

## 【综述】

## 仿生微结构控制表面微生物污染的应用

刘琪<sup>1</sup>,徐斌杰<sup>2</sup>,Christopher J JONES<sup>1</sup>

(1 美国 Sharklet 科技公司, Aurora, CO 80045; 2 广州达健生物科技有限公司)

关键词 仿生微结构;抗微生物污染表面;经接触转移;超疏水

中图分类号:R183

文章编号:1001-7658(2021)10-0770-04

文献标识码:A

DOI:10.11726/j.issn.1001-7658.2021.10.015

日常接触表面是病原微生物间接传播的重要载体。在间接传播途径中,常见病原体可通过飞沫或触摸等方式污染物体表面。潜在宿主接触被污染表面时,这些病原微生物可通过破损皮肤或者经手触碰口鼻眼等区域进入人体而引起感染性疾病。因此,控制微生物对高频接触表面的污染是控制传染病传播的重要手段之一,常见方法包括对易污染表面进行定期清洁和消毒,以及使用一次性防护材料(如贴膜、手套和防护服等)。此外,新型表面抗菌技术也逐渐被投入使用。这些新技术通常是在表面材料中添加重金属、有机抗菌剂或其他杀菌物质,但其实际有效性、适用性、安全性和环境影响仍具有一定争议<sup>[1]</sup>。随着材料学与仿生技术的不断发展,近年来出现了一种抑制微生物污染的新型表面技术。该技术不改变物品表面材料成分,而是通过特殊的精密加工技术在表面添加特殊纹理达到抗污染作用。该新型抗污染技术具有安全无毒性、易于生产加工、可与传统清洁消毒方式兼容等优势,具有较好的实际应用前景。本文对这种新型抗污染技术及其代表——Sharklet 微结构技术的研究进展做一综述。

## 1 新型抗污染表面概况

在对使用表面修饰技术抑制微生物污染的探索中,许多研究团队发现,自然界存在一些具有抗污染特性的表面。早在1997年,德国的研究人员对三百多种植物叶片进行了抗污染测试<sup>[2]</sup>,发现莲(*Nelumbo nucifera*)、芋(*Colocasia esculenta*)等植物的叶片具有超疏水、自清洁的特性,并将这一表面效应命名为“荷叶效应”。对这些植物叶片的扫描电镜成

像显示,叶片表面具有规则的微米级凸起结构,正是这些微结构提高了表面的粗糙度和疏水性。与此类似,许多昆虫,尤其是翅-身比例较大的蜉蝣目(Ephemeroptera)、蜻蛉目(Odonate)、草蛉亚目(Platynipennia)等的翅具有抗污染特性,而这些特性是由翅表面的纳米至微米级重复结构所带来的<sup>[3,4]</sup>。研究人员认为,这些自清洁表面对于植物和昆虫在自然环境中抵御病原体的附着有着重要作用<sup>[2]</sup>。

随着表面加工技术的不断发展,研究人员利用生物仿生方法,将许多植物和昆虫中存在的微结构“复制”到人工材料上,开发出一系列新型表面技术。大量研究表明,这些微结构不仅可以给如硅胶<sup>[5]</sup>、聚丙烯<sup>[6]</sup>、聚苯胺<sup>[7]</sup>、壳聚糖<sup>[8]</sup>和不锈钢<sup>[9]</sup>等多种材料的表面带来超疏水的“荷叶效应”,还可使这些材料表面具有抗污染功能,抑制微生物在表面的附着<sup>[6,8-10]</sup>。然而,目前大部分此类表面技术仅限于实验室研究,投入应用前还需解决扩大规模生产、降低成本和材料供应等问题<sup>[11]</sup>。

## 2 抗污染仿生微结构 Sharklet 技术

Sharklet 技术是基于鲨鱼皮肤肤齿设计出的一种表面微米级结构,是目前唯一已大规模生产的抗污染仿生微结构。与其他海洋生物相比,鲨鱼皮肤不易滋生藻类等微生物。佛罗里达大学的布伦南教授研究认为,这是由于鲨鱼皮肤表面由钻石型的微小肤齿覆盖,而肤齿上的沟壑结构可有效抑制藻类孢子的附着。为了证实这一理论,研究人员根据鲨鱼肤齿结构设计了一系列钻石型重复微结构,并将其命名为 Sharklet<sup>[12]</sup>。Sharklet 微结构由7个长方形凸起组成,凸起的宽度和间隔根据研究组提出的“纳米力梯度”理论<sup>[13]</sup>设计,而每个凸起的长度分别是宽度的2、4、6和8倍<sup>[14]</sup>。目前最常用的微结

〔作者简介〕 刘琪(1988-),女,湖北武汉人,博士,研究员,主要从事抗污染微结构表面研究。

〔通信作者〕 徐斌杰,E-mail:binjie.xu@outlook.com

构凸起宽度为 2  $\mu\text{m}$ 、间隔 2  $\mu\text{m}$ ,即 SK 2  $\times$  2。研究人员使用激光蚀刻技术将微结构制作到硅晶片上,再转印到硅胶或其他材料上。测试和分析表明,Sharklet 微结构极大地提高了材料表面的粗糙度和疏水性,降低了表面自由能<sup>[14]</sup>。而在生物附着试验中,与光滑对照相比,带有 Sharklet 微结构的硅胶表面对石莼 (*Ulva linza*) 孢子附着的抑制率约为 86%<sup>[12]</sup>。进一步测试表明,这种微结构对金黄色葡萄球菌和海科贝特菌在硅胶表面的附着也有类似的抑制作用<sup>[15,16]</sup>。基于这些试验结果,研究人员认为,Sharklet 微结构对微生物在表面的附着具有普遍的抑制作用。

### 3 Sharklet 技术抗污染机制

研究人员根据目前所掌握的试验数据和建模分析,推测出了 Sharklet 表面抑制微生物转移的 3 种主要作用机制:首先,微结构可显著增加材料表面的疏水性,从而抑制液体与表面的接触。由于微生物通常通过液体(如体液)或小液滴(如飞沫)形式污染表面,超疏水表面是新型抗菌表面的一个重要研究方向。其次,微结构凹凸不平的沟壑结构导致微生物与表面的有效接触面积显著减小<sup>[12]</sup>,从而减弱微生物与表面的相互作用。第三,即便少量液体停留在微结构表面,这些液体蒸发时,其中携带的微生物在毛细作用下沉降到微结构底部,因而不易转移至接触碟(实验室测试条件)或触碰表面的潜在宿主(实际应用情况)。这 3 方面机制相辅相成,共同抑制微生物在 Sharklet 表面的经接触转移,达到抗污染效果。

运用前述标准化方法,韩杰等<sup>[17]</sup>使用一系列模式病原菌对日常生活常见材料-聚氨酯表面进行了测试。其结果表明,Sharklet 微结构对革兰阳性细菌(如金黄色葡萄球菌)、革兰阴性细菌(如大肠埃希菌和铜绿假单胞菌)和真菌(如白色念珠菌)的经接触转移都有显著的抑制作用。后续研究发现,Sharklet 表面对耐性强、易于在环境中传播的细菌芽孢亦有良好的抑制作用(内部待发表结果)。这些结果表明,微结构对病原体转移的抑制作用不受微生物种类的影响。事实上,研究人员还发现,Sharklet 表面对多种耐药菌,包括多重耐药性的“超级细菌”,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等,亦有高达 98% 的抗转移效果<sup>[19]</sup>。

除了最常使用的 SK 2  $\times$  2 微结构(凸起宽度 2  $\mu\text{m}$ 、间隔 2  $\mu\text{m}$ ),研究人员还对其他尺寸的 Sharklet 微结构进行了抗污染测试。其结果显示,SK 5  $\times$  3 微结构可显著抑制金黄色葡萄球菌、乙型流感

病毒和冠状病毒 229E 等病原体在硅胶表面的经接触转移,且与 SK 2  $\times$  2 微结构抑制效果无统计学差异<sup>[14]</sup>。这些发现为“纳米力梯度”表面附着理论<sup>[13]</sup>提供了重要的试验证据,也为 Sharklet 技术的进一步研发和应用贡献了新的思路。增大 Sharklet 微结构尺寸在不影响表面抗污染效果的前提下,可能给产品带来更易生产加工和更耐磨损等优势。另外,通过调整微结构尺寸亦可帮助优化表面光学性质。使用者可以根据实际应用场合选择合适的微结构尺寸。

与细菌和真菌相比,病毒对人体健康和公共卫生的影响同样广泛。病毒附着在表面时,可维持其感染性数日甚至数周<sup>[24]</sup>。因此,表面传播在多种病毒(如鼻病毒、流感病毒)的传播中扮演着重要的角色<sup>[25]</sup>。基于 Sharklet 微结构的广谱抗污染性能,在最近的研究中,Liu 等<sup>[14]</sup>对微结构表面进行了病毒的经接触转移测试。研究人员发现,在硅胶材料上,Sharklet 微结构对乙型流感病毒 *Taiwan/2/62* 和人类冠状病毒 229E 的转移均有显著的抑制作用。另外,目前已大规模生产的 Sharklet 聚丙烯薄膜对乙型流感病毒的转移抑制率为 82.8%,而对冠状病毒 229E 的转移抑制率为 85.1%<sup>[14]</sup>。这一研究首次发现表面微结构可用于抑制病毒转移,从而拓展了新型抗污染表面技术在传染病控制领域的应用。

### 4 Sharklet 技术的应用

为了更系统地研究 Sharklet 微结构的抗污染性质,研究人员将其整合到不同材料,包括硅胶<sup>[20-22]</sup>、亚克力<sup>[19]</sup>、聚氨酯<sup>[17,23]</sup>、聚丙烯<sup>[14]</sup>等常用于工业加工的聚合物表面,并对这些表面进行微生物测试。在所有已经测试的材料中,Sharklet 微结构都可显著抑制病原体的经接触转移。这一发现与以下理论吻合,即微结构对微生物转移的抑制主要为物理作用,不受表面化学成分的影响。正是由于这一特性,使得 Sharklet 技术易于被广泛应用到各种高频接触表面和物品上,在不改变现有材料和加工方法的前提下为这些产品提供抗污染保护。

#### 4.1 在高频接触表面的应用

高频接触表面,如台面、触摸屏、键盘、门把手、扶手、水龙头和厕所等,是病原微生物积累和传播的重要载体<sup>[26-29]</sup>。在这些表面上使用抗污染技术有助于传染病防控。其中,教室、餐馆、机舱和医院病房等室内公共空间是病原体间接传播的高风险场所。研究人员估计,高达 27% 的医院病房中存在金黄色葡萄球菌<sup>[30]</sup>,而 20% ~ 40% 的院内感染是由病原微生物通过表面的间接传播导致的<sup>[31]</sup>。为了验

证在高频接触表面使用 Sharklet 技术控制病原体传播的可行性, Mann 等<sup>[32]</sup>与美国科罗拉多大学附属医院合作进行了急诊室医生处理急性肺栓塞场景的临床模拟试验。在该试验中,研究人员在模拟患者的假人腿部接种金黄色葡萄球菌,并在急救推车扶手、心脏除颤仪按钮和肾上腺素药瓶上使用普通(对照)或带有 Sharklet 微结构的贴膜。参与试验的医生未被告知试验目的,并在知晓试验目的但不知道贴膜种类的护士协助下完成模拟急救操作。研究人员随即对各贴膜样进行微生物采样和定量。结果显示, Sharklet 微结构对金黄色葡萄球菌在各测试表面的污染均有抑制作用,平均抑制率为 81.4%<sup>[32]</sup>。这些数据表明, Sharklet 技术在减少病原体经接触传播、降低院内感染方面具有极大应用潜力。

#### 4.2 在医疗设备上的应用

除了普通接触表面, Sharklet 技术还可被应用到特定的医疗仪器和设备,尤其是感染高发的留置型医疗耗材中。其中,导尿管相关尿路感染(catheter-associated urinary tract infections, CAUTI)是最常见的院内感染之一,而其主要致病菌为大肠埃希菌。研究表明, Sharklet 微结构可显著抑制尿道致病性大肠埃希菌在硅胶表面的定植和迁移<sup>[20]</sup>。呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是重症监护病房常见感染。测试显示, Sharklet 微结构对 VAP 相关病原菌,包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、克雷伯肺炎杆菌、鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌在硅胶表面的附着都有显著的抑制作用<sup>[21]</sup>。基于这些发现, Mann 等<sup>[33]</sup>制作了内壁具有 Sharklet 微结构的气管插管原型品,并使用离体和绵羊气道开放模型对其进行测试。结果显示, Sharklet 微结构可有效减少黏液在插管中的累积、减缓阻塞。此外,中心静脉导管是另一种感染风险较大的常见医疗器械。研究人员发现, Sharklet 表面可抑制金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌(在导管相关性血流感染中常见)的病原菌的定植<sup>[23]</sup>。与此同时,表面微结构还可抑制血小板附着、降低纤维蛋白鞘的形成,因此在抑制导管相关性血栓方面也有较好的应用前景。为了在动物试验中模拟留置型经皮医疗设备, Xu 等<sup>[22]</sup>使用大鼠经皮穿刺感染模型对带有 Sharklet 微结构的硅胶棒进行了植入测试。结果表明,微结构不仅有效减少金黄色葡萄球菌在硅胶表面的附着,还可显著降低大鼠皮下组织和脾脏的病原菌数量。这些发现再次证实, Sharklet 技术极有可能帮助减缓和控制留置型医疗器械造成的感染。

### 5 抗污染表面检测方法

抗污染表面作为一个新兴领域,缺乏定量评估

病原体通过表面转移至潜在宿主(即经接触转移)的标准方法。为了客观地比较病原微生物在不同表面的经接触转移,韩杰等<sup>[17]</sup>采用了滤纸-接触碟测试方法并对其进行了优化和标准化。在这一方法中,待测微生物通过浸湿的滤纸接种到待测表面,表面在室温下自然干燥后,使用模拟宿主皮肤的琼脂接触碟对附着微生物进行采样和定量。该方法较好地模拟了病原微生物污染表面并传递给潜在宿主的过程,并具有操作简便、采样充分等优点,现已成为中国食品药品企业质量安全促进会发布的团体标准<sup>[18]</sup>,并正在经 ASTM 国际标准组织审核成为标准测试方法。

### 6 总结与展望

随着人类社会的发展,新型和抗药性病原体导致的传染病不断出现,为清洁消毒和医疗领域带来许多新的挑战。与传统抗污染方法相比,以 Sharklet 微结构为代表的新型表面抗污染技术有以下独特的优势:①纯物理性的抗污染技术,无须添加任何化学物质,安全环保;②对病原微生物的抑制具有广谱性;③由于微结构并不杀死病原体,因此不存在选择压力导致的病原体进化和抗性;④不影响现有清洁流程,可与传统清洁方法配合使用,并在清洁间隙对表面提供持续的保护作用。目前 Sharklet 技术已投入大规模生产,并被应用到许多普通高频接触表面,而很多其他仿生微结构技术的应用则需要进一步的研发和优化。这些新型表面抗污染技术可作为传统清洁和化学消毒手段的重要补充,成为人类抗击传染病的新工具。

### 参考文献

- [1] Ahonen M, Kahru A, Ivask A, *et al.* Proactive approach for safe use of antimicrobial coatings in healthcare settings: opinion of the cost action network amici [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(4): 366.
- [2] Barthlott W, Neinhuis C. Purity of the sacred lotus, or escape from contamination in biological surfaces [J]. *Planta*, 1997, 202(1): 1-8.
- [3] Wagner T, Neinhuis C, Barthlott W. Wettability and contaminability of insect wings as a function of their surface sculptures [J]. *Acta Zoologica*, 1996, 77(3): 213-225.
- [4] Nguyen S, Webb H, Mahon P, *et al.* Natural insect and plant micro-/nanostructured surfaces: an excellent selection of valuable templates with superhydrophobic and self-cleaning properties [J]. *Molecules*, 2014, 19(9): 13614-13630.
- [5] Wang F, Li S, Wang L. Fabrication of artificial super-hydrophobic lotus-leaf-like bamboo surfaces through soft lithography [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 2017, 513: 389-395.
- [6] Kayes MI, Galante AJ, Stella NA, *et al.* Stable lotus leaf-inspired

- hierarchical, fluorinated polypropylene surfaces for reduced bacterial adhesion[J]. *React Funct Polym*, 2018, 128:40-46.
- [7] Qu M, Zhao G, Cao X, *et al.* Biomimetic fabrication of lotus-leaf-like structured polyaniline film with stable superhydrophobic and conductive properties[J]. *Langmuir*, 2008, 24(8):4185-4189.
- [8] Song K, Gao A, Cheng X, *et al.* Preparation of the superhydrophobic nano-hybrid membrane containing carbon nanotube based on chitosan and its antibacterial activity[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 130:381-387.
- [9] Yoon SH, Rungraeng N, Song W, *et al.* Superhydrophobic and superhydrophilic nanocomposite coatings for preventing *Escherichia coli* K-12 adhesion on food contact surface [J]. *J Food Eng*, 2014, 131:135-141.
- [10] Jiang R, Hao L, Song L, *et al.* Lotus-leaf-inspired hierarchical structured surface with non-fouling and mechanical bactericidal performances[J]. *Chem Eng J*, 2020, 398:125609.
- [11] Kim W, Kim D, Park S, *et al.* Engineering lotus leaf-inspired micro- and nanostructures for the manipulation of functional engineering platforms[J]. *J Ind Eng Chem*, 2018, 61:39-52.
- [12] Carman ML, Estes TG, Feinberg AW, *et al.* Engineered antifouling microtopographies - correlating wettability with cell attachment [J]. *Biofouling*, 2007, 22(1):11-21.
- [13] Schumacher JF, Long CJ, Callow ME, *et al.* Engineered nanoforce gradients for inhibition of settlement (attachment) of swimming algal spores[J]. *Langmuir*, 2008, 24(9):4931-4937.
- [14] Liu Q, Brookbank L, Ho A, *et al.* Surface texture limits transfer of *S. aureus*, T4 bacteriophage, influenza B virus and human coronavirus[J]. *Plos One*, 2020, 15(12):e0244518.
- [15] Magin CM, Long CJ, Cooper SP, *et al.* Engineered antifouling microtopographies: the role of Reynolds number in a model that predicts attachment of zoospores of *Ulva* and cells of *Cobetia marina* [J]. *Biofouling*, 2010, 26(6):719-727.
- [16] Chung KK, Schumacher JF, Sampson EM, *et al.* Impact of engineered surface microtopography on biofilm formation of *Staphylococcus aureus*[J]. *Biointerphases*, 2007, 2(2):89-94.
- [17] 韩杰, 徐斌杰, 刘琪, 等. 具有仿生微结构皮革新材料对细菌的转移抑制研究[J]. *中国消毒学杂志*, 2019, 36(1):9-11.
- [18] 中国食品药品企业质量安全促进会. 仿生微结构表面物理抗污染效果检测方法: T/FDSA 002—2019[S]. 2019.
- [19] Mann EE, Manna D, Mettetal MR, *et al.* Surface micropattern limits bacterial contamination[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2014, 3(1):28.
- [20] Reddy ST, Chung KK, McDaniel CJ, *et al.* Micropatterned surfaces for reducing the risk of catheter-associated urinary tract infection: an in vitro study on the effect of sharklet micropatterned surfaces to inhibit bacterial colonization and migration of uropathogenic *Escherichia coli*[J]. *J Endour*, 2011, 25(9):1547-1552.
- [21] May RM, Hoffman MG, Sogo MJ, *et al.* Micro-patterned surfaces reduce bacterial colonization and biofilm formation in vitro; Potential for enhancing endotracheal tube designs [J]. *Clin Transl Med*, 2014, 3(1):8.
- [22] Xu B, Wei Q, Mettetal MR, *et al.* Surface micropattern reduces colonization and medical device-associated infections[J]. *J Med Microb*, 2017, 66(11):1692-1698.
- [23] May RM, Magin CM, Mann EE, *et al.* An engineered micropattern to reduce bacterial colonization, platelet adhesion and fibrin sheath formation for improved biocompatibility of central venous catheters[J]. *Clin Transl Med*, 2015, 4(1):9.
- [24] Mahl MC, Sadler C. Virus survival on inanimate surfaces[J]. *Can J Microbiol*, 1975, 21(6):819-823.
- [25] Boone SA, Gerba CP. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(6):1687-1696.
- [26] Bright KR, Boone SA, Gerba CP. Occurrence of bacteria and viruses on elementary classroom surfaces and the potential role of classroom hygiene in the spread of infectious diseases[J]. *J Sch Nurs*, 2010, 26(1):33-41.
- [27] Lei H, Li Y, Xiao S, *et al.* Logistic growth of a surface contamination network and its role in disease spread[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14826.
- [28] Kundrapu S, Sunkesula V, Jury LA, *et al.* Daily disinfection of high-touch surfaces in isolation rooms to reduce contamination of healthcare workers' hands[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, 33(10):1039-1042.
- [29] Bhoonderowa A, Gookool S, Biranjia-Hurdoyal SD. The importance of mobile phones in the possible transmission of bacterial infections in the community [J]. *J Community Health*, 2014, 39(5):965-967.
- [30] Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection[J]. *J Hosp Infect*, 2007, 65:50-54.
- [31] Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, *et al.* Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species [J]. *Am J Infect Control*, 2010, 38(5):S25-S33.
- [32] Mann EE, Mettetal MR, May RM, *et al.* Surface micropattern resists bacterial contamination transferred by healthcare practitioners[J]. *J Microb Exper*, 2014, 1(5).
- [33] Mann EE, Magin CM, Mettetal MR, *et al.* Micropatterned endotracheal tubes reduce secretion-related lumen occlusion[J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(12):3645-3654.

(收稿日期:2021-03-09)