

具有 NIR - II 光增强催化活性的 Cu_2MoS_4 纳米酶

可有效清除耐药细菌感染

本文要点：纳米酶具有独特的类酶催化特性，在治疗细菌感染，特别是对耐药细菌感染的治疗时具有很大优势。作者开发了一种新的 NIR-II 光响应纳米酶 (Cu_2MoS_4 纳米板, CMS NPs), 可有效清除耐药细菌。体外实验结果表明, 在 NIR-II 激光照射 (1064 nm , 1 W cm^{-2}) 下, CMS NP ($40 \mu\text{g mL}^{-1}$) 在 10 min 内能杀死耐药的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌。此外, CMS NP 在治疗体内金黄色葡萄球菌感染时也展现极好的治疗功效和低毒性。这些结果表明 CMS NP 可以作为潜在的抗菌剂, 为治疗耐药细菌感染提供新的策略。

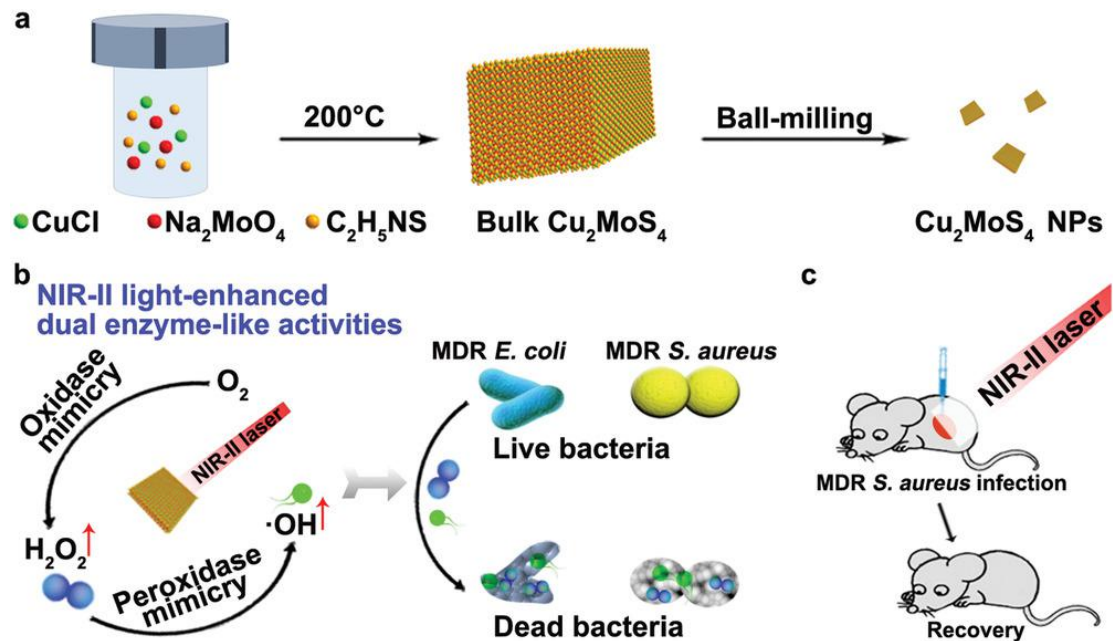


图 1 a: NIR-II 光响应的 Cu_2MoS_4 纳米材料杀死细菌的示意图。 a) 制备 Cu_2MoS_4 纳米材料 (CMS NPs), b) NIR-II 光增强了 CMS NPs 的双重酶催化活性, 可在体外清除耐药的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌, c) CMS NPs 用于治疗耐药性金黄色葡萄球菌的体内感染。

耐药细菌正在不断成为威胁人类健康的因素之一。因为缺少有效的抗生素治疗, 全球每年约有 70 万人次死于耐药细菌感染。因此, 迫切需要有效替代抗生素的策略来对抗耐药细菌感染。

基于纳米酶的催化作用被认为是具有潜在抗菌特性的一种治疗策略。纳米酶能在某些条件下, 激发出活性氧 (ROS) 而杀死细菌。

Cu_2MoS_4 (CMS) 是具有强催化活性的三元硫族化物，在 NIR-II 区有强吸收性，具有作为 NIR-II 光响应纳米催化剂的潜力。首先，作者制备 CMS 并将其做成 CMS NPs (图 1 a)。

首先，作者制备出合适大小的 CMS NPs，通过测定，其平均大小约为 28 nm (图 1 a)，厚度约为 12 nm (图 1 b)。此外，作者对纳米材料构像分析，发现其各元素在纳米材料中均匀分布 (图 1 d)。

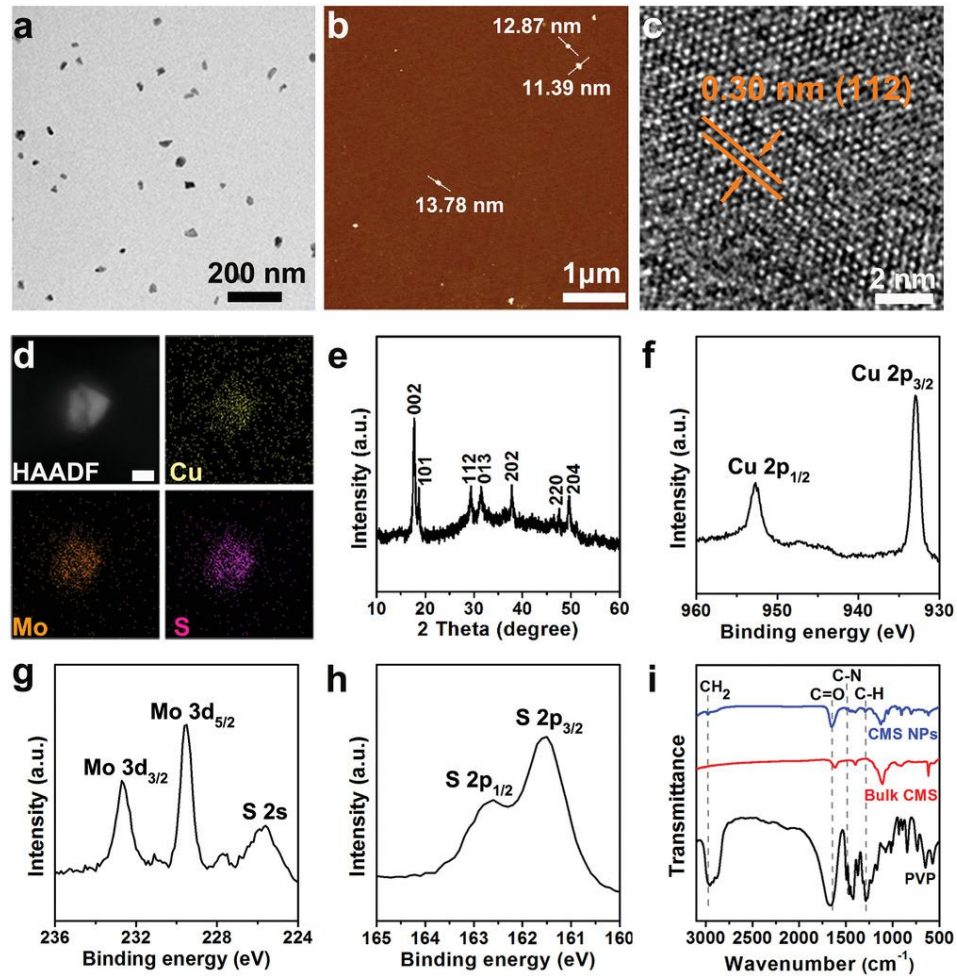


图 1: CMS NPs 的表征。a) TEM 图像, b) AFM 图像和 c) CMS NPs 的 HRTEM 图像。d) CMS NPs 的 HAADF - STEM 图像和 Cu, Mo 和 S 的元素映射图像, 比例尺为 20 nm。e) CMS NPs 的 XRD 图谱。CMS NPs 中 f) Cu 2p, g) Mo 3d 和 h) S 2p 的原子轨道分析图。i) CMS NPs 的 FT-IR 光谱。

随后，作者测定了 CMS NPs 的光学特性。CMS NPs 的吸收光谱从紫外区一直延伸到 NIR-II 区 (图 2 a)。在有 NIR-II 激光照射下，CMS NPs 的水溶液可在 10 min 时迅速升温到 39.3°C，表现良好的光热性和稳定性 (图 2 b, 2 c)。同

时，在 NIR-II 激光激发下，CMS NPs 具有良好的类氧化酶特性并可以产生 H_2O_2 （图 2 d, 2 e, 2 f）。不仅如此，NIR-II 激光还能增强 CMS NPs 的类过氧化酶特性（图 2 g）。

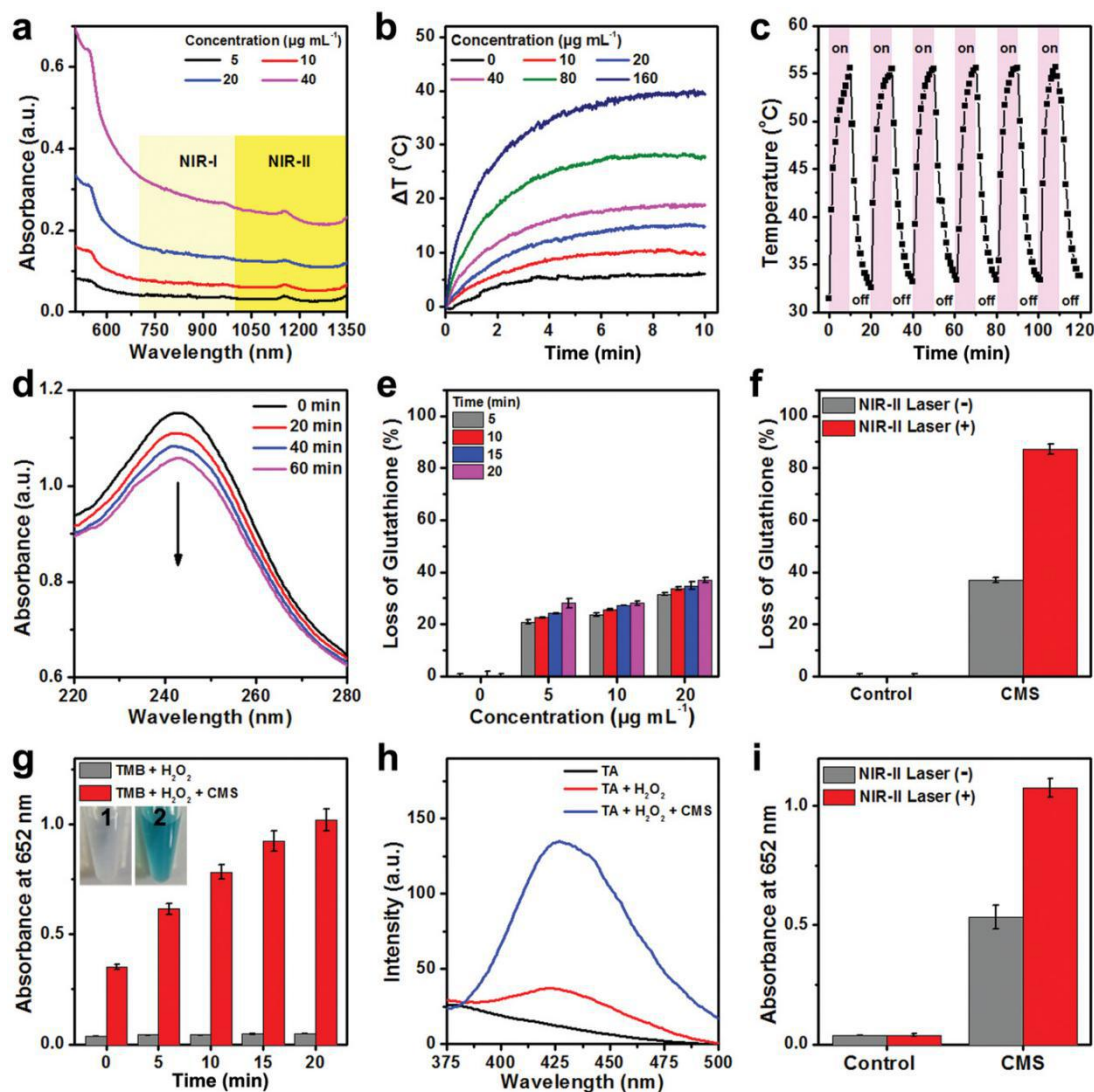


图 2: CMS NPs 的光学特性, 光热特性和类酶性质。a) 不同浓度 CMS NPs 溶液的 UV-vis-NIR 吸收光谱, b) 在 NIR-II (1064 nm , 1 W cm^{-2}) 下的光热曲线。c) 在 NIR-II 激光照射 (1064 nm , 1 W cm^{-2}) 下, CMS NPs 水溶液 ($40\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$) 的重复加热/冷却曲线。d) 以 AA 为底物时, 测定 CMS NPs 的类氧化酶特性。e) 谷胱甘肽与不同浓度的 CMS NPs 孵育后, 测定其损失率。f) CMS NPs 的 NIR-II 光增强类氧化酶特性。g) 以 TMB 为底物时, 测定 CMS NPs 的类过氧化酶特性。h) 测定三组溶液中 $\cdot\text{OH}$ 生成的量 (单独使用 H_2O_2 , $H_2O_2 + \text{CMS NPs}$, 以 TA 作为荧光指示剂)。i) NIR-II 激光能增强 CMS NPs 的类过氧化酶特性。

接下来作者做了 CMS NPs 对耐药细菌体外抑制的实验。在没有 NIR-II 激光时，随着 CMS NPs 浓度提升，会对耐药的大肠杆菌和金黄色葡萄球菌生长产生抑制作用。同时，给予 NIR-II 激光照射后，两株细菌生长性能会更大幅度被抑

制 (图 3 a, 3 b, 3 c, 3 d)。经过 CMS NPs 孵育后的细菌形态出现不完整, 破碎的改变, NIR-II 激光照射会增大耐药菌的形态改变 (图 3 e, 3 f)。作者还发现, CMS NPs 是通过增加体系中的 ROS 含量来抑制细菌活性, 同时这种抑制特性与温度的升高关联性并不大 (图 3 g, 3 h, 3 i, 3 j)。

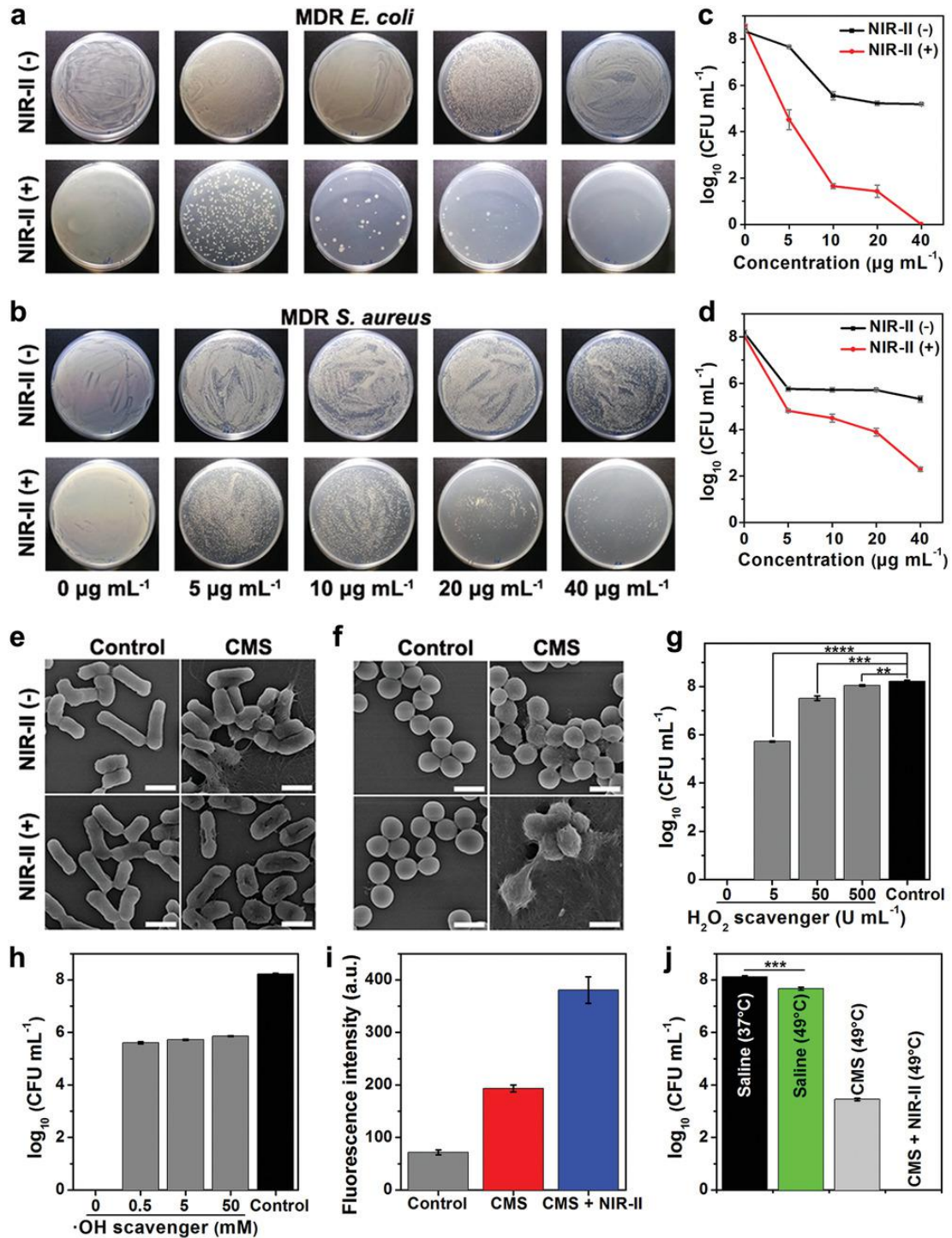


图 3: CMS NPs 的体外抗菌活性。在有 NIR-II 激光照射 (1064 nm, 1 W cm^{-2}) 和不同浓

度 (0、5、10、20 和 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$) 处理的 a) 耐药性大肠杆菌和 b) 耐药性金黄色葡萄球菌的菌落照片。CMS NPs (0、5、10、20 和 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$) 与 c) 耐药性大肠杆菌和 d) 金黄色葡萄球菌共孵育后的杀菌效率。e) 耐药性大肠杆菌和 f) 耐药性金黄色葡萄球菌在生理盐水 (对照) 和 CMS NPs 分散液 (40 $\mu\text{g mL}^{-1}$) 的 SEM 图像, 比例尺, 1 μm 。在 NIR-II 激光照射 (1 W cm^{-2}) 下作用 10 分钟, 分别使用 g) H_2O_2 清除剂 (过氧化氢酶) 和 h) $\cdot\text{OH}$ 清除剂 (异丙醇), 计算 CMS NPs 对耐药性大肠杆菌的杀菌效率。i) 评估 CMS NPs 处理后的耐药性大肠杆菌的细胞内 ROS 水平。j) 高温对 CMS NPs 抑制耐药性大肠杆菌活性的影响。(均值 \pm SD, $n = 3$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 和**** $p < 0.0001$)。

接下来, 作者探究了 CMS NPs 潜在的治疗作用。首先, 作者建立了小鼠金黄色葡萄球菌感染模型 (图 4 a)。在感染部位注射 CMS NPs (4 mg Kg^{-1}) 后, 使用 NIR-II 激光照射 (1064 nm , 1 W cm^{-2}) 5 分钟, 注射区温度升高 17°C , 远远超过对照组 (图 4 b, 4 c)。在治疗 16 天后, 治疗组症状消失, 与对照组形成显著差异 (图 4 d-4 h)。这表明 CMS NPs 具有良好的治疗细菌感染的能力。

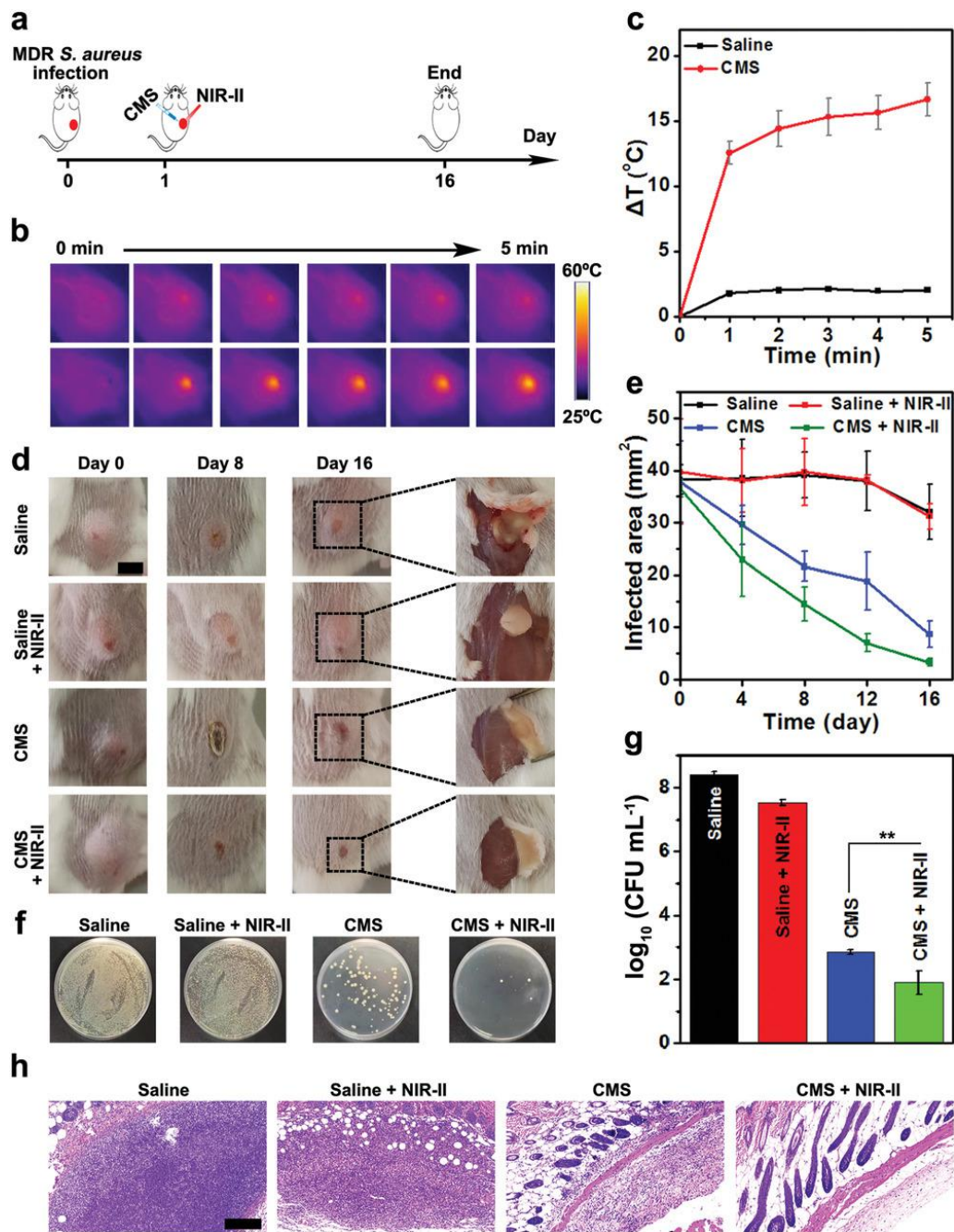


图 4: CMS NPs 的体内抗菌研究。 a) CMS NPs 的治疗过程。经 CMS NPs 和盐水处理的小鼠皮下脓肿区的 b) 红外热图像和 c) 温度变化。 d) 在治疗后第 0、8 和 16 天, 小鼠的皮下脓肿照片。 e) 治疗后小鼠的病变区域大小。治疗后第 16 天不同组感染区域细菌菌落 f) 照片和 g) 菌量分析 (均值 \pm SD, $n = 3$, ** $p < 0.01$)。 h) 在治疗后第 16 天经过不同处理后的感染组织 H&E 染色结果, 比例尺为 100 μm 。

结论: 作者开发了一种具有双重酶性、光热性的新型 NIR-II 光响应的抗菌纳米酶 CMS NPs。在 NIR-II 激光照射下, 其具有良好的光热性能, 同时可以产生大量的 ROS。在体外能够对耐药性大肠杆菌和金黄色葡萄球菌产生杀伤。在治疗小鼠耐药性金黄色葡萄球菌感染时, CMS NPs 能够有效减少炎症, 治疗感

染，具有作为有效抗菌剂的潜力。

文章来源：Jingyang Shan, et al. Cu_2MoS_4 Nanozyme with NIR - II Light Enhanced Catalytic Activity for Efficient Eradication of Multidrug - Resistant Bacteria. *Small*, 2020.