

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2016.06.027

抗菌聚合物的研究进展

段然, 吉虎, 孙跃文, 吴琦, 魏珂瑶, 李海英, 雷良才

(辽宁石油化工大学化学与材料科学学院, 辽宁抚顺 113001)

摘要: 对抗菌聚合物的抗菌机理、影响因素及抗菌聚合物的合成和应用等研究现状进行了总结, 对抗菌材料的进一步发展进行了展望。

关键词: 抗菌聚合物; 抗菌活性; 合成; 应用

中图分类号: TB34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2016)06-0128-04

Research Process in Antibacterial Polymers

Duan Ran, Ji Hu, Sun Yuewen, Wu Qi, Wei Keyao, Li Haiying, Lei Liangcai

(College of Chemistry and Materials Science, Liaoning Shihua University, Fushun 113001, China)

Abstract : The antibacterial mechanism, influence factors and the synthesis and application of antibacterial polymer were summarized and the further development of antibacterial materials was prospected.

Keywords : antimicrobial polymers ; antimicrobial activity ; synthesis ; application

近年来,随着人们生活水平的提高和健康意识的增强,人们更加认识到有机合成材料表面细菌的粘附、繁殖给人们的生活环境和身体健康带来了严重的危害。食品包装材料的微生物腐败菌和致病菌滋生,不仅缩短了产品的货架期,还严重影响了产品的质量,容易引起食品安全问题。公共健身器材、公交车扶手、公用电话等公共设施的病菌粘附提高了传染性疾病的感染风险。外科手术设备、导管、医疗植入物等医疗设施的致病菌粘附易导致医源性感染的发病率升高^[1]。因此研发及应用能够阻止病菌感染的高分子材料对改善人们的生活环境、降低疾病发生率、保护人类身体健康等方面都具有十分重要的意义。

抗菌聚合物是指具有抑菌和杀菌功能的聚合物,可以通过带抗菌活性官能团单体的聚合获得抗菌聚合物,或在通用高分子上通过配位键、共价键的方式固定抗菌基团,也可在天然聚合物中引入抗菌基团^[2]。含有抗菌基团的抗菌聚合物与小分子抗菌剂相比抗菌效果显著,耐热性、稳定性好,毒性低。因此,抗菌聚合物已成为有机高分子材料的研究热点之一。国外抗菌聚合物的研究起步较早,自20世纪80年代以来有大量文章发表,但国内这方面还处于刚起步阶段。笔者就抗菌聚合物的抗菌机理、影响因素及合成等研究现状进行总结,对抗菌高分子材料的发展趋势进行展望。

1 抗菌机理及影响因素

1.1 抗菌机理

细菌的细胞质膜被认为是抗菌聚合物攻击的目标位置,所以抗菌聚合物也被称为膜活性剂。P. Gilbert等^[3]研

究了聚六甲基二胍盐酸盐(PHMB,其结构见图1)与大肠杆菌的相互作用,提出PHMB的抗菌过程有第四步:①PHMB快速被细菌细胞表面吸引,准确而强烈地吸附于磷酸化合物;②外膜的完整性被破坏,PHMB被细胞质膜吸引;③PHMB绑定到细胞质膜磷脂上,增加细胞质膜的渗透率,细胞质膜的功能及完整性遭到破坏;④细胞内成分沉淀,细胞死亡。针对这一过程,研究人员提出两种抗菌机理,即“离子交换型抗菌机理”和“穿透型抗菌机理”。H. Murata等^[4]研究了聚甲基丙烯酸二甲氨乙酯与大肠杆菌的相互作用。他们认为聚甲基丙烯酸二甲氨乙酯的长度(10 nm)远小于大肠杆菌细胞膜的厚度(46 nm),因此他们认为季铵基团通过与大肠杆菌细胞膜交换二价离子导致膜破裂,从而引起细胞死亡。同时J. Huang等^[5]的研究结果也支持这一机理。但有另一部分研究人员对此提出异议,他们提出了“穿透型抗菌机理”,L. M. Timofeeva等^[6]研究聚二烯丙基胺季铵盐对分枝杆菌的抗菌性时指出聚季铵盐首先破坏分枝杆菌细胞壁的完整性,其次被细菌细胞膜吸引后穿透细胞膜,从而使细胞膜破裂,导致细菌死亡。

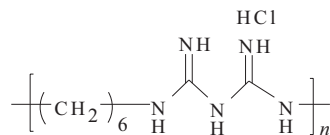


图1 PHMB的结构

联系人: 雷良才, 教授, 研究方向为高分子材料的合成与功能化

收稿日期: 2016-03-15

1.2 抗菌活性的影响因素

(1) 分子量的影响。

聚合物的分子量对抗菌聚合物的抗菌性能具有非常明显的影响,早在1986年,Ikeda等人就发现抗菌聚合物的抗菌活性强烈依赖于它们的分子量,并且有一个最佳分子量大小范围的存在。之后,有很多人致力于研究分子量对聚合物抗菌性能的影响。A. M. Klibanov等^[7]发现对于聚N-己基乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚(N-己基, N-甲基)酰亚胺(PEI),都必须满足最小分子量才能达到抗菌效果(PVP, $M_n > 160\,000$; PEI, $M_n > 25\,000$)。J. Huang等^[8]发现表面接枝聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的分子量大于10 000时,才能表现出良好的杀菌效果。A. F. Moroz等^[9]发现聚二烯丙基胺在水中的最低杀菌浓度随分子量的增长而降低。

聚合物抗菌效果随聚合物分子量增大而增强的原因可能是,随着分子量的增大,整体疏水性增大、净电荷及活性阳离子中心增多,这些性质相互叠加增强了聚合物对细菌的亲力和吸附力,从而增强对细菌的破坏力。但是,分子量增大的同时,聚合物分子链开始卷曲,聚合物线团增大,分子尺寸增大,降低穿透膜的能力。同时,部分正电荷被包在线团内部,有效电荷降低,进而降低对细菌的静电吸附能力。所以,抗菌效果与分子量成正比的聚合物也并不是分子量越大越好。

(2) 烷基取代基链长的影响。

抗菌聚合物活性中心上烷基链的结构也影响其抗菌性能。潘帅^[10]研究了咪唑盐类高分子抗菌剂的抗菌性能,他发现聚合物抗菌能力随咪唑盐上取代烷基链长度的增加而增强。K. Lewis等^[11]发现季铵化的聚乙烯吡咯烷酮结构中烷基链不能过长,最佳长度是C6,当超过这个长度时抗菌能力大大降低。C. J. Waschinski^[12]等研究了末端带有不同烷基的遥爪高分子在水溶液中的抗菌行为,发现取代烷基链长为C4~C10时抗菌效果非常好且随着链长变化没有明显变化,但烷基链长为C12时对金黄色葡萄球菌已经没有杀菌能力。

总之,随着烷基链的增长,聚合物一些行为的特征参数会改变。一方面,吸附能力和亲脂性会增加,另一方面,这也导致了聚合物的亲水-疏水平衡的变化,进而导致杀菌能力的变化。另外,这也导致了大分子聚集的体积增加,改变在病菌细胞表面上大分子的某些行为,使大分子穿透病菌细胞壁或细胞质膜的能力发生变化,从而使抗菌能力发生变化。

(3) 其他因素。

特定结构的抗菌聚合物对不同类型菌种的抗菌效果不同。目前,还没有一种抗菌聚合物对所有类型的菌种都有效。

另外,当抗菌聚合物在溶液中发挥抗菌作用时,溶液pH

对抗菌效果也有明显的影响。王蕊欣等^[13]研究了聚季吡啶盐溶液pH与杀菌率的关系,pH<4.4时,随pH增大,杀菌率减少;4.4<pH<5.3时,杀菌率随pH增大而增大;pH>5.3时,杀菌率几乎达到100%。这是由于pH<4.4时,主要由H⁺杀菌;pH>4.4时,随着pH增大,菌体表面负电性增强,季吡啶盐对菌体吸附力增强。

2 抗菌聚合物的合成

从20世纪80年代以来,许多带有功能性阳离子基团的聚合物被合成出来,根据其活性中心不同分为聚铵盐型、聚季磷盐、聚季吡啶盐等。

2.1 聚铵盐的合成

聚铵盐是研究比较多的抗菌聚合物之一。谢珊珊等^[14]以3-氯-2-羟丙基三甲基氯化铵(CTA)为改性剂,在碱性条件下制备了水溶性壳聚糖季铵盐(HTCC),并将其用于纯棉牛仔布的抗菌整理。结果表明,HTCC整理后的纯棉牛仔布抑菌效果可以达到90%以上,且具有抗菌长效性。李玮等^[15]在水溶性较好的O-季铵化壳聚糖基础上,进一步与糠醛反应制备O-季铵化-N-呋喃亚甲基壳聚糖席夫碱及还原产物O-季铵化-N-呋喃亚甲基壳聚糖衍生物。抗菌结果表明,产物对革兰氏阳性菌的抗菌效果优于革兰氏阴性菌;pH=5.5时抗菌效果优于pH=7.2;并且抗菌效果为:O-季铵化-N-呋喃亚甲基壳聚糖>O-季铵化-N-呋喃亚甲基壳聚糖席夫碱>O-季铵化-N-苯亚甲基壳聚糖席夫碱>O-季铵化-壳聚糖。A. M. Bieser等^[16]用N,N-二甲基-十二烷基氯化铵(DDA)与对甲苯磺酰基纤维素反应,合成带有季铵基团的纤维素衍生物,并研究了这种纤维素衍生物作玻璃涂层时对金黄色葡萄球菌的抗菌效果。抗菌实验表明,带有DDA基团的纤维素衍生物对金黄色葡萄球菌具有很好的抗菌作用。刘琼琼^[17]利用二甲氨基丙基甲基丙烯酸酯与不同卤代试剂反应合成了丙烯酸胺类季铵盐单体及相应的聚合物,并测试了季铵盐单体及聚季铵盐对白葡萄球菌、大肠杆菌与水稻纹枯病菌的抗菌性能。研究结果表明,丙烯酸胺类聚季铵盐对细菌和真菌的抑制效果远优于相应的单体,其中季铵盐结构中氮原子上连接有苄基基团的聚合物具有最佳的抑菌效果。

早期研究最多的是聚季铵盐,最近几年,随着抗菌聚合物的发展,新的包含质子化的伯或仲/叔胺基团的聚合物已经被合成出来,这种聚合物也表现出相当高的抗菌活性和较低的溶血性。Zhang J等^[18]以 β -内酰胺和尼龙为原料,采用阴离子开环聚合的方法合成一系列侧链带有质子化伯胺、仲胺基团的尼龙,并研究了他们的抗菌效果。抗菌实验表明,这种尼龙对多种微生物具有有效的杀菌能力。E. S. Khalil等^[19]在壳聚糖上接枝双氰胺,实验表明他们对大肠杆菌和

金黄色葡萄球菌都表现出非常好的抗菌活性。A. Alamri 等^[20]合成了胺封端的聚丙烯腈,实验表明这种聚合物对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有良好的抗菌效果。

2.2 聚季磷盐的合成

早期 Kanazawa 小组合成了不同结构的聚季磷盐,并研究了聚季磷盐与相同结构的聚季铵盐抗菌性能的差异及季磷基团与季铵基团之间的抗菌协同效应等。延秀银等^[21]对 Kanazawa 小组的工作做了总结。杜瑞奎等^[22]以接枝微粒氯甲基聚苯乙烯/硅胶为原料,用三苯基膦对其进行季磷化反应,采用平板活菌计数法研究了其抗菌性能。结果表明,此聚季磷盐对大肠杆菌的杀菌效果非常好。乌日等^[23]以氯乙酰氯酯化的聚乙烯醇为原料,用三苯基膦对其进行季磷化改性,得到一种季磷盐型阳离子聚乙烯醇抗菌剂,抗菌性测试表明,抗菌剂用量为 12 mg/mL 时,2 h 后聚合物对大肠杆菌的抗菌率可达 100%。

2.3 聚季吡啶盐的合成

王蕊欣等^[13]合成了 4-乙炔基(*N*-甲基)吡啶-丙烯酰胺共聚物硫酸单甲酯季铵盐,实验表明,其对大肠杆菌的杀菌效果非常好,当大肠杆菌浓度为 1×10^9 CFU/mL(每毫升菌液中含有的细菌菌落数)时,最小抑菌浓度为 20 mg/L。刘艳丽等^[24]以 AIBN 为引发剂合成聚 4-乙炔基吡啶-聚丙烯酰胺无规共聚物,并用溴代烷烃将其季铵化,制成聚季吡啶盐型抗菌剂,接着用化学接枝的方法将吡啶盐共聚物接枝到经 KH-550 改性的载铜硅藻土上,制成不溶于水的复合型抗菌剂,并测定其抗菌性能。实验结果表明,此复合型抗菌剂具有优异的热稳定性且难溶于水,使用时能避免抗菌剂对水体的二次污染,是一种较为理想的有机-无机复合型抗菌材料。他们还用溶液聚合的方法合成聚 4-乙炔吡啶,用溴代正丁烷将其季铵化后制成高分子抗菌剂,然后与不同浓度的交联剂配制成抗菌整理剂,对棉织物进行抗菌整理,测试其抗菌性能。实验结果表明,交联剂的浓度不同抗菌效果也不同,当交联剂的浓度为 1~2 g/L 时棉织物的抗菌性能最好^[25]。温婉华等^[26]用细乳液聚合的方法合成磁性高分子复合微球 [Fe_3O_4 /P(4VP-St-DVB)],并用溴代正丁烷(BB)与 4-乙炔基吡啶发生季铵化反应,得到高分子季吡啶盐磁性抗菌纳米微球 [Fe_3O_4 /P(4VP-St-DVB)-BB]。采用振荡烧瓶法研究其抗菌行为,结果表明, [Fe_3O_4 /P(4VP-St-DVB)-BB] 对大肠杆菌具有较强的抑菌作用。

2.4 聚胍盐其它类型抗菌聚合物的合成

P. L. Phillips 等^[27]研究了含有聚六甲基二胍盐酸盐(PHMB)的抗菌敷料对铜绿假单胞菌的抗菌作用,抗菌实验证明,这种抗菌敷料可有效抑制铜绿假单胞菌,而且毒性低,可用于皮肤创口的包扎。程惠蕾等^[28]将胍盐低聚物(PHMG)

接枝到淀粉上,形成胍盐-淀粉接枝物,再将胍盐-淀粉接枝物与淀粉-丙烯酸接枝共聚物共混,制备了抗菌水凝胶敷料。当 PHMG 质量分数为 0.33% 时,此水凝胶敷料对金黄色葡萄球菌与大肠杆菌的抑菌率可以达到 100%。于太保等^[29]通过盐酸胍与马来酸酐反应合成带抗菌基团的马来酸酐,再通过马来酸酐与苯乙烯共聚的手段将抗菌基团引入到高分子上,通过抗菌实验对其抑菌效果进行研究。结果表明,该胍类高分子型抗菌剂对大肠杆菌、白色念球菌、金黄色葡萄球菌具有较强的抗菌作用。

潘帅^[10]用溴代丁烷、溴代己烷、溴代十二烷与 PEG-co-PVIM 反应制得咪唑盐类高分子抗菌剂。实验表明,聚咪唑盐类抗菌剂抗菌效果优异且溶血性低;聚合物的抗菌能力随咪唑盐上取代烷基链长度增长而增强。

3 抗菌聚合物的应用

由于抗菌聚合物抗菌效果显著、耐热性、稳定性好、毒性低。因在诸多领域有着广泛的应用。其中最重要的是在诊所、医院消毒防控,在食品行业中防腐保鲜及公共场所各种设施的消毒等。

基于聚季铵盐的消毒剂可应用于医院、诊所、疗养院等地板、墙壁的消毒及公共设施表面的消毒。胍及双胍类聚合物,特别是 PHMB 对皮肤和口腔粘膜没有刺激性,可用于玻璃啤酒杯、食品工业及游泳池的消毒。郑安呐等^[30-31]利用“分子组装”抗菌技术,合成胍盐聚合物,在抗菌塑料薄膜方面得到了成功的应用。在俄罗斯,基于胍成分的聚合物广泛应用于医院、食品工业、农业、木材保护,建筑保护及修复等。含有 *N*-卤代胺官能团的聚合物被证实具有长期稳定性和广谱的抗菌活性,因此在医疗、牙科、纺织品、水过滤器等领域的消毒方面具有潜在的广泛的用途。总之,抗菌聚合物在抗菌涂料、抗菌食品包装、医疗使用的织物、玻璃等方面有重要应用,它们能有效灭活病原微生物。

4 结论与展望

在过去的几十年中,许多关于抗菌聚合物的合成及其生物活性、抗菌机理的文章被发表。抗菌聚合物的广泛应用将会为保护人类健康筑起了一道绿色屏障,对于改善人类生存环境、减少疾病发生等具有十分重要的意义。随着对抗菌聚合物研究的不断深入,抗菌聚合物的发展表现出以下几个趋势:(1)新型抗菌聚合物的合成和应用;(2)不同类型抗菌聚合物交叉混合使用,发挥抗菌协同效应,提高抗菌性;(3)抗菌聚合物向广谱抗菌、高活性、高生物相容性及低毒性的方向发展。

参考文献

- [1] Gao G Z, et al. Biomacromolecules, 2011, 12(10): 3 715.
- [2] 谭奕哲,等. 功能高分子学报, 2015, 28(2): 183-187.

- Tan Yizhe, et al. *Journal of Functional Polymers*, 2015, 28(2):183–187.
- [3] Gilbert P, et al. *Journal of Applied Microbiology*, 2005, 99(4):703–715.
- [4] Murata H, et al. *Biomaterials*, 2007, 28(32):4 870–4 879.
- [5] Huang J, et al. *Langmuir*, 2008, 24(13):6 785–6 795.
- [6] Timofeeva L M, et al. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(6):2 557–2 571.
- [7] Klibanov A M. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17(24):2 479–2 482.
- [8] Huang J, et al. *Biomacromolecules*, 2007, 8(5):1 396–1 399.
- [9] Moroz A F, et al. *Biomacromolecules*, 2009, 10(11):2 976–2 986.
- [10] 潘帅. 新型高分子抗菌剂的合成与性能研究 [D]. 杭州:浙江理工大学, 2011.
- Pan Shuai. Synthesis and performance studying of new antibacterial polymer[D]. Hangzhou:Zhejiang Sci-Tech University, 2011.
- [11] Lewis K, et al. *Trends Biotechnol*, 2005, 23(7):343–348.
- [12] Waschinski C J, et al. *Biomacromolecules*, 2008, 9(7):1 764–1 771.
- [13] 王蕊欣,等. 应用化学, 2006, 23(2):184–187.
- Wang Ruixin, et al. *Applied Chemistry*, 2006, 23(2):184–187.
- [14] 谢姗姗,等. 印染, 2011, 37(22):15–17.
- Xie Shanshan, et al. *Dyeing & Finishing*, 2011, 37(22):15–17.
- [15] 李玮,等. 化工进展, 2014, 33(4):966–970.
- Li Wei, et al. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2014, 33(4):966–970.
- [16] Bieser A M, et al. *Macromolecular Bioscience*, 2011, 11(4):526–534.
- [17] 刘琼琼. 高分子季铵盐的合成, 表征及其对细菌和真菌的抑制特性研究 [D]. 广州:华南理工大学, 2014.
- Liu Qiongqiong. Synthesis, characterization and antibacterial activities on bacteria and fungi of polymeric quaternary ammonium salts[D]. Guangzhou:South China University of Technology, 2014.
- [18] Zhang J, et al. *ACS macro Letters*, 2012, 1(6):714–717.
- [19] Khalil E S, et al. *Journal of Polymer Research*, 2015, 22(6):1–12.
- [20] Alamri A, et al. *Chemistry Central Journal*, 2012, 6(1):111–124.
- [21] 延秀银,等. 广州化学, 2012, 37(4):56–62.
- Yan Xiuyin, et al. *Guangzhou Chemistry*, 2012, 37(4):56–62.
- [22] 杜瑞奎,等. 过程工程学报, 2010, 10(3):613–618.
- Du Ruikui, et al. *Chinese Journal of Process Engineering*, 2010, 10(3):613–618.
- [23] 乌日,等. 内蒙古大学学报:自然科学版, 2013, 44(3):280–285.
- Wu Ri, et al. *Journal of Inner Mongolia University:Acta Scientiarum Naturalium Universitatis NeiMongol*, 2013, 44(3):280–285.
- [24] 刘艳丽,等. 湖南工程学院学报:自然科学版, 2013, 23(2):54–56.
- Liu Yanli, et al. *Journal of Hunan Institute of Engineering:Acta Scientiarum Naturalium Universitatis*, 2013, 23(2):54–56.
- [25] 刘艳丽,等. 湖南工程学院学报:自然科学版, 2015, 25(4):66–68.
- Liu Yanli, et al. *Journal of Hunan Institute of Engineering:Acta Scientiarum Naturalium Universitatis*, 2015, 25(4):66–68.
- [26] 温婉华,等. 高分子季铵盐 / Fe_3O_4 磁性抗菌纳米微球的制备及性能表征 [C]. 第 16 届反应性高分子学术讨论会, 兰州, 2012.
- Wen Wanhua, et al. Preparation and characterization of polymer quaternary ammonium salt / Fe_3O_4 magnetic antibacterial nano particles[C]. The Sixteenth Symposium on Reactive Polymer, Lanzhou, 2012.
- [27] Phillips P L, et al. *International Wound Journal*, 2015, 12(4):469–483.
- [28] 程惠蕾,等. 功能高分子学报, 2014, 27(3):315–320.
- Cheng Huilei, et al. *Journal of Functional Polymers*, 2014, 27(3):315–320.
- [29] 于太保,等. 广东化工, 2013, 40(18):56–57.
- Yu Taibao, et al. *Guangdong Chemical Industry*, 2013, 40(18):56–57.
- [30] 杨俊,等. 功能高分子学报, 2012, 25(4):364–368.
- Yang Jun, et al. *Journal of Functional Polymers*, 2012, 25(4):364–368.
- [31] 张琪,等. 高等学校化学学报, 2014, 35(4):873–880.
- Zhang Qi, et al. *Chemical Research In Chinese Universities*, 2014, 35(4):873–880.

杜邦发布革命性 3D 防伪包装膜

杜邦先进印刷事业部近日宣布,他们发明了一款革命性创新防伪包装薄膜——杜邦 Izon 3D 安全膜。这款新薄膜采用业界领先的杜邦成像技术,将公开防伪功能直接嵌入到产品包装或标签中。

“模压全息薄膜是防伪包装的典型应用,然而模压全息薄膜广泛使用,造假者很容易复制。”杜邦先进印刷防伪产品全球营销经理彼得·沃克说。“Izon 3D 安全薄膜充分利用杜邦专利的成像技术,创造一个差异化但真实的 3D 外观。”

这款新 Izon 3D 薄膜采用侧点验证设计,可轻易验证全

视差 3D 成像。当消费者从偏斜侧看标签时,全息图像会消失,这是一种先进的安全技术,有别于传统的浮雕箔全息图像技术。

此外,该薄膜还采用透明结构,允许应用可直接印刷到文字、代码或其他图片上。当消费者翻转盒子或是从另外的角度看盒子时,便可看见印刷信息下的 izon 条码。

“采用深层成像”技术,也是这款 3D 防伪薄膜的另一特征,当采用类似手电筒的点光源时,半透明的图像在背景中变得可见“浮动”。此功能对于需要在现场进行验货的品牌保护团队和执法人员来说是非常有用的。(中塑在线)