

纳米氧化锌的抗真菌活性研究进展*

孙琦, 李建美, 乐涛, 张磊

(重庆师范大学 生命科学学院 食品质量与安全研究室 重庆市食品与安全快速检测协同创新中心, 重庆 401331)

摘要:【目的】基于纳米氧化锌的制备工艺简单、良好的生物相容性和抗菌活性等优点,全面阐述纳米氧化锌作为一种新型抗真菌添加剂应用于食品工业领域中的现有成果与潜在挑战。【方法】通过总结、归纳和比较现有研究报道,对纳米氧化锌的抗真菌活性研究进展进行全面综述。【结果】介绍了纳米氧化锌的制备方法及其抗菌性能,深入分析了氧化锌纳米颗粒对真菌生长、繁殖与代谢的影响机制,并总结了目前纳米氧化锌在食品领域中的主要应用,并对纳米粒子的生物安全性进行了评价。【结论】发展适合工业化生产的纳米氧化锌制备技术,加强纳米粒子对真菌生长代谢作用机制的深入研究,建立纳米材料生物安全性评价的方法与标准,将有助于规范和扩大纳米氧化锌等纳米材料在食品生产与食品安全领域中的进一步应用。

关键词: 纳米氧化锌; 抗真菌; 作用机制; 应用; 安全性评价

中图分类号: Q939.99

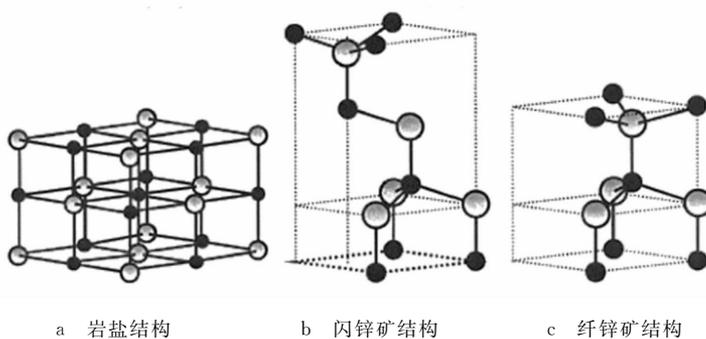
文献标志码: A

文章编号: 1672-6693(2019)02-0119-08

随着传统抗真菌药物的广泛使用,有害真菌的耐药问题日趋严重。为寻找解决抑制有害真菌污染的新途径,研究人员开始关注新型抗真菌剂的研发与应用,主要包括微生物抗菌素(如乳酸链球菌肽)^[1-2]、植物提取物(如植物精油)^[3-5]和纳米材料(如纳米银)^[6]。其中微生物抗菌素的制备成本较高,而植物提取物的稳定性较差,这些缺点使得这两种新型的抑菌剂在实际应用中存在一定的局限性。纳米材料具有合成制备较易、生物相容性好、能够通过作用微生物多个靶点同时发挥抑菌活性等优点,因此成为传统抑菌剂的理想替代物。在众多的纳米材料中,氧化锌(ZnO)具有生产成本低、化学性质稳定、广谱抗菌等特点,被美国食品药品监督管理局列为“一般认为安全”的5种锌的化合物之一(21CFR182.8991)^[7]。氧化锌作为一种理想的无机抗菌剂,在抑制食源性腐败和致病等有害真菌方面具有广阔的应用前景。

1 材料基本情况和制备方法概述

氧化锌是一种无机金属型氧化物,能够补充生物体必须的矿物元素锌。它在人和动物的生长、发育以及保持机体健康等方面发挥着重要的作用,常作为锌的重要来源被应用于食品增补剂和动物饲料中^[8-9]。纳米氧化锌主要存在3种晶体结构^[10](图1),其中:岩盐结构需在高压下才能形成,因此较为罕见;立方闪锌矿结构可以通过在立方晶格结构的基质上生长氧化锌的方法获得;纤锌矿结构因热力学稳定性最高而成为氧化锌的最常见结构。纳米氧化锌由于粒径小、比表面积大,因而具有一般粒度的氧化锌所不具有的表面效应、体积



注:图中灰色小球代表锌原子,黑色小球代表氧原子

图1 氧化锌纳米晶体结构^[10]

Fig. 1 The crystal structures shared by zinc oxide

* 收稿日期:2018-06-28 修回日期:2019-01-21 网络出版时间:2019-03-15 07:00

资助项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目(No. KJ1758498);重庆师范大学博士启动基金(No. 17XL13006)

第一作者简介:孙琦,男,讲师,博士,研究方向为新型材料在食品安全及检测中的应用,E-mail:sunqi2017@cqnu.edu.cn

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1165.N.20190315.0057.028.html>

效应、量子尺寸效应、宏观隧道效应等,展现出独特的光学、力学、催化和生物学性质。

随着纳米粒子性能研究的不断深入,纳米氧化锌可以通过固相法、液相法、气相法等多种方式制备获得,其中商业化的纳米氧化锌主要利用液相法和气相法进行生产^[11]。液相法在纳米材料制备过程中具有无可比拟的优越性,表现为生产成本低、装置要求不高、操作简便、反应条件易于控制等。常用来制备纳米氧化锌的液相法主要包括沉淀法^[12-13]、溶胶-凝胶法^[14-16]、微乳液法^[17-18]、水热法^[19-21]等。由于制备方式、反应条件、底物选择等因素可以引发空间位阻、极性官能团引导、带电荷基团相互作用和纳米粒子的自组装等纳米效应,因此在表面极化电荷和表面断键原子作用下,氧化锌能够形成形貌各异、尺寸不一的纳米结构^[19,22-25](图 2)。目前氧化锌纳米材料的制备研究已取得较大进展,但与工业化规模生产尚有较大差距,实现纳米氧化锌材料的简单、方便、环保、低成本的工业化生产工艺仍需继续探索。

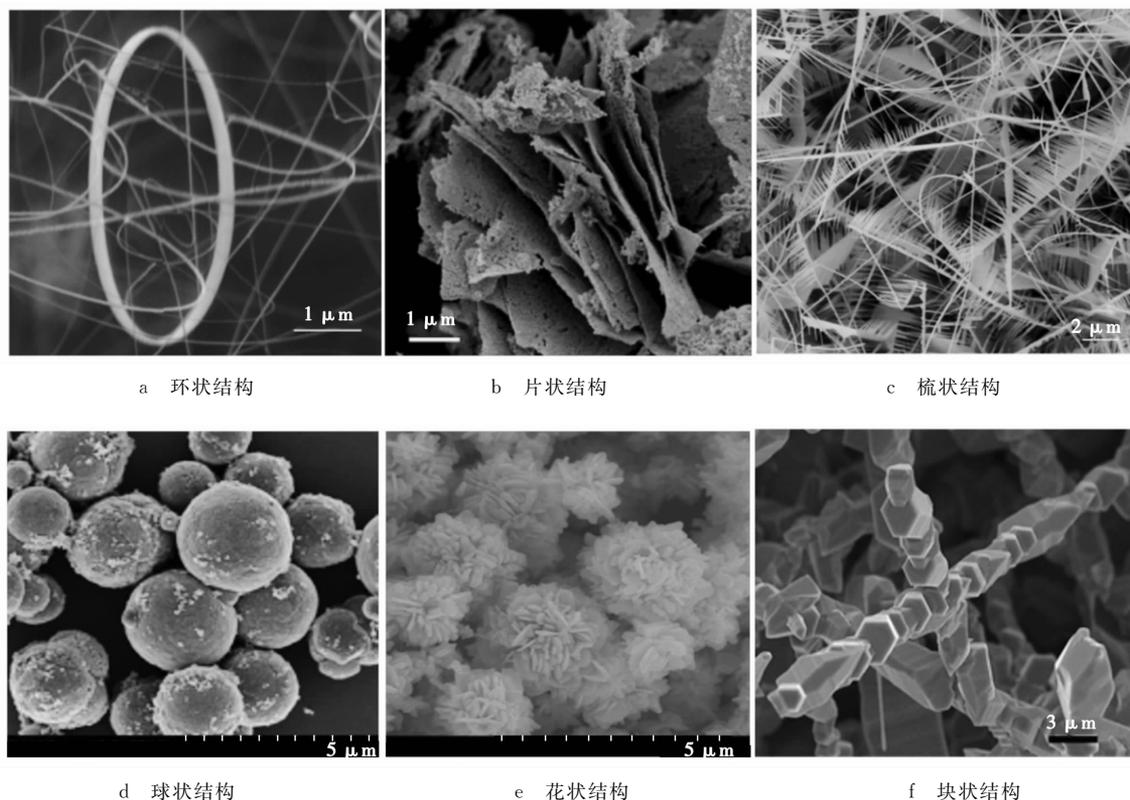


图 2 纳米氧化锌的几何形貌结构

Fig. 2 Different structures of ZnO nanoparticles

2 纳米氧化锌对真菌生长代谢的影响

纳米氧化锌因自身优异的抗菌性能而受到人们的广泛关注,但目前有关纳米氧化锌抗菌方面的研究尚存在一些问题:一方面,有关纳米氧化锌抗菌性能的研究主要针对细菌,而真菌与细菌相比具有更加复杂的组织结构和生理调节系统,因此纳米材料的抗菌性能并不能完全代表抗真菌性能;另一方面,纳米材料种类和特性千差万别,不同纳米材料对微生物的应激作用并不完全一致,有关纳米氧化锌对真菌的影响机理还没有形成统一的定论。

2.1 抗真菌性能

目前有关纳米氧化锌对细菌的抑制作用已经有许多报道,研究人员开始关注纳米粒子对有害真菌生长、繁殖与代谢的影响,通过纳米氧化锌预防和控制有害真菌污染已成为一个重要研究方向。Tiwari 等人^[26]以玫瑰花瓣为原材料通过液相法制备得到纳米氧化锌,并通过纸片扩散实验证实纳米氧化锌具有抗真菌活性,其中纳米氧化锌对须毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)和犬小孢子菌(*Microsporum canis*)两种皮肤癣菌的最低抑菌浓度分别为 50 和 30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Barad 等人^[27]由壳聚糖-亚油酸复合物包裹的纳米氧化锌具有很好的生物相容性,并且具有与广谱抗真菌药物氟康唑同样的抗真菌性能,当纳米粒子质量浓度为 32 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时可以抑制

白色念珠菌(*Candida albicans*)的生长与生物膜的形成,质量浓度达到 $128 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 则能够完全杀灭真菌。不仅如此,Sharma 等人^[28]研究指出,纳米氧化锌可以与盐酸环丙沙星、氨苄西林、氟康唑、两性霉素 B 等常规药物发挥协同抗菌作用,抑制细菌和真菌等病原微生物的生长,从而减少抗生素的使用。与此同时,通过与其他金属纳米粒子共同作用,纳米氧化锌可以具有更加出色的抗真菌表现,从而抑制黄曲霉(*Aspergillus flavus*)和烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)的生长繁殖^[29]。除此之外,研究发现纳米氧化锌对黑曲霉(*Aspergillus niger*)^[30-32]、匍茎根霉菌(*Rhizopus stolonifer*)^[33]、链格孢菌(*Alternaria alternata*)、交链孢菌(*Alternaria saloni*)、小核菌(*Sclerotium rolfsii*)^[34]、灰葡萄孢菌(*Botrytis cinerea*)、扩展青霉菌(*Penicillium expansum*)、草酸青霉菌(*Penicillium oxalicum*)^[31,35]、尖孢镰刀菌(*Fusarium Oxysporum*)^[36]等不同种类真菌均表现出一定的抗真菌特性。除影响真菌的生长繁殖外,纳米氧化锌的重要应用价值还在于能够阻断和抑制真菌毒素的合成。Hassan 等人^[37]以氯化锌为反应底物由液相法制备得到的纳米氧化锌在作用浓度为 $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时可以抑制黄曲霉毒素的产生,而作用浓度增加至 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时则能够抑制赭曲霉毒素和伏马菌素 B₁ 的产生。现有研究表明,纳米氧化锌具有广谱抑菌特性,同时抗真菌表现与纳米材料的粒径分布、几何形貌、表面修饰、作用浓度、光照、真菌种类等密切相关。例如 Sharma 等人^[38]研究发现,相较于粒径较大的纳米氧化锌,32 nm 的氧化锌粒子具有更好的抗真菌表现;Prasun 等人^[36]研究结果表明,微波-液相法比常规液相法制备得到的纳米氧化锌具有更好的抗真菌表现,而且作用浓度越高,纳米粒子的抗真菌性能越强,同时增加光照条件对氧化锌的抗真菌活性有一定的提高。因此,纳米氧化锌对于抑制有害真菌生长、减少真菌毒素和其他有害代谢产物形成方面具有广阔的应用前景,实际应用中需根据纳米材料特性、作用方式和环境条件以达到最佳的抗真菌效果。

2.2 对真菌生长代谢的作用机制

通过对已有文献总结发现,纳米氧化锌通过与菌体细胞静电吸附、锌离子溶出、氧化应激等多种方式实现对真菌生长与代谢的调节(图 3)。其中接触吸附是纳米氧化锌得以发挥抗真菌作用的基本条件。纳米粒子通过静电作用可直接吸附在菌体表面,并使菌丝形貌发生改变。也有研究认为纳米氧化锌可被菌体内吞至细胞内继而发挥抑菌作用^[39]。Sawai 等人^[40]研究了不同金属氧化物纳米粒子的抗菌性能,结果发现氧化锌对沙门氏菌(*Salmonella*)表面的吸附性最强,抑菌活性也最高,但是纳米粒子对真菌细胞的具体吸附过程尚需深入研究。

锌离子溶出机制认为,在一定环境条件下纳米氧化锌释放出的锌离子进入菌体细胞后,与胞内蛋白质基团发生反应使其变性,破坏细胞内电子传递系统从而影响细胞呼吸和新陈代谢活动以达到抑菌作用^[41-43]。显然锌离子溶出机制不足以解释纳米粒子对真菌的抑制作用,因此有学者认为锌离子溶出并不是纳米氧化锌抗菌的主要机制。现有研究普遍认为,活性氧簇的产生可能是氧化锌等纳米材料具有抗菌特性的主要原因^[44-45]。国内外学者均通过实验证实,与对照组相比,经纳米氧化锌处理后的菌体细胞内活性氧含量均显著增加,含氧自由基进而与菌体细胞膜中的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,产生丙二醛等脂质过氧化产物,并对细胞膜和 DNA 小分子造成氧化损伤,影响菌体生长^[46-47]。白色念珠菌经纳米氧化锌处理后胞内活性氧水平同样也会增加,而含氧自由基清除剂(组氨酸)的使用则能够降低纳米粒子的抗菌性能^[48]。光催化是氧化锌表面产生活性氧比较公认的机制之一,其中具体原理是当能量大于氧化锌带隙能(3.37 eV)的光照射到纳米粒子表面时,价带上的电子受激发跃迁至导带,从而产生空穴(h^+)-电子(e^-)对,并与材料表面的氧气、

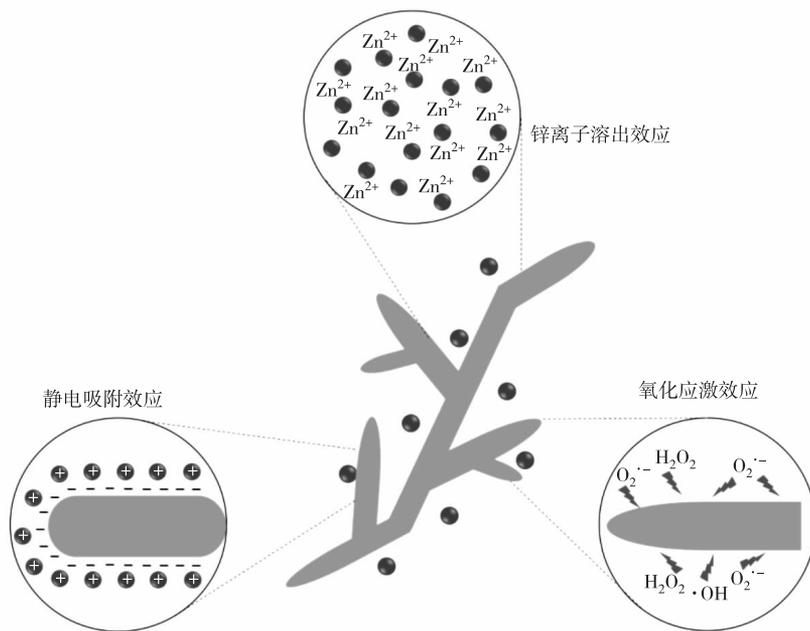


图 3 纳米氧化锌对丝状真菌生理代谢的调控机制

Fig. 3 Different mechanisms of antifungal activity for ZnO nanoparticles

水分子发生氧化还原反应,产生超氧负离子、羟基自由基,最终形成过氧化氢等活性物质。随着研究的进一步深入,研究人员发现即使在黑暗条件下纳米氧化锌表面也可以产生活性氧。例如 Xu 等人^[49]提出纳米氧化锌本身晶体结构表面氧空位的存在,能够使材料自身即使在无光照催化的条件下也可以由氧缺陷位点介导产生过氧化氢等活性氧,Patra 等人^[36]通过电子自旋共振光谱研究进一步验证了上述观点。尽管已经明确纳米氧化锌通过活性氧介导影响菌体细胞膜通透性、菌丝细胞组织与结构、胞内核酸、蛋白质等生物大分子活性,继而抑制真菌孢子萌发、菌丝生长和真菌毒素等次级代谢过程,但是有关纳米粒子对真菌生长代谢的分子作用机制研究还较为缺乏,从细胞和分子水平深入解析纳米氧化锌对真菌的调控机理十分必要。Li 等人^[50]研究认为由于氧化锌等纳米材料处理促使核盘菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)细胞内活性氧水平增加,还原型谷胱甘肽含量下降,菌体细胞原有的氧化还原平衡遭到破坏,同时负责编码超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽 S-转移酶(Glutathion S-transferase, GST)的两个基因 *ShSOD2* 和 *Shgst1* 的转录表达水平得以上调。除此之外,研究人员借助酵母体系,进一步发现锌转运体 *Shzrt1* 的过表达能够提高真菌细胞对氧化锌纳米粒子的敏感性。曾鲜丽^[51]通过高通量转录组测序发现,青霉菌经纳米氧化锌处理前后,菌体中与氧化应激、锌离子结合功能、跨膜运输功能和氧化磷酸化功能相关的基因表达水平均发生不同程度改变,这可能与纳米粒子抗真菌的作用机制相关。有鉴于此,通过现代分子生物学手段从基因和转录组水平,深入全面地解析纳米氧化锌对真菌生长、繁殖和毒素合成的分子调控机制,对于理解真菌生理代谢过程、发展有害真菌新型防控技术将起到重要作用。

3 在食品安全领域中的应用

近些年来,纳米材料(如银、二氧化钛、氧化铜、高岭土/碳纳米管)因具有优良的抗菌性和稳定性被广泛用于食品包装领域。与其他常用纳米材料相比,纳米氧化锌用于抗菌包装具有明显优势^[52-53],具体表现在:1) 制备工艺多样,材料的几何形貌和粒径尺寸可人为控制;2) 相较于有机材料,纳米氧化锌稳定性更好;3) 与贵金属相比,生产成本低廉;4) 具有广谱抗菌性和良好的生物相容性。随着人们对纳米氧化锌抗真菌性能的逐渐报道,氧化锌纳米颗粒可以通过混合成膜法和涂布法两种方式用于食品包装,从而达到抑菌防腐的目的^[54-55]。不仅如此,纳米氧化锌的光催化特性使其可以吸收紫外线,防止食品的光敏氧化和变质。另一方面,锌是人体所必需的微量元素,参与机体中多种功能酶的构成,因此作为一种公认的安全性物质,纳米氧化锌可作为营养补充剂添加至食品中。与其他锌源相比,纳米氧化锌具有高比表面积和独特的理化性质,因此更利于人体吸收并具有一定的抗氧化性。然而由于对纳米氧化锌等纳米材料和纳米粒子的生物安全性问题尚无定论,将它直接作为添加剂用于食品中还存在争议,加之纳米材料缺乏有效统一的使用标准,因此纳米氧化锌在食品领域中的应用还十分有限。与此同时,纳米材料的潜在毒性和生物安全性评价已成为目前食品安全领域中新的研究热点。

4 生物安全性评价

尽管对纳米氧化锌的生物毒性问题尚无定论,在不同动物或细胞模型中的毒性情况存在一定差异,但通过对已有文献总结能够发现一些共性结论:

1) 纳米氧化锌的暴露能够引起机体或细胞产生不同程度的毒性效应,例如 Pandurangan 等人^[56]发现,纳米氧化锌对人表皮细胞和人皮肤鳞癌细胞的毒性作用范围为 $5\sim 10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,而 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的纳米氧化锌作用 24 h 则能够完全抑制细胞活性;

2) 纳米氧化锌的体内外毒性主要与纳米粒子的理化特性、作用剂量和锌离子的释放浓度具有一定的相关性,比如纳米氧化锌的尺寸越小,不仅更容易被生物体吸收,纳米粒子所产生的细胞毒性可能也越大^[57],而 Nair 等人^[58]则发现纳米氧化锌的细胞毒性可能与它的形貌相关,其中棒状纳米粒子的细胞毒性要弱于颗粒状。纳米氧化锌作用浓度越高,所释放出的锌离子越多,因此在一定浓度范围内,纳米粒子的细胞毒性会随着自身浓度的升高而急剧增加^[59]。近几年,纳米毒理学研究已成为纳米材料生物安全性评价研究的一个热点。

透射电子显微技术(Transmission electron microscopy, TEM)和背散射电子成像技术(Backscattered electron imaging, BSE)的应用可以实现氧化锌等纳米粒子在细胞内的精确定位,还可以观察纳米粒子对细胞结构与功能的影响过程,有助于对纳米粒子作用细胞过程的深入研究^[60]。为了清楚反映纳米材料及纳米粒子对生物体的实际影响效果,研究者认为掌握待测纳米粒子的药代动力学规律是对它进行生物安全性评价最为重要也是最基本的前提^[61]。通过选择合适的示踪剂或生物燃料,利用荧光标记法和同位素示踪法可以直观的分析纳米粒子

在生物体内的动态变化过程。

纳米氧化锌等纳米材料的生物安全性评价方法不论是体内还是体外都与常规粒子的评价方法基本一致;但由于这类材料具有特定的理化性质及分布和代谢过程,常规的评价方法及手段在实施前应当给予充分的考虑,同时探索与建立纳米毒理学的高通量快速筛选方法对于指导纳米产品的研发和纳米材料的生物安全性评价至关重要。而由于纳米氧化锌等纳米颗粒所引发的遗传、免疫、生殖和神经毒性效应过程较为复杂,目前尚没有统一的结论,纳米材料对生物体的毒性作用仍需通过更多的体内外实验来进一步加以探索。另外,纳米材料的生物安全性问题已经受到包括中国在内的许多国家的广泛关注,尽管一些国家提出了纳米材料生物安全性评价的构思,但是迄今为止尚没有哪个国家对纳米材料的安全性评价提交可以实施的程序和被广泛认可的评价方法。因此,基于现有研究成果,提出新的能够用于纳米材料安全性毒理学评价的实验方法和评判标准,对于推动中国纳米毒理学研究的健康有序发展具有重要意义。

5 研究展望

纳米材料在现代科技和工业领域有着广泛的应用前景,目前有关纳米氧化锌的研究已取得较大进展,纳米氧化锌的制备也逐渐向更加经济、环保、高效的方式进行转变,它所具有的优良抗真菌性能和理化特性使它在食品包装和食品添加剂方面展现出了诱人的应用前景,与此同时纳米粒子在生物体内潜在的毒性作用也不容忽视。尽管有关纳米氧化锌的研究众多,但仍有许多问题尚待人们进一步探索和解决,主要包括以下 4 个方面:

1) 适合工业化生产纳米氧化锌的制备方法、表面改性及修饰技术仍需加强研究,并能够根据不同用途制备专用的纳米氧化锌材料;

2) 有关纳米氧化锌的抗菌性能研究主要集中于大肠杆菌(*Escherichia coli*)、沙门氏菌和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)等食源性致病菌,对纳米材料抗真菌性能的研究相对较少,通过开展纳米材料对真菌毒素生物合成调控机制的研究,对于发展高效的真菌毒素控制技术、保障食品安全方面将具有重要意义;

3) 纳米氧化锌如何通过调控菌体活性氧代谢继而发挥抗真菌性能仍需进一步研究,而真菌组学技术可能会有助于人们更加深刻的理解纳米材料对真菌生长代谢的作用机制;

4) 纳米氧化锌在生物体内的迁移规律尚未确定,而对于纳米材料的生物安全性评价目前也缺乏统一的标准与方法。

基于上述问题,对于纳米氧化锌有待进行更加深入和系统的研究,从而为纳米氧化锌的广泛、安全、高效利用奠定基础。

参考文献:

- [1] 李伟丽,赵超,车建途,等. 腐败醋中微生物的分离鉴定及乳酸链球菌素对其抑制作用[J]. 食品科学,2015,36(1):174-178.
LI W L,ZHAO C,CHE J T,et al. Inhibitory effect of nisin on microorganisms isolated and identified from spoiled vinegar[J]. Food Science,2015,36(1):174-178.
- [2] 倪珊珊,黄丽英. 乳酸链球菌素和乳酸乳球菌在食品工业中的应用[J]. 食品工业,2015,36(11):244-247.
NI S S,HUANG L Y. Application of nisin and *Lactococcus lactis* in the food industry[J]. Food Industry,2015,36(11):244-247.
- [3] 孟兆明. 6 种植物提取物的抑菌活性研究[J]. 安徽农业科学,2011,39(8):4570-4571.
MENG Z M. Study on antibacterial activity of six kinds of plant extracts[J]. Journal of Anhui Agricultural Science,2011,39(8):4570-4571.
- [4] 姬妍茹,杨庆丽,王莹莹,等. 龙葵等 19 种野生植物提取物
的离体抑菌活性研究[J]. 中国农学通报,2014,30(25):303-307.
JI Y R,YANG Q L,WANG Y Y,et al. Studies on 19 plant extracts including *Solanum nigrum* for antifungal activity in vitro[J]. Chinese Agricultural Science Bulletin,2014,30(25):303-307.
- [5] 高磊,田永强,潘彦彪. 牛至油对几种蔬菜致病真菌的抑菌作用及其抗性研究[J]. 农学学报,2014,4(7):89-91.
GAO L,TIAN Y Q,PAN Y B. Antifungal effects in vitro of oregano oil rot-causing fungi and their resistance[J]. Journal of Agriculture,2014,4(7):89-91.
- [6] 李琴琴,赵英虎,高莉,等. 纳米银对小麦赤霉病菌的抑制[J]. 生物工程学报,2017,33(4):620-629.
LI Q Q,ZHAO Y H,GAO L,et al. Inhibition of *Fusarium graminearum* by silver nanoparticles[J]. Chinese Journal of Biotechnology,2017,33(4):620-629.
- [7] ESPITIA P J P, SOARES N D F F, COIMBRA J S D R,

- et al. Zinc oxide nanoparticles; synthesis, antimicrobial activity and food packaging applications[J]. Food & Bioprocess Technology, 2012, 5(5): 1447-1464.
- [8] WANG Y, YUAN L, YAO C, et al. A combined toxicity study of zinc oxide nanoparticles and vitamin C in food additives[J]. Nanoscale, 2014, 6(24): 15333-15342.
- [9] SHAHMOHAMMADI J F, ALMASI H. Morphological, physical, antimicrobial and release properties of ZnO nanoparticles-loaded bacterial cellulose films[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 149: 8-19.
- [10] ÖZGÜR Ü, ALIVOV Y I, LIU C, et al. A comprehensive review of ZnO materials and devices[J]. Journal of Applied Physics, 2005, 98(4): 11.
- [11] KRÓL A, POMASTOWSKI P, RAFIŃSKA K, et al. Zinc oxide nanoparticles; synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism[J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2017, 249: 37-52.
- [12] 杨志广, 李占灵, 李琴, 等. 均匀沉淀法制备纳米氧化锌及其性能研究[J]. 半导体光电, 2016, 37(5): 703-706.
- YANG Z G, LI Z L, LI Q. Preparation of nano ZnO by homogeneous precipitation method and its performance study[J]. Semiconductor Optoelectronics, 2016, 37(5): 703-706.
- [13] WANG Y, ZHANG C, BI S, et al. Preparation of ZnO nanoparticles using the direct precipitation method in a membrane dispersion micro-structured reactor[J]. Powder Technology, 2010, 202(1/2/3): 130-136.
- [14] ADDONIZIO M L, ARONNE A, DALIENTO S, et al. Sol-Gel synthesis of ZnO transparent conductive films; The role of pH[J]. Applied Surface Science, 2014, 305(16): 194-202.
- [15] 程宇奇. 溶胶凝胶法制备氧化锌薄膜的研究[J]. 化学工程与装备, 2015(6): 21-23.
- CHENG Y Q. Study on zinc oxide thin films prepared by Sol-Gel method[J]. Chemical Engineering and Equipment, 2015(6): 21-23.
- [16] 郭春芳, 张淑芬. 溶胶-凝胶法制备 ZnO 纳米微球及光催化性能研究[J]. 硅酸盐通报, 2013, 32(8): 1502-1505.
- GUO C F, ZHANG S F. Study on synthesis by Sol-Gel method and photocatalytic activity for ZnO nano-spheres[J]. Bulletin of The Chinese Ceramic Society, 2013, 32(8): 1502-1505.
- [17] YANG Z, WU Q, ZHANG J, et al. Synthesis of ZnO microflowers film by microemulsion method and their photocatalytic properties[J]. Journal of the Chinese Ceramic Society, 2014, 42(5): 75-79.
- [18] LIU Y, LI S, LÜ H, et al. Self-assembly synthesis of ZnO with adjustable morphologies and their photocatalytic performance[J]. Ceramics International, 2014, 40(2): 2973-2978.
- [19] WANG Y, YANG Y, XI L, et al. A simple hydrothermal synthesis of flower-like ZnO microspheres and their improved photocatalytic activity[J]. Materials Letters, 2016, 180: 55-58.
- [20] ZHU Z, YANG D, LIU H. Microwave-assisted hydrothermal synthesis of ZnO rod-assembled microspheres and their photocatalytic performances[J]. Advanced Powder Technology, 2011, 22(4): 493-497.
- [21] LAM S M, SIN J C, ABDULLAH A Z, et al. Green hydrothermal synthesis of ZnO nanotubes for photocatalytic degradation of methylparaben[J]. Materials Letters, 2013, 93(7): 423-426.
- [22] WANG Z L. Zinc oxide nanostructures; growth, properties and applications[J]. Journal of Physics Condensed Matter, 2004, 16(25): 829-858.
- [23] MORANDI S, FIORAVANTI A, CERRATO G, et al. Facile synthesis of ZnO nano-structures; morphology influence on electronic properties[J]. Sensors & Actuators B: Chemical, 2017, 249: 581-589.
- [24] WANG C Y, GAO Y D, WANG L, et al. Morphology regulation, structural, and photocatalytic properties of ZnO hierarchical microstructures synthesized by a simple hydrothermal method[J]. Physica Status Solidi A, 2017, 214(6): 1600876.
- [25] LI Z, XU F, SUN X, et al. Oriented attachment in vapor; formation of ZnO three-dimensional structures by intergrowth of ZnO microcrystals[J]. Crystal Growth & Design, 2008, 8(8): 805-807.
- [26] TIWARI N, PANDIT R, GAIKWAD S, et al. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles by petals extract of *Rosa indica* L., its formulation as nail paint and evaluation of antifungal activity against fungi causing onychomycosis[J]. IET Nanobiotechnology, 2017, 11(2): 205-211.
- [27] BARAD S, ROUDBARY M, OMRAN A N, et al. Preparation and characterization of ZnO nanoparticles coated by chitosan-linoleic acid; fungal growth and biofilm assay[J]. Bratislavske Lekarske Listy, 2017, 118(3): 169-174.
- [28] SHARMA N, JANDAİK S, KUMAR S. Synergistic activity of doped zinc oxide nanoparticles with antibiotics: ciprofloxacin, ampicillin, fluconazole and amphotericin B against pathogenic microorganisms[J]. Anais Da Academia Brasileira De Ciencias, 2016, 88(3 Suppl): 1689-1698.
- [29] AUYEUNG A, CASILLASSANTANA M Á, SLAVIN Y N, et al. Effective control of molds using a combination of nanoparticles[J/OL]. Plos One, 2017, 12(1): e0169940. [2018-06-28]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169940>.
- [30] GONDAL M A, ALZHRANI A J, RANDHAWA M

- A, et al. Morphology and antifungal effect of nano-ZnO and nano-Pd-doped nano-ZnO against *Aspergillus* and *Candida*[J]. Journal of Environment Science and Health Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environment Engineering, 2012, 47(10): 1413-1418.
- [31] SIERRA F A, SDC D L R G, GOMEZVILLALBA L S, et al. Synthesis, photocatalytic, and antifungal properties of MgO, ZnO and Zn/Mg oxide nanoparticles for the protection of calcareous stone heritage[J]. ACS Applied Material Interfaces, 2017, 9(29): 2487-2488.
- [32] SENTHILKUMAR S R, SIVAKUMAR T. Green tea (*Camellia sinensis*) mediated synthesis of zinc oxide (ZnO) nanoparticles and studies on their antimicrobial activities[J]. International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2014, 6(6): 461-465.
- [33] SAWAI J, YOSHIKAWA T. Quantative evaluation of antifungal activity of metallic oxide powders (MgO, CaO and ZnO) by an indirect conductimetric assay[J]. Journal of Applied Microbiology, 2004, 96(4): 803-809.
- [34] SURENDRA T V, ROOPAN S M, AL-DHABI N A, et al. Vegetable peel waste for the production of ZnO nanoparticles and its toxicological efficiency, antifungal, hemolytic, and antibacterial activities[J]. Nanoscale Research Letters, 2016, 11(1): 546.
- [35] HE L, LIU Y, MUSTAPHA A, et al. Antifungal activity of zinc oxide nanoparticles against *Botrytis cinerea* and *Penicillium expansum* [J]. Microbiological Research, 2011, 166(3): 207-215.
- [36] PATRA P, MITRA S, DEBNATH N, et al. Biochemical-, biophysical-, and microarray-based antifungal evaluation of the buffer-mediated synthesized nano zinc oxide; an *in vivo* and *in vitro* toxicity study [J]. Langmuir, 2012, 28(49): 16966-16978.
- [37] HASSAN A A, HOWAYDA M E, MAHMOUD H H. Effect of zinc oxide nanoparticles on the growth of mycotoxicogenic mould[J]. Studies in Chemical Process Technology, 2013, 1: 16-25.
- [38] SHARMA D, RAJPUT J, KAITH B S, et al. Synthesis of ZnO nanoparticles and study of their antibacterial and antifungal properties[J]. Thin Solid Films, 2010, 519(3): 1224-1229.
- [39] JOSHI P, CHAKRABORTI S, CHAKRABARTI P, et al. ZnO nanoparticles as an antibacterial agent against *E. coli* [J]. Science of Advanced Materials, 2012, 4(1): 173-178.
- [40] SAWAI J. Quantitative evaluation of antibacterial activities of metallic oxide powders (ZnO, MgO and CaO) by conductimetric assay[J]. J Microbiol Methods, 2003, 54(2): 177-182.
- [41] LI M, ZHU L, LIN D. Toxicity of ZnO nanoparticles to *Escherichia coli*: mechanism and the influence of medium components[J]. Environmental Science & Technology, 2017, 45(5): 1977-1983.
- [42] SONG W, ZHANG J, GUO J, et al. Role of the dissolved zinc ion and reactive oxygen species in cytotoxicity of ZnO nanoparticles[J]. Toxicology Letters, 2010, 199(3): 389-397.
- [43] DWIVEDI S, WAHAB R, KHAN F, et al. Reactive oxygen species mediated bacterial biofilm inhibition via zinc oxide nanoparticles and their statistical determination[J/OL]. Plos One, 2014, 9(11): e111289. [2018-06-28]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0111289>.
- [44] HWANG I, LEE J, HWANG J H, et al. Silver nanoparticles induce apoptotic cell death in *Candida albicans* through the increase of hydroxyl radicals[J]. Febs Journal, 2012, 279(7): 1327-1338.
- [45] XUE J, LUO Z, LI P, et al. A residue-free green synergistic antifungal nanotechnology for pesticide thiram by ZnO nanoparticles[J]. Scientific Reports, 2014, 4: 5408.
- [46] DAS B, KHAN M I, JAYABALAN R, et al. Understanding the antifungal mechanism of Ag@ZnO core-shell nanocomposites against *Candida krusei* [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 36403.
- [47] ZHANG Y, GAO X, ZHI L, et al. The synergetic antibacterial activity of Ag islands on ZnO (Ag/ZnO) heterostructure nanoparticles and its mode of action[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014, 130(1): 74-83.
- [48] SHOEB M, SINGH B R, KHAN J A, et al. ROS-dependent anticandidal activity of zinc oxide nanoparticles synthesized by using egg albumen as a biotemplate[J/OL]. Advances in Natural Sciences: Nanoscience & Nanotechnology, 2013, 4(3): 035015. [2018-06-28]. <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/2043-6262/4/3/035015/meta>.
- [49] XU X, CHEN D, YI Z, et al. Antimicrobial mechanism based on H₂O₂ generation at oxygen vacancies in ZnO crystals[J]. Langmuir the Acs Journal of Surfaces & Colloids, 2013, 29(18): 5573-5580.
- [50] LI J, SANG H, GUO H, et al. Antifungal mechanisms of ZnO and Ag nanoparticles to *Sclerotinia homoeocarpa* [J/OL]. Nanotechnology, 2017, 28(15): 155101 [2018-06-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28294107>.
- [51] 曾鲜丽. 纳米氧化锌抗真菌机制的研究[D]. 株洲: 湖南工业大学, 2017.
- ZENG Y L. Study on antifungal mechanism of nano ZnO [D]. Zhuzhou: Hunan University of Technology, 2017.
- [52] BUMBUDSANPHAROKE N, KO S. Nano-food packaging: an overview of market, migration research, and safety regulations[J]. Journal of Food Science, 2015, 80(5):

R910-R923.

- [53] SALARBASHI D, MORTAZAVI S A, NOGHABI M S, et al. Development of new active packaging film made from a soluble soybean polysaccharide incorporating ZnO nanoparticles[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 140: 220-227.
- [54] 高艳玲, 姜国伟, 张少辉. 纳米 ZnO/LDPE 抗菌食品包装材料研市[J]. 食品科学, 2010, 31(2): 102-105.
- GAO Y L, JIANG G W, Zhang S H. Preparation of a nano-structural ZnO/LDPE antimicrobial food packaging material[J]. Food Science, 2010, 31(2): 102-105.
- [55] TANKHIWALE R, BAJPAI S K. Preparation, characterization and antibacterial applications of ZnO-nanoparticles coated polyethylene films for food packaging[J]. Colloids & Surfaces B: Biointerfaces, 2012, 90(1): 16-20.
- [56] PANDURANGAN M, KIM D H. In vitro toxicity of zinc oxide nanoparticles; a review[J]. Journal of Nanoparticle Research, 2015, 17(3): 1-8.
- [57] YIN H, CASEY P S, MCCALL M J, et al. Size-dependent cytotoxicity and genotoxicity of ZnO particles to human lymphoblastoid (WIL2-NS) cells[J]. Environmental & Molecular Mutagenesis, 2015, 56(9): 767.
- [58] NAIR S, SASIDHARAN A, RANI V V D, et al. Role of size scale of ZnO nanoparticles and microparticles on toxicity toward bacteria and osteoblast cancer cells[J]. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 2009, 20(1): 235-241.
- [59] AIDS P. Safety assessment of the substance zinc oxide, nanoparticles, for use in food contact materials[J]. Efsa Journal, 2016, 14(3): 4408.
- [60] 史一杰, 程刚. 纳米制剂生物安全性评价研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(12): 987-992.
- SHI Y J, CHENG G. Research Progress on Biosafety Evaluation of Nanomaterial Preparations[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2010, 27(12): 987-992.
- [61] FISCHER H C, CHAN W C. Nanotoxicity: the growing need for in vivo study[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2007, 18(6): 565-571.

Research Progress on Antifungal Activity of Zinc Oxide Nanoparticles

SUN Qi, LI Jianmei, LE Tao, ZHANG Lei

(Chongqing Collaborative Innovation Center for Rapid Detection of Food Quality and Safety,

Lab of Food Quality and Safety, College of Life Science, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

Abstract: [Purposes] Due to the advantages of simple preparation process, good biocompatibility and antibacterial activity of nanoscale zinc oxide (ZnONP), it aims to illustrate the current achievements and potential challenges of ZnONP as a new antifungal additive in the field of food industry. [Methods] Based on the latest research findings about ZnONP, this review summarized the research progress of antifungal activity of nanosized zinc oxide. [Findings] This progress report introduced the preparation method and anti-fungal properties of nanostructured zinc oxide, analyzed its antifungal mechanism. Moreover, both the applications in food field and evaluations in biological safety for ZnONP were also introduced in this review. [Conclusions] These focuses will help standardize and expand the further applications of ZnONP and other nanomaterials in the food field by developing the preparation technology of ZnONP suitable for industrial production, strengthening the in-depth study of the mechanism of ZnONP on fungal growth and metabolism, and establishing the methods and standards for evaluating the biological safety of ZnONP.

Keywords: nanosized zinc oxide; antifungal activity; antifungal mechanism; application; risk assessment

(责任编辑 许 甲)