

纳米二氧化钛的抗菌机制及临床应用

邓益¹ 陈涛¹ 王倩¹ 梁华平²

¹ 遵义医科大学附属医院重症医学科, 贵州遵义 563000; ² 陆军军医大学陆军特色医学中心战伤感染与特需药品研究室, 重庆 400038

通信作者: 陈涛, Email: 2395086838@qq.com

【摘要】 随着越来越多的侵入性操作应用于重症监护病房 (ICU), 如使用气管导管、留置导尿管、中心静脉导管等, 不可避免地增加了患者感染的风险。制备抗菌涂层是解决这类感染的有效办法。抗菌涂层可以有效阻止植入材料表面生物膜的形成, 如银纳米粒子涂层、氧化锌涂层、甲基蓝涂层、抗微生物肽涂层、纳米二氧化钛 (TiO₂) 涂层等。TiO₂ 作为一种光催化剂, 具有良好的光催化和抗菌活性, 无毒性和生物相容性, 强大的物理化学稳定性和持久的抗菌性能, 有很高的研究价值。现就 TiO₂ 的杀菌机制和临床应用方面的研究进展进行总结, 以期为临床提供参考。

【关键词】 二氧化钛; 抗菌机制; 临床应用; 气管导管

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑 [2021] 一般 087); 国防科技基础加强计划重点基础研究 (2022-JCJQ-ZD-224-12); 贵州茅台医院 (职工医院) 科研与人才培养基金项目 (MTyk2022-17)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.028

Antibacterial mechanism and clinical application of nano titanium dioxide

Deng Yi¹, Chen Tao¹, Wang Qian¹, Liang Huaping²

¹ Department of Critical Care Unit, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China;

² Department of War Injury Infection and Special Drug Research, Army Characteristic Medical Center, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Chen Tao, Email: lg@cqmu.edu.cn

【Abstract】 The risk of patient infection inevitably increases with the use of more invasive operations in the intensive care unit (ICU), including endotracheal tubes, indwelling catheter, central venous catheter, etc. The preparation of antibacterial coatings is an effective way to solve such infections. Antibacterial coatings, such as silver nanoparticles coating, zinc oxide coating, methyl blue coating, antimicrobial peptides coating, and nano titanium dioxide (TiO₂) coating, can effectively prevent the formation of biofilms on the surface of implant materials. As a photocatalyst, TiO₂ has excellent photocatalytic and antibacterial activity, non-toxic and biocompatible properties, strong physical and chemical stability, and long-lasting antibacterial properties, which makes it high value for research. This review summarizes the bactericidal mechanism and clinical application of TiO₂, offering valuable reference for clinical practice.

【Key words】 Nano titanium dioxide; Antibacterial mechanism; Clinical application; Tracheal catheter

Fund program: Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (General 087 of Qiankehe Support [2021]); Key Basic Research of National Defense Science and Technology Foundation Strengthening Program (2022-JCJQ-ZD-224-12); Maotai Hospital (Worker's Hospital) Research and Talent Training Fund Project (MTyk2022-17)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.028

当前,越来越多的侵入性操作应用于临床,特别是重症监护病房 (intensive care unit, ICU), 如使用气管导管、留置导尿管、中心静脉导管等, 大大增加了患者感染的风险^[1]。在美国每年有近 1 700 000 例住院患者发生院内感染, 超过 98 000 例患者因此死亡^[2], 直接损害了人们的身体健康并且造成了很大程度医疗资源的浪费。有创机械通气是 ICU 患者生命支持的重要手段, 但院内感染风险也随之增加^[3]。呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 是气管插管患者较常见的并发症之一^[4]。有研究表明, VAP 和气管导管密切相关, 其主要原因是细菌在气管导管表面形成了生物膜^[5]。目前临床上有许多方法可以防止气管导管表面生物膜形成, 如银纳米粒子涂层、氧化锌涂层、甲基蓝涂

层、抗微生物肽涂层、纳米二氧化钛 (nano titanium dioxide, TiO₂) 涂层等^[6]。其中 TiO₂ 是最有应用前景的材料之一。TiO₂ 作为一种光催化剂, 具有良好的光催化和抗菌活性及生物相容性, 强大的物理化学稳定性和持久的抗菌性能, 但无毒性^[7]。TiO₂ 纳米颗粒在紫外线照射后, 能产生活性氧^[8], 其氧自由基包括氢氧自由基、超氧阴离子、单线态氧等^[9]。这使得 TiO₂ 自身具有抗菌性能, 抗感染能力不需要依赖药物, 能恒定起到物理和化学抗菌效果。以上重要特性使 TiO₂ 成为极具研究价值的抗菌材料, 现就 TiO₂ 的抗菌机制及在临床上植物涂层方面的应用进行总结, 以期为临床提供参考。

1 TiO₂ 的抗菌机制

TiO₂ 是一种白色粉末物质, 化学性质稳定, 生活中 TiO₂

广泛用于食品添加剂及美白产品, 结晶 TiO_2 在自然界中以锐钛矿、金红石和板钛矿 3 种类型存在, 其中金红石最稳定。 TiO_2 有光化学活性, 在紫外线照射下, TiO_2 的光化学活性可以被激发出来, 并生成氧自由基^[9]。单纯 TiO_2 纳米粒子必须要紫外线照射才能发生光化学反应生成氧自由基, 这使 TiO_2 的使用受到限制。掺杂金属或非金属元素(如银、铂、铁、铬、钴、铜、钒、硼、碳、氮、硫、氟等)后可使 TiO_2 的光电化学活性激发条件发生红移, 即在可见光照射下便能激发 TiO_2 的光电化学活性, 发挥其杀菌作用^[10-11]。在众多金属与非金属掺杂元素中, 掺杂氮元素后的 TiO_2 纳米粒子在可见光照射下的光催化能力明显提高^[12]。Iwatsu 等^[13]使用自旋捕获剂作为活性氧的结合剂定量分析了氮掺杂 TiO_2 在光催化下产生的活性氧, 发现氮掺杂 TiO_2 在可见光照射 15 min 便能测出活性氧成分。氮掺杂 TiO_2 不仅在光催化下可产生杀菌作用, 在没有光情况下也可产生杀菌作用。Esteban Florez 等^[14]比较了不同浓度氮掺杂 TiO_2 在自然光和黑暗条件下对变形链球菌的抑制情况, 结果显示, N 掺杂 TiO_2 在黑暗条件下对变形链球菌仍可产生抑制作用, 且呈浓度依耐性, 但该团队未对这一现象的具体机制进一步探讨。

TiO_2 的抗菌机制是多方面的。 TiO_2 在紫外线照射后产生氧自由基, 其中羟基自由基($\cdot\text{OH}$)能破坏细菌细胞壁中的不饱和键, 产生的各种自由基能抑制细菌细胞壁多糖链和四肽交联的连接, 直接破坏细胞壁。彭文璟等^[15]在研究纳米 TiO_2 的抑菌机制时, 比较了纳米 TiO_2 对多种细菌(金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等)的抑菌效果后发现, 纳米 TiO_2 能非特异性地杀灭细菌, 并且这些细菌在最开始都表现为细胞壁破坏, 进一步指出细胞壁破坏与纳米 TiO_2 光催化生成的 $\cdot\text{OH}$ 密切相关。麦理想等^[16]为观察碳掺杂纳米 TiO_2 对大肠杆菌的抑制现象, 运用透射电子显微镜观察大肠杆菌的死亡过程, 结果显示, 大肠杆菌最先表现为细胞壁穿孔, 因此认为 TiO_2 抑制大肠杆菌的主要机制是纳米 TiO_2 光催化生成的氧自由基抑制了多糖链和四肽交联的连接, 从而破坏了细菌细胞壁。Sharma 等^[17]在研究 TiO_2 杀灭水中大肠杆菌的实验中, 发现 TiO_2 不仅能作用于细菌细胞壁, 还能破坏大肠杆菌细胞膜, 从而杀灭大肠杆菌, TiO_2 在光催化下生成氧自由基, 这些氧自由基使细胞膜的多不饱和和磷脂氧化, 细胞膜破坏, 胞内成分流出, 这些胞内成分再被氧化, 最后导致细胞死亡。光催化产生的氧自由基直接影响细胞膜的糖蛋白, 使细胞膜的通透性发生变化, 细胞内外离子失衡, 细胞扭曲、变形, 从而失去生物学活性。Lu 等^[18]使用铜绿微囊藻测试了 TiO_2 紫外线照射后的毒理作用, 观察到铜绿微囊藻出现细胞膜破坏, 胞内成分流出, 进而导致细胞死亡。证明破坏细胞膜是 TiO_2 抗菌机制的重要环节。Jiang 等^[19]探讨了纳米 TiO_2 对细胞核的影响, 使用 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚(4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染液对金黄色葡萄球菌的细胞核进行染色, 结果显示, 经纳米 TiO_2 处理后的金黄色葡萄球菌细胞的核酸荧光强度明显低于无处理者, 推测纳米 TiO_2 可直接作用于细菌的核酸, 抑制核酸合成, 减少可

溶性蛋白质的合成, 从而抑制细菌的增殖。

2 TiO_2 的临床应用研究

VAP 与气管导管密切相关, 其主要原因是普通气管导管表面形成了生物膜^[5]。当 VAP 发生后, 除了积极使用抗感染药物外, 另一个可行的办法就是更换气管导管, 但通过以上对 TiO_2 的介绍, 或许还有更好的选择方案, 就是使用有纳米 TiO_2 涂层的气管导管。纳米 TiO_2 是目前气管导管涂层材料的研究热点。涂有 TiO_2 的气管导管能阻止生物膜形成, 其机制是通过光催化作用产生氧自由基, 从而杀灭导管表面的微生物, 这一独特性能使得 TiO_2 有望降低 VAP 的发生率。Deng 等^[7]以乳猪作为临床试验模型, 使用掺杂碘 TiO_2 /聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)的气管导管作为试验材料, 发现掺杂碘 TiO_2 /PVC 的气管导管能有效抑制细菌生物膜的形成, 减轻乳猪气管组织炎症, 预防 VAP 的发生。王原等^[20]以载银 TiO_2 为抗菌剂, 经溶胶凝胶法成功研制出了抗菌涂层试验导管, 使用小鼠成纤维细胞 L929 检验这种纳米载银 TiO_2 涂层气管导管的细胞毒性为无细胞毒性, 该方法制备的纳米载银 TiO_2 涂层气管导管符合医疗器械生物学评价国家标准。蒋旭宏等^[21]长期致力于开发载银 TiO_2 涂层气管导管, 一项体外试验表明, 载银 TiO_2 抗菌涂层气管导管具有明确的抗菌作用, 能杀灭铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌。到目前为止, 纳米 TiO_2 涂层气管导管的研究还没有实际运用于临床。或许不久的将来, 含有 TiO_2 涂层的气管导管将能运用于临床, 并有望能有效降低 VAP 的发生。

在 ICU, 为了记录患者出入量, 患者通常需要长时间留置导尿管, 导尿管相关性尿路感染(catheter-associated urinary tract infection, CAUTI)是困扰医务人员的一个难题。据统计, CAUTI 在 ICU 的发生率为 9.83%^[22]。纳米 TiO_2 涂层导尿管可能降低 CAUTI 的发生率。Sekiguchi 等^[23]将涂有 TiO_2 的导尿管用于 18 例神经源性膀胱患者, 4 周后将其与传统导尿管组患者比较, TiO_2 涂层导尿管尖端细菌检出率为 20%, 明显低于传统导尿管的 60%, TiO_2 涂层导尿管表现出明显的抗菌优势。

此外, 纳米 TiO_2 涂层在骨科内植物、口腔黏合剂以及外科引流管方面也有研究。纳米 TiO_2 涂层材料在体内和体外试验均表现出良好的抗菌特性。Ren 等^[24]的一项动物实验证实, TiO_2 纳米材料在大鼠体内能产生很好的抗植入物相关感染的能力。在外固定支架引起的针道感染方面, 使用 TiO_2 抗菌材料能很好地减轻针道感染的发生率^[25]。 TiO_2 因其具有光催化性能和良好的骨整合特性, 能很好地抑制口腔内的细菌。在作为黏合剂方面, 添加纳米 TiO_2 的黏合剂表现出了很好的抗菌性能^[26]。Lin 等^[27]进行的一项体外试验是在 PVC 引流管上涂一层 TiO_2 , 经过测试, 紫外线照射 1.5 h 后, 这种 PVC/ TiO_2 引流管上的大肠杆菌可被完全杀死。这种 PVC/ TiO_2 引流管具有良好的抗菌性能。所有的这些体外试验都预示, 纳米 TiO_2 很可能成为具有临床使用价值的材料。载银 TiO_2 涂层气管导管后, 其抗菌稳定性、口腔黏膜刺激反应、急性全身毒性、细胞毒性等均进行过实验验证, 其

性能可靠,安全无毒,对细菌生物被膜有明显的抑制作用,可作为预防 VAP 的临床前试验候选导管^[28]。国外科学家将掺杂碘 TiO₂/PVC 气管导管在动物体内进行实验也同样取得了良好的抗菌效果,这给人类战胜 VAP 带来了很大的信心,同时,这种抗菌材料很可能成功运用于抗菌导尿管、抗菌纱布等医学相关领域,甚至有望运用于中心静脉导管、尿毒症患者的长期透析导管、体外膜肺的管道等^[7]。值得注意的是,单纯的 TiO₂ 需要依靠紫外线照射才能产生光催化特性,掺杂特定元素后的 TiO₂ 才能在可见光甚至无光条件下产生杀菌作用。不同种类元素掺杂的 TiO₂ 在抗菌性能与生物安全性方面性能也各不相同,因此,寻找最适合的掺杂元素及浓度无疑是重中之重。

3 结语

随着越来越多耐药菌的出现,在医学的许多领域,耐药细菌感染已经成为一个重大难题,如 VAP、中心静脉导管相关感染、内植物相关感染等。寻找一种既能抗菌而且又安全的生物材料显得尤为重要。TiO₂ 有很好的抗菌性能,是最有前景的抗菌材料。国内有研究团队尝试将纳米 TiO₂ 涂层的气管导管运用于临床,以减少 VAP 的发生率。纳米 TiO₂ 的优点正在逐渐被人们认识,相信在不久之后,能有安全有效的纳米 TiO₂ 气管导管及含有纳米 TiO₂ 涂层的其他内植物材料被研发出来,为临床提供更多选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 毛劲松,朱莺莺,吴海燕,等.从可视化分析看我国重症医学科多重耐药菌研究热点[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):587-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200915-00626.
- [2] Haque M, Sartelli M, McKimm J, et al. Health care-associated infections—an overview [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 2321-2333. DOI: 10.2147/IDR.S177247.
- [3] 刘智群,韩晓彤,桑晓涵,等.有创机械通气患者应用机械吸-呼技术的最佳证据总结[J].中华危重病急救医学,2023,35(8):828-833. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230112-00020.
- [4] 卢莉,杨春辉,朱行利,等.3种常见病原菌引发呼吸机相关性肺炎的变化规律[J].中华危重病急救医学,2023,35(5):482-486. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220516-00483.
- [5] Tarquinio K, Confreda K, Shurko J, et al. Activities of tobramycin and polymyxin E against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm-coated medical grade endotracheal tubes [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(3): 1723-1729. DOI: 10.1128/AAC.01178-13.
- [6] Chen XM, Ling XM, Liu GW, et al. Antimicrobial coating: tracheal tube application [J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 1483-1494. DOI: 10.2147/IJN.S353071.
- [7] Deng WH, Ning SB, Lin QY, et al. I-TiO₂/PVC film with highly photocatalytic antibacterial activity under visible light [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 144: 196-202. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.085.
- [8] Dvoranová D, Barbieriková Z, Brezová V. Radical intermediates in photoinduced reactions on TiO₂ (an EPR spin trapping study) [J]. Molecules, 2014, 19(11): 17279-17304. DOI: 10.3390/molecules191117279.
- [9] 贾璐,高旭,葛少华.光催化纳米二氧化钛材料的抗菌机制及其影响因素[J].口腔医学,2017,37(1):81-84. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2017.01.020.
- [10] Liao CZ, Li YC, Tjong SC. Visible-light active titanium dioxide nanomaterials with bactericidal properties [J]. Nanomaterials (Basel), 2020, 10(1): 124. DOI: 10.3390/nano10010124.

- [11] Liou JW, Chang HH. Bactericidal effects and mechanisms of visible light-responsive titanium dioxide photocatalysts on pathogenic bacteria [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2012, 60(4): 267-275. DOI: 10.1007/s00005-012-0178-x.
- [12] Nah YC, Paramasivam I, Schmuki P. Doped TiO₂ and TiO₂ nanotubes: synthesis and applications [J]. Chemphyschem, 2010, 11(13): 2698-2713. DOI: 10.1002/cphc.201000276.
- [13] Iwatsu M, Kanetaka H, Mokudai T, et al. Visible light-induced photocatalytic and antibacterial activity of N-doped TiO₂ [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2020, 108(2): 451-459. DOI: 10.1002/jbm.b.34401.
- [14] Esteban Florez FL, Hiers RD, Larson P, et al. Antibacterial dental adhesive resins containing nitrogen-doped titanium dioxide nanoparticles [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 93: 931-943. DOI: 10.1016/j.msec.2018.08.060.
- [15] 彭文璟,汤华钊,向晶晶,等.纳米 TiO₂ 抑菌机理研究[J].四川大学学报(自然科学版),2006,43(4):908-912. DOI: 10.3969/j.issn.0490-6756.2006.04.040.
- [16] 麦理想,张晟,王春阳,等.纳米 TiO₂:C 薄膜涂层的构建及对大肠杆菌的抗菌性能研究[J].中山大学学报(自然科学版),2011,50(6):82-87.
- [17] Sharma B, Boruah PK, Yadav A, et al. TiO₂-Fe₂O₃ nanocomposite heterojunction for superior charge separation and the photocatalytic inactivation of pathogenic bacteria in water under direct sunlight irradiation [J]. J Environ Chem Eng, 2018, 6(1): 134-145.
- [18] Lu RR, Liu P, Chen XJ. Study the toxicity to *Microcystis aeruginosa* induced by TiO₂ nanoparticles photocatalysis under UV light [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2015, 94(4): 484-489. DOI: 10.1007/s00128-015-1492-x.
- [19] Jiang XH, Lv B, Wang Y, et al. Bactericidal mechanisms and effector targets of TiO₂ and Ag-TiO₂ against *Staphylococcus aureus* [J]. J Med Microbiol, 2017, 66(4): 440-446. DOI: 10.1099/jmm.0.000457.
- [20] 王原,许江燕,曹俊敏,等.载银二氧化钛抗菌涂层气管导管的体外细胞毒性试验[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(2):147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.010.
- [21] 蒋旭宏,王原,华军益,等.载银二氧化钛抗菌涂层气管插管导管的抗菌性能研究[J].中华危重病急救医学,2014,26(5):343-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.012.
- [22] 方少祥,全清霞,蔡晓丹,等.ICU 患者导尿管相关感染及质量改进研究[J].医院管理论坛,2020,37(8):65-67,35. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9069.2020.08.019.
- [23] Sekiguchi Y, Yao YY, Ohko Y, et al. Self-sterilizing catheters with titanium dioxide photocatalyst thin films for clean intermittent catheterization: basis and study of clinical use [J]. Int J Urol, 2007, 14(5): 426-430. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2007.01743.x.
- [24] Ren TY, Feng CM, Dong J, et al. Preparation and in vivo bacteriostatic application of PPDO-coated Ag loading TiO₂ nanoparticles [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10585. DOI: 10.1038/s41598-022-14814-6.
- [25] Villatte G, Massard C, Descamps S, et al. Photoactive TiO₂ antibacterial coating on surgical external fixation pins for clinical application [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 3367-3375. DOI: 10.2147/IJN.S81518.
- [26] Poosti M, Ramazanzadeh B, Zebarjad M, et al. Shear bond strength and antibacterial effects of orthodontic composite containing TiO₂ nanoparticles [J]. Eur J Orthod, 2013, 35(5): 676-679. DOI: 10.1093/ejo/cjs073.
- [27] Lin HX, Xu ZT, Wang XX, et al. Photocatalytic and antibacterial properties of medical-grade PVC material coated with TiO₂ film [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, 87(2): 425-431. DOI: 10.1002/jbm.b.31120.
- [28] 丁阳阳,陈益,庄鸣阳,等.载银二氧化钛对金黄色葡萄球菌生物被膜抑制作用的研究[J].中华危重病急救医学,2021,33(6):736-739. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200518-00390.

(收稿日期:2023-11-27)

(责任编辑:邸美仙)