

# 稀土抗菌效应及应用的研究进展

陈爱美<sup>1</sup> 施庆珊<sup>1</sup> 欧阳友生<sup>1\*</sup> 陈仪本<sup>1</sup> 谭绍早<sup>2</sup>

(1. 广东省微生物研究所 广东省微生物应用新技术公共实验室 广东 广州 510070)

(2. 暨南大学化学系 广东 广州 510632)

**摘要:** 稀土元素具有多种生物效应, 除了对农作物的增产作用外, 在医药方面还具有抗菌的作用, 近年来, 不少学者针对稀土元素的抗菌效应展开了相关的研究。本文介绍了稀土在抗菌领域的研究及应用, 包括稀土化合物对微生物生长的 Hormesis 效应、稀土化合物与抗生素的协同作用、稀土配合物的合成、以及稀土在抗菌材料上的应用等几个方面的内容, 并对稀土化合物及其配合物的抗菌机理进行了探讨, 最后, 展望了稀土化合物及配合物在抗菌领域的应用前景及研究重要性。

**关键词:** 稀土元素, Hormesis 效应, 抗菌活性

## Progress in Antimicrobial Activity and Application of Rare Earths

CHEN Ai-Mei<sup>1</sup> SHI Qing-Shan<sup>1</sup> OUYANG You-Sheng<sup>1\*</sup> CHEN Yi-Ben<sup>1</sup> TAN Shao-Zao<sup>2</sup>

(1. Guangdong Institute of Microbiology, Guangdong Open Laboratory of Applied Microbiology, Guangzhou, Guangdong 510070, China)

(2. Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China)

**Abstract:** Rare-earth elements are characterized with their biological effects on some organisms. Besides the increase production effect in agriculture, rare-earth elements also have antimicrobial effect in clinic. Recently, the antimicrobial effect and mechanism of rare-earth elements are under investigation by some scholars. This paper summarized the antimicrobial activity and application of rare earth compounds and complexes, including Hormesis effect of rare-earth elements to some microorganism, synergistic effect of rare-earth elements with antibiotic, synthesis of some rare earth complexes, and the application of rare earth compounds in antibacterial materials. Then the antimicrobial mechanism of rare earth compounds and complexes have been discussed. At last, the application for foreground and essentiality of rare earth compounds and complexes in antimicrobial field will be expected.

**Keywords:** Rare-earth elements, Hormesis effect, Antimicrobial activity

稀土元素(Rare Earth, RE 或 R)是化学元素周期表中镧系元素——镧(La)、铈(Ce)、镨(Pr)、钕(Nd)、钷(Pm)、钐(Sm)、铕(Eu)、钆(Gd)、铽(Tb)、镝(Dy)、

铥(Ho)、铒(Er)、铥(Tm)、镱(Yb)、镱(Lu), 以及与镧系元素密切相关的另外 2 个元素——钪(Sc)和钇(Y), 共 17 种元素<sup>[1]</sup>。稀土元素从 18 世纪末叶开始

被陆续发现, 整个过程历时 150 多年。当时人们把不溶于水的固体氧化物称为土, 稀土一般是以氧化物状态分离出来的, 又很稀少, 因此得名为稀土。现今, 稀土被人们称为新材料的“宝库”<sup>[2]</sup>, 是各国科学家, 尤其是材料专家最关注的一组元素, 并被美国、日本等国家有关政府部门列为发展高技术产业的关键元素。有人甚至认为, 随着稀土元素的开发, 将会引发一场新的技术革命。

我国是稀土大国, 稀土的储量占世界第一位。70 年代初期, 我国就发现了稀土元素在农业上有促进作物增产的效果, 将其应用于农业生产后有效地提高了作物的产量<sup>[3]</sup>; 此外, 稀土的抗菌效应也是其非常重要的一个特点, 早在 1906 年, 市场上就有出售商品名为 Ceriform 的硫酸铈钾抗菌剂, 随后又将硫酸铈、硫酸铈和硫酸镨用于结核病的治疗<sup>[1]</sup>。近年来, 由于在临床以及工农业领域方面耐药性现象的日益严重, 所以加强原有抗菌剂的抗菌活性以及开发新型高效的抗菌剂便成为抗菌领域的重要任务之一, 因此, 不少学者开始针对稀土的抗菌效应进行一系列的研究, 期望将稀土更加广泛有效地应用于抗菌领域。本文结合作者在实际工作中的研究认识, 综合分析了近几年来国内外关于稀土对微生物生长影响的效应、新型稀土配合物的合成、以及稀土在抗菌材料上的应用等方面的研究结果, 并对稀土的抗菌机理进行了探讨, 最后, 展望了稀土在抗菌领域研究的几个重要方向。

## 1 稀土化合物的 Hormesis 效应

Hormesis 效应是指某些物理或化学因素在低剂量时对生物机体产生有益反应而高剂量时产生有害反应的现象<sup>[4]</sup>。目前的研究表明稀土化合物在与动物、植物或微生物的作用效果中, 都存在这种 Hormesis 效应。

### 1.1 稀土化合物对微生物生长的 Hormesis 效应

1958 年, Muroma<sup>[5]</sup>就提出大约 0.1 mmol/L~10 mmol/L 的  $\text{Ln}^{3+}$  能抑制细菌的生长, 而浓度为 0.01 mmol/L 时, 则刺激细菌的生长。近年来, 我国不少学者在研究各种稀土化合物的抗菌活性时, 也一再证实了稀土化合物对微生物生长的 Hormesis 效应。软腐欧文氏菌(*Erwinia chrysanthemi*)是一种土传植物病原细菌, 在离体条件下, 无论是采用固体培

养还是液体培养, 50 mg/L~200 mg/L 浓度范围内的  $\text{La}_2\text{O}_3$  都可对软腐欧文氏菌(*E. chrysanthemi*)的生长产生轻微的刺激作用, 表现为在固体培养条件下菌落出现时间比对照(无  $\text{La}_2\text{O}_3$ )提前, 在液体培养条件下  $\text{OD}_{620}$  比对照(无  $\text{La}_2\text{O}_3$ )提高(24 h 观察)<sup>[6]</sup>; 250 mg/L~700 mg/L 浓度范围内则对软腐欧文氏菌(*E. chrysanthemi*)的生长产生抑制作用, 其中, 当浓度达到 350 mg/L 以上时可基本抑制该菌的生长。同样, 在固体培养条件下  $\text{La}_2\text{O}_3$  对土传植物病原真菌小麦纹枯病菌(*Rhizoctonia cerealis*)和水稻纹枯病菌(*R. solani*)的生长状况也存在低浓度刺激和高浓度抑制的效应<sup>[7]</sup>, 刺激作用和抑制作用的浓度见表 1。

微量量热技术(Microcalorimetry)是近年来发展起来的一种研究生物热力学与生物动力学的重要结构生物学方法, 一些学者在研究稀土化合物对微生物生长影响中采用了这种方法, 通过比较不同浓度的稀土化合物作用下微生物的产热曲线, 对微生物的生长代谢状况进行直接的监控, 获得了稀土化合物对微生物生长具有 Hormesis 效应更直接的证据。近几年来, 通过这种研究方法, 先后获得了  $\text{Sm}^{3+}$  对苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)<sup>[8]</sup>,  $\text{Er}^{3+}$  对盐生盐杆菌(*Halobacterium halobium*)<sup>[9]</sup>,  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Ce}^{3+}$  及其阳离子型稀土卟啉配合物对大肠杆菌(*Escherichia coli*)<sup>[10-12]</sup>等微生物的生长代谢产热曲线, 通过曲线得出产生刺激作用和抑制作用的浓度, 见表 1。

### 1.2 影响稀土化合物 Hormesis 效应的因素

目前, 通过稀土化合物对于微生物生长影响的研究, 可以看出 Hormesis 效应是一个非常重要的特点, 但是对于具体影响规律的研究还很少, 需要通过更多的研究来探讨总结。目前的一些研究结果表明, 在同一种的稀土化合物作用下, 这一效应与以下两个因素有关。

首先, Hormesis 效应与微生物的培养时间有关。如前所述, 50 mg/L~200 mg/L 浓度  $\text{La}_2\text{O}_3$  使软腐欧文氏菌(*E. chrysanthemi*)<sup>[6]</sup>的菌落出现时间比对照提前, 而浓度为 250 mg/L~350 mg/L 时菌落出现则推迟, 但是培养 7 d 后, 50 mg/L~350 mg/L 浓度范围内生长的菌落直径均比对照小, 且菌落直径与浓度负相关。同样, 在液体培养基中, 50 mg/L~200 mg/L 浓度的  $\text{La}_2\text{O}_3$  在 24 h 内能刺激该菌株生长, 但随着培养时间延长, 各浓度均表现为抑制生长。可见, 低浓度

表 1 不同浓度的稀土化合物对微生物生长的影响  
Table 1 The influence of different concentration of rare earth compounds to microorganisms

菌株 Strains	稀土化合物 Rare earth compounds	研究方法 Method	浓度范围 Concentration(mg/L)		参考文献 Refer- ence
			刺激作用 Stimulative ef- fect	抑制作用 Inhibitory ef- fect	
软腐欧文氏菌 <i>Erwinia chrysanthemi</i>	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	50~200	200~700	[6]
		液体培养	50~200	200~700	[6]
水稻白叶枯病菌 <i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	—	50~700	[3]
番茄细菌溃疡病棒形杆菌 <i>Clavibacter michiganense</i> subsp. <i>michiganense</i>	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	—	50~700	[13]
小麦纹枯病菌 <i>Rhizoctonia cerealis</i>	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	30~270	300~450	[7]
水稻纹枯病菌 <i>Rhizoctonia solani</i>	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	30~210	240~450	[7]
棉花枯萎病菌 <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>Vasinfectorum</i> 3-2	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	—	30~450	[7]
油菜菌核病菌 <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	固体培养	—	30~450	[14]
苏云金芽孢杆菌 <i>Bacillus thuringiensis</i>	Sm <sub>2</sub> (NO) <sub>3</sub>	微量量热	50~250 (细菌阶段)	≥250 (孢子阶段)	[8]
盐生盐杆菌 <i>Halobacterium halobium</i>	ErCl <sub>3</sub>	微量量热	—	500~2000	[9]
大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	La <sub>2</sub> (NO) <sub>3</sub>	微量量热	< 300	> 400	[10]
	Ce <sup>3+</sup>	微量量热	< 300	> 400	[11]
	Yb(Pro)	微量量热	50~90	≥90	[12]
	Y(Pro)	微量量热	50~90	≥90	[12]

注：—：无数据记录。  
Note：—：No datum.

对菌株的刺激作用表现在菌株的生长初期，随着培养时间的延长，稀土化合物对这种细菌总体表现为抑制作用。

其次，Hormesis 效应与菌株的特异性有关，同一种稀土化合物对不同微生物产生刺激作用和抑制作用的浓度范围有差异。目前的研究表明，稀土化合物对大多数微生物的生长代谢都具有这一效应，如 La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对软腐欧文氏菌(*E. chrysanthemi*)、小麦纹枯病菌(*R. cerealis*)、水稻纹枯病菌(*R. solani*)以及大肠杆菌(*E. coli*)等都表现为低浓度刺激生长，高浓度抑制生长的效应；但是，在同样的浓度范围内，对水稻白叶枯病菌(*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*)<sup>[3]</sup>，番茄细菌溃疡病棒形杆菌(*Clavibacter michiganense* subsp. *michiganense*)<sup>[13]</sup>，棉花枯萎病菌(*Fusarium*

*oxysporum* f. sp. *Vasinfectorum*, 3-2)<sup>[7]</sup>和油菜菌核病菌(*Sclerotinia sclerotiorum*)<sup>[14]</sup>却只表现出抑制作用。从以上这些研究结果可以看出，同一种稀土化合物在相同的浓度范围内抑制一种微生物生长的同时可能在刺激另一种微生物的生长。

1.3 关于稀土化合物对微生物生长影响的机理推测

关于稀土离子对大肠杆菌(*E. coli*)毒理学<sup>[15]</sup>的研究表明低浓度的 La<sup>3+</sup>能够增加细胞的通透性，高浓度的 La<sup>3+</sup>则引起 La<sup>3+</sup>在细胞内积累。目前对于 Hormesis 效应的推测认为<sup>[16]</sup>：当稀土离子浓度较低时，它们可能与肽聚糖中的 COOH、C=O 或磷壁酸中的 P=O、P-O 作用，形成稀土肽聚糖或稀土磷壁酸配合物，使肽聚糖或磷壁酸的构象发生部分改变，

造成细胞壁松弛, 产生一定的空隙, 营养物质可通过细胞壁进入细胞内, 使细胞代谢加快, 同时, 少量的稀土离子通过细胞壁进入细胞内, 使部分参与代谢的酶激活, 刺激细菌生长; 随着浓度增加, 稀土离子与肽聚糖中的  $\text{COOH}$ 、 $\text{C=O}$  或磷壁酸中的  $\text{P=O}$ 、 $\text{P-O}$  作用完全后, 使后者的构象发生完全改变, 形成通道, 造成细胞内含物的外渗, 同时, 大量的稀土离子进入细胞, 与细胞内的 DNA、酶、蛋白质等生物分子相互作用, 阻碍正常的生理代谢, 从而抑制细胞生长直至完全停止。

目前, 不少学者在研究稀土化合物的抗菌活性时, 对其抗菌机理也进行的探究。稀土离子无论性质或结构均与  $\text{Ca}^{2+}$  很相似, 不同之处在于稀土离子的电荷高于  $\text{Ca}^{2+}$ , 因而离子势大, 对以离子键为主的化合物, 稀土离子的结合稳定性要高于  $\text{Ca}^{2+}$ , 它不但可以占据  $\text{Ca}^{2+}$  的位置, 还可以取代  $\text{Ca}^{2+}$ , 虽然稀土离子与  $\text{Ca}^{2+}$  有许多性质相似, 但却不能完成  $\text{Ca}^{2+}$  在微生物体内的生理功能<sup>[1]</sup>。

基于稀土离子的这一特点, 一些学者着重研究了稀土离子对微生物细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  等金属离子的影响, 试图进一步认识稀土的抗菌机理。有学者<sup>[17]</sup>专门研究了稀土化合物对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)的抑菌机理, 认为稀土离子可直接破坏芽孢鞘和芽孢壁的结构, 引起通透性发生变化, 使其易进入芽孢核心; 进入芽孢核心后, 稀土离子可以取代 2,6-吡啶二羧酸钙( $\text{DPA-Ca}^{2+}$ )中的  $\text{Ca}^{2+}$ , 大量的  $\text{Ca}^{2+}$  流失导致芽孢菌抗性降低, 活性受到抑制, 直至死亡。近年来, 有学者还采用原子力显微镜(AFM), 扫描电子显微镜(SEM)和电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)等方法研究证明了  $\text{La}^{3+}$  能够导致细胞外膜损伤, 使其结构改变, 进而使通透性改变; 并观察到处理后的细胞上清液中含有大量的  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>[18]</sup>。这些研究结果都表明稀土离子可以进入微生物细胞内部, 通过取代并占据  $\text{Ca}^{2+}$  等金属离子的结合位点, 导致生物大分子降低或失去活性, 从而导致细胞死亡, 达到抑制细菌繁殖的目的。

## 2 稀土化合物与抗生素的协同作用

关于稀土化合物与抗生素联用的研究目前还不多, 但是已有报道表明稀土化合物与某些抗生素联用后, 可以表现出协同的抗菌作用, 提高抗生素的抗菌活性。1996 年, 左玉萍等<sup>[19]</sup>采用双层琼脂平板

稀释法测定了混合稀土硝酸盐分别与金霉素和土霉素联用后对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)等 6 种标准菌株的 MIC 值, 结果表明混合稀土与金霉素和土霉素之间存在较好的协同抑菌作用, 可增强抗菌活性。2000 年以后, 随着微量热技术的发展, 新的研究结果再一次支持了稀土化合物与抗生素的协同作用, 当克拉红霉素分别与  $\text{Pr}(\text{NO}_3)_3$  和  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$  联合作用后<sup>[20]</sup>, 大肠杆菌(*E. coli*, CCTCC AB91112)的生长速率常数  $k$  均小于克拉红霉素单独作用时, 说明联用后增强了抑菌作用。

## 3 稀土配合物

### 3.1 稀土配合物可提高抗菌活性

在实际应用中, 单独使用稀土化合物往往无法满足需要, 近年来在临床医药及新材料开发等领域, 研究人员将不同的稀土化合物与其他具有抗菌活性的物质进行配位, 合成了一系列新型的稀土配合物, 它们相对于配体或稀土化合物表现出更好的抗菌活性。采用微量热法研究了  $\text{Er}(\text{NO}_3)_3$  及其阳离子型卟啉配合物 $[\text{Er}(\text{TMP})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}$  对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)生长作用的生物热动力学特征, 表明 $[\text{Er}(\text{TMP})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}$  的抗菌活性优于  $\text{Er}(\text{NO}_3)_3$ , 说明合成配合物后抗菌活性得到了提高<sup>[21]</sup>。以大肠杆菌(*E. coli*)的抑菌活性为例, 将近年来合成的部分稀土配合物及其抑菌效果总结于表 2。

### 3.2 影响稀土配合物抗菌效果的相关因素

稀土配合物的抗菌效果与稀土离子的种类有关。12 种不同的稀土氨基脲酸配合物<sup>[27]</sup>(浓度为 0.25%), 铈配合物对大肠杆菌(*E. coli*)的抗菌活性最大, 镧配合物最小; 3 种( $\text{Pr}$ 、 $\text{Nd}$ 、 $\text{Er}$ )稀土水杨醛缩苯丙氨酸盐邻菲咯啉配合物(浓度为 0.005 mol/L), 重稀土的抑菌效果略优于轻稀土<sup>[36]</sup>; 3 种(铈、钕、钐)苯并咪唑甲基酮缩二乙三胺 Schiff 碱稀土配合物(浓度为 0.1 mol/L)对枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)、大肠杆菌(*E. coli*)、放线菌、霉菌的抗菌活性为: 钕配合物对大肠杆菌(*E. coli*)和霉菌有作用, 钐配合物仅对大肠杆菌(*E. coli*)有作用, 且抑制效果不理想<sup>[37]</sup>, 铈配合物对 4 种菌均无抑制作用; 同样, 采用微量热法研究发现  $\text{Yb}(\text{Pro})$  对大肠杆菌的抗菌活性强于  $\text{Y}(\text{Pro})$ , 推测其原因可能是  $\text{Yb}^{3+}$  的半径小于  $\text{Y}^{3+}$ , 更易通过细胞膜<sup>[12]</sup>。可见, 不同的稀土离子与相同的配体合成的稀土配合物之间的抗菌活性存在一定差异。

表 2 部分稀土配合物及对大肠杆菌的抑菌活性  
Table 2 Some rare earths complexes and antimicrobial activity to *E. coli*

稀土配合物 Rare earth complexes	试验浓度 Test concentration	抑菌活性 Inhibitory activity			参考文献 Reference	
		稀土配合物 Rare earth complexes	配体 Ligand			稀土化合物 Rare earth compounds
(H <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )[RE(Me <sub>2</sub> Dtc) <sub>4</sub> ] RE=La,Nd,Er	350 mg/kg	La Φ=17 mm	— —	— —	[22]	
Na(REL <sub>2</sub> )·2H <sub>2</sub> O L=C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ; RE=La,Ce,Nd,Sm,Er,Gd,Tb,Dy,Ho,Y	302 mg/kg	Ce Φ=20.5 mm	— —	— —	[23]	
Re(Pic)(pdco)·2H <sub>2</sub> O·1/2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH pdco=2,6-dicarboxylic acid pyridine-N-oxide; Re(Pic) <sub>3</sub> =rare earth picrate; Re=La,Nd,Sm,Er,Y	0.5 mg/mL	La Φ=8.5 mm	H <sub>2</sub> pdco Φ=0 mm	La(Pic) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O Φ=0 mm	[24]	
[REL(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> L=(HPMαFP) <sub>2</sub> en; RE=La,Pr,Nd,Sm,Er,Tb,Dy,Ho,Er,Yb,Y	50 mg/L	Pr L.R.=40%	L L.R.=27%	Pr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> L.R.=16%	[25]	
[REL(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> L=(HPMTHP) <sub>2</sub> en; RE=La,Pr,Nd,Sm,Er,Tb,Dy,Ho,Er,Yb,Y	50 mg/L	Pr L.R.=42%	L L.R.=26%	Pr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> L.R.=16%	[26]	
REL <sub>3</sub> L=acetic acid; RE=La,Ce,Pr,Nd,Sm,Er, Gd,Tb,Er,Tm,Yb,Y	0.25%	Ce Φ=34.8 mm	HL Φ=19.3 mm	— —	[27]	
LnL <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O L=lizarin; Ln=La,Pr,Nd,Sm,Er,Tb,n=0~2	2 μg/mL	Tb Φ=14.9 mm	— —	— —	[28]	
[REL <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> L=Schiff base containing sulphur; RE=La,Pr,Nd,Sm,Er,Tb,Dy,Ho,Er,Yb,Y	50 mg/L	Pr L.R.=45%	L L.R.=26%	Pr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> L.R.=15%	[29]	
[REL <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> ·nH <sub>2</sub> O HL=amino-acid Schiff base; RE=La,Pr,Er,Y,n=2;Nd,Sm, n=1;Tb,Dy,Er,Yb,n=3	50 mg/L	La L.R.=42%	L L.R.=27%	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> L.R.=14%	[30]	
RE(Phe) <sub>3</sub> PhenCl <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O Phe=L-Phenylalanine; Phen= o-Phenanthroline; RE=La,Ce,Pr,Nd,Sm,Er,Y	0.005 mol/L	Er Φ=31 mm	Phe Φ=0 mm	Phen Φ=16 mm	LaCl <sub>3</sub> Φ=0 mm	[31]
La(Hsal) <sub>2</sub> (hq) hq=C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> NO <sup>-</sup> ; Hsal=C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> COO <sup>-</sup>	0.002 mol/L	La Φ=21 mm	Hhq Φ=9 mm	NaHsal Φ=6 mm	LaCl <sub>3</sub> Φ=0 mm	[32]
RE(Phen) <sub>2</sub> (Sal) <sub>2</sub> Cl·H <sub>2</sub> O Phen=1,10-Phenanthroline; H <sub>2</sub> Sal=salicylic acid; RE=La,Pr,Nd,Sm,Gd,Dy	0.008 mol/L	La Φ=17.5 mm	Phen Φ=14.3 mm	NaSal Φ=0 mm	ReCl <sub>3</sub> Φ=0 mm	[33]
[LnL <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> L=C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> ; Ln=La,Ce,Pr,Nd,Sm,Er, Gd,Tb,Dy,Ho,Er,Tm,Yb,Lu,Y	1 mol/L	La Φ=24.7 mm	L Φ=14.8 mm	—	—	[34]
RE(Asp) <sub>3</sub> PhenCl <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O Asp=L-aspartic acid; Phen=o-Phenanthroline; RE=La,Er,Tb,Dy,Y	0.005 mol/L	La Φ=24 mm	Asp Φ=0 mm	Phen Φ=19 mm	LaCl <sub>3</sub> Φ=0 mm	[35]
RE(L)(Phen)Cl(H <sub>2</sub> O) L=Schiff base condensed with salicylaldehyde and L-Phenylalanine; Phen=o-Phenanthroline; RE=Pr,Nd,Er	0.005 mol/L	Pr Φ=28 mm	KHL Φ=10 mm	Phen Φ=15 mm	ReCl <sub>3</sub> Φ=0 mm	[36]

注：Φ：抑菌圈直径；L.R.：致死率；—：无数据记录。

Note：Φ：The diameter of inhibition zone；L.R.：Lethal rate；—：No datum.

在研究稀土配合物的抗菌活性时发现菌株的特异性也是影响到稀土配合物抗菌活性的因素之一。当铈-茜黄素 GG 二元配合物  $\text{NaCeL}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  的浓度为  $302 \mu\text{g/mL}$  时, 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)的抑菌效果最好, 与青霉素的抗菌活性接近, 而对于枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*), 浓度为  $151 \mu\text{g/mL}$  时即可达到最好的抑菌效果<sup>[23]</sup>; 铽-茜素配合物  $\text{TbL}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  在相同浓度下对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)的抗菌活性最大, 而对大肠杆菌(*E. coli*)的最小<sup>[28]</sup>; 同样, 铈与乌洛托品配合物对枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)的杀死作用显著, 但是对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)的杀死作用却不明显<sup>[38]</sup>; 与前者相反, 水杨酸-邻菲罗啉三元稀土配合物对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和大肠杆菌(*E. coli*)的抑制作用较强而对枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)的抑制作用较弱<sup>[33]</sup>。

### 3.3 对于稀土配合物提高抗菌活性的机理推测

目前, 稀土配合物的研究多集中在原有配合物的改造以及新型配合物的合成, 期望获得更多抗菌活性更好的稀土配合物, 但是对于其提高抗菌活性的机理, 目前的研究还很少, 有学者推测认为, 配体往往对蛋白质、核酸等生物大分子具有很强的亲和性, 当稀土离子与配体合成配合物后, 可能提高了对细胞膜和细胞壁的破坏作用; 同时也有可能是因为稀土离子改变了细胞膜的通透性, 使配体更易作用于靶位, 从而使配合物的抗菌活性优于配体<sup>[16,31]</sup>。

## 4 稀土化合物在抗菌材料中的应用

稀土化合物本身的抗菌活性有限, 但是稀土化合物可以和其它抗菌物质产生协同效应, 所以将稀土化合物与其他抗菌物质以合适的比例共同添加到抗菌材料中, 往往可以获得更好的抗菌活性。在陶瓷表面覆盖掺杂了 Ce 或 Nd 的  $\text{TiO}_2$  薄膜, 使得该陶瓷对大肠杆菌(*E. coli*)的抗菌率高达 99%, 比单纯使用  $\text{TiO}_2$  的抗菌率(91%)提高了很多, 赋予了陶瓷更好的自洁性能<sup>[39]</sup>; 同样, 将树脂与  $\text{Ce}^{4+}/\text{ZnO}$  复合抗菌剂结合制备出 PE 抗菌功能塑料, 明显提高了单独使用纳米  $\text{ZnO}$  的抗菌能力且具有优异、长效的抗菌性能, 对大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)的抗菌率均达到 97%以上<sup>[40]</sup>。目前, 关于稀土的加入能够提高无机抗菌剂抗菌性能的机理还没有定论, 有人认为是由于稀土的催化作用, 也有人

认为是由于稀土化合物本身的抗菌活性和无机抗菌剂之间的协同作用<sup>[41]</sup>。

## 5 展望

目前, 对于稀土化合物抗菌效应的研究和应用多集中在新型的稀土配合物合成以及稀土复合抗菌材料开发的等方面; 一些学者通过传统的微生物学研究方法以及新兴的微量量热法来研究稀土化合物对微生物生长影响的效应, 通过显微技术以及质谱等方法研究了稀土化合物作用后微生物细胞发生的一些变化, 从而对稀土的抗菌机理进行了一些比较合理的推测, 但不可否认对抗菌机理仍没有确切完整的认识, 还需要通过进一步的研究来论证。另外, 稀土作为一种抗菌剂, 在使用的过程中是否会引起微生物耐药性; 同时, 稀土元素是一类金属元素, 它的使用是否会引起环境污染以及土壤生态失衡, 等等, 这些问题的深入研究都是非常有意义的。总而言之, 通过多角度进行全面的基础理论研究是对稀土合理有效利用的前提条件。

## 参考文献

- [1] 倪嘉缙. 稀土生物无机化学. 北京: 科学出版社, 1995.
- [2] 张洪杰, 洪广言, 李德谦, 等. 我国稀土化学的进展. 化学通报, 2001, 6: 325-331.
- [3] 章 健, 刘庆都, 承河元, 等. 稀土对水稻白叶枯病菌生长及胞外酶活性的影响. 安徽农业科学, 1997, 25(3): 254-255, 263.
- [4] Furst A. Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypes for hormesis. *Health Physics*, 1987, 52(5): 527-530.
- [5] Muroma A. Studies on the bactericidal action of certain rare earth elements. *Annales medicinae experimentalis et biologiae Fenniae*, 1958, 36(1): 1-54.
- [6] 刘庆都, 章 健, 承河元. 镧对软腐欧文氏菌生长及其胞外酶活性的影响. 中国稀土学报, 1998, 16(3): 262-266.
- [7] 刘庆都, 章 健, 承河元, 等. 镧对三种植物病原真菌生长的影响. 稀土, 2000, 21(3): 46-49.
- [8] Zhao Ruming, Liu Yi, Li Wenhua, et al. Effect of  $\text{Sm}^{3+}$  Ion on Growth of *Bacillus thuringiensis* by Microcalorimetry. *Biological Trace Element Research*, 2003, 95(3): 269-278.
- [9] Liu Peng, Liu Yi, Xie Zhixiong, et al. Microcalorimetric studies of the action of  $\text{Er}^{3+}$  on *Halobacterium halobium* R1 growth. *Biological Trace Element Research*, 2005, 104(3): 275-284.

- [10] Z Ruming, L Yi, X Zhixiong, *et al.* A microcalorimetric method for studying the biological effects of  $\text{La}^{3+}$  on *Escherichia coli*. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 2000, **46**(1-2): 1-9.
- [11] Zhao Ruming, Liu Yi, Xie Zhixiong, *et al.* Microcalorimetric study of the action of Ce(III) ions on the growth of *E. coli*. *Biological Trace Element Research*, 2002, **86**(2): 167-175.
- [12] 侯安新, 屈松生, 黄伟国, 等. 两种稀土卟啉配合物与大肠杆菌作用的微量热研究. *物理化学学报*, 2003, **19**(2): 134-138.
- [13] 章 健, 刘庆都, 承河元. 稀土元素对棒形杆菌生长和胞外酶活性的影响. *安徽农业大学学报(自然科学版)*, 1998, **25**(1): 81-84.
- [14] 章 健, 承河元, 高 倩, 等. 稀土元素对油菜菌核病菌生长及其生化性状影响的研究. *应用生态学报*, 2000, **11**(3): 382-384.
- [15] Liu Peng, Xiao Hongyu, Li Xi, *et al.* Study on the toxic mechanism of  $\text{La}^{3+}$  to *Escherichia coli*. *Biological Trace Element Research*, 2006, **114**(1-3): 293-300.
- [16] 侯安新, 刘 义, 黄伟国, 等. 钇离子及其阳离子卟啉配合物与金黄色葡萄球菌的相互作用. *化学学报*, 2003, **61**(9): 1382-1387.
- [17] 霍春芳, 张冬艳, 刘进荣, 等. 稀土对芽孢菌的抑菌机理研究. *化学学报*, 2002, **60**(6): 1065-1071.
- [18] Liu Peng, Liu Yi, Lu Zhexue, *et al.* Study on biological effect of  $\text{La}^{3+}$  on *Escherichia coli* by atomic force microscopy. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2004, **98**(1): 68-72.
- [19] 左玉萍, 贾敬肖, 杨一心. 混合稀土抗菌活性测定及与抗生素联用效果. *稀土*, 1996, **17**(4): 34-36.
- [20] 沈雪松, 刘 义, 侯安新, 等.  $\text{Pr}^{3+}$ 或 $\text{La}^{3+}$ 与克拉红霉素对大肠杆菌的协同作用. *物理化学学报*, 2003, **19**(6): 560-563.
- [21] 侯安新, 刘 义, 董家新, 等. 钇离子及其阳离子卟啉配合物对金黄色葡萄球菌生长的抑制和刺激作用. *无机化学学报*, 2005, **21**(9): 1301-1305.
- [22] 苏成勇, 周 勤, 张 赤, 等. 氨羧酸稀土配合物的生物活性研究. *中山大学学报(自然科学版)*, 1997, **36**(1): 131-132.
- [23] 宋之刚, 戴荣斌, 刘颖梅, 等. 茜素黄 GG 稀土配合物的合成及其抗菌活性的研究. *兰州大学学报(自然科学版)*, 1999, **35**(1): 111-115.
- [24] 张永平, 韩 俭, 唐 宁, 等. 2, 6-二甲酸吡啶氮氧化物稀土配合物的合成及其抗菌活性的研究. *兰州大学学报(自然科学版)*, 2000, **36**(5): 82-87.
- [25] 李锦州, 李 刚, 于文锦. 咪喃甲酰基吡啶酮缩席夫碱稀土配合物的合成、表征及生物活性. *中国稀土学报*, 2000, **18**(1): 71-73.
- [26] 李锦州, 于文锦, 李 刚. 咪喃甲酰基吡啶酮缩席夫碱稀土配合物的合成、表征及生物活性. *应用化学*, 2000, **17**(3): 280-283.
- [27] 王 敏, 李一志, 李勤喜, 等. 氨羧酸稀土配合物的合成、抗氧化性及抗菌活性的研究. *无机化学学报*, 2000, **16**(5): 710-714.
- [28] 唐慧安, 王流芳, 杨汝栋. 稀土茜素配合物的合成、表征及抗菌活性. *稀土*, 2001, **22**(3): 15-18.
- [29] 李锦州, 沙靖全, 安郁美, 等. 咪喃甲酰基吡啶酮缩氨基硫脲稀土配合物的合成、表征及生物活性. *中国稀土学报*, 2002, **20**(Spec. Issue): 10-13.
- [30] 李锦州, 蒋 礼, 安郁美, 等. 酰基吡啶酮缩氨基酸席夫碱的合成及与稀土配位性能和生物活性研究. *中国稀土学报*, 2004, **22**(2): 189-192.
- [31] 杨 静, 何其庄, 郁 慧, 等. 稀土苯丙氨酸邻菲咯啉三元配合物的合成、表征及抗菌活性研究. *中国稀土学报*, 2006, **24**(1): 103-109.
- [32] 杨小飞, 何其庄, 贺香红, 等. 稀土三元配合物的低热固相合成、表征及抑菌活性研究. *化学通报*, 2004, **9**: 689-694.
- [33] 吴 静, 张冬艳, 张 通. 水杨酸-邻菲罗啉三元稀土配合物的合成、表征及抑菌作用. *内蒙古工业大学学报*, 2005, **24**(3): 175-179.
- [34] 赵国良, 张萍华, 冯云龙. 金刚烷胺邻香兰素 Schiff 碱稀土配合物的合成、表征及抗菌活性研究. *无机化学学报*, 2005, **21**(3): 421-424.
- [35] 何其庄, 郁 慧, 周美峰, 等. 稀土天冬氨酸邻菲咯啉三元配合物的合成、表征及其生物活性研究. *中国稀土学报*, 2007, **25**(2): 150-156.
- [36] 马树芝, 郑文捷, 周美峰, 等. 稀土水杨醛缩苯丙氨酸盐邻菲咯啉配合物的合成、表征及抗菌活性. *上海师范大学学报(自然科学版)*, 2007, **36**(3): 66-72.
- [37] 林明丽, 刘醒民, 崔秀兰, 等. 稀土与苯并咪唑甲基酮缩二乙三胺 Schiff 碱配合物的合成、表征及生物活性. *稀土*, 2004, **25**(6): 38-40, 44.
- [38] 彭 鹏, 刘 斌, 王 丽, 等. 钕与乌洛托品配合物的合成、表征及抗菌活性研究. *中国稀土学报*, 2002, **20**(4): 362-365.
- [39] 卢维奇, 刘金云. 铈或钕掺杂  $\text{TiO}_2$  光催化陶瓷及其自洁净抗菌性能研究. *稀土*, 2006, **27**(1): 4-7.
- [40] 李 侠, 薛 涛, 何 力, 等. 稀土铈掺杂纳米氧化锌抗菌聚乙烯的性能研究. *塑料工业*, 2006, **34**(8): 60-63.
- [41] 敬和民, 吴欣强, 刘永前, 等. 含铈不锈钢的抗菌性能. *中国稀土学报*, 2006, **24**(2): 223-226.