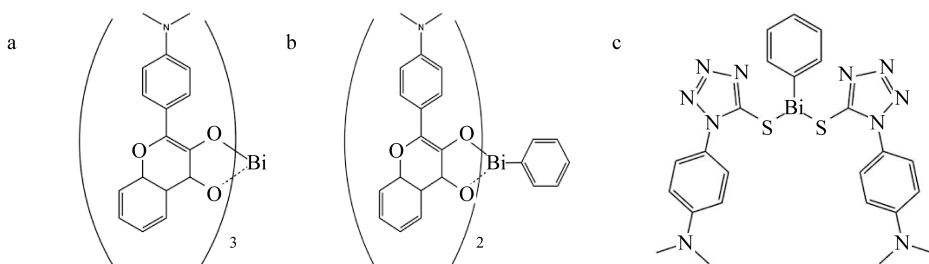


图2 黄酮醇1-6制备均配Bi(III)三黄酮酸复合物(a)、黄酮醇杂配Bi(III)单苯基双黄酮酸复合物(b)、硫醇铋复合物(c)

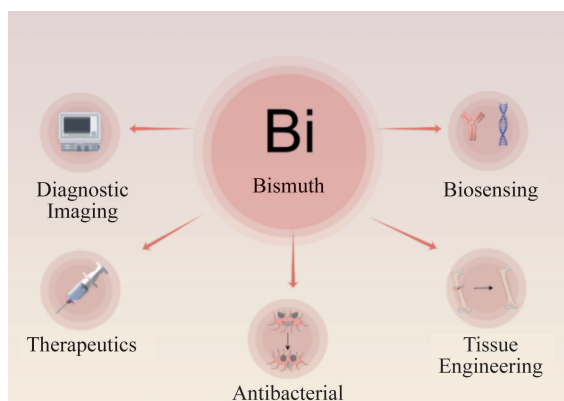
Fig. 2 Preparation of homoleptic Bi(III) triflavonoid complexes (a), flavonol heteroleptic Bi(III) monophenyl biflavonoid complexes (b), and thiol bismuth complexes (c) with flavonols 1-6

该化合物对几种革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA 和耐万古霉素肠球菌 VRE)和两种革兰氏阴性菌(大肠杆菌、铜绿假单胞菌)均有很好的抗菌活性。其中杂配化合物对所有细菌均表现出良好的抗菌活性,能够以浓度依赖

性方式降低 COS-7 细胞活力。均配型化合物对革兰氏阳性菌表现出良好的抗菌活性,对哺乳动物细胞系表现出低毒性。Stephens^[38]报告了一系列均配和杂配硫醇铋(III)的化合物。对这些化合物进行的初步抗菌测定表明,铋金属中心周围的取代度是关键,含

有一个或两个唑配体的杂配配合物表现出优秀的抗菌活性。研究结果显示细胞膜是硫醇铋(Ⅲ)的作用靶位点。同时,作者通过在对哺乳动物细胞毒性实验中发现,该金属铋络合物能够在哺乳动物细胞存在下选择性杀灭细菌,对哺乳动物细胞不产生细胞毒性。

近年来,新型含铋的化合物纳米材料研究也得到重视(图3)。在多种细菌(如肠球菌属、葡萄球菌属、链球菌属、李斯特菌属)中,多药耐药性是由质粒介导的种间耐药性转移所致的^[39]。金属纳米颗粒,如银、铜、钛、铋和金属氧化物颗粒,如氧化锌纳米颗粒、氧化钛和氧化铋具有很好的抗菌活性。无机纳米颗粒具有较大的表面积与体积比、独特的纳米颗粒结构形状和尺寸,可以与细菌直接相互作用。与微生物制剂相比,纳米粒子的这些特性代表了相互作用的主要差异,使它们能够降低抗菌药物耐药性的风险。例如,氧化铋纳米粒子的晶体结构^[39]可以与生物系统发生反应,包括细菌和真菌。纳米颗粒最重要的特征之一是它们降低了获得抗菌素耐药性的可能性^[40],因为它们可以合成各种形状和尺寸,这不允许细菌适应这些纳米颗粒,并且它们能够形成游离金属离子,从而具有杀菌作用^[41]。Kowalczuk 等^[42]研究出一种新型的抗菌材料—载环丙沙星铋抗菌伤口敷料。该敷料由聚氨酯泡沫制成并负载环丙沙星铋(Cip-Bi)。该敷料被具有环丙沙星和铋的两步释放功能,这一特性有助于治疗局部感染伤口和预防继发细菌感染。该敷料对所选革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的具有显著抗菌活性。



注:本图由 figdraw 绘制。

图3 新型铋剂纳米技术在生物医学领域应用示意图

Fig. 3 Schematic diagram of the application of novel bismuth nanotechnology in the biomedical field

2 银离子在抗菌领域的应用

银离子因其抗菌性能优异,被用作抗菌已有多年

的历史。在食品包装、家电以及医药领域均有广泛使用^[43]。单一的银原子不具备抗菌活性,但是银离子抗菌活性优异,因此银通常作为金属主体,通过络合抗菌基因来发挥作用。近年来,随着纳米材料的发展,银纳米材料因其可调控的理化性质,在临床上得到了广泛的应用^[44-45]。

2.1 银的抗菌作用

银的使用历史悠久。最初,它被用于制作珠宝、身体穿孔、作为货币以及食品处理。中世纪欧洲人喜欢用白银器皿储存水,以防止腐败并保持饮用水的新鲜^[46]。在中国汉代,就已有记录显示白银被用于医疗^[47]。公元前69年,罗马药典将硝酸银描述为一种药物,用于预防和治疗伤口感染^[48]。随着人类对微生物感染研究的深入,银作为抗菌剂的医学用途得到了确认。银被应用于治疗烧伤已有200多年的历史^[46]。硝酸银还曾被用于治疗眼部感染,曾是20世纪70年代美国的三种抗生素之一^[46]。在青霉素发现之前,银通常被用作抗菌剂^[49]。尽管现在有多种外用抗菌剂可供选择,但磺胺嘧啶银和硝酸银在烧伤治疗中仍然占据重要地位,而自20世纪末以来,现代银敷料在伤口愈合中扮演着重要角色^[46]。

2.2 银纳米颗粒

纳米技术是一个迅速发展的领域,在生物医学中具有多种应用。它主要指尺寸在1~100 nm之间的结构,其中银纳米颗粒含有20~15 000个银原子^[50]。银纳米颗粒(AgNPs)的合成方法不同可以产生不同尺寸、形态以及稳定性的AgNPs。合成AgNPs的方法众多,其中最广泛使用的方法是利用柠檬酸钠或硼氢化钠对银盐进行化学还原^[51]。虽然AgNPs和银离子都具有抗菌活性,但相对于银离子,AgNPs具有毒性较小且抗菌活性更强的优点,因此AgNPs被广泛应用于生物医学领域^[52]。AgNPs与抗生素结合可增强杀菌功能。当抗生素与AgNPs结合时,它们对多重耐药细菌菌株具有很强的抗菌活性^[46]。

2.3 银离子抗菌机制

在溶液中,纳米银粒子受到氧气和质子的协同作用,释放出 Ag^+ ,发挥出抗菌作用,纳米银本身并无抗菌活性,对细菌生长无影响作用,其抑菌能力来源于释放出的 Ag^+ ,且高度依赖氧气的浓度,细菌新陈代谢需要充足的氧气, Ag^+ 与细菌竞争环境中的氧气浓度,从而达到抑制细菌的效果^[53]。表面带正电荷的纳米银粒子对于细胞膜具有较强的吸附性,可吸附在细菌细胞膜表面发生化学作用并破坏细胞壁的完整

性,使细胞壁丧失正常的功能,导致大量的蛋白质泄露,从而达到抑菌的目的。根据 HSAB 理论,含有硫醇的分子有大量分散的电子且有高能最高占有轨道,为软碱,可以和有低能的最低空轨道的软酸阳离子的 Ag^+ 结合,因此 Ag^+ 可以和细胞膜表面含有巯基的膜蛋白结合,造成细胞膜的损伤^[54]。 Ag^+ 与膜蛋白的结合会导致细胞膜通透性发生变化,会引起细菌细胞内 Ag^+ 堆积^[55],大量堆积的 Ag^+ 会结合到呼吸链上的蛋白,使膜蛋白上的电子传递与氧化磷酸化通路脱耦联,阻断胞内 ATP 的产生。 Ag^+ 与氧气结合会产生催化 ROS 的催化剂,同时, Ag^+ 作用于呼吸链的过程中会产生高水平的 ROS,引起细胞氧化应激,会使胞内脂质和 DNA 受到损伤^[56]。

2.4 纳米银颗粒的临床应用

银在牙科中的应用已有一个多世纪的历史,是牙科汞合金填充物的重要组成部分。它用于重建牙科、种植学和假牙生产。牙种植体表面的生物膜会引起种植体周围黏膜的炎症病变,从而增加种植体失败的风险^[51]。使用银纳米粒子的主要目标是预防牙科手术期间和之后的感染。体外检查显示,独特的抗菌银纳米颗粒与纳米复合材料、丙烯酸树脂、复合树脂、粘合剂、根管内药物和种植体涂层等牙科材料结合时具有独特的抗菌作用^[57]。它们还用于制造牙周治疗中引导组织再生的膜。较小的银纳米颗粒对口腔厌氧病原菌具有抗菌活性。纳米银具有更好的抑菌和杀菌效果,浓度比氯己定低五倍。当 AgNPs 以适当的浓度使用时,它是比其他化学衍生抗菌剂更安全的选择^[58]。含有 AgNPs 的牙科材料具有生物相容性,并且没有有意义的毒性或致突变后果。由于纳米银颗粒的生物相容性和易于功能化, AgNPs 可以应用于不同的产品并赋予它们特定的杀菌能力。 AgNPs 可以应用于口罩以提高其防护能力,由硝酸银和二氧化钛合成的纳米颗粒的口罩^[59]能有效地抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。将纳米银颗粒应用于口罩中,显示出抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌生长的能力^[60]。为了预防感染和提高医疗器材的无菌性,将 AgNPs 应用于导管表面也是一个研究方向。研究表明,掺有纳米颗粒的导管能够抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等生物体的生长和生物膜形成至少 72 h,并显著减少肠球菌和疟原虫的生长。在动物模型研究中,该导管的使用区域在长达 10 d 的时间里未引起毒性作用或炎症^[61]。

3 金属钌在抗菌领域的研究现状

细菌产生耐药性的原因众多^[62-65],药物与细菌膜表面的靶点结合能力下降^[66]便是其中之一,因此开发出强有力的细菌膜靶向化合物成为近期的热门研究方向之一。在众多金属的筛选中,金属钌因其优秀的细菌膜靶向能力正逐渐成为金属抗菌药物重点研究对象。钌基金属配合物在抗癌和抗菌领域具有重要的医学应用,主要归因于其独特的性质。这些性质包括多种氧化态,与铂配合物相似的配体交换性质;出色的光吸收性能;易于被机体吸收并排除,以及与不同生物分子形成多种结合模式的能力^[67]。研究表明,钌配合物通过共价键、凹槽结合和嵌入与核酸相互作用^[68-69]。钌配合物根据其化学稳定性可分为:稳定的、相对惰性的化合物和前药。在配体框架在生物介质中保持不变时,金属配合物表现出相对的惰性。这些钌化合物中的钌离子充当中心支架,仅在将生物活性配体运送至其靶标时发挥作用。因此,协调配体的特性对于抗菌活性至关重要^[70]。同时,钌离子所提供的正电荷,有助于其靶向带有负电的细菌细胞壁结构。这些配合物的抗菌活性取决于它们的亲脂性和电荷,进而决定了它们与特定靶标(例如 DNA、RNA、蛋白质、细菌膜)相互作用的能力^[71]。

3.1 单核联吡啶基 Ru(II) 配合物

具有抗菌活性的单核聚吡啶钌(II)配合物由 Dwyer 等于 20 世纪 50 年代首次报道^[70]。他们合成了以 1,10-菲咯啉及其衍生物为配体的单核三(二齿)惰性金属配合物,并测定了这些复合物对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌和抗酸细菌的抗菌活性。在改造过程中发现,在菲咯啉配体上引入甲基取代基能够显著增加其抗菌活性,特别是革兰氏阳性菌和结核分枝杆菌,证实了亲脂性对抗菌活性的重要性。此外,硝基的取代也能显著提高抗 MTB 活性。钌(II)络合物比具有较低电荷的季铵盐和具有较高电荷的钴(III)络合物表现出更好的活性,这表明金属络合物的电荷和亲油性的重要性,而且细菌不容易对此类化合物产生耐药性。Aldrich-Wright 等报道了单核聚吡啶基钌(II)配合物,可以通过嵌入结合 DNA,并对枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌菌株(包括几种耐甲氧西林菌株)表现出显著的杀菌活性^[72];用化合物处理后,感染金黄色葡萄球菌的秀丽隐杆线虫的存活数量相比同系列其它化合物的存活数量高,表明其生物毒性相对较低。Satyanarayana 等^[73]发现一系列含有 2-苯基-咪唑-1,10 菲咯啉配体衍生物的单核钌配合物对

革兰氏阴性菌和阳性菌均具有活性,对于细菌的DNA具有较高的亲和力。含有四吡啶并吩嗪的络合物具有更高的亲脂性,并且通常更具活性。例如,带有吡啶吩嗪配体的杂配Ru(II)配合物在药物敏感菌株中表现出与氨基青霉素和苯唑西林相当的活性,并且该活性在抗性菌株中得以保留。该复合物被革兰氏阳性菌(粪肠球菌、金黄色葡萄球菌)和革兰氏阴性菌(大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌)以不依赖葡萄糖的方式摄取,并被证明能够靶向染色体DNA在革兰氏阳性和革兰氏阴性菌株中。此外,模型毒性筛选表明,该化合物在浓度MIC值高3~25倍时对大蜡螟幼虫无毒^[74]。张春艳等^[75]在金属钌配合物中引入苯基硫醚基团,以增强抗菌效果。采用有机硫化物与齿状聚吡啶Ru(II)聚合物配位形成新的Ru(II)配合物。结果表明,四种钌配合物对金黄色葡萄球菌具有较好的抑制作用,合成的钌配合物具有更好的抗金黄色葡萄球菌能力。该类配合物对哺乳动物细胞具有低细胞毒性,对红细胞具有低溶血作用。因此,金属钌配合物对金黄色葡萄球菌具有较高的抗菌潜力。王静等^[76]开发出了一种基于钌的双靶标金属抗生素。该化合物具有显著的杀菌活性与减弱细菌毒力的能力。其双重作用机制能有效克服金黄色葡萄球菌耐药性,并在小鼠感染金黄色葡萄球菌模型中表现出高效能。

3.2 具有光动力活性的钌配合物

钌基金属配合物具有丰富的光化学和光物理性质,联吡啶基钌络合物是有效的光吸收剂,并且对组织细胞的毒性较低。钌联吡啶络合物电子和能量转移过程以及光吸收特性已得到充分研究。与革兰氏阴性菌相比,革兰氏阳性菌对光动力疗法(PDT)更敏感,因为革兰氏阳性菌的细胞质膜被相对多孔的肽聚糖和磷脂双分子层包围,便于光敏剂渗透^[77]。然而,细胞壁含有的脂多糖和肽聚糖易使光敏剂跨细胞膜遭遇抵抗,抗菌效果降低^[78]。Sadler等^[78]基配体抗菌光活性Ru(II)配合物,可在光照射后释放异烟肼(异烟肼是一种用于治疗结核分枝杆菌的抗菌化合物)。在光活化时释放的异烟肼,该复合物在黑暗中

对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均无活性,但在465 nm光照射下,对分枝杆菌的作用效果是无光照条件下单独使用异烟肼的五倍。研究发现该复合物对人类细胞系相对无毒,并且对分枝杆菌具有高度选择性。含有三齿三联吡啶(tpy)配体的钌(II)的光活性钌配合物也被设计用于递送异烟肼^[78],光活化后,复合物经历光诱导配体解离并释放异烟肼。在黑暗中,该复合物对堪萨斯分枝杆菌的生长没有影响。然而,在光照下,该复合物表现出杀菌作用。基于钌的抗菌光动力疗法非常有前景,但仍处于起步阶段,因为文献中基于光活性的钌基光活性抗菌剂的例子很少。尽管基于钌的光抗菌剂的有效性展现出优良的应用前景,但光敏剂在健康细胞中的积累仍然是一个潜在的限制。因此,该领域的研究应继续解决当前钌基光抗菌剂的局限性,并开发特异性和功效增强、副作用减少的药物。

3.3 钌基金属配合物的抗菌机制

在过渡金属配合物中,钌基配合物表现出显著的生物活性可能是由于它们能够强烈结合核酸和蛋白质。因此,人们对钌配合物与DNA和RNA的相互作用进行了许多研究。配合物与不稳定配体联吡啶钌配合物可以与鸟嘌呤残基处协调结合DNA^[79]。添加额外的功能(如延伸的芳烃环)可以使配合物通过氢键和疏水相互作用结合DNA^[80]。动力学惰性钌配合物(如含有多吡啶配体的三齿或二齿物质)可以通过插入或通过大沟或小沟中的缔合与DNA和RNA可逆结合^[81]。惰性聚吡啶钌络合物和钌-芳烃络合物已被证明可以结合和抑制酶,例如乙酰胆碱酯酶和蛋白激酶。例如,Meggers等^[82]证实大体积吡啶并唑啉钌复合物可以抑制p21激酶I的活性,该激酶与肿瘤发生和转移有关。相关研究表明以邻菲罗啉为配体的八面体钌络合物^[83],可与重要的生物分子(包括DNA、RNA和蛋白质)发生可逆相互作用。惰性聚吡啶基钌(II)复合物不是形成共价键,而是在静电引力的帮助下,通过凹槽结合或嵌入与DNA和RNA可逆地相互作用(图4)。

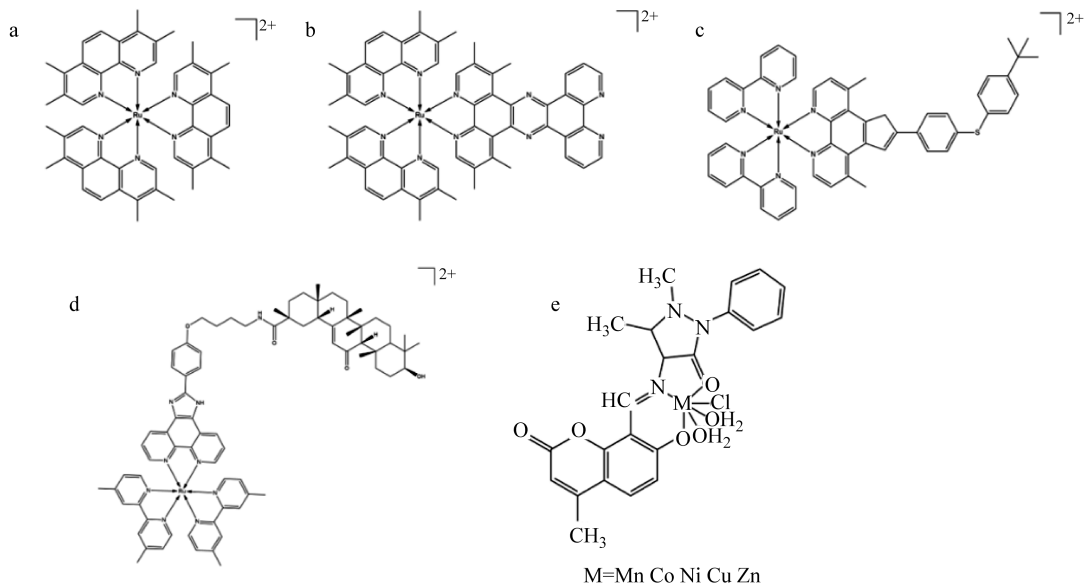


图 4 具有抗菌活性的单核聚吡啶基钌(II)配合物(a)、带有吡啶吩嗪配体的杂配 Ru(II)配合物的半结构(b)、芳基硫醚钌(II)吡啶配合物(c)、18 β -甘草次酸衍生物的新型钌(II)聚吡啶配合物(d)、香豆素衍生物金属配合物(e)

Fig. 4 Mononuclear polypyridyl ruthenium (II) complex with antibacterial activity (a), semi-structure of heteroleptic Ru(II) complex with pyridine phenazine ligand (b), aryl thioether ruthenium (II) pyridine complex (c), novel ruthenium (II) polypyridine complex of 18 β -glycyrrhetic acid derivative (d), coumarin derivative metal complex (e)

4 中药提取物在金属络合物领域的研究进展

中药作为一种悠久的医药资源,常常被用于疾病的控制和预防,具有来源广、毒副作用小等特点,中药具有丰富的抗菌活性成分,对抗耐药菌株具有一定潜力。中药抗菌是“后抗生素时代”应对细菌耐药性的有效措施。近年来,人们对中药抗菌的研究日渐增多,中药成分能够通过影响其细胞膜、蛋白质及核酸等组分的稳定性,来改变其细胞壁的结构和功能,来达到抑菌效果。因此,具有抗菌活性的中药成分为金属络合的配体的筛选提供了更多的选择性。

4.1 中药提取物的抗菌优势

中药提取物作为抗菌治疗的一种选择,具备多靶点作用的特点。细菌的耐药机制通常涉及一个或多个靶点的变异或表达调控方式的改变,从而逃避药物的影响。中药提取物的多靶点作用使细菌难以发展耐药性,提取物中的活性成分可以同时影响细菌的蛋白质合成、DNA 复制、细胞壁合成和酶的活性等。多靶点使细菌在某个靶点上发生突变或表达耐药基因时,仍能通过作用于其他靶点来有效抑制细菌的生长和繁殖^[84]。

中药提取物中的活性成分在抑制细菌生长繁殖的同时,能够与机体的免疫细胞相互作用,调节免疫细胞的活性和功能。这些活性成分通过刺激免疫细

胞活化,进一步增强机体的抗菌反应。另外,它们还可以通过调节免疫细胞的分泌和信号传导途径来平衡机体的免疫反应,减轻炎症反应并提高其抗菌效果。一些中药提取物通过靶向作用可以增加巨噬细胞和自然杀伤细胞的活性,提高它们对细菌和病原体的杀伤力。此外,中药提取物还可以调节免疫细胞的分泌,增加抗菌肽的产量,从而增强机体的抗菌防御机制。除了直接影响免疫细胞的活性和功能,中药提取物还可能通过调节免疫细胞的互相作用来促进整体免疫系统的协调运作,免疫细胞之间的相互作用能够增强免疫细胞的合作和协同效应,更进一步的提高机体的抗菌能力^[85]。

4.2 中药活性成分的金属络合物在抗菌领域的研究进展

甘草在中国历代本草书籍中均有记载,含有黄酮类、皂苷、香豆素等多种活性成分。18 β -甘草次酸(GA)是从甘草根中提取的三萜类化合物,具有抗病毒、抗过敏、抗炎、抗溃疡和抗癌等多种药理活性^[86]。张琴等^[87]设计出带有 18 β -甘草次酸衍生物的新型钌(II)聚吡啶配合物,对于金黄色葡萄球菌具有较好的抗菌活性,能有效地根除生物膜且对哺乳动物的红细胞不产生细胞毒性,将该 Ru(II)络合物与多种抗生素联用表现出良好的协同作用。该作者还将大黄酸

和胆汁酸两种天然产物对多吡啶钌(II)进行修饰,对金黄色葡萄球菌均显示出良好的抗菌活性以及较低的细胞毒性。诸多研究表明将天然产物与金属药物进行络合能有效地提高其抗菌活性,降低生物毒性,因此将天然产物与金属基络合能够为开发新的具有优良抗菌性能的药物提供新的思路。

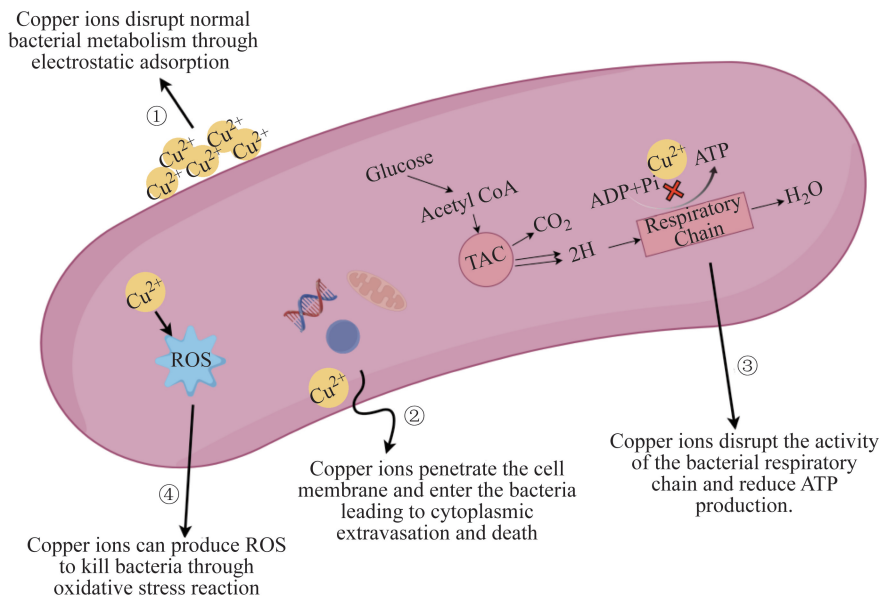
生姜,是姜科多年生草本植物姜的新鲜根茎。生姜味辛,性微温。归肺、脾、胃经。具有解表散寒、温中止呕、温肺止咳、解毒的功效,常用于风寒感冒,脾胃寒症,胃寒呕吐,肺寒咳嗽,解鱼蟹毒。姜黄素又是从姜科植物的根茎中提取的一种天然的酚类抗氧化剂,具有良好的抗炎和抗癌特性^[88]。Wan等^[89]设计出海胆状含姜黄素的金属铋化合物,该化合物能够在808 nm近红外(NIR)光照射下增强活性氧(ROS)的产生。对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌均具有良好的抗菌效果。同时动物体内实验表明该化合物可以减轻炎症反应,促进伤口愈合。

香豆素主要分布在伞形科、豆科、菊科等植物中,有抗菌、抗病毒、抗凝血、松弛平滑肌等作用。Sunitha等^[90]从香豆素衍生物及其配合物中制备了一种新的三齿配体,并对其进行了各种结构和生物活性研究,分别测试了此类化合物对真菌和细菌的抗菌活性,抗真菌活性测试,该系列配合物均表现出对黑曲霉和白色念珠菌均存在抗菌活性。在抗细菌测试中,化合物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的MIC值与标准药物克霉唑相比,化合物的抑制值显示出更强的抗菌能力。其中锰(II)、钴(II)配合物在对抗大肠杆菌方面显示出良好的效果。锌(II)和铜(II)复合物也对大肠杆菌表现出中等活性。对于Mn(II)配合物,对金黄色葡萄球菌的活性表现出较高的抗菌性能,而配体铜(II)、锌(II)则表现出中等活性。镍(II)络合物对大肠杆菌及金黄色葡萄球菌均表现出潜在的活性。

5 其它金属在抗菌领域的应用

金纳米颗粒本身不具有抗菌活性,但通过改变金纳米颗粒表面修饰或者制备不同成分比例的金铂双金属纳米颗粒可以调控纳米颗粒的抗菌谱和抗菌性能。金纳米结构因其优异的稳定性、易于修饰和高表面积与体积比等,已成为生物医学领域有前途的候选者^[91]。最重要的是,金纳米结构独特的光学特性,也使得金纳米结构对各种治疗诊断技术极具吸引力,包括光热疗法、光声成像和表面增强拉曼光谱。此外,金纳米结构表现出优异的导电性和催化活性,使其可用于生物传感设备和电化学传感器。金纳米结构的物理和化学特性使其成为生物医学的多功能工具。相关研究已经证明,具有不同形貌的金基纳米结构,包括金纳米粒子(NPs)、金纳米团簇(NCs)以及各向异性金纳米结构,如金纳米棒(NRs)、金纳米双锥体(NBPs)和金纳米星(NSs)由于其出色的结构和光学特性,可以作为潜在的抗菌剂^[92-93]。

铜离子不仅对革兰氏阳性和革兰氏阴性菌有杀灭作用,高浓度铜离子对耐抗生素细菌及难以杀死的细菌孢子、真菌和病毒都有抑制和杀灭作用。铜离子的抗菌机制主要体现在4个方面:①通过静电作用吸附于细菌外膜上,扰乱细菌的正常代谢而导致其代谢紊乱、死亡;②铜离子穿透细胞膜进入细菌内导致细胞质外渗而死亡;③铜离子破坏细菌呼吸链的活动,减少ATP的生成;④铜离子可产生活性氧(ROS),通过氧化应激反应杀灭细菌。铜离子的抗菌性,可以在医院、交通枢纽等人流密集的公共场所阻断致病菌的传播途径。如嵌入纳米铜粒子的纤维制品(手术服、病号服),可以为住院患者提供有效的保护屏障,减少患者间交叉感染的出现。加入纳米铜粒子合成的塑料及表面涂层涂料,则能够大幅降低物体表面细菌数量,抑制病原菌的传播^[94]。见图5。



注:本图由 figdraw 绘制。

图 5 铜离子抗菌机制图

Fig. 5 Antibacterial mechanism diagram of copper ions

6 总结

金属药物在抗菌领域的应用具有广阔的前景,本文通过对金属抗菌药物的临床应用、抗菌作用机制以及新型金属抗菌化合物的研究进展进行综述,分析了金属药物在抗菌领域的优势及可行性,为金属药物的抗菌应用提供了依据。今后,通过对金属药物进一步深入的研究和开发,阐明其抗菌特性,为人类健康和生活质量的提高做出更大的贡献。

参考文献:

- [1] 温国琴. 抗生素耐药性现状及研究进展[J]. 中国处方药, 2022, 20(8): 186-190.
WEN G Q. Status and latest research progress of antibiotic resistance [J]. J China Prescr Drug, 2022, 20(8): 186-190.
- [2] MALIC S, HILL K E, HAYES A, et al. Detection and identification of specific bacteria in wound biofilms using peptide nucleic acid fluorescent *in situ* hybridization (PNA FISH)[J]. Microbiology, 2009, 155(Pt 8): 2603-2611.
- [3] ANDERSSON D I, HUGHES D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations[J]. FEMS Microbiol Rev, 2011, 35(5): 901-911.
- [4] HATHROUBI S, MEKNI M A, DOMENICO P, et al. Biofilms: Microbial shelters against antibiotics[J]. Microb Drug Resist, 2017, 23(2): 147-156.
- [5] FLEMMING H C, WINGENDER J, SZEZWYK U, et al. Biofilms: An emergent form of bacterial life[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(9): 563-575.
- [6] COSTERTON J W, STEWART P S, GREENBERG E P. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections [J]. Science, 1999, 284(5418): 1318-1322.
- [7] HUANG L Y, DAI T H, XUAN Y, et al. Synergistic combination of chitosan acetate with nanoparticle silver as a topical antimicrobial; Efficacy against bacterial burn infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(7): 3432-3438.

- [8] GAYNOR D, GRIFFITH D M. The prevalence of metal-based drugs as therapeutic or diagnostic agents: Beyond platinum [J]. Dalton Trans, 2012, 41(43): 13239-13257.
- [9] ALKIM H, KOKSAL A R, BOGA S, et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. Am J Ther, 2017, 24(6): e751-e757.
- [10] MILENIC D E, BAIDOO K E, SHIH J H, et al. Evaluation of platinum chemotherapy in combination with HER2-targeted α -particle radiation[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(6): 441-449.
- [11] MARSHALL B J, WARREN J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. Lancet, 1984, 1(8390): 1311-1315.
- [12] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [13] 李瑜元. 第九届世界胃肠病学悉尼会议[J]. 国外医学(内科学分册), 1991(7): 289.
LI Y Y. The 9th world Sydney conference on gastroenterology [J]. Int J Int Med, 1991(7): 289.
- [14] KEOGAN D M, GRIFFITH D M. Current and potential applications of bismuth-based drugs [J]. Molecules, 2014, 19(9): 15258-15297.
- [15] GE R G, CHEN Z, ZHOU Q L. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: An update[J]. Metallomics, 2012, 4(3): 239-243.
- [16] BEIL W, BIRKHOFF C, WAGNER S, et al. Bismuth subcitrate and omeprazole inhibit *Helicobacter pylori* F1-ATPase[J]. Pharmacology, 1995, 50(5): 333-337.
- [17] ZHANG L, MULROONEY S B, LEUNG A F K, et al. Inhibition of urease by bismuth(III): Implications for the mechanism of action of bismuth drugs[J]. Biometals, 2006, 19(5): 503-511.
- [18] YAO X Y, XIAO S Y, ZHOU L Y. Integrative proteomic and metabolomic analyses reveal the mechanism by which bismuth enables *Helicobacter pylori* eradication [J]. Helicobacter, 2021, 26(6): e12846.
- [19] ALKIM H, KOKSAL A R, BOGA S, et al. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori* [J]. Am J Ther, 2017, 24(6): e751-e757.

- [20] ZHANG L, MULROONEY S B, LEUNG A F K, et al. Inhibition of urease by bismuth (III): Implications for the mechanism of action of bismuth drugs[J]. *Biomaterials*, 2006, 19(5): 503-511.
- [21] GE R G, SUN H Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: Target sites of metallo-drugs[J]. *Acc Chem Res*, 2007, 40(4): 267-274.
- [22] LIU J H, LI X H, ZHU Y L, et al. Molecular mechanisms of bismuth-containing drugs against *Helicobacter pylori*: A further update [J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2023, 9(1): 59-65.
- [23] HAN B J, ZHANG Z, XIE Y X, et al. Multi-omics and temporal dynamics profiling reveal disruption of central metabolism in *Helicobacter pylori* on bismuth treatment[J]. *Chem Sci*, 2018, 9(38): 7488-7497.
- [24] JIN L, SZETO K Y, ZHANG L, et al. Inhibition of alcohol dehydrogenase by bismuth[J]. *J Inorg Biochem*, 2004, 98(8): 1331-1337.
- [25] STENT A, EVERY A L, SUTTON P. *Helicobacter pylori* defense against oxidative attack[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(6): G579-G587.
- [26] STOLTENBERG M, LARSEN A, ZHAO M, et al. Bismuth-induced lysosomal rupture in J774 cells[J]. *APMIS*, 2002, 110(5): 396-402.
- [27] ZHANG L, MULROONEY S B, LEUNG A F K, et al. Inhibition of urease by bismuth (III): Implications for the mechanism of action of bismuth drugs[J]. *Biomaterials*, 2006, 19(5): 503-511.
- [28] MONTECUCCO C, RAPPUOLI R. Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(6): 457-466.
- [29] HONG Y F, LAI Y T, CHAN G C F, et al. Glutathione and multi-drug resistance protein transporter mediate a self-propelled disposal of bismuth in human cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3211-3216.
- [30] WANG Y C, HU L G, XU F, et al. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(6): 4626-4633.
- [31] DOMENICO P, BALDASSARRI L, SCHOCH P E, et al. Activities of bismuth thiols against staphylococci and staphylococcal biofilms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(5): 1417-1421.
- [32] BERESWILL S, GREINER S, VAN VLIET A H, et al. Regulation of ferritin-mediated cytoplasmic iron storage by the ferric uptake regulator homolog (Fur) of *Helicobacter pylori*[J]. *J Bacteriol*, 2000, 182(21): 5948-5953.
- [33] HONG Y F, LAI Y T, CHAN G C F, et al. Glutathione and multi-drug resistance protein transporter mediate a self-propelled disposal of bismuth in human cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3211-3216.
- [34] WAGSTAFF A J, BENFIELD P, MONK J P. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease [J]. *Drugs*, 1988, 36(2): 132-157.
- [35] DENG T, JIA Y Q, TONG Z W, et al. Bismuth drugs reverse tet (X) -conferred tetracycline resistance in gram-negative bacteria [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(1): e0157821.
- [36] WANG R M, LAI T P, GAO P, et al. Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 439.
- [37] BURKE K J, STEPHENS L J, WERRETT M V, et al. Bismuth (III) flavonolates: The impact of structural diversity on antibacterial activity, mammalian cell viability and cellular uptake[J]. *Chemistry*, 2020, 26(34): 7657-7671.
- [38] STEPHENS L J, MUNUGANTI S, MORAN T H, et al. Is bismuth really the "green" metal? Exploring the antimicrobial activity and cytotoxicity of organobismuth thiolate complexes[J]. *Inorg Chem*, 2020, 59(6): 3494-3508.
- [39] URBAN-CHMIEL R, MAREK A, STEPIEN-PYSNIAK D, et al. Antibiotic resistance in bacteria - a review [J]. *Antibiotics*, 2022, 11(8): 1079.
- [40] DALVAND L F, HOSSEINI F, DEHAGHI S M, et al. Inhibitory effect of bismuth oxide nanoparticles produced by *Bacillus licheniformis* on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains (MRSA) [J]. *Iran J Biotechnol*, 2018, 16(4): e2102.
- [41] IANA\U0219I C, NEMES N S, PASCU B, et al. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of multiple morphologies of gold/platinum doped bismuth oxide nanostructures [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13173.
- [42] SHAHBAZI M A, FAGHFOURI L, FERREIRA M P A, et al. The versatile biomedical applications of bismuth-based nanoparticles and composites: Therapeutic, diagnostic, biosensing, and regenerative properties [J]. *Chem Soc Rev*, 2020, 49(4): 1253-1321.
- [43] KOWALCZUK D, MIAZGA-KARSKA M, GLADYSZ A, et al. Characterization of ciprofloxacin - bismuth - loaded antibacterial wound dressing [J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5096.
- [44] KAMPMANN Y, DE CLERCK E, KOHN S, et al. Study on the antimicrobial effect of silver-containing inner liners in refrigerators [J]. *J Appl Microbiol*, 2008, 104(6): 1808-1814.
- [45] YAQOOB A A, AHMAD H, PARVEEN T, et al. Recent advances in metal decorated nanomaterials and their various biological applications: A review [J]. *Front Chem*, 2020, 8: 341.
- [46] IVASK A, ELBADAWY A, KAWEETEERAWAT C, et al. Toxicity mechanisms in *Escherichia coli* vary for silver nanoparticles and differ from ionic silver [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(1): 374-386.
- [47] BARILLO D J, MARX D E. Silver in medicine: A brief history BC 335 to present [J]. *Burns*, 2014, 40(Suppl 1): S3-S8.
- [48] AHMED S, AHMAD M, SWAMI B L, et al. A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: A green expertise [J]. *J Adv Res*, 2016, 7(1): 17-28.
- [49] SIM W, BARNARD R T, BLASKOVICH M A T, et al. Antimicrobial silver in medicinal and consumer applications: A patent review of the past decade (2007 - 2017) [J]. *Antibiotics*, 2018, 7(4): 93.
- [50] GAO S S, ZHAO I S, DUFFIN S, et al. Revitalising silver nitrate for caries management [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(1): 80.
- [51] YIN I X, ZHANG J, ZHAO I S, et al. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2555-2562.
- [52] BURDU\U0219EL A C, GHERASIM O, GRUMEZESCU A M, et al. Biomedical applications of silver nanoparticles: An up-to-date overview [J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(9): 681.
- [53] GE L, LI Q, WANG M, et al. Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 16(9): 2399-2407.
- [54] BRUNA T, MALDONADO-BRAVO F, JARA P, et al. Silver nanoparticles and their antibacterial applications [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7202.
- [55] CHOI O, DENG K K, KIM N J, et al. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth [J]. *Water Res*, 2008, 42(12): 3066-3074.
- [56] PARK H J, KIM J Y, KIM J, et al. Silver-ion-mediated reactive oxygen species generation affecting bactericidal activity [J]. *Water Res*, 2009, 43(4): 1027-1032.
- [57] HOLT K B, BARD A J. Interaction of silver(I) ions with the respiratory chain of *Escherichia coli*: An electrochemical and scanning electrochemical microscopy study of the antimicrobial mechanism of micromolar Ag^+ [J]. *Biochemistry*, 2005, 44(39): 13214-13223.
- [58] YIN I X, ZHANG J, ZHAO I S, et al. The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 2555-2562.
- [59] PANPALIYA N P, DAHAKE P T, KALE Y J, et al. In vitro evaluation of antimicrobial property of silver nanoparticles and chlorhexidine against five different oral pathogenic bacteria [J]. *Saudi Dent J*, 2019, 31(1): 76-83.
- [60] LI Y, LEUNG P, YAO L, et al. Antimicrobial effect of surgical masks coated with nanoparticles [J]. *J Hosp Infect*, 2006, 62(1): 58-63.

- [61] VALDEZ-SALAS B, BELTRAN-PARTIDA E, CHENG N, et al. Promotion of surgical masks antimicrobial activity by disinfection and impregnation with disinfectant silver nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 2689-2702.
- [62] ROE D, KARANDIKAR B, BONN-SAVAGE N, et al. Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(4): 869-876.
- [63] ZOU X F, ZHANG L, WANG Z J, et al. Mechanisms of the antimicrobial activities of graphene materials [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(7): 2064-2077.
- [64] SAHARIAH P, MÅSSON M. Antimicrobial chitosan and chitosan derivatives; A review of the structure-activity relationship [J]. *Biomacromolecules*, 2017, 18(11): 3846-3868.
- [65] ROEMER T, SCHNEIDER T, PINHO M G. Auxiliary factors; A chink in the armor of MRSA resistance to β -lactam antibiotics [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16(5): 538-548.
- [66] GARRISON A T, ABOUEHASSAN Y, KALIFIDAS D, et al. An efficient buchwald-hartwig/reductive cyclization for the scaffold diversification of halogenated phenazines: Potent antibacterial targeting, biofilm eradication, and prodrug exploration [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 3962-3983.
- [67] LI Y, LIU F, ZHANG J J, et al. Efficient killing of multidrug-resistant internalized bacteria by AIEgens *in vivo* [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(9): 2001750.
- [68] YANG Y L, LIAO G J, FU C. Recent advances on octahedral polypyridyl ruthenium(II) complexes as antimicrobial agents [J]. *Polymers*, 2018, 10(6): 650.
- [69] ERKKILA K E, ODOM D T, BARTON J K. Recognition and reaction of metallointercalators with DNA [J]. *Chem Rev*, 1999, 99(9): 2777-2796.
- [70] DWYER F P, GYARFAS E C, ROGERS W P, et al. Biological activity of complex ions [J]. *Nature*, 1952, 170(4318): 190-191.
- [71] SOUTHAM H M, BUTLER J A, CHAPMAN J A, et al. The microbiology of ruthenium complexes [J]. *Adv Microb Physiol*, 2017, 71: 1-96.
- [72] BOLHUIS A, HAND L, MARSHALL J E, et al. Antimicrobial activity of ruthenium-based intercalators [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(4): 313-317.
- [73] SHOBHA DEVI C, ANIL KUMAR D, SINGH S S, et al. Synthesis, interaction with DNA, cytotoxicity, cell cycle arrest and apoptotic inducing properties of ruthenium(II) molecular "light switch" complexes [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 64: 410-421.
- [74] SMITTEN K L, THICK E J, SOUTHAM H M, et al. Mononuclear ruthenium(II) theranostic complexes that function as broad-spectrum antimicrobials in therapeutically resistant pathogens through interaction with DNA [J]. *Chem Sci*, 2020, 11(33): 8828-8838.
- [75] ZHANG C Y, YU R J, WANG L Q, et al. Design, synthesis, and evaluation of aryl-thioether ruthenium polypyridine complexes; A multi-target antimicrobial agents against gram-positive bacteria [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 240: 114562.
- [76] WANG J, SONG Y, HUANG Z Y, et al. Coupling a virulence-targeting moiety with Ru-based AMP mimics efficiently improved its anti-infective potency and therapeutic index [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(18): 13304-13318.
- [77] MALIK Z, LADAN H, NITZAN Y. Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria; Problems and possible solutions [J]. *J Photochem Photobiol B*, 1992, 14(3): 262-266.
- [78] SMITH N A, ZHANG P Y, GREENOUGH S E, et al. Combatting AMR; Photoactivatable ruthenium(ii)-isoniazid complex exhibits rapid selective antimycobacterial activity [J]. *Chem Sci*, 2017, 8(1): 395-404.
- [79] ANDRADE A L, DE VASCONCELOS M A, ARRUDA F V S, et al. Antimicrobial activity and antibiotic synergy of a biphosphinic ruthenium complex against clinically relevant bacteria [J]. *Biofouling*, 2020, 36(4): 442-454.
- [80] LI X, HEIMANN K, LI F F, et al. Dinuclear ruthenium(II) complexes containing one inert metal centre and one coordinatively-labile metal centre: Synthesis and biological activities [J]. *Dalton Trans*, 2016, 45(9): 4017-4029.
- [81] VARNEY A M, SMITTEN K L, THOMAS J A, et al. Transcriptomic analysis of the activity and mechanism of action of a ruthenium(II)-based antimicrobial that induces minimal evolution of pathogen resistance [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 4(1): 168-178.
- [82] MAKSIMOSKA J, FENG L, HARMS K, et al. Targeting large kinase active site with rigid, bulky octahedral ruthenium complexes [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(47): 15764-15765.
- [83] NORDEÑ B, LINCOLN P, AKERMAN B, et al. DNA interactions with substitution-inert transition metal ion complexes [J]. *Met Ions Biol Syst*, 1996, 33: 177-252.
- [84] 陈星灿, 刘定安, 宫锡坤. 中药抗菌作用研究 [J]. *中医学报*, 1998, 26(1): 36-37.
CHEN X C, LIU D A, GONG X K. Study on antibacterial action of Chinese medicine [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 1998, 26(1): 36-37.
- [85] 陈勇, 张雨琴, 杨玲, 等. 中药提取物的抗菌活性及其在临床应用中的潜力分析 [J]. *工业微生物*, 2023, 53(6): 145-147, 156.
CHEN Y, ZHANG Y Q, YANG L, et al. Antibacterial activity of TCM extracts and their potential in clinical applications [J]. *Ind Microbiol*, 2023, 53(6): 145-147, 156.
- [86] LI Y, FENG L, SONG Z F, et al. Synthesis and anticancer activities of glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 199.
- [87] ZHANG Q, XIONG Y S, CHENG J X, et al. Synthesis and biological evaluation of ruthenium polypyridine complexes with 18 β -glycyrrhetic acid as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* [J]. *Dalton Trans*, 2022, 51(3): 1099-1111.
- [88] ZHENG D T, HUANG C X, HUANG H H, et al. Antibacterial mechanism of curcumin; A review [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(8): e2000171.
- [89] WAN D Y, LIU X M, SUN W C, et al. Sea urchin-like Bi₂S₃/curcumin heterojunction rapidly kills bacteria and promotes wound healing under near-infrared light [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(22): 6377-6387.
- [90] SUNITHA N, ISAC SRC, KUMARI BS. Synthesis, spectral studies, biological evaluation and molecular docking studies of metal complexes from coumarin derivative [J]. *J Mol Struct*, 2023, 1285: 135443.
- [91] MONACO I, ARMANETTI P, LOCATELLI E, et al. Smart assembly of Mn-ferrites/silica core-shell with fluorescein and gold nanorods; Robust and stable nanomicelles for *in vivo* triple modality imaging [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(19): 2993-2999.
- [92] CHEN Y J, CHANG W H, LIN C H. Selective growth of patterned monolayer gold nanoparticles on SU-8 through photo-reduction for plasmonic applications [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2021, 4(1): 229-235.
- [93] MOBED A, HASANZADEH M, SEIDI F. Anti-bacterial activity of gold nanocomposites as a new nanomaterial weapon to combat photogenic agents; Recent advances and challenges [J]. *RSC Adv*, 2021, 11(55): 34688-34698.
- [94] 马楠, 季君晖, 崔德健, 等. 纳米抗菌塑料的抗菌性能测定 [J]. *中国消毒学杂志*, 2006, 23(4): 319-321.
MA N, JI J H, CUI D J, et al. Determination of antimicrobial properties of nanometer antimicrobial plastics [J]. *Chin J Disinfect*, 2006, 23(4): 319-321.

(编辑:董宇)