

文章编号: 1008-9357(2025)03-0187-17

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20250120001

多肽/蛋白质基抗菌涂层改性生物材料表面研究进展

丁思文, 谭亦夫, 吴韩雪, 柴进, 李鹏
(西北工业大学柔性电子研究院, 西安 710129)

摘要: 生物材料相关感染(Biomaterials-Associated Infection, BAI)由致病菌在其表面黏附、增殖并形成生物被膜引起。在生物材料表面构建具有抗菌功能的涂层从而预防或治疗感染具有显著的临床价值。本文综述了近年来多肽/蛋白质基的生物材料表面抗菌涂层的研究进展,阐述了BAI的发生机制,总结了抗菌涂层的作用方式、类别,讨论了抗菌涂层的设计原则和构建方法,并展望了多肽/蛋白质基的生物材料表面抗菌涂层的未来研究方向。

关键词: 生物被膜; 涂层改性; 多机制抗菌; 抗菌肽; 溶菌酶

中图分类号: Q5

文献标志码: A

Research Progress in Peptide/Protein-Based Antibacterial Coatings on Surface of Biomaterials

DING Siwen, TAN Yifu, WU Hanxue, CHAI Jin, LI Peng

(Institute of Flexible Electronics, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710129, China)

Abstract: Biomaterials-associated infection (BAI) arises when pathogenic bacteria adhere to and proliferate on biomaterial surfaces, forming a biofilm that exacerbates patient illness and increases healthcare burdens. Consequently, the development of antimicrobial coatings on these surfaces to prevent or treat infections holds significant clinical value. Antibiotics are often used to control clinical infections. However, the abuse of antibiotics also leads to increasing bacterial resistance, making the prevention and treatment of biomaterial-related infections more difficult. Peptides/proteins and their derived antibacterial agents have attracted wide attention due to their excellent antibacterial properties and biocompatibility. The construction of antibacterial coatings on the surface of biomaterials based on these antibacterial agents can effectively inhibit and eliminate bacterial biofilms on the surface of biomaterials, reduce the risk of biomaterial-related infections, and improve other surface physicochemical properties of materials to enhance their clinical applicability. We systematically review the latest progress in antimicrobial coatings on the surface of peptides and protein-derived biomaterials. We also elaborate on the mechanisms of biomaterial-related infections and discuss in detail the types of antibacterial coatings such as anti-adhesion coatings, bactericidal coatings, anti-adhesion and bactericidal coatings, and intelligent responsive antibacterial coatings. The design principles and construction methods of the coatings are analyzed, and the research progress of peptide/protein-based

收稿日期: 2025-01-20

基金项目: 国家自然科学基金(52473265); 陕西省杰出青年科学基金(2023-JC-JQ-32); 西北工业大学大学生创新创业实践项目(S202310699533)

作者简介: 丁思文(2003—), 女, 山东海阳人, 博士生, 主要研究方向为生物水凝胶和生物医用材料抗菌涂层的研究及应用。E-mail: swding@mail.nwpu.edu.cn

通信联系人: 李鹏, E-mail: iamplic@nwpu.edu.cn; 柴进, E-mail: iamjinchai@mail.nwpu.edu.cn

引用格式: 丁思文, 谭亦夫, 吴韩雪, 柴进, 李鹏. 多肽/蛋白质基抗菌涂层改性生物材料表面研究进展 [J]. 功能高分子学报, 2025, 38(3): 187-203.

Citation: DING Siwen, TAN Yifu, WU Hanxue, CHAI Jin, LI Peng. Research Progress in Peptide/Protein-Based Antibacterial Coatings on Surface of Biomaterials [J]. Journal of Functional Polymers, 2025, 38(3): 187-203.

antibacterial coatings in recent years is systematically introduced, especially the widely used antimicrobial peptide and lysozyme coatings. In addition, we summarize the challenges and prospects of peptide and protein antibacterial coatings applied to biomaterials, aiming to promote innovative research on peptide and protein antibacterial coatings and provide guidance for their stepwise development and translational application.

Key words: biofilm; coating modification; multi-mechanism antibacterial; antimicrobial peptide; lysozyme

细菌在日常生活中无处不在,致病菌的传播和定植会造成感染,危害人类健康。细菌感染作为全球范围内主要的非自然死亡原因之一,已成为备受关注的公共健康挑战^[1]。世界卫生组织(WHO)《全球感染预防和控制报告》显示,在高收入国家的急症护理医院中,每100名患者中约有7名患者在住院期间出现至少一种医疗相关性感染(Healthcare-Associated Infections, HAI),而在中低收入国家,出现感染的患者则高达15名。值得注意的是,高达30%的重症监护患者可能受到HAI的影响,中低收入国家患者的发病率则是高收入国家的几倍,特别是新生儿更容易受到感染^[2]。这些数据揭示了全球范围内细菌感染的严峻性和危害性。

生物材料如各类导管、血管支架、人工关节、骨折固定系统和脊柱矫形器等,常被用于人体的诊断、治疗、修复或替换受损器官组织。这些生物材料在临床使用中经常受到致病菌的污染,在表面形成细菌生物被膜,进而引发生物材料相关性感染(Biomaterials-Associated Infection, BAI),这是一种高发性的HAI。此外,致病菌也可能从身体其他感染区域扩散到生物材料表面,导致血源性感染。BAI对临床医学构成了重大的挑战,不仅给患者带来极大的痛苦,而且大幅增加了患者的医疗费用^[3]。在过去几十年中,抗生素的应用在临床上有效控制了许多致病菌的感染,但过度使用甚至无指导地滥用抗生素也加剧了抗微生物药物耐药性(Antimicrobial Resistance, AMR)的问题。据WHO数据,2023年全球约有471万人死于AMR相关疾病,预计到2050年,将有822万人死于AMR相关疾病^[4]。其中由多重耐药(Multidrug-Resistant, MDR)细菌引发的感染是临床致死率的重要因素,MDR定义为对三类及以上不同作用机制的抗菌药物(如 β -内酰胺类、氟喹诺酮类及氨基糖苷类)产生交叉耐药性。鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)是与BAI相关的常见MDR细菌,其引起的术后尿路感染的患病率高达77.8%^[5]。从单一耐药性到多重耐药性,甚至发展到超级耐药性,使得BAI的防治变得更加困难,亟需新的解决方案。因此,研究开发非抗生素或低抗生素抗菌策略并将其用于解决应对BAI,变得尤为必要。

作为一种直接有效的抗菌防护策略,构建抗菌涂层可以显著减少致病菌在生物材料表面的定植和传播,能够有效降低BAI的风险。在因术后感染、癌症和初次关节置换而需要接受翻修骨科手术的患者中,抗菌涂层的应用显著降低了假体周围感染的发生率。文献[6]分析了1307例患者(561例带涂层植入物,746例无涂层植入物),比较了应用涂层植入物与无涂层植入物在术后假体周围感染发生率方面的差异。结果显示,使用抗菌涂层植入物的患者感染率显著低于未使用涂层的患者(比值比(Odds Ratio, OR): 2.926, $P < 0.001$)。亚组分析表明,植入物所用的抗菌涂层能有效预防假体周围感染(OR: 2.388, $P < 0.001$)。此外,抗菌涂层提供了生物材料原位局部防护,这种方式优化了抗菌剂的使用,并有效减缓了细菌耐药性的产生。多肽和蛋白质及其衍生的抗菌剂因其卓越的抗菌性能和生物相容性,近年来备受关注。多肽类抗菌剂具有高效的广谱抗菌活性,通过破坏细菌细胞膜直接杀灭细菌,同时诱导细胞内代谢紊乱。多肽类抗菌剂快速杀菌和低诱导耐药性的特点使其成为应对多重耐药菌的理想选择。蛋白质类抗菌剂,如溶菌酶,通过水解细菌细胞壁的肽聚糖层导致细菌细胞破裂,显示出强大的抗菌能力。基于这些抗菌剂构建的抗菌涂层不仅能够有效抑制和消除生物材料表面的细菌生物被膜,还能改善材料的其他表面特性。因此,选用多肽和蛋白质作为抗菌涂层对有效防治BAI具有重要意义。

本文重点介绍了多肽和蛋白质衍生的生物材料表面抗菌涂层的最新进展;对生物材料相关感染的发生机制进行了简要阐述;详细探讨了抗菌涂层作用方式类别和涂层设计原则;系统综述了近年来多肽和蛋白质抗菌涂层的研究进展,并突出介绍了应用较为广泛的抗菌肽和溶菌酶涂层。另外,介绍了抗菌涂层的构建方式,如基材的预处理以及涂层构筑方法。最后,总结了多肽/蛋白质基抗菌涂层应用于生物材料时的挑战和前景,为其进一步创新和临床应用提供指导。

1 BAI 的发生机制

细菌在生物材料表面的附着方式及其发生机制是当前研究的重要课题。一些学者深入研究了BAI及其感染反复发生且难以控制的原因,提出了细菌生物被膜(Bacterial Biofilm, BF)理论。BF是由单一或多种细菌为适应自然环境而形成的一种微菌落聚集体,其主要成分为多糖蛋白复合体,这种复合体包裹细菌,相互黏连,形成以膜状形式在病灶或物质表面不可逆地附着在一起的特定结构的细菌复合体^[7]。在自然界中,约99%的细菌以BF的形式存在,65%的人类细菌感染与BF的形成有关^[8]。生物被膜的形成涉及一系列繁杂的环节,涵盖了微生物最初的黏附、稳固的定植、微小菌落的发育生长、以及成熟生物被膜的构建。在初始黏附阶段,细菌通过静电相互作用和范德华力临时附着于表面;随后细菌分泌黏附物质,如外膜蛋白和胶原蛋白,增强附着力,进而定植于材料表面。在菌落形成阶段,细菌开始产生胞外多糖基质,形成微小菌落。在成熟阶段,生物被膜发展为复杂的三维结构,具有高度耐受性和抗性,其特征包括细胞外多糖的丰富沉积、菌落的高度组织化及细胞信号传导网络的建立。此外,细菌自生物被膜中释放后,会再次附着并集结,构成一个持续的循环机制^[9](图1)。不同菌种在生物被膜形成过程中表现出显著差异。革兰氏阳性菌(如葡萄球菌)在黏附阶段主要依赖于丝状蛋白和肽聚糖层,通过表面蛋白如纤维蛋白结合蛋白(Fibrin-Binding Protein, FnBP)与宿主细胞表面的纤维蛋白连接,从而实现稳固附着。相比之下,革兰氏阴性菌(如大肠杆菌)则主要依赖于脂多糖(LPS)和纤毛(Fimbriae)等结构,通过这些分子与表面受体相互作用,实现初步的黏附和定植。这些不同的黏附机制导致不同菌种在生物被膜形成过程中的特异性和复杂性,进一步影响了被膜的结构和功能。

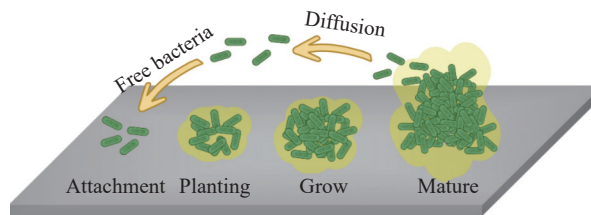


图1 细菌生物被膜的形成阶段

Fig. 1 Formation stages of bacterial biofilm

BF由多糖等物质组成,所形成的独特三维结构能够有效保护内部细菌,成为抗菌药物难以渗透的天然屏障,从而降低药物在生物被膜和细菌内部的浓度,表现出显著的耐药性。另外,BF内的营养成分呈现从外向内递减的梯度,导致内部的细菌处于饥饿状态,使这些细菌对抗菌药物的敏感度显著降低^[10]。BF的形成经历了定植、细胞因子的释放以及对宿主免疫系统的影响等过程,这些因素共同促进了疾病的发生^[11],使感染变得顽固且反复。因此,在生物材料表面构建抗菌涂层,通过防止细菌黏附或杀灭细菌等方式,预防BF在其表面形成附着,是控制BAI的有效方式^[12]。

2 抗菌涂层的分类

目前,抗菌涂层种类繁多,且有多种分类方式。按照抗菌机理可以将抗菌涂层主要分为抗菌黏附涂层、杀菌涂层和抗菌黏附-杀菌涂层;根据涂层作用方式可以将抗菌涂层分为接触式和释放式抗菌涂层。最近,随着对BAI治疗需求的不断提升,精准化与智能化的治疗策略逐渐成为研究热点。研究人员开发了一系列新型智能响应性抗菌涂层,旨在实现按需杀菌和降低耐药性风险^[13]。

2.1 按抗菌机理分类

表1简要总结了抗菌黏附涂层、杀菌涂层和抗菌黏附-杀菌涂层的成分与特征。抗菌黏附涂层是一种通过调控材料表面的物理化学性质(如静电排斥、低表面能等)来抑制细菌、真菌及蛋白质等生物分子在材料表面非特异性吸附的功能性涂层^[14],主要材料包括聚乙二醇(PEG)和两性离子聚合物等亲水高分子^[15,16],其作用机制是通过优化材料表面的物理性质来抑制细菌的附着和生长,而非直接依赖抗菌剂的杀菌作用。具体来说,它们通过改善表面的润湿性、调整拓扑结构以及改变电荷分布来实现抗菌效果,从根本上抑制细菌的

表 1 各类抗菌涂层的成分与特征

Table 1 Composition and characteristics of various antibacterial coatings

Category	Material	Characteristic	Construction method
Anti-adhesion coating	Hydrophilic polymers: polyethylene glycol (PEG), zwitterionic polymer, etc	Inhibit the adhesion and aggregation of pathogenic bacteria, by altering the surface properties of biomaterials	Surface initiated graft polymerization and cross-linking, plasma injection technology
Bactericidal coating	Antimicrobial agents: antimicrobial peptides, antibiotics, silver nanoparticles, etc	By destroying the integrity of the cell membrane, interfering with the normal reproduction of bacteria, adhesion and direct killing of bacteria	Surface initiated graft polymerization, layer-by-layer self-assembly, sol-gel transition
Anti-adhesion and bactericidal coating	Hydrophilic polymers and antimicrobial agents	Not only prevent the adhesion of bacteria and fungi and other biomolecules, but also rely on antibacterial agents to kill bacteria	Surface initiated graft polymerization and cross-linking, embedding, layer-by-layer self-assembly, sol-gel transition

黏附和聚集以及生物被膜的形成(图 2(a))。除了预防细菌感染外,理想的抗菌黏附涂层还可以防止血栓形成和异物反应^[17]。在复杂的人体生理环境中,尤其用于体内植入时,抗菌黏附涂层受体液和生物因子的影响而被侵蚀损坏或遮蔽,难以达到理想的抗黏附效果。随时间推移,涂层的防黏附性能会进一步降低直至失效。因此,设计具有较长时效且可以自我清洁的抗菌黏附涂层仍然是一项挑战。

杀菌涂层通过在涂层中引入抗菌剂,有效抑制细菌生长或直接杀灭细菌(图 2(b)),其抗菌作用可通过精准释放抗菌剂和使用接触杀灭策略来实现^[18]。当细菌与涂层表面接触时,涂层中负载的纳米金属颗粒、抗菌肽通过多种分子机制发挥作用,包括抑制细胞壁合成、破坏细胞膜完整性、干扰蛋白质合成以及阻断核酸复制等,从而实现高效抑菌或杀菌效果^[19-21]。这种涂层安全且高效,但失活的细菌容易在材料表面积聚,从而影响抗菌性能的持续性。杀菌涂层对不同细菌的抑制和杀灭效果具有差异,杀菌效果通常具有剂量依赖性,过度地负载抗菌剂可能会加剧细菌的耐药性,对环境造成负面影响。

基于抗菌黏附涂层与杀菌涂层的协同效应,研究人员开发了兼具抗生物分子黏附和高效杀菌功能的多功能涂层(图 2(c))^[22]。该策略通过将亲水性聚合物与抗菌剂有机结合,实现了抗菌黏附与杀菌的双重功能集成,形成了一种新型的复合抗菌表面处理技术^[23]。这种设计思路有效突破了传统单一抗菌黏附或杀菌涂层的功能限制^[24]。然而,在具体运用场景下,要想兼顾抗菌黏附与杀菌的双重效能,就必须执行一连串繁琐的工艺流程。寻找一种既简单又高效的方法在生物材质表层施加抗菌特性,依旧是一大挑战。

2.2 按涂层作用方式分类

接触式抗菌涂层通过将具有抗菌、抑菌的组分直接暴露在表面,在细菌接触到涂层表面时立即发挥作用,以化学或物理机制防止细菌黏附或杀灭接触到的细菌。通过化学反应(如离子交换破坏细胞壁)或干扰细胞

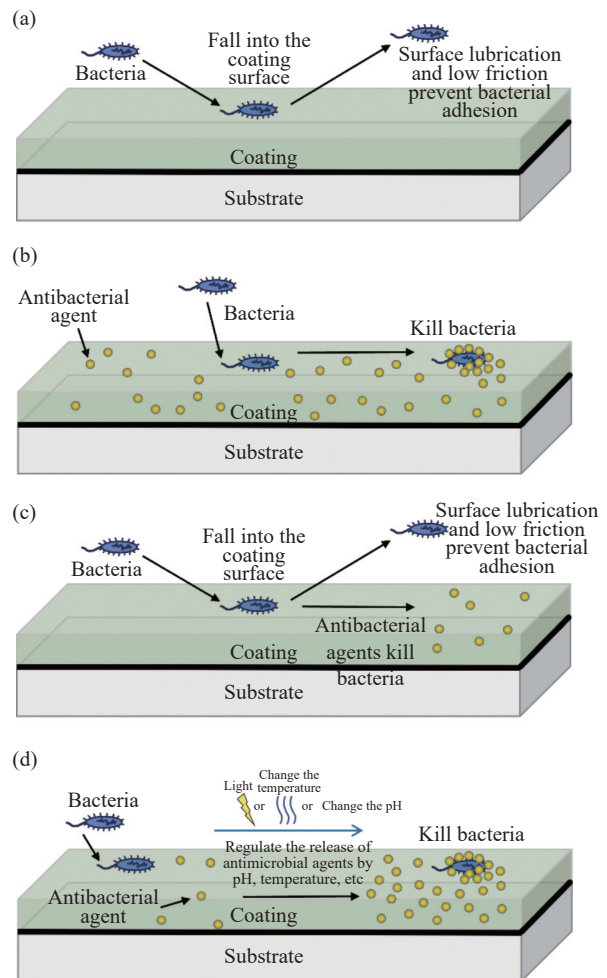


图 2 (a)抗菌黏附涂层; (b)杀菌涂层; (c)抗菌黏附-杀菌涂层; (d)智能响应性抗菌涂层

Fig. 2 (a) Anti-adhesion coating; (b) Bactericidal coating; (c) Anti-adhesion and bactericidal coating; (d) Intelligent responsive antibacterial coating

代谢以及物理破坏(如尖锐的纳米结构刺破细胞膜)等机制直接杀死或抑制微生物的生长^[25,26]。通常该类涂层的抗菌方式固定,抗菌效果受作用范围限制,且随时间推移材料表面易发生污垢积累,作用效果也将减弱。

释放式抗菌涂层通过释放抗菌剂到周围环境中,持续抑制或杀灭微生物。抗生素、抗菌肽等抗菌剂以简单的物理嵌入方式负载在涂层中,或通过一些动态的化学键和作用与涂层其他组分连接。随着时间的推移,这些抗菌剂逐渐从涂层中释放出来,扩散到涂层表面及周围环境中,从而保持长时间的抗菌效果^[27]。释放式抗菌涂层不仅能够针对直接接触材料表面的细菌实施杀灭或抑制,其对较远距离的细菌同样具备一定的干扰作用。然而,这种涂层的抗菌剂释放过程缺乏可控性,这不仅影响了抗菌效果的持续有效性,而且随着时间的推移,其抗菌能力也可能会逐渐减弱。

2.3 智能响应性抗菌涂层

智能响应性抗菌涂层主要由温度响应、pH 响应和光响应分子以及高效抗菌成分(如抗菌肽、季铵盐化合物等)组成(图 2(d))。在无细菌接触的条件下,该涂层表现出生物惰性,避免了对宿主组织的潜在毒性^[28]。当细菌附着于涂层表面时,智能响应性抗菌涂层通过外部刺激(如光照、温度变化或局部 pH 波动)被特异性激活,迅速释放抗菌成分并启动杀菌机制,从而实现对细菌的高效清除。通过调节分子间相互作用和实现智能响应,智能响应性抗菌涂层不仅降低了多重耐药菌株带来的风险,还增强了生物安全性,避免了环境污染和健康风险,同时实现了抗菌剂的精准释放,对周围正常细胞的潜在伤害降到最低。此外,智能响应性抗菌涂层在消灭细菌后,还能迅速清除残留的病死菌体和碎片,确保其抗菌效果的持续性。智能响应性抗菌涂层通过整合多种杀菌机制,产生协同作用提升杀菌效率,减少细菌产生耐药性的可能性,为解决“超级细菌”问题提供了创新策略^[29]。

智能响应性抗菌涂层凭其可控释放、高效杀菌及自我清洁等特性脱颖而出,但现有技术多依赖物理、化学触发,限制了其应用的灵活性。未来趋势在于开发能敏锐感知细菌的生物触发机制,当内部刺激与细菌的黏附和增殖有关时,它会触发一个由涂层启动的按需靶向抗菌反应,无需外源性刺激辅助,增强抗菌涂层应用的灵活性和特异性。

3 抗菌涂层的设计要点

3.1 黏附力

抗菌涂层的黏附力,即与基材之间的界面相互作用,主要源于化学键合和物理吸附两种机制,直接影响其在医疗设备和植入物中的稳定性和可靠性。良好的黏附力可以确保涂层在使用过程中不易剥落或脱落,从而保持抗菌性能和长期有效性。

化学键合(如共价键或离子键)形成强相互作用,提供耐久性和稳定性,尤其在机械要求高的应用中表现突出。相对而言,物理吸附是通过较弱的相互作用如范德华力,导致可逆的附着,灵活性较强。物理吸附在涂层固化或加工过程中也有助于形成化学键^[30]。设计具有良好黏附力的抗菌涂层,平衡化学键合与物理吸附这两种机制至关重要,例如,选择与基底材料相容性良好的涂层材料,并采用适当的表面处理方法(清洗、粗糙化或化学改性等),可以增加涂层与基底材料之间的结合力^[31]。

适当的预处理和底漆层的使用也可以提高抗菌涂层的黏附力。预处理可以清除表面的污物和氧化层,增加涂层与基底的接触面积,从而提高黏附力。底漆层则可以提供更好的附着力和界面黏结,增强涂层的稳定性和耐久性^[32]。另外,涂层的厚度和均匀性也会影响其黏附力,过厚或不均匀的涂层容易导致开裂或剥落,降低黏附力^[33]。在涂层过程中需要控制好涂层的厚度和均匀性,确保涂层与基底之间形成良好的结合。结合化学键合和物理吸附的优点,可以创造抗机械应力且保持灵活性的分层界面,最终提升抗菌涂层的耐久性。因此,成功的涂层设计需通过对抗菌涂层物理和化学性质的平衡调控,提高黏附性能和环境耐久性。

3.2 抗菌性能

有效的抗菌涂层应该具备抑制细菌在涂层表面附着和生长的能力,从而降低生物污染和感染的风险^[34]。为实现这一目标,抗菌涂层通常采用具有抗菌性能的材料或添加抗菌剂来实现。抗菌涂层通常会利用材料表面的微观结构或化学成分来抑制细菌的黏附。表面具有微纳米级别的结构可以减少细菌附着的表面积,从而降低细菌附着的可能性。此外,抗菌涂层的表面特性也可以影响其抗菌黏附的能力。表面的亲水性可

以使细菌难以附着,因为它们更倾向于在亲水性较低的表面上附着。表面的光滑度和硬度也可以影响细菌的附着和生长^[35]。设计和选择抗菌涂层时,需要综合考虑其抗菌性能,采用合适的材料和工艺,以确保其能够有效地抑制细菌的附着和生长,从而保持表面的清洁和卫生。

3.3 生物相容性

抗菌涂层的生物相容性涉及到涂层与生物组织之间的相互作用。生物相容性涵盖了组织相容性与血液相容性两大核心领域。组织相容性指的是材料与生物体组织器官交互时,能够避免被生物组织排斥,其显著特征包括材料植入体内后,不会引发周边组织的炎症、排斥或过敏等负面效应。组织相容性的好坏取决于材料的硬度、弹性系数、表面构造、化学成分和分子特性等多重因素。血液相容性则是指材料与血液接触时,不引起凝血、血栓、溶血等不良反应。材料表面不能激活血小板、凝血因子等血液成分,也不能导致红细胞破裂。人工心脏瓣膜、血管支架等心血管领域的生物材料必须具有良好的血液相容性,以确保其在与血液持续接触的过程中,不会对血液的正常流动和功能造成不良影响^[36]。

在长期使用的生物医用材料(如植入物)中,确保抗菌涂层的生物相容性和长期安全性尤为重要^[37]。可以采取的方法包括优化涂层的材料配方,使其能够与周围组织有效结合,并在组织再生和愈合过程中,避免引发异常细胞增殖或组织排斥反应。此外,随着涂层与生物体的融合,涂层应具备一定的生物降解性,以促进后续的组织再生和修复,同时防止长期残留造成的潜在副作用^[38]。在心血管领域,抗菌涂层的设计还需考虑其与血液的长期接触,避免凝血、血栓和溶血等不良反应的发生,因此在临床应用前,相关的生物相容性评估和长期跟踪研究是不可或缺的程序。

为确保抗菌涂层的生物相容性,实际应用中常采用一系列标准和评估方法,如通过细胞毒性实验评估材料对细胞的影响,采用凝血时间测试和溶血试验等来评估血液相容性。此外,组织相容性的评估通常依赖于体内动物实验来观察材料在生物体内的反应。

4 抗菌肽/蛋白质

使用多肽、蛋白质或其聚合物合成具有抗菌作用的表面涂层可以防止致病菌定植污染并抑制生物被膜的形成,从而降低BAI的发生率。近年来,多肽/蛋白质基抗菌涂层的研究取得了一系列重要进展,被视为传统抗生素的有效补充。

多肽基抗菌涂层的抗菌剂主要是抗菌肽(Antimicrobial Peptides, AMPs),蛋白质抗菌剂主要为溶菌酶。这些天然抗菌分子不仅有效抑制了多种致病微生物的生长,而且因其生物相容性降低了对宿主细胞的不良影响,展示了其成为生物材料表面抗菌涂层组成部分的潜力。目前的研究发现大多数细菌对于抗菌多肽以及抗菌蛋白并未表现出明显的耐药性^[39]。与传统抗生素主要通过抑制细菌的蛋白质合成、DNA复制或细胞壁合成等特定生物过程不同,抗菌肽和蛋白质抗菌剂采用直接破坏细菌细胞膜或细胞壁的方式,降低了细菌通过改变特定靶点来产生耐药性的可能性^[40,41]。因此,将这些天然抗菌分子应用到抗菌涂层中,不仅在机制上具有独特优势,还在对抗生素耐药性方面展现出广阔的应用前景。

抗菌涂层具备双重功能:一方面能够有效去除生物材质表面的微生物,避免其遭受微生物的损害;另一方面,它还能增强材料表面的其他功能属性,如抗磨损能力、抗刮能力、抗腐蚀能力、附着力以及亲水性等,使其在实际使用中更加稳定和持久。此外,由于多肽和蛋白质的多样性,这些涂层在结构和功能上具有很高的可调节性,能根据不同的应用需求进行定制。

值得一提的是,蛋白质和多肽抗菌涂层还具备承载额外特定抗菌物质的能力,从而增强其抗菌性能。这类涂层因其出色的表面特性和化学结构的多样性引起了广泛关注。抗菌涂层所使用的抗菌剂根据其成分可以分为3大类:无机、有机和天然抗菌剂^[42]。无机抗菌剂通常来源于金属元素如银(Ag)、铜(Cu)等及其化合物,通过负载在多孔载体上实现抗菌效果^[43]。无机抗菌剂具有耐热性和高效性的优点,但其潜在的环境污染问题也不容忽视。有机抗菌剂种类繁多,包括醇、酚和季铵盐等,它们通过与细菌的细胞膜结合或与巯基反应发挥抑制作用。有机抗菌剂虽然具有强杀菌力和广泛的适用性,但是存在耐热性差及易引起耐药性的问题^[44]。天然抗菌剂中的多肽和蛋白质的抗菌机制使得细菌难以形成有效的耐药策略,既可发挥自身的抗菌性能,也可基于其良好的黏附性能作为载体将其他抗菌剂负载,弥补其缺陷,进一步增强涂层的抗菌能力,有

效解决了耐药性问题。

4.1 抗菌肽

抗菌肽又称抗菌多肽、抗微生物肽或肽抗生素,这类小分子多肽含有抗菌特性,构成了生物体固有免疫防御体系的关键部分。它们一般由 10 到 50 个氨基酸单元构成,展现出较小的相对分子质量、优良的水溶性、出色的耐热性以及不具备免疫原性等优势^[45]。它们在自然界中广泛存在,截至目前,所有已研究的无脊椎动物的免疫系统都含有抗菌肽。抗菌肽在对抗多重耐药细菌方面具有广阔的应用前景^[46]。乳链菌肽、蜂毒肽、细菌素和防御素等天然来源的抗菌肽已经在抗菌材料表面得到了广泛应用^[47]。

抗菌肽的二级结构极其多样,主要可以归纳为 4 种类型:线性 α -螺旋抗菌肽、富含二硫键的 β -折叠形态抗菌肽、带有延展性片层结构的抗菌肽以及呈环状结构的抗菌肽分子^[48]。抗菌肽普遍带正电荷,并展现出亲水、亲油的双重特性,使其可以通过电荷吸引与带有负电的微生物细胞膜相结合。此外,抗菌肽的疏水端能够镶嵌进细胞膜的疏水区带,从而在细胞膜上造成破损,损害其防护机制,进而引起细胞死亡^[49]。如图 3 所示,抗菌肽和聚合物的潜在作用机理模型包括毯状模型、桶状壁模型和环形孔隙模型。此外,一些抗菌肽被认为通过膜易位导致细菌死亡,随后破坏细胞的自然过程,如 DNA 和 RNA 合成、蛋白质合成和蛋白质折叠,进而导致细胞死亡^[50,51]。

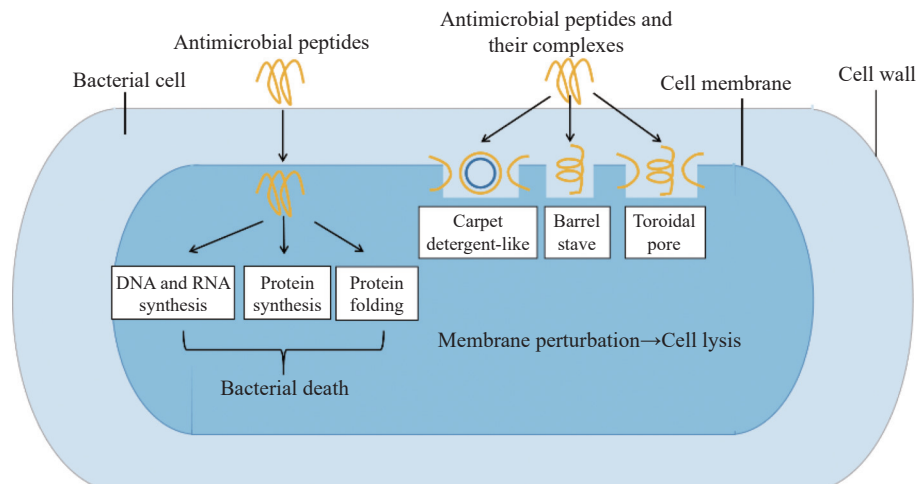


图 3 抗菌肽的作用机理示意图

Fig. 3 Schematic representation of the mechanism of action of AMPs

抗菌肽相较于传统抗生素具有许多优势,是一种极具前景的新一代替代性抗菌产品。抗菌肽具有广谱抗菌活性,能够杀伤多种细菌,从而为控制感染提供有效的手段。抗菌肽对机体的安全性高,通常不引起毒副作用。另外,致病菌通过改变基因等方式对抗菌肽产生耐药性的可能性较低,因此使用抗菌肽能够有效应对耐药性细菌的问题。抗菌肽由于其独特的抗菌机制和优异的抗菌效果,成为新一代抗菌剂的理想选择。然而,由于部分抗菌肽存在稳定性差、毒性高等问题,限制了抗菌肽的应用潜力与发展前景。抗菌肽的稳定性问题主要体现在其对环境因素(如 pH、温度)的敏感性以及在生理条件下的易降解性。

为了解决抗菌肽的稳定性问题,研究人员提出了多种策略,其中的一种策略是利用载体材料来提高抗菌肽的稳定性和生物利用度。目前,大多数研究致力于开发多功能生物材料,如高分子囊泡、胶束和水凝胶,将抗菌肽与功能高分子材料结合,既保留其抗菌活性,又能提升其稳定性。例如,基于具有杀菌性能的抗菌肽和防污性能的聚乙二醇(PEG)可以构建一种具有双重功能的嵌段共聚物。此聚合物可借助分子内交联形成单独的纳米级链条,或者依赖分子间氢键作用构建出 β -折叠结构,进而形成环状的 PEG 结构,同时提升了抗菌肽的稳定性。此外,通过增加特定区域阳离子片段的电荷浓度,可以制造出既具有优异的防污性能又具备显著抗菌功效的多功能表面^[52]。

Yao 等^[53] 受贻贝启发,提出了一种简单的水凝胶制备方法,即:利用儿茶酚和多肽的反应在室温下进行单步混合直接交联(图 4)。他们制备的儿茶酚/ ϵ -聚-L-赖氨酸(CT/EPL)水凝胶表现出显著的接触抗菌效果。CT/EPL 水凝胶涂层不仅对革兰氏阴性菌大肠杆菌和革兰氏阳性“超级细菌”MRSA(Methicillin-resistant *S.*

aureus, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌) 有显著的杀菌效果, 还能防止生物被膜的形成, 并且与小鼠成肌细胞 (C2 C12) 具有良好的生物相容性。Li 等^[54] 利用表面引发聚合技术将两种富含色氨酸、精氨酸和赖氨酸的抗菌肽 RK1 和 RK2 与烯丙基缩水甘油醚聚合物混合, 提出了一种新的抗菌肽浸渍导管的开发策略。该导管在培养基、磷酸盐缓冲液 (PBS) 及尿液的环境中, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的抗菌率超过 70%, 并且能够在 3 d 内抑制生物被膜的形成。Shen 等^[55] 提出了一种将抗菌肽应用于导管表面的可行策略, 将阳离子多肽 PNBB (Polypeptoids with butyl end groups, 带有丁基端基的聚肽类似物) 引入聚氨酯 (PU) 基材表面, 该涂层对金黄色葡萄球菌具有显著的抗菌作用, 抗菌率达到 80% 以上, 并在 3 d 内有效抑制了生物被膜的形成。这些研究结果表明, 抗菌肽在生物材料表面的广泛应用前景十分可观^[56]。

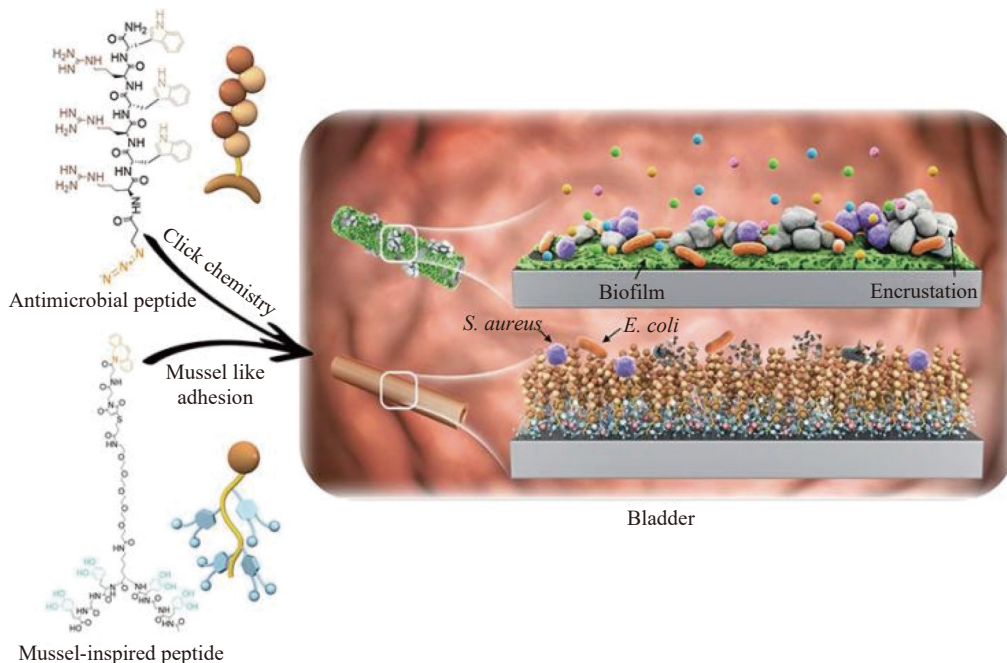


图 4 受贻贝启发制备的抗菌肽涂层^[53]

Fig. 4 Antimicrobial peptide coating inspired by mussels^[53]

另一种有效的策略是通过化学修饰来增强抗菌肽的稳定性。研发新型抗菌肽和优化抗菌肽结构, 增加可用于制备抗菌涂层的抗菌肽种类, 是推进生物材料表面改性的重要思路。通过对抗菌肽进行化学修饰、氨基酸序列替换、融合内容素等方式可以提高其结构稳定性、抗菌活性, 降低其细胞毒性。Zhang 等^[57] 基于手性和异手性多肽可能出现的不同抗菌机理的转变, 通过改变多肽聚合物的手性, 改变多肽聚合物抗菌机理, 以此为策略设计抗菌多肽聚合物, 同时将生物相容性好的氨基酸亚基加入到多肽聚合物的主链中, 从而获得具有高稳定性、高效抗耐药菌活性和良好生物安全性的 β -多肽聚合物。Mochnáčová 等^[58] 通过环化修饰可以显著提高抗菌肽在生理条件下的稳定性, 使其更耐受蛋白酶降解; 该环状抗菌肽不会抑制真核细胞的代谢或增殖, 且能在血清中稳定存在。Wang 等^[59] 创造性地提出了通过人工智能算法驱动新型抗菌肽的研发, 不仅提高了抗菌肽的稳定性, 还降低了其细胞毒性, 为新型抗菌肽的研发与优化提供了新方法、新途径, 进一步促进了基于抗菌肽的抗菌涂层的发展。

4.2 抗菌蛋白质

4.2.1 溶菌酶

溶菌酶是一种胞壁酶, 具有优良的抗菌性能, 通过水解细菌细胞壁中的特定糖苷键 (*N*-乙酰胞壁酸和 *N*-乙酰氨基葡萄糖胺之间的 β -1,4-糖苷键) 来破坏细菌的细胞壁结构, 从而导致细菌溶解^[60]。溶菌酶在自然界中来源广泛, 包括动物体液、植物以及细菌、真菌等^[61]。溶菌酶作为一种常见的功能性蛋白质, 容易形成淀粉样蛋白聚集体。在不同环境下, 其空间构象的变化可形成多种类型的组装体系如晶体、凝胶、淀粉样纤维、黏稠流体等^[62]。溶菌酶作为多肽/蛋白质基抗菌涂层的重要组成部分, 相较于传统抗生素, 其独特的作用机制不仅降低了细菌耐药性产生的风险, 还提升了其在生物相容性和可降解性方面的优势^[63]。

2012 年, Yang 等^[64,65] 首次发现, 当三(2-巯基乙基) 磷酸盐 (TCEP) 与溶菌酶的缓冲液相结合时, 溶菌酶

发生自组装,进而产生类似于淀粉样物质的相转变构造。在相转变阶段,溶菌酶可构成类似串珠状的网状结构,并且它能在气体与液体、固体与液体的分界面上迅速聚合,形成一种全新的、类似于淀粉质的二维纳米级薄膜^[62],即相转变溶菌酶(PTL)膜(PTL-nanofilm)。纳米涂层作为一种多功能的致密覆盖层,适用于多样化表面的处理。溶菌酶相变的分级组装图如图5所示^[66]。PTL-nanofilm 展现出卓越的耐用性,能够抵御3 M胶带的剧烈撕扯、高频率超声波的清洗以及化学品的侵蚀。该涂层有效提高了基底材料(如聚四氟乙烯(PTFE))的表面亲水特性以及耐蚀能力(如对抗盐酸蒸气的侵蚀),为提升材料表面的综合性能开辟了新的路径^[67]。

经过特殊处理的溶菌酶在相变涂层的表层富含众多正电荷和氨基,这些氨基显著提升了薄膜的抗菌特性^[66]。在相转变阶段,溶菌酶表面的正电荷密度有所增大,从而强化了对微生物的电子排斥作用。该静电场强化技术对于革兰氏阳性与阴性细菌以及霉菌等微生物具备卓越的杀灭效能,并能有效遏制生物被膜的生长。另外,制备该涂层的工艺符合环保要求,同时展现出优异的血液及细胞相容性,在生物体内不会导致炎症反应。

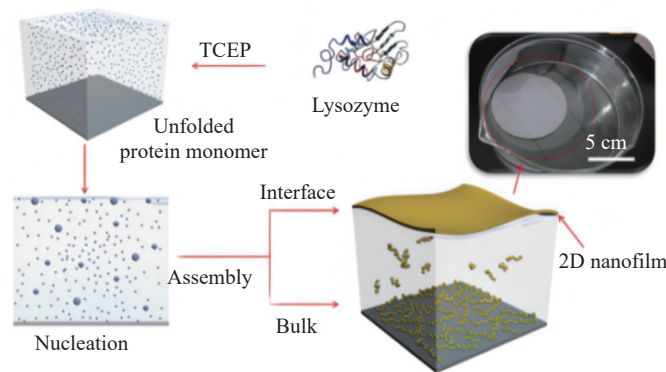


图5 溶菌酶相变的分级组装图^[66]

Fig. 5 Hierarchical assembly diagram of lysozyme phase transition^[66]

由于组装体相转变溶菌酶薄膜表面含有丰富的羟基、氨基等亲水性官能团,这种薄膜能够在不同环境下稳定且迅速地附着在各类材料(包括金属、陶瓷、聚合物、纸张和纺织品等)表面^[68]。该结构的类淀粉性质显著提高了其与各类材质的黏合力,借助便捷的水溶液浸泡或接触印刷手段,能够实现多种材质和器具表面的改性或赋予其特定功能。利用此技术,材料表面能迅速具备抗菌特性,同时具备高效持久的抗菌性能、生态友好性、无细胞毒性和耐腐蚀性。这种技术可以有效改善生物材料(如导管、骨植入物等)的表面性能。因此,相转变溶菌酶薄膜是一种理想的抗菌改性材料,为生物分子组装工程走向绿色可持续抗菌材料的发展提供了新方向^[69]。

He等^[70]成功制备了负载 Cu^{2+} 的相转变溶菌酶纳米膜改性的细菌纤维素(BC)复合材料BC/PTL/Cu,该复合材料表面具有高粗糙度和低亲水性,显示出对多种致病菌的良好抑菌活性。在体内实验中,BC/PTL/Cu可以促进表皮再生、胶原沉积和血管生成,显著加速了创伤愈合过程,同时有效抑制炎症反应。BC/PTL/Cu作为功能性敷料,在抗菌抗感染的治疗涂层方面具有巨大潜力,有望为临床医学提供新的治疗手段和策略。

近年来,众多科研工作者探索将溶菌酶与多种生物活性成分(如多糖等)结合使用,以增强其稳定性和抗菌性能。研究人员利用溶菌酶的活性会随着细菌感染的发生而变化的特性,通过溶菌酶对乙酰化壳聚糖的降解效应,设计了一种基于壳聚糖的载药水凝胶,通过响应溶菌酶活度的变化,达到响应性释放抗菌药物的效果^[71]。溶菌酶还与酰化壳聚糖复合物、植酸和纳米纤维素等物质协同作用,进一步扩展了其抗菌谱,增强了抗菌效果。这种复配策略不仅提高了溶菌酶的抗菌能力,还为其在生物医药等领域的应用提供了更广阔的空间。

基于聚甲基丙烯酸(PMAA)的pH响应性特性,Wei等^[72]开发了一种具有智能抗菌功能的硅纳米线阵列(SiNWAs)表面。在pH=4的酸性环境中,SiNWAs-PMAA表面能够高效结合溶菌酶;在中性环境(pH=7)中,该表面也可以释放吸附的溶菌酶,并保持其酶活性,从而有效杀灭致病菌;在碱性环境(pH=10)中,可有效去除表面附着的死亡细菌和碎片,实现了通过调节pH进行表面功能的简单切换。Fang等^[73]将溶菌酶与抗菌肽Polyphemusin I(PI)通过自组装相结合,形成了一种多功能涂层,用于抑制变形链球菌并诱导其再矿化。涂

有溶菌酶纳米膜的普通牙釉质可以吸附更多的 PI。与 PI 结合后,牙釉质的涂层可以杀死更多的变形链球菌,并具有优异的抑制生物被膜形成的能力。此外,溶菌酶纳米膜与 PI 具有良好的生物相容性,其形成的多功能涂层可能是预防生物材料相关感染有前途的策略。

4.2.2 其他抗菌蛋白质 蛋白酶 K 是一种活性较高且稳定性较强的丝氨酸蛋白酶,其对蛋白质的水解是非特异性的^[74]。它能够有效分散生物被膜,从而促进抗菌药物更好地渗透到被膜内部,并显著降低致病菌二次定植的可能性,进而延长 BAI 治疗的有效期。

文献^[75]通过引发剂双(三甲基硅烷基)氨基锂(LiHMDS)激活的 α -氨基酸 N-羧酸酐(NCA)的开环聚合过程,成功制备了类似宿主免疫肽的聚合物材料。针对生物被膜外部聚合基质(EPS)中的蛋白质成分,采用蛋白酶 K 预处理成熟的生物被膜,以促进其分解离散。在此基础上,引入 D,L-赖氨酸(DLL)与苄基-L-谷氨酸(BLG)共聚物 P(DLL-co-BLG),利用蛋白酶 K 与聚合物共同作用,达到了对生物被膜的高效去除效果(图 6)。Sun 等^[76]研究开发了一种结合苯硼酸修饰的碳点(PCDs)和蛋白酶 K 的纳米杂化物,用于抗菌光动力治疗(aPDT),以对抗细菌生物膜感染。其中,蛋白酶 K 作为结构“胶水”,积极分解生物膜,促进功能性 PCDs 的深度渗透,有助于有效治疗生物膜感染。体内研究证实,PCDs 蛋白酶 K 纳米杂合体对多种细菌有效,包括多重耐药菌株,通过协同增强光敏作用、有效的细菌黏附以及有效的生物膜消除和穿透,显著加快了生物膜感染伤口的愈合。这些研究为基于蛋白质的抗菌涂层的制备提出了新的原理与思路。

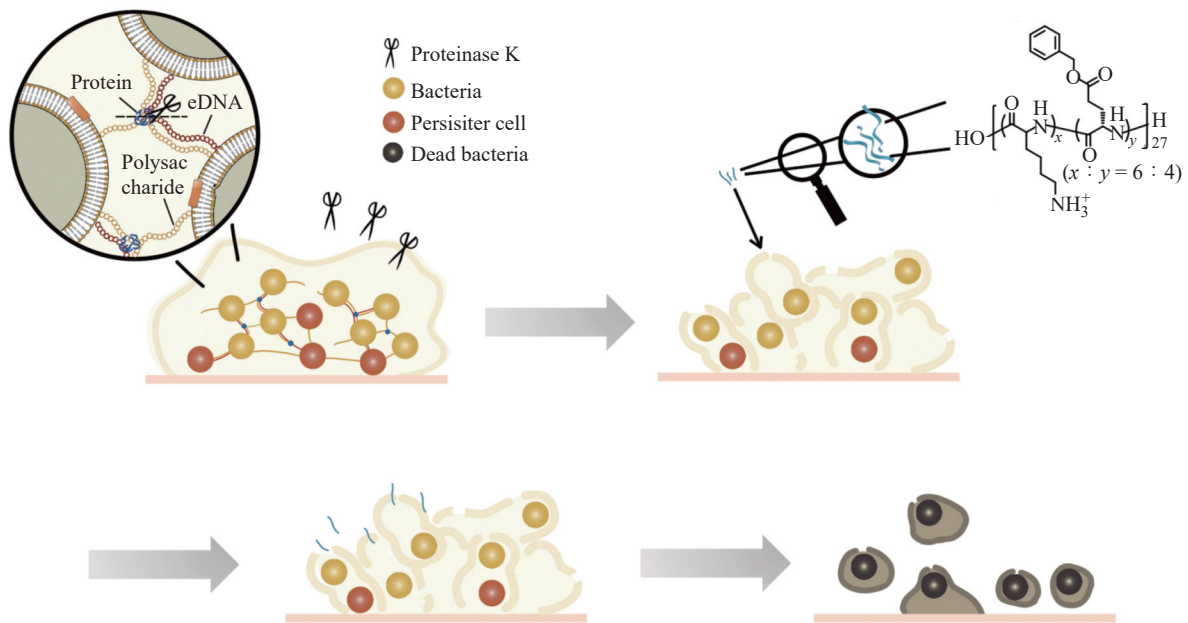


图 6 蛋白酶 K 和 P(DLL-co-BLG)联合作用的抗菌示意图^[75]

Fig. 6 Schematic of the antibacterial effect of proteinase K and P(DLL-co-BLG) in combination^[75]

目前基于多肽和蛋白质的生物材料表面抗菌涂层的研究仍以抗菌肽和溶菌酶为主,其他的有效多肽和蛋白质基抗菌分子仍在积极探索中。随着研究的不断深入,未来可能会有更多有效的蛋白质基抗菌分子被发掘和应用。

5 多肽/蛋白质基抗菌涂层的构建方法

5.1 基材表面预处理方法

在多肽及蛋白质基抗菌涂层的制备过程中,预处理步骤至关重要。预处理是通过清洁、活化和功能化提高材料表面活性,确保涂层稳定性和抗菌效果,增强生物材料的安全性和治疗效果。

5.1.1 物理预处理 通过对生物材料表面进行特定的物理处理,改善材料的表面构造与形态特征,进而实现

表面性质的有效提升^[77]。对生物材料进行物理预处理时,常见的手段包括臭氧与紫外线的联合处理、等离子体处理以及利用机械处理技术等。物理预处理的主要优势体现在能够较好地维持生物材料的原始结构,有效减少了在加工环节可能出现的副作用及安全风险。然而,它的处理成效相较于化学方法不够突出,且对处理环境的要求更高,操作流程也较为繁琐^[78]。

5.1.2 化学预处理 化学预处理是利用化学试剂对生物材料表面的化学键及基团进行改变。例如,用强酸、强碱蚀刻钛金属表面来增强其亲水性并丰富表面结构。借助特定的偶联剂或者实施化学键接技术,把具有特定功能的高分子材料牢固地附着在基底材料的表面,调整生物材料的表面化学性质,从而在一定程度上提升其整体性能。由于化学处理手段具备操作简便和效果显著的双重优点,使其成为研究者的首选方法,推动了涂层构造技术的深入发展。

5.2 抗菌涂层的制备方法

抗菌涂层的制备在预防 BAI 中发挥着不可替代的作用,多样化的制备方法为满足不同应用场景与性能需求提供了有力支持。现阶段,将抗菌涂层附着于生物材质表面的技术手段众多,普遍采用的涂层制备技术包括浸涂、喷涂以及旋涂等涂覆方式,此外还有层层自组装技术和表面化学接枝法等^[79]。

5.2.1 浸涂、旋涂和喷涂 浸涂、旋涂和喷涂法是制备涂层的简单涂覆技术^[80]。如图 7(a)所示,浸涂法是通过将材料完全浸泡于含有抗菌物质的溶液中,经过一定时间的吸附和反应后取出并干燥,形成抗菌涂层。通过控制浸泡时间、提取速率和循环次数等,可以调节涂层的厚度。这种技术简单易行,适用于在平面基底上应用均匀的薄膜,并且能够结合不同药物浓度的涂层产生多样化的药物释放曲线。设计的涂层不仅能有效防止致病菌附着,还能抑制细菌增殖和生物被膜的形成。由于涂层会降解,可以确保药物长时间释放。然而,浸涂法处理的表面积有限,并且高度依赖于涂层容器的特性,在处理较大型或形状复杂的物体时面临挑战。为解决这一问题,研究人员正在探索结合浸涂与其他方法的复合涂层设计。

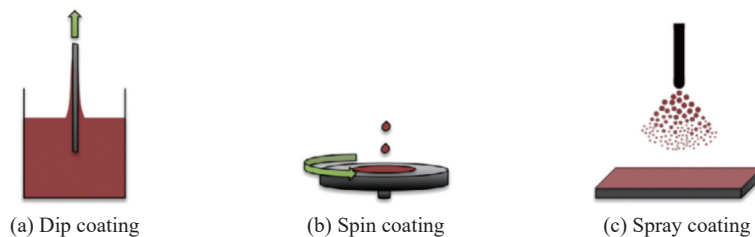


图 7 抗菌涂层的制备方法^[80]

Fig. 7 Preparation method of antibacterial coating^[80]

旋涂法能够实现更薄且更均匀的涂层,适用于制备高度均匀的抗菌涂层。如图 7(b)所示,旋涂法通过高速旋转基板,利用离心力将液体均匀铺展于基板表面,并通过溶剂挥发来形成薄膜。薄膜的厚度与旋转速率及液体的黏滞性紧密相关;在牛顿流体的情况下,能够打造出厚度一致的薄膜。得益于其低成本、高均匀性、可控性强等优势,旋涂法在平面基底上应用广泛,并展示出多个领域的潜在应用前景^[79]。然而,对于含有微粒的溶胶和凝胶体系,因为存在剪切变薄现象,薄膜中间区域可能会比边缘区域更厚。因此,在临床应用中,旋涂法在处理复杂几何体或具有多层结构的材料时可能需要额外的优化。旋涂法的效率虽然高,但在处理大面积涂层时,速率和均匀性受到一定限制。

喷涂是一种常见的涂层制备方法,适用于大面积涂覆,并且形成涂层的速率更快。如图 7(c)所示,通过喷涂设备将抗菌剂溶液以喷雾或气溶胶形式均匀喷洒在材料表面。喷涂法操作简单且易于调控,能够高效覆盖多种材料,具有产量高和浪费少的特点,因此在涂层制造中得到广泛应用。然而,喷涂法在物体表面尤其是复杂形状的物体表面覆盖均匀性和厚度调控上可能面临困难。

5.2.2 层层自组装(LBL)法 层层自组装法是一种利用静电力将不同电荷的物质交替吸附和沉积形成复合多层膜的技术,广泛应用于表面修饰以及聚合物薄膜与纳米复合材料的制备^[81,82]。将带电层浸泡到带有相反电荷的聚电解质溶液中,然后冲洗并放置到带有相同电荷的另一聚电解质溶液中,反复进行这一过程,从而在材料表面形成多层膜涂层。LBL 法基于氢键、静电相互作用、范德华力等,简单易行,可精确调控薄膜的组成、结构和厚度。LBL 沉积的多层膜可装载和释放抗菌物质,因此在构建生物材料的抗菌涂层方面有着广泛

的应用。Li 等^[83]将单宁酸(TA)、氧化石墨烯(GO)、溶菌酶(Lys)结合 LBL 技术,开发出一种展现出优异的抗菌和促进骨整合性能的多层涂层(TA-GO/Lys)_n。该涂层通过材料之间的协同作用,为具有强大的抗菌和增骨效果的牙科种植体的应用提供了有利条件。

5.2.3 表面化学接枝法 表面化学接枝法通过对基材表面的化学处理和聚合技术,实现了功能性聚合物的精准固定,从而有效提升了生物材料的综合性能指标。与物理吸附不同,表面接枝虽然制备过程更复杂,但能更精确地调控表面化学特性。通过共价键连接的聚合物链可以确保涂层的长期稳定性,提升医学应用的安全性。表面化学接枝法主要有两种方式:“Grafting-to”和“Grafting-from”^[84]。“Grafting-to”操作简单,可直接将聚合物长链固定在表面上,但可能面临接枝密度较低的问题;“Grafting-from”策略则有效解决了这一问题,可以获得高密度的聚合物接枝。近年来,采用“Grafting-from”策略修饰材料表面以提升抗菌性能的研究日益增多。Holmberg 等^[85]用硅烷偶联剂将抗菌肽 GL13 K 接枝固定于钛表面,对牙龈卟啉单胞菌有更强的抑制作用。抗菌肽 GL13 K 接枝于钛表面,受共价键限制而无法游离至周围环境中,在很大程度上避免了与蛋白酶接触,因而抗降解能力显著提升,可发挥 GL13 K 不具备的抗菌作用。

6 总结和展望

近年来,多肽和蛋白质基抗菌涂层作为一种新兴的生物材料表面改性技术,展现了在防止 BAI、降低耐药性和提高医疗设备安全性方面的巨大潜力。这类涂层的主要作用是通过抑制致病菌在材料表面的附着和增殖,从而降低感染的发生率和医疗成本。新兴的“组合治疗”方法将抗菌肽与传统抗生素结合使用,显示出更强的抗菌效果,进一步降低了耐药性的发生率。多肽和蛋白质基抗菌涂层在解决耐药性、提高安全性以及提供持续有效的抗菌保护方面具有独特优势。多肽和蛋白质基抗菌涂层的开发有望成为抗感染治疗的一种新思路,并在临床应用中发挥重要作用。

随着对抗菌涂层的深入研究,研究者们开始探索更为高效和广谱的抗菌策略。抗菌涂层的有效性依赖于所用的多肽和蛋白质的抗菌特性。因此,通过分子设计和筛选发现更多具有优异抗菌性能的新型多肽和蛋白质是未来重要的研究方向。面对日益复杂的抗菌需求,新型生物分子在对常见细菌具有良好抗菌性能的同时还应应对耐药菌株具有抑制作用。新型抗菌分子的发现为抗菌涂层的开发提供了丰富的资源,研究者能根据不同的应用需求选择合适的抗菌成分。目前常用的涂层制备技术都有其优缺点,涂层的构建方法对涂层性能具有十分显著的影响,选择合适的制备方法是确保抗菌涂层性能的关键。此外,预处理在涂层的稳定性和抗菌效果中也起着至关重要的作用。通过物理或化学方法对基材表面进行预处理,可以显著提高涂层的附着力和抗菌性能。

尽管多肽和蛋白质基抗菌涂层展现了广阔的应用前景,但在实际应用中仍面临一系列挑战。由于生物分子在复杂的生物环境中可能会被降解或失去活性,从而影响抗菌效果,因此提高抗菌涂层的稳定性和持久性是一个重要的研究方向。通过对抗菌涂层进行物理处理或化学修饰可以有效增强涂层的耐久性,以确保其在长期使用中的有效性。在规模化生产方面,降低生产成本是实现抗菌涂层商业化的重要因素。目前,大量多肽和蛋白质的生产仍依赖于高成本的重组技术或大规模提取,这限制了其在市场的推广。开发低成本、高效率的生产方法,如利用微生物发酵或植物提取等方式,将是未来的重要研究方向。同时,优化生产流程、提高产量和纯度也是亟待解决的关键问题。长期生物相容性和安全性同样是抗菌涂层研究中的重要因素。为确保涂层在使用过程中不会引发免疫反应或其他副作用,要进行系统的生物相容性评估,包括细胞毒性、过敏反应及慢性免疫反应的长期观察。这种评估需要结合标准化的测试方案和监管框架,以确保研究成果能够顺利进入临床应用。在临床转化中,涂层的体内降解动力学也是必须考虑的关键问题。研究不同涂层在体内的降解特征和释放行为,将帮助我们更好地理解其与生物体的相互作用。此外,了解各国的监管标准对于确保抗菌涂层的上市和应用至关重要。各国对于医疗产品的监管存在差异,了解相关法规将加速抗菌涂层的市场拓展。

未来的研究集中在以下几个方面:(1)开发具有更高效和广谱抗菌能力的新型多肽和蛋白质,通过分子设计优化这些生物分子,以对抗多种耐药致病菌株。(2)深入研究多肽和蛋白质与生物材料表面的相互作用机制,探索通过表面修饰增强涂层的稳定性和持久性。(3)新技术在优化和加速抗菌涂层开发中具有巨大的

潜力,利用机器学习和人工智能技术驱动的涂层设计,将为发现新型有效分子提供强有力的工具。(4)跨学科合作将是推动抗菌涂层研究的重要动力,材料科学、生物技术和医学等领域的专家应共同努力,解决抗菌涂层在实际应用中的挑战。

基于多肽和蛋白质基抗菌涂层在生物材料相关感染的防治中展现出巨大的应用潜力。随着研究的不断深入,未来可能会有更多有效的抗菌分子被发掘和应用,从而推动抗菌涂层技术的临床转化。通过不断优化涂层的制备方法,提高其稳定性和生物相容性,抗菌涂层将在医疗设备、植入物等领域发挥更为重要的作用,为患者提供更安全的医疗环境。

参考文献:

- [1] LIANG F H, GUAN H T, LI W H, ZHANG X, LIU T T, LIU Y, MEI J, JIANG C, ZHANG F X, LUO B W, ZHANG Z R. Erythropoietin promotes infection resolution and lowers antibiotic requirements in *e. Coli*- and *s. Aureus*-initiated infections[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658715.
- [2] World Health Organization (WHO). Global report on infection prevention and control: Executive summary[R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [3] WI Y M, PATEL R. Understanding biofilms and novel approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of medical device-associated infections [J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2018, 32(4): 915.
- [4] AJULO S, AWOSILE B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (glass 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries [J]. *PLoS One*, 2024, 19(2): e0297921.
- [5] ZIÓLKOWSKI G, PAWLOWSKA I, STASIOWSKI M, JACHOWICZ E, WÓJKOWSKA-MACH J, BIELECKI T. Multidrug-resistant micro-organisms associated with urinary tract infections in orthopedic patients: A retrospective laboratory-based study [J]. *Antibiotics-Basel*, 2021, 10(1): 7.
- [6] SAVVIDOU O D, KASPIRIS A, TRIKOUPIS I, KAKOURATOS G, GOUMENOS S, MELISSARIDOU D, PAPAGELOPOULOS P J. Efficacy of antimicrobial coated orthopaedic implants on the prevention of periprosthetic infections: A systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Bone and Joint Infection*, 2020, 5(4): 212-222.
- [7] DONLAN R M. Biofilms: Microbial life on surfaces [J]. *Emerging Infectious Diseases*, 2002, 8(9): 881-890.
- [8] CIOFU O, MOSER C, JENSEN P O, HOIBY N. Tolerance and resistance of microbial biofilms [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(10): 621-635.
- [9] SAUER K, STOODLEY P, GOERES D M, HALL-STOODLEY L, BURMOLLE M, STEWART P S, BJARNSHOLT T. The biofilm life cycle: Expanding the conceptual model of biofilm formation [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2022, 20(10): 608-620.
- [10] CHENG L, LIU C, WANG J, WANG Y, ZHA W H, LI X S. Tough hydrogel coating on silicone rubber with improved antifouling and antibacterial properties [J]. *ACS Applied Polymer Materials*, 2022, 4(5): 3462-3472.
- [11] BUSSCHER H J, VAN DER MEI H C, SUBBIAHDOS G, JUTTE P C, VAN DEN DUNGEN J, ZAAAT S A J, SCHULTZ M J, GRAINGER D W. Biomaterial-associated infection: Locating the finish line in the race for the surface[J]. *Science Translational Medicine*, 2012, 4(153): 153rv10.
- [12] YIN Z R, LIU Y X, ANNIWAER A, YOU Y, GUO J M, TANG Y, FU L, YI L Y, HUANG C. Rational designs of biomaterials for combating oral biofilm infections[J]. *Advanced Materials*, 2023, 36: 2305633.
- [13] WEI T, ZHAN W J, YU Q, CHEN H. Smart biointerface with photoswitched functions between bactericidal activity and bacteria-releasing ability[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(31): 25767-25774.
- [14] PENG L Y, CHANG L, LIU X, LIN J X, LIU H L, HAN B, WANG S T. Antibacterial property of a polyethylene glycol-grafted dental material [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(21): 17688-17692.
- [15] 范玲玲, 黎槟瑞, 张浩伟, 方艳. 表面抗菌功能涂层的构建及在生物医用材料中的应用研究 [J]. *高分子学报*, 2021, 52(3): 253-271.
- FAN L L, LI B R, ZHANG H W, FANG Y. Construction of surface antibacterial coating and its application in biomedical materials [J]. *Acta Polymerica Sinica*, 2021, 52(3): 253-271.

- [16] EGGHE T, MORENT R, HOOGENBOOM R, DE GEYTER N. Substrate-independent and widely applicable deposition of antibacterial coatings [J]. *Trends in Biotechnology*, 2023, 41(1): 63-76.
- [17] LOWE S, O'BRIEN-SIMPSON N M, CONNALL A. Antibiofouling polymer interfaces: Poly(ethylene glycol) and other promising candidates [J]. *Polymer Chemistry*, 2015, 6(2): 198-212.
- [18] WANG S H, TANG T W H, WU E, WANG D W, LIAO Y D. Anionic surfactant-facilitated coating of antimicrobial peptide and antibiotic reduces biomaterial-associated infection [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2020, 6(8): 4561-4572.
- [19] ZHOU W H, BAI T, WANG L, CHENG Y, XIA D D, YU S, ZHENG Y F. Biomimetic AgNPs@antimicrobial peptide/silk fibroin coating for infection-trigger antibacterial capability and enhanced osseointegration [J]. *Bioactive Materials*, 2023, 20: 64-80.
- [20] PEMMADA R, SHRIVASTAVA A, DASH M, CUI K Y, KUMAR P, RAMAKRISHNA S, ZHOU Y B, THOMAS V, NANDA H S. Science-based strategies of antibacterial coatings with bactericidal properties for biomedical and healthcare settings [J]. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2023, 25: 100442.
- [21] KAUSHAL A, KHURANA I, YADAV P, ALLAWADHI P, BANOTHU A K, NEERADI D, THALUGULA S, BARANI P J, NAIK R R, NAVIK U, BHARANI K K, KHURANA A. Advances in therapeutic applications of silver nanoparticles [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2023, 382: 110590.
- [22] YU K, LO J C Y, YAN M, YANG X Q, BROOKS D E, HANCOCK R E W, LANGE D, KIZHAKKEDATHU J N. Anti-adhesive antimicrobial peptide coating prevents catheter associated infection in a mouse urinary infection model [J]. *Biomaterials*, 2017, 116: 69-81.
- [23] ORTIZ-GÓMEZ V, RODRÍGUEZ-RAMOS V D, MALDONADO-HERNÁNDEZ R, GONZÁLEZ-FELICIANO J A, NICOLAU E. Antimicrobial polymer-peptide conjugates based on maximin H5 and PEG to prevent biofouling of *e. Coli* and *p. Aeruginosa* [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(41): 46991-47001.
- [24] 黄义星, 郑镇誉, 徐国潮, 邹盛涛. 基于透明质酸酶活性的感染微环境响应型抗菌涂层的制备 [J]. *温州医科大学学报*, 2023, 53(9): 706-713.
- HUANG Y X, ZHENG Z Y, XU G C, ZOU S T. Preparation of antibacterial coatings responsive to infection microenvironment based on hyaluronidase activity [J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2023, 53(9): 706-713.
- [25] WEI T, YU Q, CHEN H. Responsive and synergistic antibacterial coatings: Fighting against bacteria in a smart and effective way [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2019, 8(3): 1801381.
- [26] SONG Q, CHAN S Y, XIAO Z H, ZHAO R X, ZHANG Y N, CHEN X M, LIU T, YAN Y J, ZHANG B, HAN F, LI P. Contact-killing antibacterial mechanisms of polycationic coatings: A review [J]. *Progress in Organic Coatings*, 2024, 188: 108214.
- [27] BHATTACHARJEE B, GHOSH S, PATRA D, HALDAR J. Advancements in release-active antimicrobial biomaterials: A journey from release to relief [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2022, 14(1): 1745.
- [28] PENG T, SHI Q, CHEN M L, YU W Y, YANG T T. Antibacterial-based hydrogel coatings and their application in the biomedical field-a review [J]. *Journal of Functional Biomaterials*, 2023, 14(5): 243.
- [29] CASSA M A, GENTILE P, GIRÓN-HERNÁNDEZ J, CIARDELLI G, CARMAGNOLA I. Smart self-defensive coatings with bacteria-triggered antimicrobial response for medical devices [J]. *Biomaterials Science*, 2024, 12(21): 5433-5449.
- [30] AGOUR M, ABDAL-HAY A, HASSAN M K, BARTNIKOWSKI M, IVANOVSKI S. Alkali-treated titanium coated with a polyurethane, magnesium and hydroxyapatite composite for bone tissue engineering [J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(5): 1129.
- [31] WANG L J, NI X H, ZHANG F, PENG Z, YU F X, ZHANG L B, LI B, JIAO Y, LI Y K, YANG B, ZHU X Y, ZHAO Q M. Osteoblast response to copper-doped microporous coatings on titanium for improved bone integration [J]. *Nanoscale Research Letters*, 2021, 16(1): 03602-2.
- [32] 戴思敏. 医用导尿管润滑抗菌功能性水凝胶涂层的制备及性能研究 [D]. 长春: 长春工业大学, 2023.
- DAI S M. Preparation and properties of lubricating antibacterial functional hydrogel coating for medical catheter [D]. Changchun: Changchun University of Technology, 2023.
- [33] GUO W, LIU C, LI N, XI M, CHE Y M, JIANG C L, ZHANG S D, WANG Z Y. A highly transparent and photothermal composite coating for effective anti-/de-icing of glass surfaces [J]. *Nanoscale Advances*, 2022, 4(13): 2884-2892.
- [34] ZHANG H Z, SUN Y, TIAN A, XUE X X, WANG L, ALQUHALI A, BAI X Z. Improved antibacterial activity and biocompatibility on vancomycin-loaded tio2 nanotubes: *In vivo* and *in vitro* studies [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, 8: 4379-4389.

- [35] RIBEIRO M, MONTEIRO F J, FERRAZ M P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions [J]. *Biomatter*, 2012, 2(4): 176-194.
- [36] 栾轲, 班雨, 施德安, 石恒冲. 医用高分子材料抗凝血表面构建策略及研究进展 [J]. *功能高分子学报*, 2021, 34(2): 172-181.
- LUAN K, BAN Y, SHI D A, SHI H C. Construction strategy and research progress of anticoagulant surface of medical polymer materials [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2021, 34(2): 172-181.
- [37] RAZAVI M, PRIMAVERA R, KEVADIYA B D, WANG J, BUCHWALD P, THAKOR A S. A collagen based cryogel bioscaffold that generates oxygen for islet transplantation [J]. *Advanced Functional Materials*, 2020, 30(15): 202070099.
- [38] XUE H, ZHANG Z H, LIN Z, SU J, PANAYI A C, XIONG Y, HU L C, HU Y Q, CHEN L, YAN C C, XIE X D, SHI Y S, ZHOU W, MI B B, LIU G H. Enhanced tissue regeneration through immunomodulation of angiogenesis and osteogenesis with a multifaceted nanohybrid modified bioactive scaffold [J]. *Bioactive Materials*, 2022, 18: 552-568.
- [39] ZHOU X W, SHI D N, ZHONG R M, YE Z M, MA C B, ZHOU M, XI X P, WANG L, CHEN T B, KWOK H F. Bioevaluation of ranatuerin-2pb from the frog skin secretion of rana pipiens and its truncated analogues [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(6): 249.
- [40] KUMAR P, KIZHAKKEDATHU J N, STRAUS S K. Antimicrobial peptides: Diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo* [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(1): 4.
- [41] ZHAO W, CUI X, WANG Z Q, YAO R, CHEN M D, GAO B Y, ZHANG C W, NIU J. Effects of *barranca yajiagengensis* powder in the diet of *trachinotus ovatus* on the growth performance, antioxidant capacity, immunity and morphology of the liver and intestine [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1220.
- [42] GAO X H, WEI L Q, YAN H, XU B S. Green synthesis and characteristic of core-shell structure silver/starch nanoparticles [J]. *Materials Letters*, 2011, 65(19-20): 2963-2965.
- [43] ZHAO X S, QIU H Y, SHAO Y, WANG P J, YU S L, LI H, ZHOU Y B, ZHOU Z, MA L F, TAN C L. Silver nanoparticle-modified 2d MOF nanosheets for photothermally enhanced silver ion release antibacterial treatment [J]. *Acta Physico: Chimica Sinica*, 2023, 39(7): 2211043.
- [44] SAIDIN S, JUMAT M A, AMIN N, AL-HAMMADI A S S. Organic and inorganic antibacterial approaches in combating bacterial infection for biomedical application [J]. *Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications*, 2020, 118: 111382.
- [45] 刘雪兰, 董以雷, ZOTTE D, 伏春燕, 张亨, 石天虹, 李霞, 魏祥法, 刘瑞亭, 阎佩佩. 黄粉虫抗菌肽的诱导·分离及其抗菌活性研究 [J]. *安徽农业科学*, 2024, 52(6): 86-90, 273.
- LIU X L, DONG Y L, ZOTTE D, FU C Y, ZHANG H, SHI T H, LI X, WEI X F, LIU R T, YAN P P. Induction, isolation and antibacterial activity of antimicrobial peptides from yellow mealworm [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2024, 52(6): 86-90, 273.
- [46] 杨晨远, 于子川, 秦迪, 高媛媛. 抗菌肽的结构分析、抗菌机制及改造应用的研究进展 [J]. *微生物学报*, 2024, 64(7): 2242-2259.
- YANG C Y, YU Z C, QIN D, GAO Y Y. Research progress on structural analysis, antibacterial mechanism and modification application of antimicrobial peptides [J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2024, 64(7): 2242-2259.
- [47] PALLA-RUBIO B, ARAUJO-GOMES N, FERNANDEZ-GUTIERREZ M, ROJO L, SUAY J, GURRUCHAGA M, GONI I. Synthesis and characterization of silica-chitosan hybrid materials as antibacterial coatings for titanium implants [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 203: 331-341.
- [48] ZENG P, WANG H L, ZHANG P F, LEUNG S S Y. Unearthing naturally-occurring cyclic antibacterial peptides and their structural optimization strategies [J]. *Biotechnology Advances*, 2024, 73: 108371.
- [49] NEDERBERG F, ZHANG Y, TAN J P K, XU K J, WANG H Y, YANG C, GAO S J, GUO X D, FUKUSHIMA K, LI L J, HEDRICK J L, YANG Y Y. Biodegradable nanostructures with selective lysis of microbial membranes [J]. *Nature Chemistry*, 2011, 3(5): 409-414.
- [50] KALELKAR P P, RIDDICK M, GARCÍA A J. Biomaterial-based antimicrobial therapies for the treatment of bacterial infections [J]. *Nature Reviews Materials*, 2022, 7(1): 39-54.
- [51] ZHANG Q, YAN Z, MENG Y, HONG X, SHAO G, MA J, CHENG X, LIU J, KANG J, FU C. Antimicrobial peptides: Mechanism of action, activity and clinical potential [J]. *Military Medical Research*, 2022, 9(2): 231-258.
- [52] CUI Z X, CRAWFORD M A, RUMBLE B A, KROGH M M, HUGHES M A, LETTERI R A. Antimicrobial peptide-poly(ethylene

- glycol) conjugates: Connecting molecular architecture, solution properties, and functional performance[J]. *ACS Polymers Au*, 2023, 4(1): 45-55.
- [53] YAO Q, ZHANG J Y, PAN G Q, CHEN B H. Mussel-inspired clickable antibacterial peptide coating on ureteral stents for encrustation prevention[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(32): 36473-36486.
- [54] LI X, LI P, SARAVANAN R, BASU A, MISHRA B, LIM S H, SU X D, TAMBYAH P A, LEONG S S J. Antimicrobial functionalization of silicone surfaces with engineered short peptides having broad spectrum antimicrobial and salt-resistant properties[J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(1): 258-266.
- [55] SHEN X R, RAO Y, LIU D, WANG J H, NIU X M, WANG Y C, CHEN W T, LIU F, GUO L, CHEN H. Biocompatible cationic polypeptoids with antibacterial selectivity depending on hydrophobic carbon chain length[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2023, 11(25): 5786-5793.
- [56] 王瑞麟, 赖长洪, 何孟泽, 何金枚, 刘岚兰, 王松, 刘伟强. 医用导管抗菌涂层的研究进展 [J]. *表面技术*, 2024, 53(16): 51-67.
WANG R L, LAI C H, HE M Z, HE J M, LIU L L, WANG S, LIU W Q. Research progress of antibacterial coating for medical catheter [J]. *Surface Technology*, 2024, 53(16): 51-67.
- [57] ZHANG H D, CHEN Q, XIE J Y, CONG Z H, CAO C T, ZHANG W J, ZHANG D H, CHEN S, GU J W, DENG S, QIAO Z Q, ZHANG X Y, LI M Q, LU Z Y, LIU R H. Switching from membrane disrupting to membrane crossing, an effective strategy in designing antibacterial polypeptide[J]. *Science Advances*, 2023, 9(4): eabn0771.
- [58] MOCHNACOVA E, BHIKE K, KUCKOVA K, JOZEFIAKOVA J, MALARIK T, BHIKE M. Antimicrobial cyclic peptides effectively inhibit multiple forms of borrelia and cross the blood-brain barrier model [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 6147.
- [59] 汪庆, 张瑞芬, 王亚楠, 朱宝利, 曾斌. 抗菌肽结构改造与人工智能研发策略 [J]. *微生物学报*, 2022, 62(11): 4353-4366.
WANG Q, ZHANG R F, WANG Y N, ZHU B L, ZENG B. Structural modification of antimicrobial peptides and development strategy of artificial intelligence [J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(11): 4353-4366.
- [60] 张新帅, 阮瑶, 刘武康, 陈倩, 顾丽红, 郭爱玲. 致病菌抵抗溶菌酶机制的研究进展 [J]. *食品科学*, 2020, 41(17): 298-306.
ZHANG X S, RUAN Y, LIU W K, CHEN Q, GU L H, GUO A L. Research progress of resistance mechanism of pathogenic bacteria to lysozyme [J]. *Food Science*, 2020, 41(17): 298-306.
- [61] OLIVER W T, WELLS J E, MAXWELL C V. Lysozyme as an alternative to antibiotics improves performance in nursery pigs during an indirect immune challenge [J]. *Journal of Animal Science*, 2014, 92(11): 4927-4934.
- [62] YANG P. Direct biomolecule binding on nonfouling surfaces via newly discovered supramolecular self-assembly of lysozyme under physiological conditions [J]. *Macromolecular Bioscience*, 2012, 12(8): 1053-1059.
- [63] 古金. 新型溶菌酶组装体仿生表面黏附机制及性能研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2017.
GU J. Study on Adhesion Mechanism and Properties of Novel Lysozyme Assembly Biomimetic Surface [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2017.
- [64] WU Z F, YANG P. Simple multipurpose surface functionalization by phase transited protein adhesion[J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2015, 2(2): 1400401.
- [65] WANG D H, WU Z F, GAO A T, ZHANG W H, KANG C Y, TAO Q, YANG P. Soft landing of cell-sized vesicles on solid surfaces for robust vehicle capture/release [J]. *Soft Matter*, 2015, 11(16): 3094-3099.
- [66] GU J, SU Y J, LIU P, LI P, YANG P. An environmentally benign antimicrobial coating based on a protein supramolecular assembly [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(1): 198-210.
- [67] WANG D H, HA Y, GU J, LI Q, ZHANG L L, YANG P. 2D protein supramolecular nanofilm with exceptionally large area and emergent functions [J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(34): 7414-7423.
- [68] 王战, 付星, 董世建, 李述刚. 基于溶菌酶相转变对聚乙烯包装材料的抗菌生物改性 [J]. *食品科学*, 2022, 43(5): 210-217.
WANG Z, FU X, DONG S J, LI S G. Antimicrobial biomodification of polyethylene packaging materials based on lysozyme phase transformation [J]. *Food Science*, 2022, 43(5): 210-217.
- [69] 王德辉. 基于生物大分子自组装的仿生黏附及其在材料表面功能化中的应用 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2016.
WANG D H. Biomimetic adhesion based on biomacromolecule self-assembly and its application in surface functionalization of materials [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2016.
- [70] HE W, WANG X D, HANG T, CHEN J, WANG Z C, MOSSELHY D A, XU J, WANG S T, ZHENG Y D. Fabrication of Cu²⁺-

- loaded phase-transited lysozyme nanofilm on bacterial cellulose: Antibacterial, anti-inflammatory, and pro-angiogenesis for bacteria-infected wound healing[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2023, 309: 120681.
- [71] 范保尔. 基于壳聚糖衍生物的智能抗菌水凝胶 [D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
FAN B E. Intelligent antibacterial hydrogel based on chitosan derivatives [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2023.
- [72] WEI T, TANG Z C, YU Q, CHEN H. Smart antibacterial surfaces with switchable bacteria-killing and bacteria-releasing capabilities [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(43): 37511-37523.
- [73] FANG Z H, ZHANG Y Y, CAO C Y, LI Q L, WONG H M. Constructing an anti-*s. mutans* and mineralizing membrane by combination self-assembled lysozyme with antimicrobial peptide[J]. *Materials & Design*, 2022, 220: 110891.
- [74] SUGIMOTO S, IWAMOTO T, TAKADA K, OKUDA K, TAJIMA A, IWASE T, MIZUNOE Y. *Staphylococcus epidermidis* esp degrades specific proteins associated with *staphylococcus aureus* biofilm formation and host-pathogen interaction [J]. *Journal of Bacteriology*, 2013, 195(8): 1645-1655.
- [75] 毕玉芳, 武月铭, 刘士琦, 钱宇芯, 刘润辉. 宿主防御肽模拟聚合物与蛋白酶 K 联用抗生物被膜 [J]. *功能高分子学报*, 2022, 35(3): 261-269.
BI Y F, WU Y M, LIU S Q, QIAN Y X, LIU R H. Anti-biofilm effect of host defense peptide mimetic polymer combined with proteinase K [J]. *Journal of Functional Polymers*, 2022, 35(3): 261-269.
- [76] SUN H, SUN S, WANG H, CHENG K, ZHOU Y, WANG X, GAO S, MO J, LI S, LIN H, WANG P. Phenylboronic acid-modified carbon dot-proteinase k nanohybrids for enhanced photodynamic therapy against bacterial biofilm infections [J]. *Acta Biomaterialia*, 2025, 39: 352-363.
- [77] FAN X L, HU M, QIN Z H, WANG J, CHEN X C, LEI W X, YE W Y, JIN Q, REN K F, JI J. Bactericidal and hemocompatible coating via the mixed-charged copolymer [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(12): 10428-10436.
- [78] LISCHER S, KÖRNER E, BALAZS D J, SHEN D, WICK P, GRIEDER K, HAAS D, HEUBERGER M, HEGEMANN D. Antibacterial burst-release from minimal AG-containing plasma polymer coatings [J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2011, 8(60): 1019-1030.
- [79] 程秋丽. 新型功能性高分子抗菌涂层材料的设计、制备及其性能研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
CHENG Q L. Design, preparation and properties of novel functional polymer antibacterial coating materials [D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [80] FAURE B, SALAZAR-ALVAREZ G, AHNIYAZ A, VILLALUENGA I, BERRIOZABAL G, DE MIGUEL Y R, BERGSTRÖM L. Dispersion and surface functionalization of oxide nanoparticles for transparent photocatalytic and UV-protecting coatings and sunscreens[J]. *Science and Technology of Advanced Materials*, 2013, 14(2): 023001.
- [81] ILER R K. Multilayers of colloidal particles [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1966, 21(6): 569-594.
- [82] DECHER G. Fuzzy nanoassemblies: Toward layered polymeric multicomposites [J]. *Science*, 1997, 277(5330): 1232-1237.
- [83] LI H Q, GAO C Y, TANG L, WANG C N, CHEN Q, ZHENG A Y, YANG S S, SHENG S R, ZAN X J. Lysozyme (Lys), tannic acid (TA), and graphene oxide (GO) thin coating for antibacterial and enhanced osteogenesis [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2020, 3(1): 673-684.
- [84] WANG S G, WANG Z W, LI J, LI L Q, HU W P. Surface-grafting polymers: From chemistry to organic electronics [J]. *Materials Chemistry Frontiers*, 2020, 4(3): 692-714.
- [85] HOLMBERG K V, ABDOLHOSSEINI M, LI Y P, CHEN X, GORR S U, APARICIO C. Bio-inspired stable antimicrobial peptide coatings for dental applications [J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(9): 8224-8231.

(责任编辑: 刘亚萍)