

网络出版时间:2024-12-05 13:53:43 网络出版地址:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.013

# 铜钆纳米材料对大肠埃希菌的抗菌性能研究

李青<sup>1</sup>, 司元纯<sup>1</sup>, 吴正岩<sup>1,2</sup>, 张嘉<sup>2</sup>, 王元银<sup>1</sup><sup>1</sup>安徽医科大学口腔医学院, 安徽医科大学附属口腔医院, 安徽省口腔疾病研究重点实验室, 合肥 230032;<sup>2</sup>中国科学院合肥物质科学研究院智能机械研究所, 合肥 230031)

**摘要** 目的 探究铜钆纳米材料的生物安全性及其对大肠埃希菌(*E. coli*)的抗菌性能。方法 采用水热法制备铜钆纳米材料,利用透射电子显微镜等仪器对样品进行表征分析;通过小鼠成纤维细胞(L929)的CCK-8实验评估铜钆纳米材料的生物安全性;将铜钆纳米材料与*E. coli*共孵育,观察并评估其抗菌性能。结果 透射电镜及傅里叶红外检测分析结果确认了铜钆纳米材料的合成。CCK-8实验结果显示该材料在0~2 μg/ml浓度范围内具有可靠的生物安全性。抗菌实验验证了铜钆纳米材料良好的抗*E. coli*活性,且抗菌效果与浓度和共孵育时间呈正相关,2 μg/ml的铜钆纳米材料与*E. coli*共孵育4 h,其抗菌率达99.99%。结论 2 μg/ml铜钆纳米材料具有可靠的生物安全性和良好的抗*E. coli*能力。

**关键词** 铜钆;纳米材料;核壳结构;抗菌;大肠埃希菌;小鼠成纤维细胞 L929

**中图分类号** R 378.21; O 614.121; O 616

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2024)12-2157-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.013

全球每年有200多万人感染耐抗菌药物病原体,其中有近23000人因感染耐药菌而死亡,这些致病菌包括大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)等微生物<sup>[1]</sup>。当前严重的细菌耐药性问题主要是由滥用抗菌药物引起的,除了规范抗菌药物的使用外,无抗菌药物抗菌策略成为应对当前抗菌困境的一种极具前途的新方法<sup>[2]</sup>。纳米材料为对抗这些广泛耐药的病原体提供了一个新方向,并在学术界和制药工业中受到了广泛关注<sup>[3-4]</sup>。该研究通过水热法一步合成了铜钆纳米材料,通过体外细胞毒性实验和抗菌实验验证了该材料具有可靠的生物安全性和良好的抗*E. coli*效果,为无抗菌药物抗菌策略提供一个新的参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验菌株和细胞

受试菌株为*E. coli* ATCC

25922,由安徽细菌耐药检测中心提供;受试细胞为小鼠成纤维细胞L929,由中国科学院细胞研究所(上海)提供。

**1.1.2 主要试剂和仪器** 一缩二乙二醇(diethylene glycol, DEG)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)、乙酰丙酮钆[gadolinium(III) acetylacetonate hydrate, Gd(acac)<sub>3</sub>]、乙酰丙酮铜[Cupric acetylacetonate, Cu(acac)<sub>2</sub>]、琼脂粉、氯化钠、胰蛋白酶、酵母提取物(均为分析纯),购自上海国药集团化学试剂有限公司;RPMI-1640基础培养基、胎牛血清、青-链霉素溶液、PBS缓冲液均购自北京Bio-sharp生物技术有限公司;细胞增殖及毒性检测试剂盒(CCK-8)增强型购自大连美仑生物技术有限公司。台式高速室温离心机(型号:H4-20K,德国Sartorius公司)、透射电子显微镜(型号:JEM-ARM200F,日本JEOL公司)、傅里叶红外光谱仪(型号:iS10,美国Nicolet仪器有限公司)、Zeta电位分析仪(型号:Zetasizer 3000,英国Malvern仪器有限公司)、多功能酶标仪(型号:FLX800,美国Bio Tek仪器有限公司)、紫外-可见分光光度计(型号:Lambda 365,美国Perkin Elmer股份有限公司)和扫描电子显微镜(型号:HD-2700,日本Hitachi有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 铜钆纳米材料的制备** 参照文献的方法并作部分改进合成铜钆纳米材料<sup>[5]</sup>。称取380 mg Gd(acac)<sub>3</sub>及262.5 mg Cu(acac)<sub>2</sub>加入到50 ml DEG

2024-10-19 接收

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(编号:201904a07020062);安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2022a012);安徽高校协同创新项目(编号:GXXT-2021-056);安徽医科大学校科研基金项目(编号:2020xkj022)

作者简介:李青,女,硕士研究生;

王元银,男,教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail: wyy1970548@sohu.com

中,超声分散,再加入 0.75 g PVP,磁力高速搅拌下加热至 130 ℃,保持 20 min,得到均匀蓝绿色透明溶液。将溶液移入 50 ml 容量反应釜中,230 ℃ 反应 24 h。自然冷却后,10 000 r/min 离心收集,纯水和无水乙醇交替洗涤各 3 次后,得到铜钆纳米材料,分散于无水乙醇中,保存备用。

**1.2.2 细胞毒性实验** L929 细胞状态稳定,贴壁生长至对数期后,弃掉旧的培养基,向孔板中加入含不同浓度铜钆(0、0.5、1、2、4 μg/ml)的新鲜完全 RPMI-1640 培养基 100 μl ( $n=3$ ),不含材料的孔作对照组。37 ℃ 培养箱中培养 24 h 后,每孔加入 10 μl CCK-8 试剂,2 h 后,使用多功能酶标仪检测其在 450 nm 处的光密度(optical density, OD)值,计算细胞活力。

**1.2.3 抗菌实验** 采用平板菌落计数法评价铜钆纳米材料的体外抗菌性能<sup>[6]</sup>。将 *E. coli* 菌落单克隆转移到溶菌肉汤(Luria-Bertani, LB)液体培养基中,恒温振荡器(37 ℃,180 r/min)中过夜培养。将过夜培养得到的 *E. coli* 菌液离心,使用 PBS 重悬、稀释后得到 OD<sub>600 nm</sub> = 0.35 (约 10<sup>8</sup> CFU/ml)的 *E. coli* 菌液。将菌液分为 5 等份,离心后,分别使用 0、0.25、0.5、1、2 μg/ml 铜钆重悬、共培养(0 μg/ml 铜钆组为对照组)8 h 后,分别取 100 μl 混合液( $n=3$ ),涂布于 LB 琼脂培养基中,37 ℃ 培养箱中培养。同样方法制备 OD<sub>600 nm</sub> = 0.35 的 *E. coli* 菌液,将菌液与 2 μg/ml 的铜钆共培养,分别在共培养 0、1、2、4、8 h 时(共培养 0 h 组为对照组),取出混合液 100 μl ( $n=3$ ),使用无菌涂布棒均匀涂布于 LB 琼脂培养基中,37 ℃ 培养箱中培养。24 h 后,拍照记录培养基中菌落生长情况,并进行 *E. coli* 菌落计数。抗菌材料的抗菌率  $Y$ :

$$Y = \frac{N_o - N_i}{N_o} \times 100\%$$

式中: $Y$ 为抗菌率(%), $N_o$ 为对照组活菌数, $N_i$ 为实验组活菌数。

**1.3 统计学处理** 实验数据采用 Graphpad Prism 10.0 软件进行统计分析;数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间的差异分析采用的单因素方差分析(One-way ANOVA),并采用事后检验(Tukey's HSD)进行两两比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 铜钆纳米材料的形貌** 透射电子显微镜显示:铜钆纳米材料为核壳结构,类圆形,直径约为 80 nm,见图 1。此外,检测了铜钆纳米材料的 Zeta 电位为 +2.2 mV,见图 2A。铜钆的傅里叶红外光谱如图 2B 所示,636.4 cm<sup>-1</sup> 处的峰为 Cu-O 键,这可说明铜钆纳米材料中铜的存在;1 412 cm<sup>-1</sup> 处的峰为 C-H 键,1 590 cm<sup>-1</sup> 处的峰为 N-H 的弯曲振动,3 441 cm<sup>-1</sup> 可归因于 O-H 的伸缩振动,说明铜钆纳米材料中有高分子 PVP 的掺入,PVP 的存在有利于铜钆纳米材料的稳定。

**2.2 铜钆纳米材料的细胞生物相容性** 为了验证铜钆纳米材料的生物安全性,采用 CCK-8 对其进行检测。结果显示,0.5、1、2 μg/ml 组与 0 μg/ml 组比较,细胞存活率差异无统计学意义( $P_{\text{Tukey}} > 0.05$ ),而 4 μg/ml 组的细胞存活率比 0 μg/ml 低( $P_{\text{Tukey}} < 0.05$ )。该实验结果表明,2 μg/ml 以内的铜钆纳米材料具有良好的细胞生物安全性(图 3)。

**2.3 铜钆纳米材料的抗菌实验结果** 进一步在铜钆生物安全浓度范围内探索其抗 *E. coli* 的能力。与对照组相比,各铜钆组的菌液涂板结果显示菌落数明显减少,且铜钆浓度越大,菌落越少,即铜钆的抗菌效果越好(图 4A)。各浓度组抗菌率均比 0 μg/ml 组高( $P_{\text{Tukey}} < 0.001$ )(图 4B)。同样,铜钆纳米材料的抗菌效果与其和 *E. coli* 的共孵育时间成正相关,即共孵育时间越长,菌涂板长出的菌落越少,抗菌效果越好(图 4C)。菌落计数统计结果也显示,各孵育时间组抗菌率比 0 h 组高( $P_{\text{Tukey}} < 0.001$ )(图 4D)。2 μg/ml 的铜钆纳米材料与 *E. coli* 共孵育

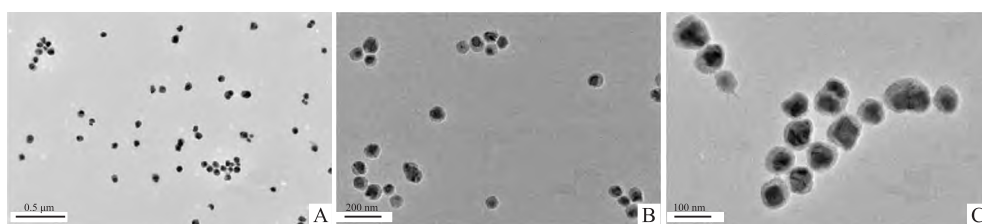


图 1 铜钆纳米材料的透射电子显微镜照片

Fig. 1 Transmission electron microscope images of copper-gadolinium nanomaterials

A:  $\times 14\ 000$ ; B:  $\times 25\ 000$ ; C:  $\times 50\ 000$ .

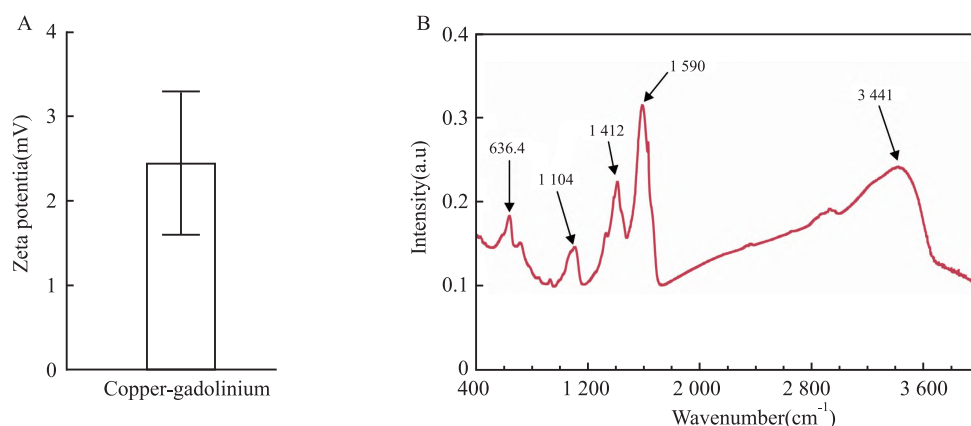


图2 铜钆纳米材料的表征

Fig. 2 Characterization of copper-gadolinium nanomaterials

A: Zeta potential; B: Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) spectrum.

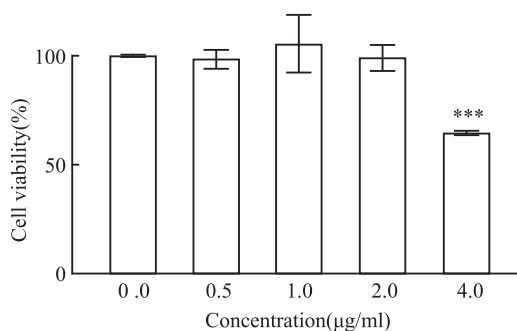


图3 L929与铜钆纳米材料共培养24 h细胞存活率

Fig. 3 The cell viability of L929 after co-cultured with copper-gadolinium nanomaterials for 24 hours

\*\*\*  $P < 0.001$  vs control group.

4 h,其抗菌率达99.99%。

**2.4 *E. coli* 的扫描电子显微镜照片** 进一步通过扫描电子显微镜观察铜钆纳米材料对 *E. coli* 的影响。如图5A所示,空白对照组的 *E. coli* 菌体表面光滑,线条流畅完整。而经2 µg/ml的铜钆处理4 h组的 *E. coli*,其菌体表面出现不同程度的皱缩、凹陷,细菌死亡,如图5B红色箭头所示。

### 3 讨论

*E. coli* 感染可诱发多种疾病,如急性胃肠炎、泌尿系统感染、新生儿脑膜炎、败血症等。传统治疗方案主要依靠抗菌药物的干预,但抗菌药物的过度使用加剧了耐药性 *E. coli* 菌株的产生,对现有医疗体系构成了严峻挑战<sup>[2]</sup>。因此,探索无抗菌药物抗菌策略成为突破抗菌耐药瓶颈的关键途径,预示着未来抗菌疗法的重要发展方向。在过去的几十年里,

随着纳米技术的发展,抗菌纳米材料因其体积小,比表面积大,易修饰,生物安全性好等特性,逐渐受到研究者的青睐<sup>[7]</sup>。

近年来,国内外重点研究了金属类纳米材料,如Cu、Ag、Au、Zn、Gd等金属纳米材料在抗菌方面的应用<sup>[8-9]</sup>。纳米材料的抗菌机制主要有两种:一种是破坏细菌细胞,影响其膜电位和完整性;另一种是产生高毒性活性氧,使细菌体内爆发氧化应激反应,从而破坏细菌的蛋白质、脂质、DNA等结构,达到杀死细菌的目的<sup>[7]</sup>。铜在抗菌方面的应用早在古埃及时代就有记载,最新的含铜纳米颗粒,也已被证明能抑制多种微生物,如 *E. coli*、变形链球菌和白色念珠菌等<sup>[10]</sup>。纳米铜作为潜力巨大的非抗菌药物抗菌材料,其卓越的抗菌效能及广泛的应用潜力在现代抗菌技术领域占据重要位置<sup>[11]</sup>。氧化钆纳米颗粒也因其卓越的诊断、治疗特性,以及高稳定性逐渐成为研究热点,为科研人员开发新型抗菌材料提供了新的视角和可能性<sup>[12]</sup>。

本研究参考文献<sup>[5]</sup>一锅法制备出一种具有氧化钆包覆结构的纳米铜,即铜钆纳米颗粒,该纳米颗粒在水溶液中分布均匀,直径约为80 nm,氧化钆除了自身的治疗特性外,其作为外部包覆层也可有效减缓纳米铜的氧化进程,使该铜钆纳米颗粒具有良好的稳定性<sup>[13]</sup>。抗菌实验验证了该纳米颗粒不仅保留了铜、钆原本的抗菌活性,更是在兼具良好的细胞生物安全性的同时,表现出良好的抗菌效果。尤为重要,纳米铜核心本身带负电荷<sup>[14]</sup>,经氧化钆包覆后的铜钆纳米颗粒表面为正电荷,而 *E. coli* 菌体表面为负电荷,这一电性差异使铜钆可通过静

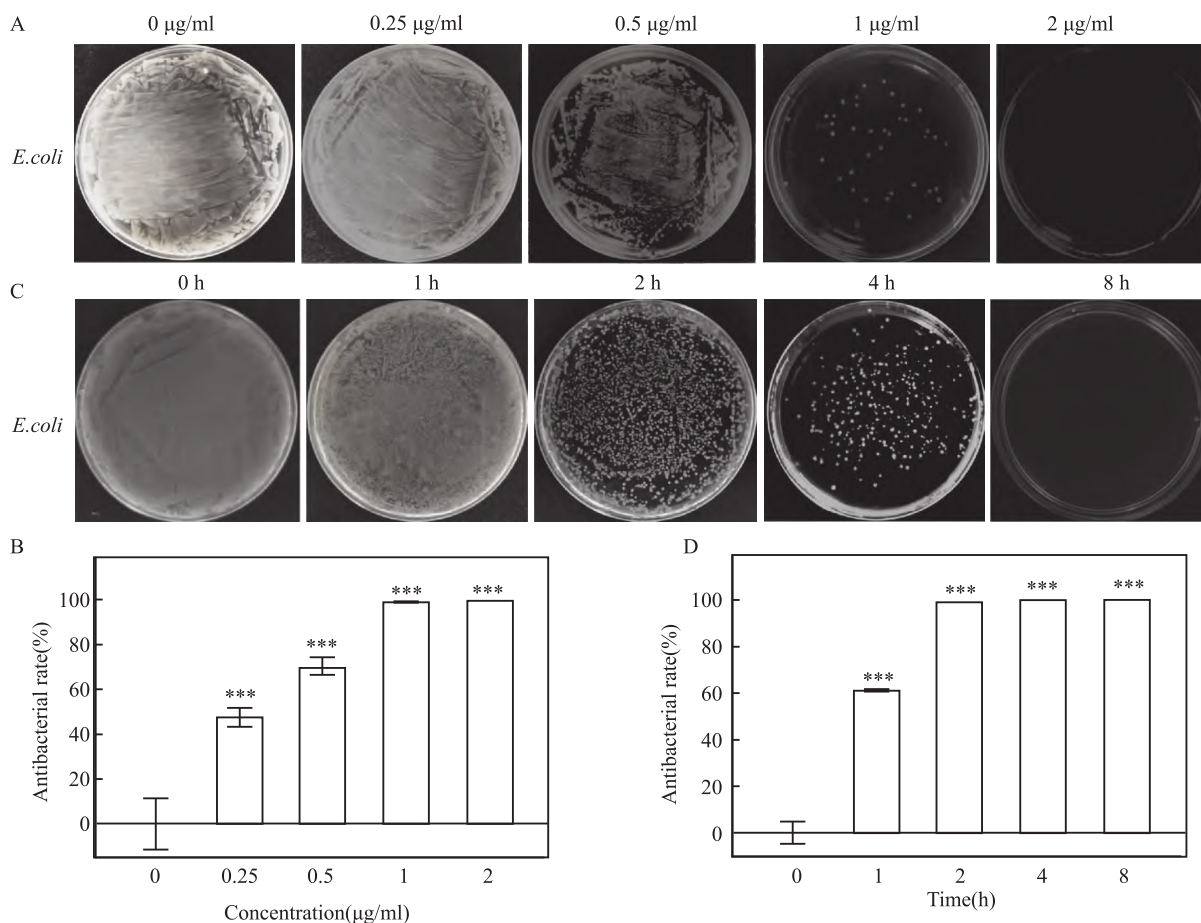


图4 铜钆纳米材料的抗 *E. coli* 效果与其浓度和共孵育时间的关系

Fig. 4 The relationship between the antibacterial effect of copper-gadolinium nanomaterials against *E. coli* and their concentration and co-incubation time

A: Photos of *E. coli* colony growth after treatment with different concentrations of copper gadolinium nanomaterials; B: The statistical chart of *E. coli* colony plate results after treatment with different concentrations of copper-gadolinium nanomaterials; C: Photos of *E. coli* colony growth after treatment with 2 µg/ml copper-gadolinium nanomaterials for different time periods; D: *E. coli* treated with 2 µg/ml copper-gadolinium nanomaterials for varying durations, statistical chart of the colony count results; \*\*\*  $P < 0.001$  vs control group.



图5 *E. coli* 的扫描电子显微镜照片

Fig. 5 Scanning electron microscope images of *E. coli*

A: Control  $\times 20\ 000$ ; B: Copper-gadolinium  $\times 35\ 000$ ; Red arrows represented wrinkles on the surface of *E. coli*.

电作用吸附于 *E. coli* 表面,增强铜钆直接作用于 *E. coli* 的能力,从而实现高效的抗菌效果。

综上所述,铜钆纳米颗粒在确保细胞生物安全浓度的前提下,展现出了良好的抗 *E. coli* 性能,为此

类无抗菌药物抗菌策略提供了参照模型。

### 参考文献

- [1] Makvandi P, Wang C Y, Zare E N, et al. Metal-based nanomaterials in biomedical applications: antimicrobial activity and cytotoxicity aspects [J]. *Adv Funct Materials*, 2020, 30 (22): 1910021. doi:10.1002/adfm.201910021.
- [2] Wang W, Li P, Huang Q, et al. Functionalized antibacterial peptide with DNA cleavage activity for enhanced bacterial disinfection [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 228: 113412. doi:10.1016/j.colsurfb.2023.113412.
- [3] Wang S W, Wang T Y. Study on antibacterial activity and structure of chemically modified lysozyme [J]. *Molecules*, 2022, 28 (1): 95. doi:10.3390/molecules28010095.
- [4] Huang W C, Ying R, Wang W, et al. A macroporous hydrogel dressing with enhanced antibacterial and anti-inflammatory capabilities for accelerated wound healing [J]. *Adv Funct Materials*,

- 2020, 30(21): 2000644. doi:10.1002/adfm.202000644.
- [5] Yan M, Qi X, Xie W, et al. PDGF receptor- $\beta$ -targeted copper-gadolinium-oxide self-assembled nanoclusters suppress tumor growth and metastasis *via* copper overload-mediated apoptosis and anti-angiogenesis[J]. *Chem Eng J*, 2023, 457: 141227. doi:10.1016/j.cej.2022.141227.
- [6] 杨肖念, 邹多宏. 负载单宁酸的双层壳聚糖屏障膜的制备及其生物相容性的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(4): 563–8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.001.
- [6] Yang X N, Zou D H. Preparation and biocompatibility of a bilayer chitosan barrier membrane loaded with tannic acid[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(4): 563–8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.001.
- [7] Motsoene F, Abrahamse H, Kumar S S D. Multifunctional lipid-based nanoparticles for wound healing and antibacterial applications: a review [J]. *Adv. Colloid Interfac. Sci.*, 2023, 321: 103002–103002. doi:10.1016/j.cis.2023.103002.
- [8] Feng H, Wang W, Wang W, et al. Charge transfer channels of silver @ cuprous oxide heterostructure core-shell nanoparticles strengthen high photocatalytic antibacterial activity[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, 601: 531–43. doi:10.1016/j.jcis.2021.05.113.
- [9] Rauf A, Ahmad Khawaja A, Javed M, et al. Highly synergistic antibacterial activity of copper (II)-based nano metal – organic framework[J]. *Inorg Chem Commun*, 2024, 159: 111802. doi:10.1016/j.inoche.2023.111802.
- [10] Shu Z, Zhang C, Yan L, et al. Antibacterial and osteoconductive polycaprolactone/poly(lactic acid)/nano-hydroxyapatite/Cu @ ZIF-8 GBR membrane with asymmetric porous structure[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 1040–51. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.10.189.
- [11] Nieto-Maldonado A, Bustos-Guadarrama S, Espinoza-Gomez H, et al. Green synthesis of copper nanoparticles using different plant extracts and their antibacterial activity[J]. *J Environ Chem Eng*, 2022, 10(2): 107130. doi:10.1016/j.jece.2022.107130.
- [12] Aashima, Pandey S K, Singh S, et al. Biocompatible gadolinium oxide nanoparticles as efficient agent against pathogenic bacteria [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 529: 496–504. doi:10.1016/j.jcis.2018.06.030.
- [13] Henderson L, Neumann O, Kadria-Vili Y, et al. Plasmonic gadolinium oxide nanomatryoshkas: bifunctional magnetic resonance imaging enhancers for photothermal cancer therapy [J]. *PNAS Nexus*, 2022, 1(4): pgac140. doi:10.1093/pnasnexus/pgac140.
- [14] Liu T, Ma M, Ali A, et al. Self-assembled copper tannic acid nanoparticles: a powerful nano-bactericide by valence shift of copper[J]. *Nano Today*, 2024, 54: 102071. doi:10.1016/j.nantod.2023.102071.

## Study on the antibacterial properties of Copper-Gadolinium nanomaterials against *Escherichia coli*

Li Qing<sup>1</sup>, Si Yuanchun<sup>1</sup>, Wu Zhengyan<sup>1,2</sup>, Zhang Jia<sup>2</sup>, Wang Yuanyin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>College & Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Anhui Provincial Key Laboratory of Oral Disease Research, Hefei 230032; <sup>2</sup>Institute of Intelligent Machines, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031)

**Abstract Objective** To investigate the biocompatibility of copper-gadolinium nanomaterials and their antibacterial efficacy against *Escherichia coli* (*E. coli*). **Methods** Copper-gadolinium nanomaterials were prepared using a hydrothermal method, and the samples were characterized and analyzed using instruments such as transmission electron microscopy. The biocompatibility of copper-gadolinium nanomaterials was evaluated through CCK-8 experiments with mouse fibroblast cells (L929). Copper-gadolinium nanomaterials were co-cultured with *E. coli*, and their antibacterial performance was observed and assessed. **Results** Transmission electron microscopy and Fourier transform infrared spectroscopy analysis confirmed the synthesis of the copper-gadolinium nanomaterials. The CCK-8 experiment results showed that the material had reliable biocompatibility within a concentration range of 0–2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . The antibacterial experiments verified the excellent anti-*E. coli* activity of copper-gadolinium, with the antibacterial effect positively correlating with concentration and co-cultivation time. When copper-gadolinium nanomaterials at a concentration of 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  were co-cultured with *E. coli* for 4 hours, the antibacterial rate reached 99.99%. **Conclusion** The 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  copper-gadolinium nanomaterials exhibit reliable biocompatibility and excellent anti-*E. coli* capabilities.

# $\mu$ -阿片受体在心内神经节的表达分布及其激动剂对房颤的作用

刘海帆,谢雨杉,万法萍

(徐州医科大学人体解剖学教研室,徐州 221004)

**摘要** 目的 研究  $\mu$ -阿片受体(MOR)在心内神经节(ICG)的表达分布,并探讨 MOR 激动剂对心房颤动(AF)的影响。方法

①通过免疫荧光单标染色法研究正常雄性SD大鼠ICG的化学解剖学特性;采用免疫荧光双标染色、Western blot和RT-PCR法检测MOR在ICG的表达分布。②40只250~300gSD雄性大鼠随机分为正常组(Normal组)、AF模型组(AF组)、溶剂对照组(AF-NS组)、MOR特异性激动剂内啡肽2(EM2)药物组(AF-EM2组)和DAMGO药物组(AF-DAMGO组),采用尾静脉注射乙酰胆碱-氯化钙混合液方法制备AF模型,造模同时给予药物干预;采集心电图并监测给药前后AF持续时间,采用Western blot和qRT-PCR法检测各组大鼠ICG中MOR以及心房组织提取物中连接蛋白43(CX43)的蛋白及mRNA表达。结果 ①ICG中含有乙酰胆碱转移酶阳性的副交感神经元、酪氨酸羟化酶阳性的交感神经元以及P物质和降钙素基因相关肽阳性的肽能神经纤维;心房后壁组织表达MOR mRNA转录物和蛋白;MOR免疫阳性产物主要分布于ICG神经元的胞体内,且以副交感和交感神经元为主。②与Normal组相比,AF组大鼠ICG中MOR mRNA以及蛋白表达量均降低( $P < 0.05$ );与AF-NS组相比,AF-EM2组和AF-DAMGO组AF持续时间均缩短,CX43表达量均升高( $P < 0.05$ )。结论 MOR主要表达于ICG的交感和副交感神经元中;AF大鼠ICG中MOR表达量降低,MOR激动剂能缓解AF。

**关键词**  $\mu$ -阿片受体;心内神经节;房颤; $\mu$ -阿片受体激动剂;CX43

**中图分类号** R 322.85

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2024)12-2162-08

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.014

阿片物质作为一种经典的镇痛药物在临床疼痛治疗中占有重要地位。研究<sup>[1]</sup>表明阿片肽和阿片类药物能缓解心肌梗死造成的疼痛,降低心律失常的发生,在治疗心血管疾病中发挥重要作用。体内主要分布三种阿片受体: $\kappa$ -阿片受体( $\kappa$ -opioid receptor, KOR)、 $\delta$ -阿片受体( $\delta$ -opioid receptor, DOR)和 $\mu$ -阿片受体( $\mu$ -opioid receptor, MOR),KOR和DOR表达于心肌细胞和血管内皮细胞,且其激动剂均具有心脏保护作用<sup>[2-3]</sup>,关于MOR在心脏的表达分布及其对心传导和心功能的影响仍具有争议。有研究<sup>[4]</sup>认为,心肌细胞的胞膜不表达MOR,MOR可表达于大鼠神经纤维、交感、副交感和感觉神经元

中,阿片类药物可作用于心脏的自主神经末梢对心功能发挥负性调控作用。

心脏神经包括心外和心内两部分,心内神经是调节心脏活动的最后神经公路,在心脏水平形成调控心脏活动的“心-脑”系统,其功能紊乱可引起心律失常、心肌缺血等多种心血管疾病<sup>[5-6]</sup>。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的心律失常之一,具有极高的发病率和病死率,与心内神经元的过度活动有关<sup>[7]</sup>。因此,该实验使用形态学、分子生物学和心脏生理学等方法,研究MOR在心脏的表达和分布,进一步研究MOR在AF大鼠心内神经节(intracardiac ganglia, ICG)中的表达变化,并探讨MOR特异性激动剂对AF的影响,为阿片类药物治疗AF提供理论和实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物 SPF级正常SD大鼠,雄性,250~

2024-09-12 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81801104)

作者简介:刘海帆,女,硕士研究生;

万法萍,女,讲师,硕士生导师,通信作者,E-mail:fapingwan@163.com

**Key words** copper-gadolinium; nanomaterials; nuclear shell structure; antibacterial; *E. coli*; L929 cells

**Fund programs** Key Research and Development Program of Anhui Province (No. 201904a07020062); Health Research Project of Anhui Province (No. AHWJ2022a012); Collaborative Innovation Project of Anhui Universities (No. GXXT-2021-056); Scientific Research Project of Anhui Medical University (No. 2020xkj022)

**Corresponding author** Wang Yuanyin, E-mail: wyy1970548@sohu.com