

氧化锌的抗菌机制及其安全性研究进展

项荣^{1,2}, 丁栋博¹, 范亮亮¹, 黄小忠³, 夏昆^{1,2} (¹中南大学生命科学学院, 湖南省长沙市 410013; ²中南大学医学遗传学国家重点实验室, 湖南省长沙市 410078; ³中南大学物理与电子学院, 湖南省长沙市 410083)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 氧化锌具有很强的抗菌能力, 其浓度、比表面积、晶体结构与光照等因素均对其抗菌能力有所影响; 抗菌机制主要包括光催化机制与活性氧机制等; 氧化锌的大量使用, 使其与人类自身的接触越来越多, 对于其安全性也有部分研究, 但是没有进行系统性总结。
- 2 文章增加的新信息: 氧化锌抗菌机制方面, 总结了锌离子的溶出抗菌机制, 同时推断氧化锌抗菌并不是单独某一个机制作用的结果; 氧化锌安全性方面, 部分研究中表现出很好的安全性并进入临床应用, 但又有部分研究表明氧化锌特别是纳米级别的氧化锌具有一定的毒性, 文章总结并分析了不同研究的矛盾所在。
- 3 临床应用的意义: 氧化锌目前已经在多个方面有所应用, 包括纺织、表面喷涂、药物合成、护肤品等, 特别是用于伤口部位抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌细菌的生长等, 并且在口腔医学等领域有所应用, 其抗菌机制和安全性值得总结和分析。

关键词:

生物材料; 口腔生物材料; 氧化锌; 抗菌机制; 安全性; 抗菌能力

主题词:

生物相容性材料; 氧化锌; 综述; 纳米粒

摘要

背景: 氧化锌具有较好的抗菌效果, 然而对其抗菌机制的研究相对较少, 关于其安全性目前尚未得到很好确认。

目的: 总结氧化锌的抗菌机制及其安全性研究进展。

方法: 分别以“氧化锌或 ZnO, 抗菌”, “氧化锌或 ZnO, 安全性”和“zinc oxide or ZnO”, “zinc oxide or ZnO, antibacterial, safety”为关键词进行检索, 应用计算机检索 CNKI 和 Pubmed 数据库中 2005 年 1 月至 2013 年 8 月的相关文章, 选择内容与氧化锌抗菌及其安全性相关的文献。

结果与结论: 氧化锌的抗菌机制较为复杂, 目前认为主要通过光催化作用、锌离子溶出、活性氧的产生 3 种途径而发挥抗菌作用, 特别是关于活性氧产生与光照之间的关系, 不同的研究具有不同的结果, 因此对其抗菌机制的研究有待进一步加强。针对氧化锌的安全性, 不同的作用对象具有不同的实验结果, 目前尚没有统一的结论, 但在部分研究中氧化锌表现出一定的毒性, 因此对氧化锌的安全性研究需要进一步加强。

项荣, 丁栋博, 范亮亮, 黄小忠, 夏昆. 氧化锌的抗菌机制及其安全性研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(3):470-475.

Antibacterial mechanism and safety of zinc oxide

Xiang Rong^{1,2}, Ding Dong-bo¹, Fan Liang-liang¹, Huang Xiao-zhong³, Xia Kun^{1,2} (¹School of Life Science, Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China; ²State Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, Hunan Province, China; ³School of Physics and Electronics, Central South University, Changsha 410083, Hunan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Zinc oxide has shown extraordinary antibacterial effect. But the antibacterial mechanisms of zinc oxide have not been well developed, and the safety of zinc oxide has not yet been confirmed.

OBJECTIVE: To summarize the antibacterial mechanism and safety of zinc oxide based on the current research situation of zinc oxide.

METHODS: The CNKI database and PubMed database (2005-01/2013-08) were used to search the related articles about zinc oxide antibacterial mechanism and safety. The retrieval keywords were “zinc oxide or ZnO, antibacterial”, “zinc oxide or ZnO, safety” both in English and Chinese.

RESULTS AND CONCLUSION: The antibacterial mechanism of zinc oxide is complex. Zinc oxide reveals its antibacterial power by photo catalysis, zinc ion dissolve out, and active oxygen. But the relationship between photo catalysis and active oxygen is different based on different studies. The safety of zinc oxide is not confirmed, and different studies have different results. Especially for the nano-zinc oxide, some studies have showed that the zinc oxide is toxic. All of these mean much more researches are needed to verify the safety of zinc oxide.

Subject headings: biocompatible materials; zinc oxide; review; nanoparticles

项荣, 女, 1977 年生, 湖南省长沙市人, 汉族, 副教授, 2006 年武汉大学毕业, 博士, 主要从事功能材料与复合材料等生物学功能研究。

通讯作者: 夏昆, 教授, 中南大学生命科学学院, 湖南省长沙市 410013

并列通讯作者: 黄小忠, 教授, 中南大学物理与电子学院, 湖南省长沙市 410083

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.03.023
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)03-00470-06

稿件接受: 2013-11-19

Xiang Rong, Doctor, School of Life Science, Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China; State Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, Hunan Province, China

Corresponding author: Xia Kun, Professor, School of Life Science, Central South University, Changsha 410013, Hunan Province, China

Corresponding author: Huang Xiao-zhong, Professor, School of Physics and Electronics, Central South University, Changsha 410083, Hunan Province, China

Accepted: 2013-11-19

Xiang R, Ding DB, Fan LL, Huang XZ, Xia K. Antibacterial mechanism and safety of zinc oxide. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(3):470-475.

0 引言 Introduction

随着社会的进步与发展,人类不断追求健康高质量的生存环境,抗生素的使用使人类能很好地预防与治疗多种疾病。然而,随着人们对抗生素的滥用,耐药性细菌的快速产生、对常用抗生素具天然抗性多重耐药病原体的持续出现已经成为一个亟待解决的问题^[1]。一些致命细菌如耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌,已经对常用的抗生素例如甲氧苯青霉素、氨基糖甙类、大环内酯类、四环素、氯霉素、万古霉素和林可酰胺类抗生素产生了耐药性^[2]。这些都让越来越多的人意识到利用抗生素抑菌的弊端,也促使人们密切关注包括无机材料在内的新型抗菌剂的发展和运用。

无机抗菌材料相对于有机抗菌材料具有安全性高、持久性强、抗菌性能稳定和耐热性好等方面的优点。无机抗菌材料主要包括两大类,一类为光催化型半导体抗菌材料,另一类是含有抗菌活性金属(如银、铜、锌等)的无机抗菌材料^[3]。由于光催化型半导体抗菌材料的杀菌功能必须借助光照才能实现,这在很大程度上限制了其应用范围^[4];含抗菌活性金属物质的无机抗菌材料则是目前研究和应用最为广泛的。

在所有金属中,汞、银离子的杀菌活性名列前茅,而含汞抗菌材料具有毒性,现已不再使用;银系列的抗菌材料成本较高而限制了其应用,人们对其他金属抗菌材料的研究日渐增多。

作为一种最早用于抗菌的金属氧化物,氧化锌具有良好的安全性和稳定性,被美国食品药品监督管理局认为是5种安全的锌化合物之一(21CFR182.8991),且氧化锌系列抗菌材料成本低廉,应用也越来越广,而纳米级别的氧化锌也具有很好的应用前景^[5-7]。目前,微米和纳米级别的氧化锌均得以推广,纳米级别微粒更已作为抗菌剂,与墙纸结合在医院使用;由于氧化锌具有很好的紫外吸收能力,它也在防晒霜中有所应用;而因其较好的抗菌效果还被应用于人工牙齿表面覆膜、纺织等领域;或被作为试验药物用来治疗中枢神经系统疾病^[8-12]。

然而,对于氧化锌抗菌机制的研究相对较少,且不够深入,文章将从氧化锌的光催化作用抗菌、锌离子溶出抗菌、产生活性氧抗菌3个方面加以总结,为其抗菌机制的后续研究提供一定的依据。

此外,由于氧化锌多数情况下被制成纳米材料广泛应用,而纳米材料与普通材料有着明显的性质不同,可能对人类健康以及生态系统的安全造成一定的威胁,而近年来关于氧化锌安全性的研究也暴露出一些问题,使对氧化锌安全性的研究及总结显得更加必要^[13]。因此文章也将对氧化锌的安全性加以总结,以期对氧化锌的推广使用及开发提供一定的指导。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者检索在PubMed数据库及中国期刊全文数据库中进行检索,时间范围设置为2005年1月至2013年8月。分别以“氧化锌或ZnO, 抗菌”和“zinc oxide or ZnO, antibacterial”为检索关键词对氧化锌抗菌进行中英文检索,分别以“氧化锌或ZnO, 安全性”和“zinc oxide or ZnO, safety”为检索关键词对氧化锌安全性进行中英文检索。

1.2 入选标准

纳入标准: ①氧化锌抗菌效果及机制的研究。②氧化锌安全性及应用的研究。

排除标准: ①与课题关联较少的研究。②较陈旧、数据不充分,不真实可靠的研究。③文献中结论重复的研究。

1.3 资料提取 计算机初检得到328篇文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究275篇,共保留其中的53篇归纳总结。

1.4 质量评估 符合纳入标准的53篇文献中,有8篇是国内的,其余都是国外的相关研究报道。其中文献[1-13]探讨了氧化锌的研究现状,文献[14-32]探讨了氧化锌的抗菌效果及抗菌机制,文献[33-53]探讨了氧化锌的安全性。

2 结果 Results

2.1 氧化锌抗菌机制研究进展

2.1.1 光催化作用抗菌 氧化锌是一种宽禁带半导体氧化物,具有和TiO₂相近的禁带宽度,具有较强的光催化作用,光照条件可影响其抗菌性能。研究表明,无光条件下纳米氧化锌对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)的抑菌率达到98%,比光照条件下好;而光照条件下纳米氧化锌对大肠杆菌(*Escherichia coli*)的抗菌效果比无光条件下好,且氧化锌的抗菌效果优于TiO₂和SiO₂;用抑菌环法检测普通氧化锌、纳米氧化锌、四针状氧化锌晶须3种氧化锌的抗菌能力,结果表明:四针状氧化锌晶须对大肠杆菌的抗菌效果最好,其次为普通氧化锌,抗菌活性最低的是普通氧化锌,而四针状氧化锌晶须独特的结构和形貌是其具有优异抗菌效果的原因之一;光照条件对氧化锌的抗菌性能也有一定的影响,3种氧化锌在模拟日光下的抗菌效果均比无光条件下好;此外,同种氧化锌对不同菌种的抗菌效果也有差异,3种氧化锌对大肠杆菌的抗菌效果均优于金黄色葡萄球菌,这些说明光照条件影响氧化锌的抗菌种类和性能^[3,14]。

当以光子能量等于或大于氧化锌禁带宽度能量(3.37 eV)的光照射下,处于价带上的电子就会激发跃迁到导带上,从而分别在价带和导带上产生高活性的光生空穴(h⁺)和光生电子(e⁻)。h⁺具有氧化性,而e⁻则具有

还原性。在一定条件下, 分布在氧化锌表面的 h^+ 则可将吸附在氧化锌表面的 OH^- 和 H_2O 氧化成 $\cdot OH$, $\cdot OH$ 作为强氧化剂可进一步与大多数有机污染物、细菌、病毒及部分无机污染物作用, 最终使其氧化分解为 CO_2 和 H_2O 及无机物等无害物质。而如果 h^+ 和 e^- 发生复合, 就会将吸收的光能以热的形式释放, 使光催化效率降低, 改性剂的加入也可以改变催化剂微观结构, 抑制光生电子与空穴的复合, 从而提高光催化性能。因此, 在氧化锌抗菌材料的过程中会加入表面改性剂^[15]。

另外氧化锌在水中可以产生超氧根离子自由基(O_2^-)和羟基自由基($\cdot OH$)等具有高反应活性的物质, 这一特性使其可应用于水体中, 对有机污染物进行光催化降解^[16-17]。

2.1.2 锌离子溶出抗菌 锌离子(Zn^{2+})溶出杀菌机制认为, 氧化锌通过破坏细菌细胞膜导致细胞内容的溶出, 阻碍有利于细菌新陈代谢酶的合成, 破坏遗传因子, 从而使细菌丧失其生物学活性等而完成杀菌过程。氧化锌在含水介质中可缓慢释放出 Zn^{2+} , 而细菌表面由于游离 $-COOH$ 的存在而带负电, Zn^{2+} 凭借库仑引力被吸附到细菌表面, 使细菌细胞壁受损; 此外, 氧化锌还可以干扰肽聚糖的合成, 阻碍细胞壁的形成, 抑止细胞的繁殖与生长; 之后, Zn^{2+} 进一步穿透细胞壁, 取代细胞膜表面阳离子的位置, 与蛋白质或其他阴离子基团结合, 破坏膜的代谢和结构; 氧化锌与壳聚糖末端的 $-NH_2$ 结合, 还可造成细胞膜的通透性增大; 在细菌生长适宜的 pH 条件下, 纳米氧化锌带正电荷, 氧化锌和细菌之间的静电作用导致两者紧密结合, 造成细菌细胞膜的损伤; 这些都会使细胞膜丧失原有的生物功能, 进而导致细菌细胞质外流, 最终导致细胞死亡而达到抗菌的目的^[18-22]。

与此同时, 过剩的 Zn^{2+} 还能穿透细胞膜渗入到细胞的内部: ①与细菌体内的蛋白质、核酸中存在的巯基($-SH$)、氨基($-NH_2$)等含硫、氮的官能团反应, 使蛋白质变性, 细胞合成酶丧失活性。而酶是一切生物的催化剂, 控制着微生物生化反应, 酶一旦失活, 将引起催化性能丧失, 使其所催化的生化反应无法正常进行, 并影响其他相关的生化反应, 导致微生物的能量代谢和物质代谢受阻, 抑制细菌的正常繁殖、生长、发育等过程。②与 DNA 反应, 破坏细胞中一些功能系统(如呼吸系统、电子传输系统、物质传输系统)的正常活动, 妨碍代谢作用的正常进行。通过上述的种种方式, 氧化锌作用于细菌, 造成细菌的死亡或产生功能障碍, 最终达到抗菌目的。但当细菌被杀死后, Zn^{2+} 又会从菌体中游离出来, 再与其他细菌接触, 重复进行上述抗杀菌活动, 再次显示出优异的抗菌性能, 因此氧化锌的抗菌效果可以延续下来, 展现出持久性。 Zn^{2+} 溶出杀菌不需要光照, 而且锌与硫、氮的结合力特别强, 故氧化锌显示出高的抗菌

活性^[23]。

但是, 有研究表明, 5 mmol/L 浓度的氧化锌纳米颗粒具有很好的抑菌效果, 抑菌率可以达到 90%; 而 5 mmol/L 的 $ZnCl_2$ 则几乎不表现出抑菌作用, 并没有获得更理想的抗菌效果, 说明 Zn^{2+} 溶出浓度对氧化锌抗菌能力的影响并不明显。而较低浓度的 Zn^{2+} 不但没有抑制细菌的生长, 有时还会促进细菌的生长, 则可能是因为 Zn^{2+} 是细菌生长所必需的辅助因子^[24]。因此, 锌离子的溶出抗菌机制可能不是氧化锌抗菌的主要机制, 只是一种辅助效应。

2.1.3 氧化锌产生的活性氧抗菌 通过电子自旋共振测定发现, 在氧化锌溶液中氧化锌可激发产生活性羟基, 而活性羟基可进一步通过多步反应产生 H_2O_2 等其他活性氧基团。活性氧最为显著的特点就是可以造成氧化压力, 可以造成 DNA、细胞膜、蛋白质的损伤, 甚至可以引起细胞死亡。其中, 活性羟基是目前已知的最强的活性氧基团, 可以与活细胞中几乎每一种分子产生反应。其中最为主要的反应是两个活性羟基相互反应生成 H_2O_2 ^[25]。

而氧化锌的抗菌能力随着氧化锌比表面积、浓度的增大而增大, 随着氧化锌粒径的增大而降低, 且浓度对氧化锌抗菌能力的影响程度超过了粒径; 氧化锌的抗菌性能和 H_2O_2 的产量研究表明, 氧化锌浆液中的 H_2O_2 含量与氧化锌的抗菌性能呈正比; 而氧化锌的晶体取向、比表面积, 以及复合改性等因素对氧化锌的溶液中 H_2O_2 产量及抗菌性能均具有较大影响^[19,26-28]。由此可见不同形态与性质氧化锌的抗菌能力不同与产生的活性氧有关。

另外, 研究表明, 活性氧的产生与光照有关, 基于氧化锌的半导体特性, 在光照作用下会导致自由电子和电子空穴的产生。而水分子在氧化锌的作用下产生了 $\cdot OH$ 和 H^+ 的产生, 之后在溶解的 O_2 作用下, 在纳米氧化锌表面经过多步反应产生 H_2O_2 等多种活性氧基团, 这使氧化锌的活性氧抗菌与光催化作用抗菌相互联系^[29-30]。

自制的两种纳米氧化锌和普通的氧化锌对纯棉织物进行抗菌研究发现: 纳米氧化锌的抗菌机制是由光催化和金属离子溶出共同作用的结果^[31]。另外, 通过甲基蓝降解活性氧测定发现在无紫外激发条件下, 氧化锌依然表现出抗菌活性, 说明除了活性氧抗菌机制之外, 氧化锌确实存在其他抗菌机制^[27], 氧化锌的抑菌作用还可由其他过氧基团引起的^[32]。

总体而言, 氧化锌抗菌可能是有几种不同机制共同作用的结果, 而深入的机制探究及何种机制占据主要地位还需要进一步研究证实。同时, 也正是由于氧化锌的抗菌机制尚不十分明确, 其大量使用后在环境中的残存, 对人类的生活环境存在着一定的威胁, 使得对氧化

锌的安全性研究使得十分必要^[17]。

2.2 氧化锌安全性研究进展 氧化锌特别是纳米氧化锌应用已迅猛发展, 已被广泛应用于纺织、医疗、化妆品、食品包装等领域^[9-12,29]。同时, 由于氧化锌的大量使用, 使自然环境中的氧化锌存在量越来越大, 但氧化锌的抗菌机制并不十分明确, 因此在使用氧化锌作为抗菌材料时应当对其安全性加以关注^[33]。另外, 已有报道指出, 纳米 TiO₂ 对藻类、高等植物、水生无脊椎动物、陆生无脊椎动物以及鱼类均具有一定的毒害作用, 甚至可以导致鱼类的呼吸以及生长受到抑制^[34-36]。那么, 氧化锌是否会产生类似的毒性作用呢?

研究结果显示, 氧化锌在一定浓度范围内对细胞、小鼠皮肤均不表现出刺激性: 将 0.25 g 氧化锌悬浊于 10 mL 细胞培养基中 36 h 后, 提取上清, 发现其对细胞生长不具有明显的抑制作用; 小鼠经口灌喂半数致死量(LD₅₀)大于 2 000 mg/kg^[37]。将纳米氧化锌和其他物质混合制成绷带, 绷带表现出了很好的抗菌效果, 并且与人类皮肤成纤维细胞具有很好的细胞相容性, 对小鼠的受损皮肤的恢复能力具有一定的提升, 并且使皮肤表面的胶原凝集能力提升^[38]。通过体外的沙门氏菌基因突变试验和 V79 微核染色体突变试验, 体内的小鼠骨髓微核试验和小鼠暴露吸入氧化锌后肺细胞 DNA 损伤彗星试验发现, 氧化锌对遗传物质并没有影响^[39]。

在体外实验中, 11.5 mg/L 的纳米氧化锌对结肠癌细胞具有很好的杀伤作用, 可以通过活性氧的产生引起结肠癌细胞的凋亡, 500 μmol/L 的纳米氧化锌可以引起前列腺癌细胞的凋亡, 凋亡率可以达到 98%; 与正常细胞相比, 纳米氧化锌可以对髓性白血病细胞进行选择性的杀伤; 纳米氧化锌还可以作为抗癌药物的载体, 可以有效地使抗癌药物在肿瘤细胞中的浓度明显增大, 从而提高抗癌药物对癌细胞的杀伤作用^[40-43]。从这一层面来看, 氧化锌在治疗肿瘤方面具有较好的生物安全性, 在医疗方面具有一定的应用前景。

然而, 有研究表明, 如果将含有 92.5 μg 的纳米氧化锌灌入大鼠肺部, 可以引起大鼠嗜曙红血球增多、呼吸道上皮细胞增殖、杯状细胞肥大、肺部纤维化等症状; 在肺纤维化的过程中伴随着肌纤维母细胞聚集和转化生长因子 β 浓度升高, 直接向大鼠肺部灌注锌离子, 大鼠表现与灌入纳米氧化锌相似的性状; 同时, 体外培养的巨噬细胞的溶酶体稳定性在 20 mg/L 的纳米氧化锌作用下降低, 造成以上这些结果的原因可能是纳米氧化锌进入吞噬体后随着 pH 的急剧变化而迅速溶解造成的^[44]。纳米氧化锌对肾脏细胞也具有一定的毒性作用, 超过一定浓度还可能会对正常细胞的 DNA 造成损伤^[29, 45]。

另外, 用普通氧化锌和纳米氧化锌分别对硅藻、甲壳类浮游动物和鱼类的毒性作用结果显示, 纳米氧化锌比普通氧化锌有着更强的毒性, 这可能与纳米氧化锌可以向水体中释放更高浓度的 Zn²⁺有关; 另外, 对鱼的毒性结果显示, 虽然纳米氧化锌不能够导致超氧化物歧化酶、金属硫蛋白表达量发生变化, 但是普通氧化锌却可以使超氧化物歧化酶和金属硫蛋白的表达量明显上升, 热休克蛋白 70 在两种氧化锌作用下表达量均有二到四倍的上升, 这可能与氧化锌引起导致氧化压力变化后导致细胞损伤有关^[46]。1 mg/L 的纳米氧化锌溶液和 0.6 mg/L 的 Zn²⁺溶液还能够降低斑马鱼胚胎谷胱甘肽含量, 抑制过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性, 引起胚胎脂质过氧化水平增大, 说明纳米氧化锌会通过氧化应激抑制斑马鱼胚胎孵化^[47]。5.6 mg/L 纳米氧化锌还对斑马鱼肝组织中与斑马鱼肝组织自身免疫、细胞膜转运功能及氧化应激有关基因多药耐药性基因 *mdr1*、Na⁺-K⁺-ATP 酶基因 *nka*、高亲和铜转运蛋白基因 *ctrl*、低氧诱导因子基因 *hif* 表达过程中 mRNA 的合成有影响^[48]。

将斑马鱼受精卵置于不同浓度的直径为 30 nm 的纳米氧化锌悬浊液中孵育, 结果显示: 50 mg/L 和 100 mg/L 的质量浓度条件下, 可以杀死斑马鱼胚胎; 在 1-25 mg/L 的质量浓度下, 可以延缓胚胎发育的过程, 孵育 96 h 后发现并幼鱼体长降低、尾部畸形等现象; 而 0.598 mg/L 至 6.305 mg/L 的 Zn²⁺溶液则不会导致胚胎死亡, 但是可以延缓胚胎发育; 10 mg/L 的纳米氧化锌条件下, 斑马鱼的发育速率明显低于 3.629 mg/L 的 Zn²⁺溶液, 说明氧化锌可以导致胚胎发育延缓, 而且并不是由于其中的 Zn²⁺引起的^[49]。另外, 通过与 TiO₂ 和 Al₂O₃ 两种物质相比发现, 氧化锌对斑马鱼的胚胎和幼鱼的毒性最大, 孵育 96 h, 纳米氧化锌和块状氧化锌的 LC₅₀ 分别为 1.793 mg/L 和 1.550 mg/L, 84 h 对斑马鱼胚胎的发育抑制半最大效应浓度(EC₅₀)分别为 2.065 mg/L 和 2.066 mg/L, 并且氧化锌对斑马鱼的毒性存在剂量依赖关系; 但无论是纳米级还是块状的 TiO₂ 和 Al₂O₃ 均没有对斑马鱼胚胎和幼鱼表现出明显的毒性^[50]。

另外, 分别用含有普通氧化锌和纳米氧化锌的饲料喂养淡水螺, 结果发现: 含有普通氧化锌的饲料喂养后不会引起生物利用率的降低或是其他毒性反应, 但是含有纳米氧化锌的饲料喂养后会引发淡水螺的消化能力减退, 食物摄入量减少, 排便量减少, 摄入食物利用率低下等症状^[51]。

同时还有研究指出, 纳米氧化锌在食品包装领域的使用, 使其有机会转移到食品本身, 进而被人体摄入, 引起一系列健康问题的潜在威胁^[29,52-53]。由此可见, 对于氧化锌的安全性研究有待进一步加强, 特别是对于纳米氧化锌的安全性研究需要进行更多的关注。

3 讨论 Discussion

由于氧化锌的抗菌机制较为复杂, 其抗菌作用极有可能是多种不同机制共同作用的结果, 但缺乏相应研究对其进行支持, 目前的研究均不十分透彻, 特别是关于活性氧的产生与光照之间的关系, 不同的研究具有不同的结果, 因此对其抗菌机制的研究有待进一步加强。而针对氧化锌的安全性, 不同的作用对象具有不同的实验结果, 目前尚没有统一的结论, 这可能是不同实验对象对氧化锌的敏感性不同而造成的, 也可能与实验所用氧化锌抗菌材料的形态与性质不同相关, 因此对于氧化锌特别是纳米氧化锌的安全性研究需要进一步加强。如果氧化锌的抗菌机制及安全性得到很好的验证并解决产生的相应问题, 必将使其具有更好的应用前景, 特别是纳米氧化锌, 将会在未来的生活中占据重要地位。

作者贡献: 第四、五作者(均为通讯作者)构思并设计本综述和审校, 第一作者进行资料收集并整理成文, 第二、三作者完成修改, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 无涉及与伦理冲突的内容。

学术术语: 氧化锌—是一种宽禁带半导体氧化物, 具有和TiO₂相近的禁带宽度, 具有较强的光催化作用, 光照条件可影响其抗菌性能。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Diarra MS, Rempel H, Champagne J, et al. Distribution of antimicrobial resistance and virulence genes in *Enterococcus* spp. and characterization of isolates from broiler chickens. *Appl Environ Microbiol*. 2010;76(24):8033-8043.
- [2] Nikaido H. Multidrug resistance in bacteria. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:119.
- [3] 孙剑, 乔学亮, 陈建国. 无机抗菌剂的研究进展[J]. *材料导报*, 2007, 21(S1):344-348.
- [4] Rizzello L, Cingolani R, Pompa PP. Nanotechnology tools for antibacterial materials. *Nanomedicine*. 2013;8(5):807-821.
- [5] Qizhuang H, Jing Y, Hui M, et al. Studies on the spectra and antibacterial properties of rare earth dinuclear complexes with l-phenylalanine and phenanthroline. *Mater Lett*. 2006;60(3):317-320.
- [6] 段愷, 徐晓玲, 黄承, 等. 形貌和光照条件对ZnO抗菌性能的影响[J]. *功能材料*, 2010, 41(z3):496.
- [7] 韩绪军, 张立波, 冯悦, 等. ZnO/活性碳复合材料抗菌性能及安全性研究[J]. *生物技术通报*, 2010, 26(1):200-204.
- [8] Kalyani G, Anil VG, Bo-Jung C, et al. Preparation and characterization of ZnO nanoparticles coated paper and its antibacterial activity study. *Green Chem*. 2006;8:1034-1041.
- [9] Serpone N, Dondi D, Albini A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and sun care products. *Inorganica Chimica Acta*. 2007; 360(3):794-802.
- [10] Chang YY, Lai CH, Hsu JT, et al. Antibacterial properties and human gingival fibroblast cell compatibility of TiO₂/Ag compound coatings and ZnO films on titanium-based material. *Clin Oral Investig*. 2012;16(1): 95-100.
- [11] Sricharussin W, Threepopnatkul P, Neamjan N. Effect of various shapes of zinc oxide nanoparticles on cotton fabric for UV-blocking and anti-bacterial properties. *Fiber Polym*. 2011; 12(8): 1037-1041.
- [12] Xie Y, Wang Y, Zhang T, et al. Effects of nanoparticle zinc oxide on spatial cognition and synaptic plasticity in mice with depressive-like behaviors. *J Biomed Sci*. 2012;19(1):1-11.
- [13] Wang X, Yucel T, Lu Q, et al. Silk nanospheres and microspheres from silk/pva blend films for drug delivery. *Biomaterials*. 2010;31(6):1025-1035.
- [14] Adams LK, Lyon DY, Alvarez PJJ. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO₂, SiO₂, and ZnO water suspensions. *Water Res*. 2006;40(19):3527-3532.
- [15] 张秋红, 宋华, 柳艳修, 等. 制备条件对胺改性纳米ZnO光催化性能的影响[J]. *化学工业与工程*, 2012, 29(2):37-40.
- [16] Xu XL, Zhou ZW, Zhu WJ. Studies on the active oxygen in zinc oxides with different morphologies. *Mater Sci Forum*. 2009; 610-613:229-232.
- [17] Prasse C, Ternes T. Removal of Organic and Inorganic Pollutants and Pathogens from Wastewater and Drinking Water Using Nanoparticles—A Review. *Nanoparticles in the Water Cycle*. Springer Berlin Heidelberg. 2010:55-79.
- [18] Bhadra P, Mitra MK, Das GC, et al. Interaction of chitosan capped ZnO nanorods with *Escherichia coli*. *Mater Sci Eng C*. 2011;31(5):929-937.
- [19] Raghupathi KR, Koodali RT, Manna AC. Size-dependent bacterial growth inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles. *Langmuir*. 2011;27(7): 4020-4028.
- [20] Zhang L, Ding Y, Povey M, et al. ZnO nanofluids—A potential antibacterial agent. *Prog Natural Sci*. 2008;18(8):939-944.
- [21] Amna T, Hassan MS, Barakat NAM, et al. Antibacterial activity and interaction mechanism of electrospun zinc-doped titania nanofibers. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012; 93(2):743-751.
- [22] Wahab R, Kim YS, Mishra A, et al. Formation of ZnO micro-flowers prepared via solution process and their antibacterial activity. *Nanoscale Res Lett*. 2010;5(10): 1675-1681.
- [23] 陈娜丽, 冯辉霞, 王毅, 等. 纳米载银无机抗菌剂的研究进展[J]. *应用化工*, 2009, 38(5):717-720.
- [24] Padmavathy N, Vijayaraghavan R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles—an antimicrobial study. *Sci Technol Adv Mater*. 2008;9(3):035004.
- [25] Applerot G, Lipovsky A, Dror R, et al. Enhanced antibacterial activity of nanocrystalline ZnO due to increased ROS-mediated cell injury. *Adv Funct Mater*. 2009;19(6):842-852.
- [26] Bennison JJ, Nottingham RM, Key EL, et al. The effect of zinc oxide and elemental zinc boluses on the concentrations of Zn in serum and faeces, and on providing protection from natural *Pithomyces chartarum* challenge in sheep. *N Z Vet J*. 2010; 58(4): 201-206.
- [27] Ohira T, Yamamoto O, Iida Y, et al. Antibacterial activity of ZnO powder with crystallographic orientation. *J Mater Sci Mater Med*. 2008;19(3):1407-1412.

- [28] Akhavan O, Mehrabian M, Mirabbaszadeh K, et al. Hydrothermal synthesis of ZnO nanorod arrays for photocatalytic inactivation of bacteria. *J Phys D: Appl Phys*. 2009; 42(22):225305.
- [29] Espitia PJP, Soares NFF, dos Reis Coimbra JS, et al. Zinc oxide nanoparticles: synthesis, antimicrobial activity and food packaging applications. *Food Bioproc Technol*. 2012; 5(5): 1447-1464.
- [30] Barnes RJ, Molina R, Xu J, et al. Comparison of TiO₂ and ZnO nanoparticles for photocatalytic degradation of methylene blue and the correlated inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. *J Nanopart Res*. 2013; 15(2): 1-11.
- [31] 胡占江, 赵忠, 王雪梅. 纳米氧化锌抗菌性能及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(3): 527-530.
- [32] Ivask A, Bondarenko O, Jephikhina N, et al. Profiling of the reactive oxygen species-related ecotoxicity of CuO, ZnO, TiO₂, silver and fullerene nanoparticles using a set of recombinant luminescent *Escherichia coli* strains: differentiating the impact of particles and solubilised metals. *Anal Bioanal Chem*. 2010; 398(2): 701-716.
- [33] Riehemann K, Schneider SW, Luger TA, et al. Nanomedicine—challenge and perspectives. *Angew Chem Int Ed*. 2009; 48(5): 872-897.
- [34] Menard A, Drobne D, Jemec A. Ecotoxicity of nanosized TiO₂. Review of in vivo data. *Environ Pollut*. 2011; 159(3): 677-684.
- [35] Miller RJ, Bennett S, Keller AA, et al. TiO₂ nanoparticles are phototoxic to marine phytoplankton. *PLoS one*. 2012; 7(1): e30321.
- [36] Drobne D, Jemec A, Pipan Tkalec Ž. In vivo screening to determine hazards of nanoparticles: Nanosized TiO₂. *Environ Pollut*. 2009; 157(4): 1157-1164.
- [37] 韩绪军, 张立波, 冯悦, 等. 载ZnO/活性炭复合材料抗菌性能及安全性研究[J]. *生物技术通报*, 2010, 26(1): 200-204.
- [38] Kumar S, Lakshmanan VK, Raj M, et al. Evaluation of Wound Healing Potential of β-Chitin Hydrogel/Nano Zinc Oxide Composite Bandage. *Pharm Res*. 2013; 30(2): 523-537.
- [39] Landsiedel R, Ma-Hock L, Van Ravenzwaay B, et al. Gene toxicity studies on titanium dioxide and zinc oxide nanomaterials used for UV-protection in cosmetic formulations. *Nanotoxicology*. 2010; 4(4): 364-381.
- [40] De Berardis B, Civitelli G, Condello M, et al. Exposure to ZnO nanoparticles induces oxidative stress and cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010; 246(3): 116-127.
- [41] Nair S, Sasidharan A, Rani VVD, et al. Role of size scale of ZnO nanoparticles and microparticles on toxicity toward bacteria and osteoblast cancer cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2009; 20(1): 235-241.
- [42] Premanathan M, Karthikeyan K, Jeyasubramanian K, et al. Selective toxicity of ZnO nanoparticles toward Gram-positive bacteria and cancer cells by apoptosis through lipid peroxidation. *Nanomedicine*. 2011; 7(2): 184-192.
- [43] Zhang H, Chen B, Jiang H, et al. A strategy for ZnO nanorod mediated multi-mode cancer treatment. *Biomaterials*. 2011; 32(7): 1906-1914.
- [44] Cho WS, Duffin R, Howie SEM, et al. Progressive severe lung injury by zinc oxide nanoparticles; the role of Zn²⁺ dissolution inside lysosomes. *Part Fibre Toxicol*. 2011; 8(1): 27.
- [45] Pujalté I, Passagne I, Brouillaud B, et al. Cytotoxicity and oxidative stress induced by different metallic nanoparticles on human kidney cells. *Part Fibre Toxicol*. 2011; 8(10): 1-16.
- [46] Wong SWY, Leung PTY, Djurišić AB, et al. Toxicities of nano zinc oxide to five marine organisms: influences of aggregate size and ion solubility. *Anal Bioanal Chem*. 2010; 396(2): 609-618.
- [47] 田文静, 白伟, 赵春禄, 等. 纳米ZnO对斑马鱼胚胎抗氧化酶系统的影响[J]. *中国环境科学*, 2010, 30(5): 705-709.
- [48] 陈晓菲, 赵群芬, 卢鹏, 等. 纳米ZnO对斑马鱼(*Danio rerio*)肝组织 mdrl, nka, ctrl, hif 基因mRNA的影响[J]. *生物学杂志*, 2012, 29(5): 29-32.
- [49] Bai W, Zhang Z, Tian W, et al. Toxicity of zinc oxide nanoparticles to zebrafish embryo: a physicochemical study of toxicity mechanism. *J Nanopart Res*. 2010; 12(5): 1645-1654.
- [50] Zhu X, Zhu L, Duan Z, et al. Comparative toxicity of several metal oxide nanoparticle aqueous suspensions to Zebrafish (*Danio rerio*) early developmental stage. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2008; 43(3): 278-284.
- [51] Croteau MN, Dybowska AD, Luoma SN, et al. A novel approach reveals that zinc oxide nanoparticles are bioavailable and toxic after dietary exposures. *Nanotoxicology*. 2011; 5(1): 79-90.
- [52] Paisonin S, Pornsunthorntawe O, Rujiravanit R. Preparation and characterization of ZnO-deposited DBD plasma-treated PP packaging film with antibacterial activities. *Appl Surf Sci*. 2013; 273: 824-835.
- [53] Espitia PJP, Soares NFF, Teófilo RF, et al. Optimized dispersion of ZnO nanoparticles and antimicrobial activity against foodborne pathogens and spoilage microorganisms. *J Nanopart Res*. 2013; 15(1): 1-16.