

新型磁电催化纳米粒子的活性氮释放与抗菌性能研究

张志民^{1,2}, 葛敏¹, 林翰^{1,2}, 施剑林^{1,2}

(1. 中国科学院 上海硅酸盐研究所, 高性能陶瓷和超微结构国家重点实验室, 上海 200050; 2. 中国科学院大学材料科学与光电技术学院, 北京 100049)

摘要: 相比于功能单一且易催生细菌耐药性的抗生素等药物, 具有催化活性的无机纳米功能材料凭借自身对感染微环境(弱酸、高 H_2O_2 含量)或外部物理刺激(激光、超声)的高响应性和广谱杀菌等优势, 在致病菌感染的治疗中占据愈发重要的地位。然而, 感染微环境酸性微弱且不稳定, 光、声信号功率密度过高会对人体细胞造成伤害, 而诸如交变磁场等非侵入性、高组织穿透性和易于远程控制的信号类型及其介导的磁电催化在抗菌中的应用尚未见报道。本研究将基于磁致伸缩-压电催化效应的交变磁场响应性纳米催化策略应用于抗菌, 并使用含氮基团 *L*-精氨酸(LA)修饰 $CoFe_2O_4$ - $BiFeO_3$ 磁电纳米颗粒(BCFO)表面, 以实现磁电响应可控释放强杀菌物种活性氮(RNS)。在交变磁场中, BCFO 同时产生羟基自由基($\cdot OH$)和超氧阴离子($\cdot O_2^-$)两种活性氧(ROS), 前者与 LA 反应产生一氧化氮(NO), 后者与 NO 反应生成 RNS 物种过氧亚硝酸根($ONOO^-$)。作为高活性的硝化和氧化剂, $ONOO^-$ 可在生物友好的交变磁场下展现出比 ROS 更强的抗菌能力。本研究证实 BCFO 能产生 $ONOO^-$, 并发挥更强的杀菌功效。这一研究不仅将磁电纳米催化医学策略用于抗菌, 还通过 ROS 向 RNS 转变显著提升了材料的抗菌性能。

关键词: 纳米催化医学; 磁电响应; 活性氮; 抗菌

中图分类号: TB34; R613 文献标志码: A 文章编号: 1000-324X(2024)10-1114-11

Novel Magnetoelectric Catalytic Nanoparticles: RNS Release and Antibacterial Efficiency

ZHANG Zhimin^{1,2}, GE Min¹, LIN Han^{1,2}, SHI Jianlin^{1,2}

(1. State Key Laboratory of High Performance Ceramics and Superfine Microstructures, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China; 2. Center of Materials Science and Optoelectronics Engineering, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Compared with antibiotics and other drugs with poor functionalities and risk to induce bacterial resistance, inorganic functional nanomaterials with catalytic activity occupy an increasingly important position in the treatment of pathogenic infections by advantages of high response to the infected microenvironment (e.g. weak acid, high H_2O_2 concentration) or external physical stimuli (e.g. laser, ultrasound) and broad-spectrum sterilization. However, the acidic infection microenvironment is weak and unstable, and light or sound signals with high power density will cause damage to human cells. In addition, antimicrobial applications of alternative magnetic field (AMF), a non-invasive signal type with high tissue penetration, convenience to be remotely controlled, and effective magnetoelectric catalysis

收稿日期: 2024-03-27; 收到修改稿日期: 2024-04-15; 网络出版日期: 2024-05-31

基金项目: 国家自然科学基金(52372276) National Natural Science Foundation of China (52372276)

作者简介: 张志民(1999-), 男, 硕士研究生. E-mail: zhangzhimin21@mails.ucas.ac.cn

ZHANG Zhimin (1999-), male, Master candidate. E-mail: zhangzhimin21@mails.ucas.ac.cn

通信作者: 林翰, 副研究员. E-mail: linhan@mail.sic.ac.cn; 施剑林, 研究员. E-mail: jlshi@mail.sic.ac.cn

LIN Han, associate professor. E-mail: linhan@mail.sic.ac.cn; SHI Jianlin, professor. E-mail: jlshi@mail.sic.ac.cn

based on AMF have not been reported. In this study, an AMF-responsive nanocatalytic strategy based on the magnetostrictive-piezoelectric catalytic effect was applied to antibacterial research, and the surface of $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-BiFeO}_3$ magnetoelectric nanoparticles (BCFO) was modified with the nitrogen-containing group *L*-arginine (LA) to achieve a magneto-electric responsive controlled release of powerful bactericide reactive nitrogen species (RNS). In AMF, BCFO simultaneously generates reactive oxygen species (ROS) hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) and superoxide anion ($\cdot\text{O}_2^-$). The former reacts with LA to release nitric oxide (NO), and the latter combines with NO to produce peroxynitrite (ONOO^-), a typical RNS. As a highly active nitrification and oxidation agent, ONOO^- could exhibit stronger antibacterial activity than ROS under biofriendly AMF. Successful production of ONOO^- and achievement of stronger bactericidal efficiency were validated in this study. This work not only applies magnetoelectric nanocatalysis for antibacterial purposes, but also significantly improves the antibacterial ability through the conversion of ROS to RNS.

Key words: nanocatalytic medicine; magnetoelectric response; reactive nitrogen species; antibacterial

致病菌感染长期以来是世界上最严重的公共卫生挑战之一, 这些感染会引起多种疾病, 并对人类宿主造成持久伤害^[1-2]。目前, 抗生素等临床药物由于对人体具有毒副作用, 窄谱杀菌, 且有引发细菌多重耐药的风险, 已难以应对愈发复杂的抗菌现状^[3-6]。而充当纳米递送载体的传统无机纳米材料虽可实现药物的靶向释放, 但其本身功能性弱, 治疗效果依赖于负载的药物, 无法解决细菌耐药性等根本难题^[7-9]。近年来, 利用本身固有的物理或化学性质来破坏病原体基本生存条件的无机纳米功能材料蓬勃发展^[10-11], 在其介导的抗菌策略中, 响应感染微环境或外部物理场催化生物化学反应的纳米催化医学策略有望实现高效和广谱的抗菌作用, 且不会引起细菌耐药性^[12-13]。病变区域的微环境一般以弱酸性、高 H_2O_2 含量为特征, 这些特征可被具有催化活性的无机纳米功能材料用作反应条件或反应物, 来促进杀菌活性物质如活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)^[14]的产生, 该途径是纳米催化医学研究最早最完善的化学动力学疗法(Chemodynamic Therapy, CDT)^[15]。以 CDT 为代表的感染微环境响应性纳米催化医学策略, 虽凭借其对病灶特点的直接响应而展现出高催化效率和高空间精确性等优势^[16-19], 但其本质上受限于感染微环境的条件: 如 H_2O_2 作为 CDT 的主要反应物, 虽在细菌感染区域高表达, 但仍是有限的; 芬顿反应等主要的 CDT 途径需要较严格的 pH 范围, 而感染微环境的酸性微弱且不稳定^[20-24]。这使得感染微环境响应性纳米催化医学策略难以用于根除严重感染。

与感染微环境响应相对的, 是基于对外部物理场响应的纳米催化医学策略, 如光动力学 (Photodynamic Therapy, PDT)^[25-27]、声动力学 (Sonodynamic

Therapy, SDT)^[28-29]等, 其从外部物理场获取能量, 以人体正常组织或感染微环境中普遍存在的 H_2O 、 O_2 ^[12, 30]等物质为催化原料, 而非感染微环境特异性高表达的 H_2O_2 等, 因此不受感染微环境制约, 有更大的潜力通过优化材料本身的设计显著提升抗菌性能。然而, 目前已用于抗菌的 PDT、SDT 等疗法中, 光信号受组织穿透深度的限制较大, 高能超声可能对正常组织造成机械损伤和热效应等伤害^[31]。相比之下, 交变磁场(Alternative Magnetic Field, AMF)有非侵入性、高组织穿透性和易于远程控制等特点^[31-34]。然而, 由于常见磁电纳米粒子密度高、活性位点少, 且其组成元素(Fe、Co、Bi、Ba、Ti、Ni 等)^[35-39]存在潜在毒性, 利用 AMF 以及由其触发的磁致伸缩-压电催化效应产生 ROS 这一潜在的抗菌途径尚未见报道。

基于以上背景, 本研究首次将磁电纳米催化策略应用于抗菌领域, 并从具有磁电催化活性的纳米粒子本身的设计优化开始, 提升其抗菌能力。如图 1 所示, 首先合成了核壳结构 $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-BiFeO}_3$ 磁电纳米颗粒(BCFO), 其在 AMF 的刺激下, 借助 CoFe_2O_4 (CFO)核的磁致伸缩带动 BiFeO_3 (BFO)壳实现压电催化作用, 将 H_2O 和 O_2 分别催化为羟基自由基(Hydroxyl Radical, $\cdot\text{OH}$)和超氧阴离子(Superoxide Anion, $\cdot\text{O}_2^-$)和两种 ROS^[31, 34-35, 40-41]。在此基础上, 设计了新型含氮基团 PLGA-TK-LA, 将其包覆于 BCFO 表面, $\cdot\text{OH}$ 可与 *L*-精氨酸(*L*-Arginine, LA)反应产生一氧化氮(Nitric Oxide, NO)^[42-43], $\cdot\text{O}_2^-$ 进一步与 NO 结合生成过氧亚硝酸根(Peroxynitrite, ONOO^-)这一活性氮(Reactive Nitrogen Species, RNS)物种^[44-48]。RNS 是指 NO 及其与 ROS 等活性物质反应生成的自由基和硝基类

衍生物, 主要包括 NO、ONOO⁻、亚硝酸根(NO₂⁻)、亚硝酰氢(HNO)等, 它们都具有较高的硝化和氧化性, 以及比 ROS 更强的病原体杀伤活性^[45-46, 49-50]。同时, PLGA-TK-LA 的主体成分聚乳酸-羟基乙酸共聚物(Polylactic Acid-glycolic Acid Copolymer, PLGA)是目前发展最好的可生物降解聚合物纳米材料之一, 其安全性已被广泛验证, 可用于人体可吸收缝合线、骨植入物和组织工程支架等, 有潜力提高 BCFO 的生物安全性^[51-53]。本研究不仅将基于磁电响应的纳米催化医学策略应用于抗菌, 拓展了纳米催化医学在抗菌领域的应用, 而且通过对磁电纳米粒子的表面改性释放 RNS 显著提升了其抗菌性能, 并保障了其生物安全性。

1 实验方法

1.1 BCFO 的制备

铁酸钴(CoFe₂O₄, CFO)纳米颗粒的合成 在持续磁力搅拌下, 将 1.24 g FeCl₃·6H₂O(≥98%, Sigma-Aldrich)和 0.30 g CoCl₂(99%, Sigma-Aldrich)溶解于 42.32 mL 去离子水中, 再加入 2.55 g 十六烷基三甲基溴化铵(CTAB, ≥98%, Sigma-Aldrich), 继续搅拌直至试剂完全溶解。然后将 7.68 mL 6 mol/L 的 NaOH(≥96.0%, 凌峰化学试剂有限公司)溶液逐滴添加到上述溶液中, 并在水浴中进行超声处理。之后, 将体系转移到水热反应釜中并在 200 °C 保温, 进行水热反应 24 h。水热反应结束后, 离心收集沉淀, 用去离子水和乙醇洗涤, 置于 95 °C 真空干

燥箱中干燥过夜, 最终得到黑色 CFO 粉末。

CoFe₂O₄-BiFeO₃ 磁电纳米粒子(BCFO)的合成 将 0.53 g Bi(NO₃)₃·5H₂O(99%, Admas)和 0.40 g Fe(NO₃)₃·9H₂O(98%, Admas)在持续的机械搅拌下溶解于 100 mL 乙二醇(≥99.0%, 国药集团化学试剂有限公司), 获得铁酸铋(BiFeO₃, BFO)前体。之后加入 0.15 g CFO 粉末, 在水浴中超声处理 3 h, 置于 115 °C 真空干燥箱中干燥过夜。将干燥后的粉末在马弗炉中退火, 具体操作为: 以 10 °C/min 的升温速率加热到 600 °C, 保温 2.5 h, 再随炉冷却。将退火后的粉末分散于乙醇中, 利用超声细胞破碎仪处理 3 h (功率 600 W, 单次超声时间 3 s, 超声间隔时间 3 s), 最终获得尺寸合适的 BCFO 纳米粒子。

1.2 BCFO 的表征

使用扫描电子显微镜(SEM, 日立 S4800)表征 BCFO 的表面形貌, 使用透射电子显微镜(TEM, FEI Electron Optics, Tecnai G2 F20)检测其形貌、高分辨率形貌(HRTEM)及元素分布图。使用 X 射线衍射仪(XRD, 日本理学 Ultima IV)鉴定 CFO 和 BCFO 的物相, 使用 X 射线光电子能谱仪(XPS, 赛默飞世尔 Nexsa)分析 BCFO 的元素组成和价态分布情况, 使用电感耦合等离子体发射光谱仪(ICP-OES, 安捷伦科技 Agilent 725)测定其中 Fe、Co、Bi 三种元素的含量。

1.3 BCFO 的性能检测

通过振动样品磁强计(VSM, LakeShore 7404)检测 BCFO 的磁滞回线, 用于评价其磁响应性。使用压电反应力显微镜(PFM, NTEGRA, NT-MDT)检

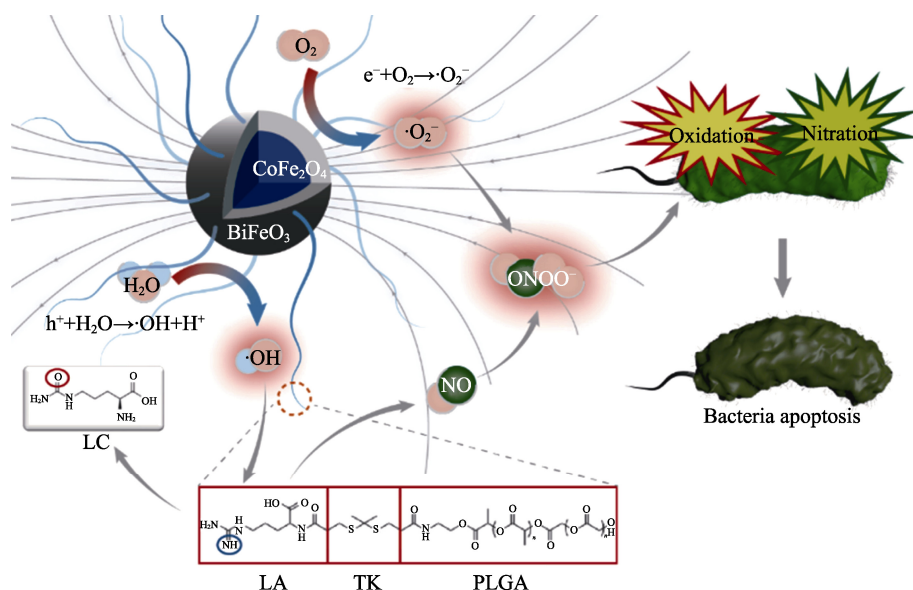


图 1 BCFO-LA 产生 ONOO⁻及抗菌机理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the ONOO⁻ generating and antibacterial mechanisms of BCFO-LA
BCFO: CoFe₂O₄-BiFeO₃ magnetoelectric nanoparticles; LA: L-arginine

测 BCFO 的压电效应。采用电子顺磁共振波谱仪 (EPR, 布鲁克 EMXnano) 直接检测 BCFO 的 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 产生性能。将 BCFO 和自由基捕获剂 5,5-二甲基-1-吡咯啉-*N*-氧化物 (DMPO, $\geq 98\%$, Adamas) 分散到去离子水中并充分混合, 使 BCFO 质量浓度为 $100\text{ }\mu\text{g/mL}$, DMPO 体积分数为 10% 。将上述混合体系置于磁感应强度为 1.7 mT 的高频磁场装置 (双平, SPG400K2) 中 8 min , 之后采用电子顺磁共振波谱仪检测 $\cdot\text{OH}$ 。将分散剂由去离子水更换为甲醇 ($\geq 99.5\%$, 凌峰化学试剂有限公司), 其他操作相同, 用于检测 $\cdot\text{O}_2^-$ 。

采用有机染料的降解实验进一步表征 BCFO 的 ROS 产生性能。配制 2 mL 质量浓度为 $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的二苯基苯并呋喃 (DPBF, 97% , Sigma-Aldrich) 水溶液, 在其中加入 $200\text{ }\mu\text{g}$ BCFO 粉末并混合均匀。将混合体系置于高频磁场装置 (1.7 mT) 中, 使用紫外-可见分光光度计 (岛津 U300) 检测磁场开启 0 、 1 、 2 、 4 、

8 、 16 min 后在 $300\sim 700\text{ nm}$ 波长范围内的紫外-可见吸收光谱图。

1.4 BCFO 产生 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 的有限元模拟

根据先前文献对磁电纳米颗粒的报道, 本研究合成的 BCFO 各方面参数, 以及高频磁场在抗菌应用中的能量密度要求, 使用 COMSOL Multiphysics 软件对其磁化、磁致伸缩、压电效应等磁电响应过程进行模拟。根据本研究合成的 BCFO 尺寸参数, 将 BCFO 的模拟形状由正八面体简化为球形, 其中 CFO 核厚度 30.90 nm , BFO 壳厚度 8.65 nm 。二者的磁响应性和电性能参数来源于已报道的文献^[54-55]。AMF 的磁感应强度设置为 1.7 mT 。认为 CFO 核到 BFO 壳的应变传递以及 BFO 内部的应变向其表面极化的转化均为理想过程。

BFO 的两个关键材料参数 R3c 对称柔度 s_E 和压电耦合 d_{ET} , 分别表示为矩阵形式 (1) 和矩阵形式 (2)^[56-57], 其单位分别为 Pa^{-1} 和 C/N 。

$$s_E = \begin{bmatrix} 0.0182167 & -0.0006753 & -0.0179691 & 0.0011707 & 0 & 0 \\ -0.0006753 & 0.0182167 & -0.0179691 & 0.0011707 & 0 & 0 \\ -0.0179691 & -0.0179691 & 0.0482076 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0011707 & 0.0011707 & 0 & 0.0192123 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0192123 & 0.0011707 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0011707 & 0.0377839 \end{bmatrix} \times 10^{-9} \quad (1)$$

$$d_{ET} = \begin{bmatrix} 13.5 & 0 & 0 & 0 & 9 & 0 \\ 0 & 13.5 & 0 & 9 & 0 & 0 \\ 3 & 3 & 50 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \times 10^{-12} \quad (2)$$

在单一方向的磁场下, CFO 的磁致伸缩构成关系如下:

$$\varepsilon_{me} = \lambda_s \times M_0 / M_s^2 \begin{bmatrix} 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 2 \\ 0 & 3 & 0 \\ 3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3)$$

式 (3) 中, ε_{me} 为磁化引起的应变; 磁致伸缩系数 $\lambda_s = -2.73 \times 10^{-3}$; 饱和磁化强度 $M_s \approx \rho_{\text{CFO}} \times 43\text{ emu/g} = 2.28 \times 10^5\text{ A/m}$, 其中 ρ_{CFO} 为 CFO 的密度, 约为 5.3 g/cm^3 ; M_0 为预设的单向磁场强度。

在模拟中, 磁场被设定为线圈中矩形平行四边形的空间分布, 其背景磁通密度为 1.7 mT 。同时, 纳米粒子的表面被设置为外部磁矢量势。磁场沿全局 Z 轴作用于介质的边界, 极化沿全局 Z 轴排列。机械边界条件通过一个固定的顶点设置在 CFO 核心的中间平面上。此外, 电接地被施加到介质的边界上。

1.5 BCFO-LA 的制备与表征

将 BCFO 和 PLGA-TK-LA 粉末分别分散于二甲基亚砜 (DMSO, $\geq 99.0\%$, Titan) 中, 质量浓度均为 4 mg/mL , 各取 $500\text{ }\mu\text{L}$, 混合均匀。将混合体系注入透析袋中, 用 1000 倍体积的去离子水透析 1 h , 重复两次, 以去除残余的 DMSO, 最终获得分散在水中的 BCFO-LA (包覆质量比为 $1:1$)。

使用核磁共振氢谱 ($^1\text{H NMR Spectroscopy}$) 验证制备的 PLGA-TK-LA。使用负染色技术结合 TEM 观察 PLGA-TK-LA 在 BCFO 表面的包覆情况, 具体操作为: 将 BCFO-LA 分散于去离子水中, 使用 $75\text{ }\mu\text{m}$ (200 目) 碳膜铜载网捞取样品, 待其自然风干后, 滴加 1 滴质量分数为 5% 的磷钨酸水合物 ($\text{H}_3\text{O}_{40}\text{PW}_{12}\cdot x\text{H}_2\text{O}$, 99% , Adamas) 溶液, 待其风干后再次滴加, 重复 5 次, 使用 TEM 观察。使用激光粒度仪 (马尔文 Nano ZS90) 检测 BCFO-LA 的水合半径。

1.6 BCFO-LA 的 ONOO $^-$ 产生性能检测

使用 Na_2HPO_4 ($\geq 99.0\%$, Titan) 和 NaH_2PO_4 ($\geq 99.0\%$, Titan) 配制磷酸盐总浓度为 100 mmol/L , $\text{pH } 8.2$ 的磷酸盐缓冲液 (Phosphate Buffer Solution, PBS), 在冰浴下将 NaHCO_3 ($\geq 99.5\%$, 国药集团化

学试剂有限公司)和 *L*-酪氨酸(*L*-Tyrosine, *L*-tyr, 99%, Adamas)溶于其中, 二者的最终浓度分别为 15 和 0.5 mmol/L, 获得用于检测 ONOO⁻的 *L*-tyr 探针, 将其置于 4 °C 冷藏储存备用。将 200 µg/mL 的 BCFO-LA 分散于去离子水中, 再和 *L*-tyr 探针按 1:1 体积比混合, 置于高频磁场装置(1.7 mT)中, 用荧光分光光度计(岛津 RF-5301PC)在 265 nm 的激发波长下检测施加磁场 0、8、16、24 min 后, 混合体系在 350~530 nm 范围内的荧光发射光谱。

1.7 细菌杀伤效率评价

采用平板涂布法定量评价 BCFO 和 BCFO-LA 的体外抗菌性能。将金黄色葡萄球菌(*S. aureus*, 广东省微生物菌种保藏中心)接种于 LB 肉汤培养基(陆桥科技有限公司)中, 使用恒温摇床培养过夜(37 °C, 200 r/min)后, 将菌液以体积比 1:100 传代至新鲜培养基, 培养至体系在波长 600 nm 处的吸光度(OD₆₀₀)为 0.5, 其中的菌落形成单位(Colony Forming Units, CFU)为 10⁸ mL⁻¹。然后将培养体系在 8000 r/min 下离心 5 min, 收集细菌沉淀, 使用等体积的去离子水重悬。将重悬后的菌液按体积比 1:9 分别与灭菌水和 BCFO(100 µg/mL)或 BCFO-LA (100 µg/mL)的水分散体系混合, 每种处理均设 3 个平行对照。混合液在恒温摇床中(37 °C, 200 r/min)培养 30 min 后, 将其置于高频磁场装置(1.7 mT)中 24 min。之后梯度稀释 2000 倍, 取 50 µL 均匀涂布于圆形 LB 琼脂平板上, 将平板在 37 °C 恒温培养 18 h。最后对平板拍照并记录其中的细菌菌落斑点数量。

1.8 细菌杀伤机理探究

应用流式细胞仪(BD Biosciences, LSR Fortessa)定量检测细菌的氧化应激水平。*S. aureus* 在 LB 肉汤中培养过夜, 传代至 OD₆₀₀=1.0 后离心收集细菌。将其与材料共同分散在溶解了 ROS 荧光探针 2,7-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCFH-DA, KeyGEN)原液(1:2000 稀释)的等体积生理盐水中, 使其中材料的质量浓度为 100 µg/mL。之后, 将溶液置于高频磁场装置(1.7 mT)中 24 min, 离心收集细菌, 使用生理盐水洗涤 3 次, 最后分散在生理盐水中进行流式细胞术分析。

1.9 数据统计分析方法

1.7 和 1.8 节中每个统计数据由至少 3 个独立平行实验的平均值和标准差(Origin 2021)组成, 所有数据经 Shapiro-Wilk 检验确保符合正态性和对数正态性分布($p < 0.05$, GraphPad Prism 9.5.1)。采用单因

素方差分析(One way ANOVA)和 Tukey's 多重比较检验分析一个实验中每组数据之间的显著性差异(GraphPad Prism 9.5.1), 其中*表示具有显著性差异($p < 0.05$), **, ***, **** 分别为 $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$, “ns”为无显著差异。

2 结果与讨论

2.1 BCFO 的制备与表征

本研究首先通过水热法合成了 CFO 纳米粒子, 其 TEM 形貌呈现出均匀规整的正八面体, 平均粒径约为 30.90 nm(图 S1(a)和 S3(a)), XRD 图谱显示其为 Fd3m 晶系立方尖晶石相的铁酸钴(PDF#77-0426), 且结晶性良好(图 S1(b))。再通过溶胶-凝胶法将 BFO 前驱体包覆于 CFO 表面, 此时粒子呈现出不规则的球形, 且其中的 BiFeO₃ 呈现出非晶态(图 S1(c, d))。最后, 对包覆后的粒子进行退火处理, 使 BFO 重新结晶并均匀包裹在 CFO 表面, 获得 BCFO 磁电纳米粒子。TEM 和 SEM 显示其尺寸形貌均匀, 平均粒径约为 48.20 nm(图 2(a), 图 S2(a)和图 S3(b))。HRTEM 明、暗场像进一步表明其具有典型的核壳结构, 且结晶性良好(图 2(b, c)和 S2(b))。

对 BCFO 的结构和成分进行深入表征。其元素分布图显示 Co、Fe、O 三种元素在粒子中均匀分布, 而 Bi 的信号在粒子的轮廓区域更加明显, 证明其主要分布于壳层, 佐证了 BCFO 的核壳结构(图 2(d))。根据 ICP-OES 结果(图 2(e))可知, BCFO 中 Fe、Bi、Co 三种金属元素的摩尔比约为 5:3:2。使用 XRD 表征 BCFO 的物相, 可知其由 Fd3m 晶系立方尖晶石相铁酸钴(PDF#77-0426)和 R3c 晶系斜方体过氧化物相铁酸铋(PDF#86-1518)组成, 且结晶性良好(图 2(f)), 证明在退火过程中 BiFeO₃ 成功转变为结晶态 BFO, 且 CFO 的结晶态得以保持。进一步通过 XPS 分析其元素组成和价态, 结果显示 Co、Fe、O、Bi 四种元素的特征峰, 其中 Fe 元素价态为+3 价(图 2(g~i))。根据以上数据, 结晶性良好的铁酸钴核以及铁酸铋壳组成了具有核壳结构的 BCFO 纳米粒子, 其具有均匀规整的外观和尺寸。这些优异的形貌、结构和成分特征为其发挥磁致伸缩-压电催化作用提供了基础。

2.2 BCFO 的性能检测与理论模拟

首先分别使用 VSM 和 PFM 检测了 BCFO 的磁响应性与压电效应。如图 3(a)所示, CFO 能够有效响应外部的 AMF 发生磁化, 而形成 BCFO 后, 虽然

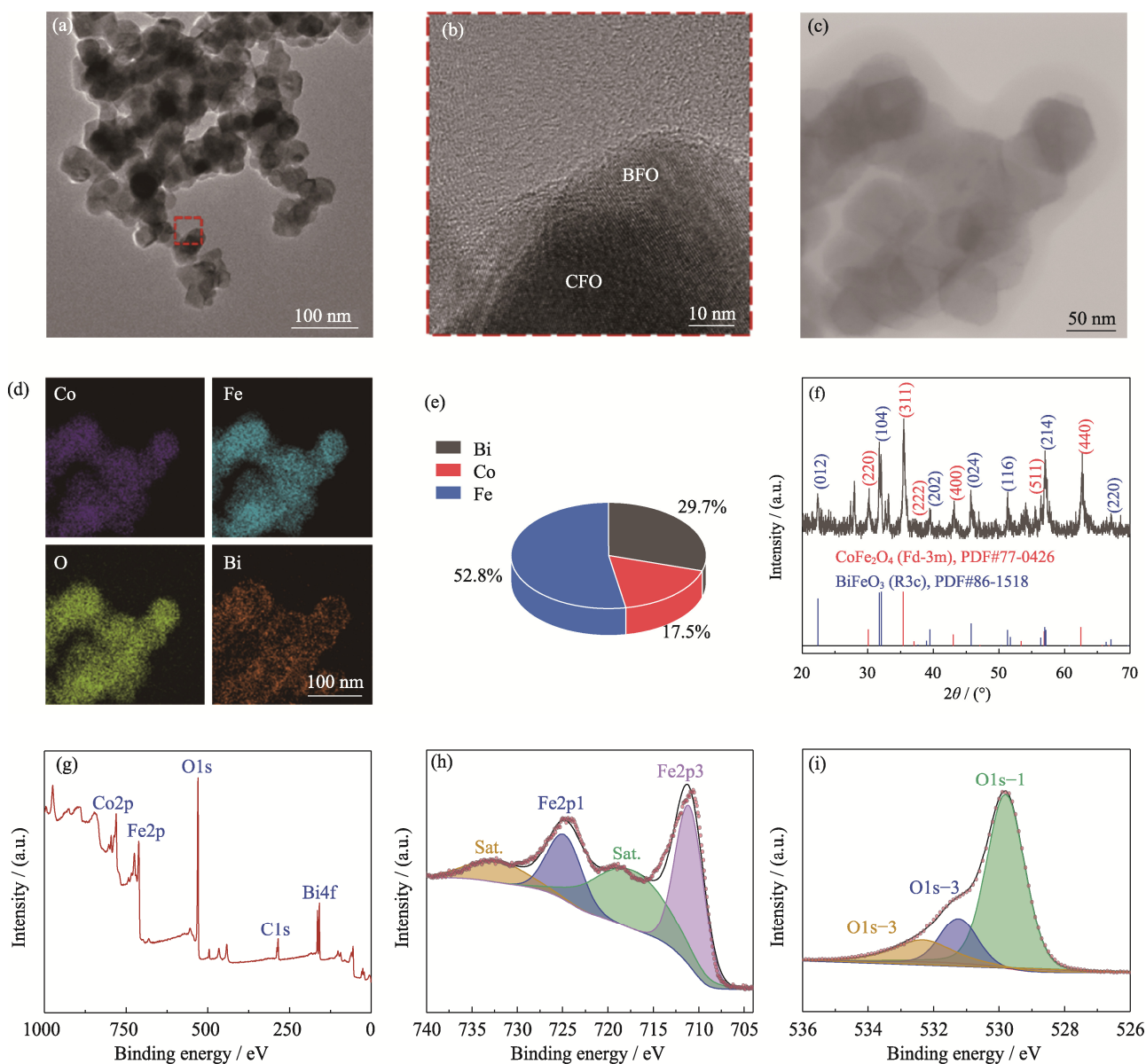


图 2 BCFO 的形貌、成分与结构表征

Fig. 2 Morphology, component and construction characterizations of BCFO

(a-c) TEM (a), HRTEM (b) and bright field (c) images of BCFO; (d) Element mappings of BCFO;

(e) Molar percentages of metal elements in BCFO according to ICP-OES; (f) XRD pattern of BCFO; (g-i) Total (g),

Fe2p (h) and O1s (i) XPS spectra of BCFO; Colorful figures are available on website

BFO 壳的阻隔导致饱和磁化强度 M_s 出现下降, 但其仍能在 AMF 中表现出典型的磁滞回线。同时, BCFO 展现出典型的压电响应相位曲线和蝶形振幅曲线, 证明其具有磁致伸缩和压电催化的耦合效应 (图 3(b))。在此基础上, 使用电子顺磁共振波谱仪在水和甲醇中分别检测 BCFO 的 EPR 图谱, 发现在只有 BCFO 或磁场存在的情况下没有自由基信号产生, 而在二者同时存在的情况下, 在水和甲醇中分别检测到典型的 1:2:2:1 特征峰和六重特征峰, 分别代表 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 两种 ROS 物种的产生 (图 3(c))。此外, 在 AMF 作用下, BCFO 可使响应 ROS 降解的有机染

料 DPBF 水溶液的紫外-可见吸收光谱特征峰强度显著下降, 进一步证明了此材料具有高效响应 AMF 产生 ROS 的能力 (图 3(d))。根据以上数据分析可知, BCFO 可高效响应外部 AMF 的刺激, 通过耦合 CFO 磁致伸缩和 BFO 压电催化作用, 产生 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 两种 ROS。

在实测性能的基础上, 本研究使用 COMSOL Multiphysics 软件模拟单个 BCFO 纳米粒子在外加 AMF 中的行为。由于粒子在病灶区域的取向是随机的, 本研究将其模拟形状简化为球形。施加 AMF 后, BCFO 同时呈现出显著的磁化 (图 4(a))、应力

(图 4(b)), 体积应变(图 4(c))、位移(图 4(d))和电势差(图 4(e))现象。其中, 体积应变和位移与外加 AMF 的磁感应强度正相关(图 4(f, g)), 体积应变又进一步决定了电势差的大小(图 4(h))。这一模拟结果与实

测性能结果共同说明, BCFO 具有响应外部交变磁场发生磁致伸缩和压电催化两种效应的能力, 从而产生 $\cdot\text{OH}$ 和 $\cdot\text{O}_2^-$ 两种 ROS, 为后续 ROS 向 RNS 的转变提供了功能基础。

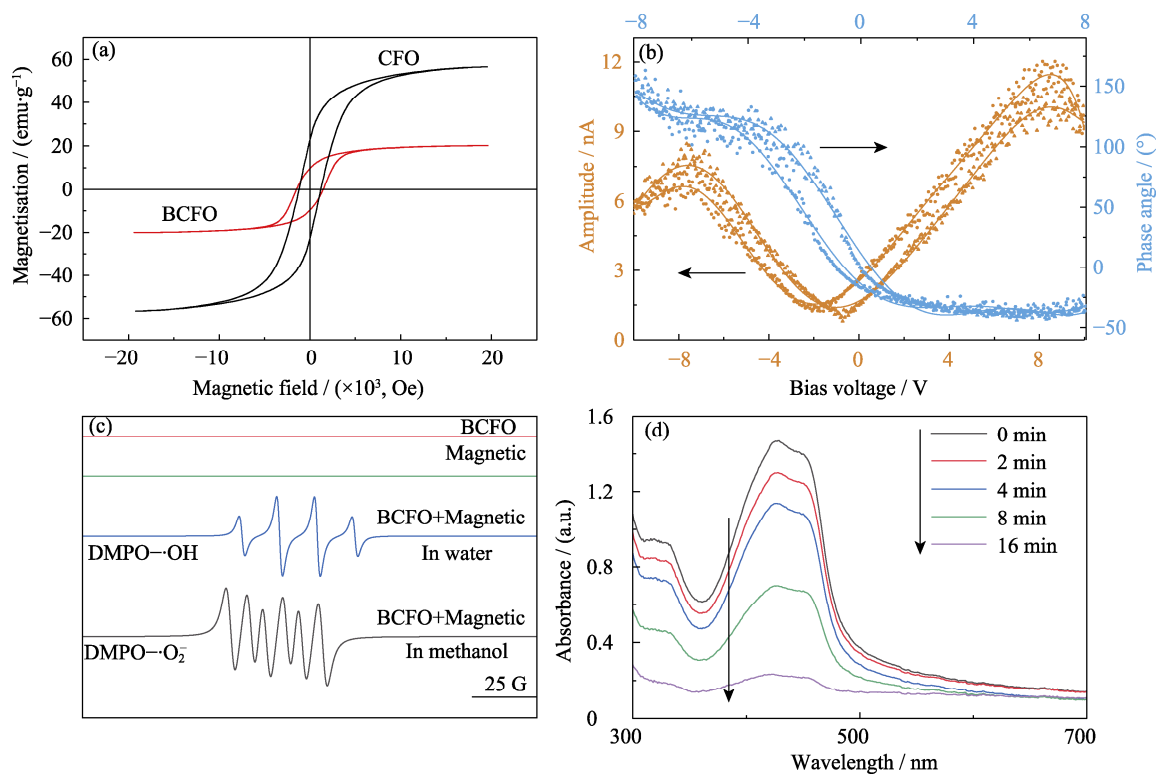


图 3 BCFO 的性能检测

Fig. 3 Performance evaluation of BCFO

- (a) Hysteresis loops of CFO and BCFO in AMF (1 emu/g = 104 G/g, 1 Oe = 79.577472 A/m);
 (b) Piezoresponsive amplitude and phase curves of BCFO; (c) EPR patterns of DMPO solutions with different treatments;
 (d) UV-Vis absorption spectra of DPBF treated by BCFO under AMF at different time points

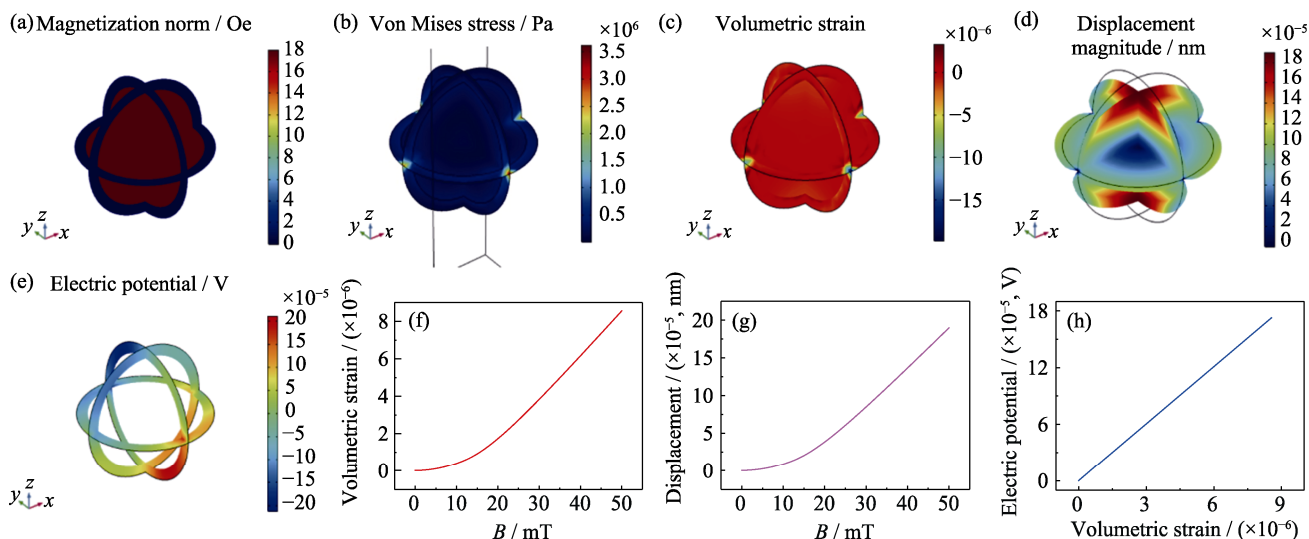


图 4 BCFO 在交变磁场中的理论模拟

Fig. 4 Theoretical simulation of BCFO in AMF

- (a-e) COMSOL simulations of magnetization (a), von Mises stress (b), volumetric strain (c), displacement magnitude (d), and electric potential (e) produced by BCFO in AMF; (f-h) Relationships between AMF and volumetric strain (f), AMF and displacement (g) as well as volumetric strain and electric potential (h) in BCFO derived from COMSOL

2.3 BCFO-LA 的制备表征与 ONOO⁻的产生性能

本研究设计合成的 PLGA-TK-LA 功能有机基团由聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和 *L*-精氨酸(LA)通过一个硫酮键(TK)^[43, 58]相连, 呈单链结构(图 5(a))。由核磁共振氢谱可知, PLGA-TK-LA 相对分子质量约为 5000, 其中乳酸和羟基乙酸单体总数约为 76, 比例约为 3 : 5(图 5(b))。通过如图 5(c)所示的步骤在 BCFO 表面包覆 PLGA-TK-LA 基团, 其原理为: BCFO 和 PLGA-TK-LA 在 DMSO 中的分散性均强于水, 将其混合于 DMSO 并置于水中透析时, DMSO 会在水中迅速溶解, 而 BCFO 和 PLGA-TK-LA 则会因疏水作用紧密结合在一起。负染后的 TEM 照片显示 PLGA-TK-LA 成功包覆在 BCFO 表面(图 5(d))。DLS 结果显示包覆后形成的 BCFO-LA 纳米粒子平均水合粒径约为 450 nm

(图 5(e))。

通过 *L*-tyr 探针法^[44, 59-60]检测 BCFO-LA 的 ONOO⁻产生性能。*L*-tyr 在弱碱性且有 CO₂(由探针配方中的 NaHCO₃ 提供)存在的情况下, 会被 ONOO⁻特异性氧化为二聚酪氨酸, 其能在 265 nm 波长激发下, 于 350~500 nm 的波长范围内相对于 *L*-tyr 出现增强的荧光发射信号。由图 5(f)可知, 将 BCFO-LA 分散于 *L*-tyr 探针并置于 AMF(1.7 mT)中时, 其荧光信号随磁场作用时间的延长而不断增强, 在 24 min 达到最高。证明了 BCFO-LA 可在 AMF 下有效产生 ONOO⁻, 并在 24 min 时将 PLGA-TK-LA 提供的氮源消耗完毕。因此, 在后续抗菌性能评价和机理研究实验中, 将 1.7 mT、24 min 作为 AMF 的基准磁感应强度和时间参数。

2.4 BCFO-LA 的抗菌性能评价

为评价 BCFO-LA 的抗菌性能, 本研究使用平

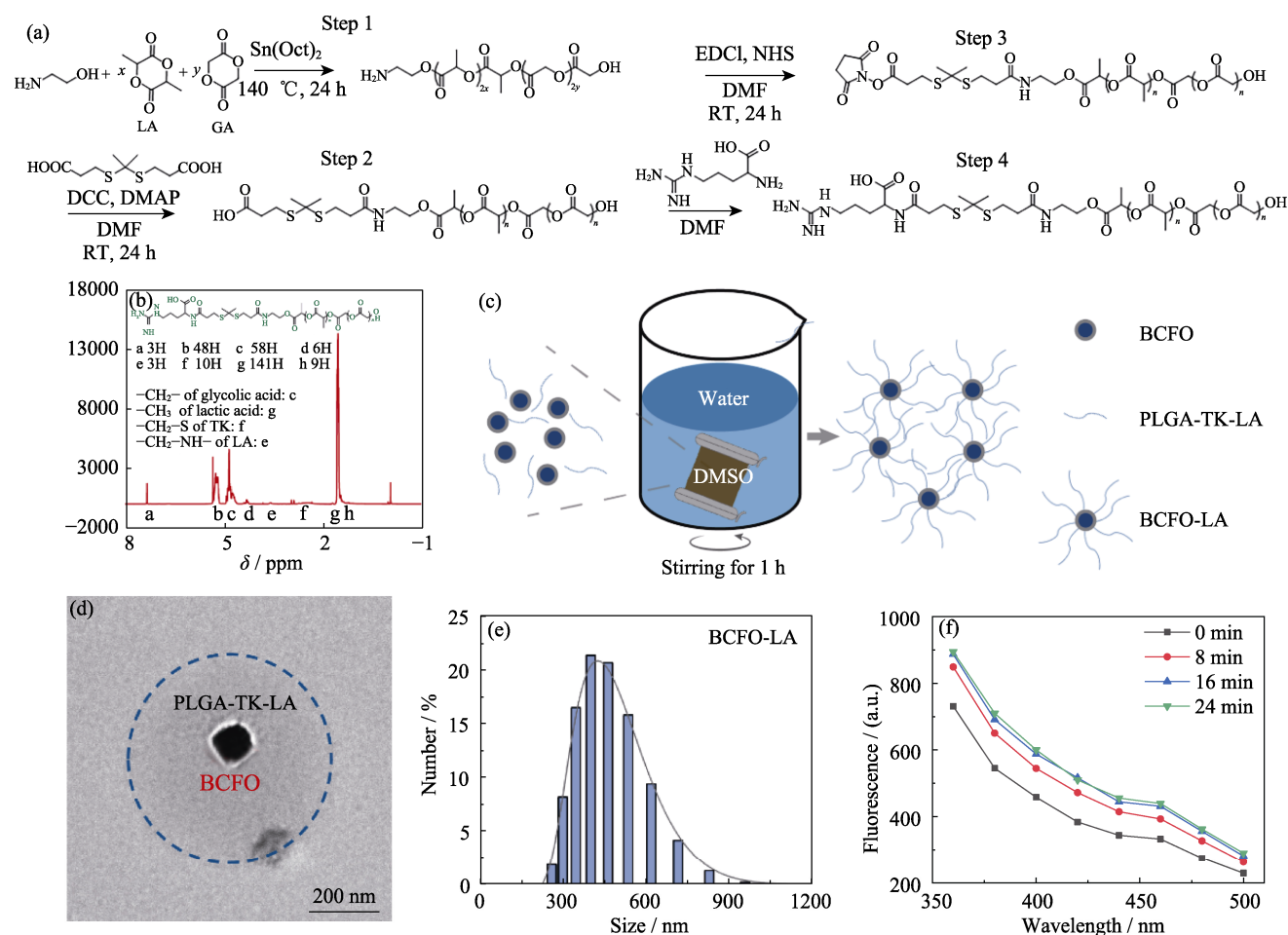


图 5 BCFO-LA 的制备表征与 ONOO⁻产生性能

Fig. 5 Preparation, characterization and ONOO⁻-generation property of BCFO-LA

(a) Preparing processes of PLGA-TK-LA (EDCI: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride; NHS: *N*-Hydroxysuccinimide; DMF: *N,N*-Dimethylformamide; DCC: *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimide; DMAP: 4-Dimethylaminopyridine); (b) ¹H NMR spectrum of PLGA-TK-LA; (c) Schematic diagram of BCFO-LA preparation (BCFO: CoFe₂O₄-BiFeO₃, cobalt ferrite-bismuth ferrite); (d) TEM image of BCFO-LA with negative staining, where the shaded area circled by dotted line refers to PLGA-TK-LA; (e) Hydraulic diameter distributions of BCFO-LA; (f) Fluorescence emission spectra of *L*-tyrosine probe after co-incubated with BCFO-LA at different time points under AMF ($B = 1.7$ mT, $\lambda_{\text{ex}} = 265$ nm)

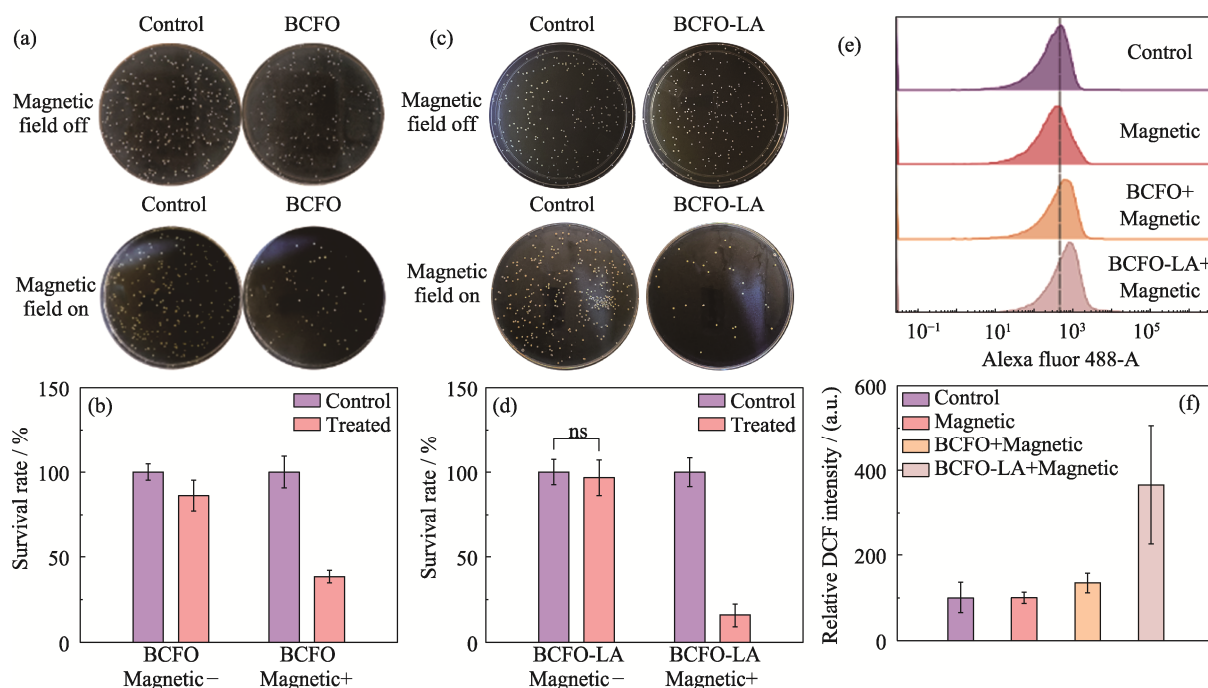


图 6 BCFO-LA 的抗菌性能

Fig. 6 Antibacterial performance of BCFO-LA

(a, b) Plate-spreading photos (a) and survival rates (b) of *S. aureus* treated by BCFO; (c, d) Plate-spreading photos (c) and survival rates (d) of *S. aureus* treated by BCFO-LA; (e, f) Flow cytometry results of DCFH-DA stained *S. aureus* (e) and relative DCF fluorescence intensities (f)

板涂布法统计其杀伤常见致病菌金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 的能力。结果表明: 在 1.7 mT 交变磁场作用 24 min 后, 100 $\mu\text{g/mL}$ 的 BCFO-LA 可杀伤 85% 的 *S. aureus*, 明显高于 BCFO 的 62%; 不施加磁场时, BCFO-LA 对细菌存活率无影响, 而 BCFO 却清除了 14% 左右的细菌, 推测其由 Fe、Co、Bi 等金属元素有毒离子释放造成的(图 6(a~d))。此外, 在不添加材料的情况下, 交变磁场的单独作用未导致细菌存活率下降, 在一定程度上证明了磁场这一外部物理信号对于细胞的安全性(图 S4(a, b))。因此, BCFO-LA 具有比 BCFO 更强的杀菌能力, 且因 PLGA-TK-LA 的包覆而具有更好的生物安全性, 即不施加磁场时无毒性。

ROS 和 RNS 的关键杀菌机理为细菌体内的氧化应激, 导致广泛的膜破坏与结构失活。因此, 本研究进一步使用可定量检测细菌内部氧化应激水平的探针 DCFH-DA, 应用流式细胞术分析不同处理后 *S. aureus* 的氧化应激水平, 以探究 BCFO-LA 的杀菌机理。DCFH-DA 能穿透细菌细胞膜, 被细胞内的酯酶水解生成 2,7-二氯氟甲烷(DCFH), DCFH 再被细菌本身氧化应激产生的 ROS 氧化生成 2,7-二氯荧光素(DCF), DCF 无法从细胞膜内逃逸, 且会产生绿色荧光, 因此可以用于指示细菌内的氧化应激水平。如图 6(e, f)所示, 在 AMF 作用下, BCFO-LA 组 *S.*

aureus 体内的相对 DCF 荧光强度远高于 BCFO 组。以上结果表明: BCFO-LA 能凭借产生的 ONOO⁻引起细菌体内更显著的氧化应激, 在生物安全的低强度 AMF 下实现更强的杀菌效果; 同时, PLGA-TK-LA 包覆提升了材料的生物安全性。

3 结论

本研究首次将 AMF 这一无创、安全、可控、穿透深度高的物理信号类型及其触发的磁致伸缩-压电催化策略用于致病菌的纳米催化杀伤, 并通过在 $\text{CoFe}_2\text{O}_4\text{-BiFeO}_3$ 核壳结构磁电纳米粒子表面设计包覆 PLGA-TK-LA 含氮基团, 将磁电催化产生的 ROS 转变为杀菌活性更强的 RNS, 从而提升其抗菌活性, 并利用其中的 PLGA 更好地保障生物安全性。此材料的具体杀菌机理为: 在 AMF 下, CoFe_2O_4 核发生伸缩应变, 使 BiFeO_3 壳层内电子和空穴分离, 二者分别与 O_2 和 H_2O 结合生成 $\cdot\text{O}_2^-$ 和 $\cdot\text{OH}$ 两种 ROS; 在此基础上, $\cdot\text{OH}$ 与 LA 生成 NO 气体, NO 与 $\cdot\text{O}_2^-$ 结合生成 ONOO⁻, 这种 RNS 凭借强效硝化和氧化作用从而更加高效地诱导细菌死亡。综上所述, 本研究有望在拓展纳米催化医学在抗菌领域应用的同时, 为临床治疗致病菌感染提供新的解决思路。

补充材料

本文相关补充材料可登录 <https://doi.org/10.15541/jim20240152> 查看。

参考文献:

- [1] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2016, **16**(6): 341.
- [2] STOKES J M, LOPATKIN A J, LOBRITZ M A, *et al.* Bacterial metabolism and antibiotic efficacy. *Cell Metabolism*, 2019, **30**(2): 251.
- [3] BLUMENTHAL K G, PETER J G, TRUBIANO J A, *et al.* Antibiotic allergy. *Lancet*, 2019, **393**(10167): 183.
- [4] ROOPE L S J, SMITH R D, POUWELS K B, *et al.* The challenge of antimicrobial resistance: what economics can contribute. *Science*, 2019, **364**(6435): 41.
- [5] MESTROVIC T, AGUILAR G R, SWETSCHINSKI L R, *et al.* The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*, 2022, **7**(11): E897.
- [6] SHARMA A, RODRIGUEZ-MORALES A J, TRAORE T, *et al.* Globalisation of antibiotic-resistant bacteria at recurring mass gathering events. *Lancet*, 2023, **402**(10398): e5.
- [7] LEHNER R, WANG X Y, MARSCH S, *et al.* Intelligent nanomaterials for medicine: carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application. *Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine*, 2013, **9**(6): 742.
- [8] GENG Z, CAO Z, LIU J. Recent advances in targeted antibacterial therapy basing on nanomaterials. *Exploration*, 2023, **3**(1): 20210117.
- [9] HUANG F, CAI X, HOU X, *et al.* A dynamic covalent polymeric antimicrobial for conquering drug-resistant bacterial infection. *Exploration*, 2022, **2**(5): 20210145.
- [10] XIANG H, CHEN Y. Energy-converting nanomedicine. *Small*, 2019, **15**(13): 1805339.
- [11] YANG C, LUO Y, SHEN H, *et al.* Inorganic nanosheets facilitate humoral immunity against medical implant infections by modulating immune co-stimulatory pathways. *Nature Communications*, 2022, **13**: 4866.
- [12] YANG B, CHEN Y, SHI J. Nanocatalytic medicine. *Advanced Materials*, 2019, **31**(39): 1901778.
- [13] LIN H, CHEN Y, SHI J. Nanoparticle-triggered *in situ* catalytic chemical reactions for tumour-specific therapy. *Chemical Society Reviews*, 2018, **47**(6): 1938.
- [14] PENG H, YAO F, ZHAO J, *et al.* Unraveling mitochondria-targeting reactive oxygen species modulation and their implementations in cancer therapy by nanomaterials. *Exploration*, 2023, **3**(2): 20220115.
- [15] JANA D, ZHAO Y. Strategies for enhancing cancer chemodynamic therapy performance. *Exploration*, 2022, **2**(2): 20210238.
- [16] FANG F C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, **2**(10): 820.
- [17] YANG J, QI W, WANG L, *et al.* Near-infrared-guided NO generator for combined NO/photothermal/chemodynamic therapy of bacterial infections. *Acta biomaterialia*, 2024, **176**: 379.
- [18] ZHAO S, XIA Y, LAN Q, *et al.* pH-responsive nanogel for photothermal-enhanced chemodynamic antibacterial therapy. *ACS Applied Nano Materials*, 2023, **6**(10): 8643.
- [19] GUO G, ZHANG H, SHEN H, *et al.* Space-selective chemodynamic therapy of CuFe₂O₄ nanocubes for implant-related infections. *ACS Nano*, 2020, **14**(10): 13391.
- [20] ZHANG Y, PI Y, HUA Y, *et al.* Bacteria responsive polyoxometalates nanocluster strategy to regulate biofilm microenvironments for enhanced synergetic antibiofilm activity and wound healing. *Theranostics*, 2020, **10**(22): 10031.
- [21] ZHANG D, ZHAO Y X, GAO Y J, *et al.* Anti-bacterial and *in vivo* tumor treatment by reactive oxygen species generated by magnetic nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry B*, 2013, **1**(38): 5100.
- [22] RANJI-BURACHALOO H, GURR P A, DUNSTAN D E, *et al.* Cancer treatment through nanoparticle-facilitated Fenton reaction. *ACS Nano*, 2018, **12**(12): 11819.
- [23] HU T T, YAN L, WANG Z D, *et al.* A pH-responsive ultrathin Cu-based nanoplateform for specific photothermal and chemodynamic synergistic therapy. *Chemical Science*, 2021, **12**(7): 2594.
- [24] ZHANG J, ZHUANG J, GAO L, *et al.* Decomposing phenol by the hidden talent of ferromagnetic nanoparticles. *Chemosphere*, 2008, **73**(9): 1524.
- [25] LUCKY S S, SOO K C, ZHANG Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chemical Reviews*, 2015, **115**(4): 1990.
- [26] KUO W S, CHEN H H, CHEN S Y, *et al.* Graphene quantum dots with nitrogen-doped content dependence for highly efficient dual-modality photodynamic antimicrobial therapy and bioimaging. *Biomaterials*, 2017, **120**: 185.
- [27] MAHMOUDI H, BAHADOR A, POURHAJIBAGHER M, *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control bacterial infections. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2018, **9**(3): 154.
- [28] SERPE L, GIUNTINI F. Sonodynamic antimicrobial chemotherapy: first steps towards a sound approach for microbe inactivation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 2015, **150**: 44.
- [29] PANG X, LIU X, CHENG Y, *et al.* Sono-immunotherapeutic nanocapturer to combat multidrug-resistant bacterial infections. *Advanced Materials*, 2019, **31**(35): 1902530.
- [30] NIE Y, ZHANG W, XIAO W, *et al.* Novel biodegradable two-dimensional vanadene augmented photoelectro-fenton process for cancer catalytic therapy. *Biomaterials*, 2022, **289**: 121791.
- [31] GE M, XU D, CHEN Z, *et al.* Magnetostrictive-piezoelectric-triggered nanocatalytic tumor therapy. *Nano Letters*, 2021, **21**(16): 6764.
- [32] HUANG H, DELIKANLI S, ZENG H, *et al.* Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 2010, **5**(8): 602.
- [33] LEE J U, SHIN W, LIM Y, *et al.* Non-contact long-range magnetic stimulation of mechanosensitive ion channels in freely moving animals. *Nature Materials*, 2021, **20**(7): 1029.
- [34] JANG J, PARK C B. Magnetolectric dissociation of Alzheimer's β -amyloid aggregates. *Science Advances*, 2022, **8**(19): eabn1675.
- [35] MUSHTAQ F, CHEN X, TORLAKCIK H, *et al.* Magnetolectrically driven catalytic degradation of organics. *Advanced Materials*, 2019, **31**(28): 1901378.
- [36] ZHANG Z, YOU Y, GE M, *et al.* Functional nanoparticle-enabled non-genetic neuromodulation. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, **21**(1): 319.
- [37] ZHU P, CHEN Y, SHI J. Piezocatalytic tumor therapy by ultrasound-triggered and BaTiO₃-mediated piezoelectricity. *Advanced Materials*, 2020, **32**(29): 2001976.
- [38] KOZIELSKI K L, JAHANSHAH A, GILBERT H B, *et al.* Nonresonant powering of injectable nanoelectrodes enables wireless deep brain stimulation in freely moving mice. *Science Advances*, 2021, **7**(3): eabc4189.
- [39] WANG P, ZHANG E, TOLEDO D, *et al.* Colossal magnetolectric effect in core-shell magnetolectric nanoparticles. *Nano Letters*, 2020, **20**(8): 5765.
- [40] ARIFIADI A N, KIM K T, KHAIRANI I Y, *et al.* Synthesis and multiferroic properties of high-purity CoFe₂O₄-BiFeO₃ nanocomposites.

- Journal of Alloys and Compounds*, 2021, **867**: 159008.
- [41] KUILA S, TIWARY S, SAHOO M R, *et al.* Study of magnetization and magnetoelectricity in $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{BiFeO}_3$ core-shell composites. *Journal of Applied Physics*, 2018, **123**(6): 064101.
- [42] ZHANG K, XU H, JIA X, *et al.* Ultrasound-triggered nitric oxide release platform based on energy transformation for targeted inhibition of pancreatic tumor. *ACS Nano*, 2016, **10**(12): 10816.
- [43] PEI P, SUN C, TAO W, *et al.* ROS-sensitive thioketal-linked polyphosphoester-doxorubicin conjugate for precise phototriggered locoregional chemotherapy. *Biomaterials*, 2019, **188**: 74.
- [44] LI Y, LIU X, LI B, *et al.* Near-infrared light triggered phototherapy and immunotherapy for elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm infection on bone implant. *ACS Nano*, 2020, **14**(7): 8157.
- [45] GEHRING J, TREPKA B, KLINKENBERG N, *et al.* Sunlight-triggered nanoparticle synergy: teamwork of reactive oxygen species and nitric oxide released from mesoporous organosilica with advanced antibacterial activity. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, **138**(9): 3076.
- [46] DU Z, ZHANG X, GUO Z, *et al.* X-ray-controlled generation of peroxynitrite based on nanosized $\text{LiLuF}_4:\text{Ce}^{3+}$ scintillators and their applications for radiosensitization. *Advanced Materials*, 2018, **30**(43): 1804046.
- [47] WANG Z, ZHAN M, LI W, *et al.* Photoacoustic cavitation-ignited reactive oxygen species to amplify peroxynitrite burst by photosensitization-free polymeric nanocapsules. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, **60**(9): 4720.
- [48] FRIDOVICH I. Superoxide anion radical ($\cdot\text{O}_2^-$ radical anion), superoxide dismutases, and related matters. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, **272**(30): 18515.
- [49] BECKMAN J S. Peroxynitrite *versus* hydroxyl radical: the role of nitric oxide in superoxide-dependent cerebral injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994, **738**(1): 69.
- [50] BECKMAN J S, BECKMAN T W, CHEN J, *et al.* Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite-implications for endothelial injury from nitric-oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990, **87**(4): 1620.
- [51] KIM Y S, PARK J S, PARK M, *et al.* PLGA nanoparticles with multiple modes are a biologically safe nanocarrier for mammalian development and their offspring. *Biomaterials*, 2018, **183**: 43.
- [52] LIU Q, CHEN X, JIA J, *et al.* pH-responsive poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles with rapid antigen release behavior promote immune response. *ACS Nano*, 2015, **9**(5): 4925.
- [53] PAN Z, DING J. Poly(lactide-co-glycolide) porous scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Interface Focus*, 2012, **2**(3): 366.
- [54] KUMAR A, SCOTT J F, MARTINEZ R, *et al.* In-plane dielectric and magnetoelectric studies of BiFeO_3 . *Physica Status Solidi A-Applications and Materials Science*, 2012, **209**(7): 1207.
- [55] MOHAIDEEN K K, JOY P A. High magnetostriction parameters for low-temperature sintered cobalt ferrite obtained by two-stage sintering. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2014, **371**: 121.
- [56] BETAL S, SHRESTHA B, DUTTA M, *et al.* Magneto-elasto-electroporation (MEEP): *in-vitro* visualization and numerical characteristics. *Scientific Reports*, 2016, **6**: 32019.
- [57] AIMON N M, LIAO J, ROSS C A. Simulation of inhomogeneous magnetoelastic anisotropy in ferroelectric/ferromagnetic nanocomposites. *Applied Physics Letters*, 2012, **101**(23): 232901.
- [58] YU H, JIN F, LIU D, *et al.* ROS-responsive nano-drug delivery system combining mitochondria-targeting ceria nanoparticles with atorvastatin for acute kidney injury. *Theranostics*, 2020, **10**(5): 2342.
- [59] ZHANG X, JIANG D W, YANG G L, *et al.* A single-wavelength NIR-triggered polymer for *in situ* generation of Peroxynitrite (ONOO^-) to enhance phototherapeutic efficacy. *Chinese Journal of Polymer Science*, 2021, **39**(6): 692.
- [60] WANG D, NIU L, QIAO Z Y, *et al.* Synthesis of self-assembled porphyrin nanoparticle photosensitizers. *ACS Nano*, 2018, **12**(4): 3796.

补充材料:

新型磁电催化纳米粒子的活性氮释放与抗菌性能研究

张志民^{1,2}, 葛 敏¹, 林 翰^{1,2}, 施剑林^{1,2}

(1. 中国科学院 上海硅酸盐研究所, 高性能陶瓷和超微结构国家重点实验室, 上海 200050; 2. 中国科学院大学材料科学与光电技术学院, 北京 100049)

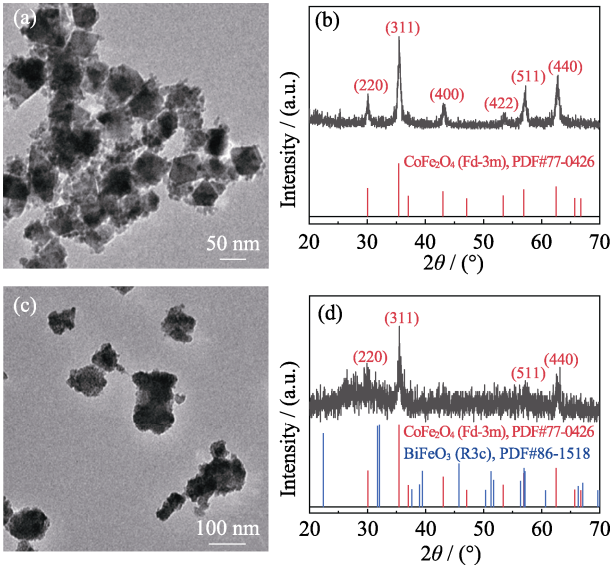


图 S1 CFO 的形貌和物相表征

Fig. S1 Morphology and phase characterizations of CFO
(a, b) TEM image (a) and XRD pattern (b) of CFO; (c, d) TEM image (c) and XRD pattern (d) of CFO coated with BFO precursor

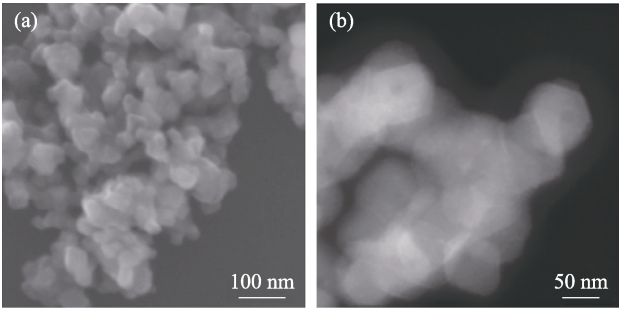


图 S2 BCFO 的形貌表征

Fig. S2 Morphology characterization of BCFO
(a) SEM image of BCFO; (b) Dark field image of BCFO derived from HRTEM

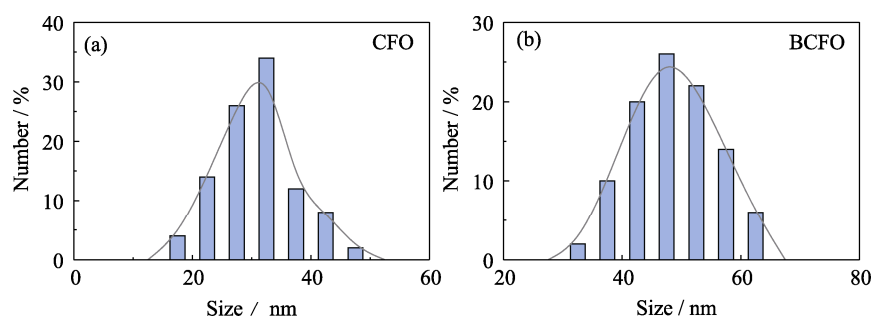


图 S3 CFO 和 BCFO 的粒径分布

Fig. S3 Size distributions of CFO and BCFO

(a, b) Size distributions of CFO (a) and BCFO (b) according to TEM images

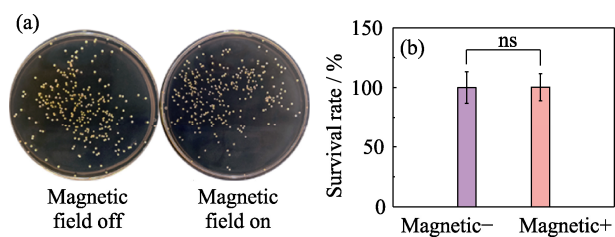


图 S4 交变磁场对细菌存活率的影响

Fig. S4 Influence of AMF on bacterial survival rates

Plate-spreading photos (a) and survival rates (b) of *S. aureus* treated by AMF