



蓝光灭活微生物的作用机制及其在 食品和医疗领域的应用*

毕若红¹⁾ 吴荣谦^{1,2)} 吕毅^{1,2)**} 刘晓菲^{1)**}

¹⁾ 西安交通大学医学院第一附属医院MED-X研究院再生与重建医学研究所, 西安 710061;

²⁾ 西安交通大学医学院第一附属医院, 陕西省再生医学与外科工程研究中心, 西安 710061)

摘要 蓝光灭活技术作为一种新兴的替代性灭菌手段, 受到了越来越多研究者的关注。该技术通过特定波长 (尤其是 405 nm) 的蓝光激发微生物细胞内的内源性光敏剂, 如卟啉类化合物, 产生活性氧类 (ROS), 从而破坏微生物的细胞和分子结构, 如细胞膜、蛋白质和DNA, 最终实现灭活。研究表明, 蓝光灭活技术对多种病原微生物 (包括细菌、真菌和病毒) 均具有显著的灭活效果, 尤其在对抗耐药菌和生物膜方面展现出独特优势。此外, 蓝光灭活技术具有非接触、无化学残留、环境友好等特点, 因此在医疗领域 (如医疗器械消毒、伤口感染控制) 和食品工业 (如食品表面杀菌、延长保质期) 中具有广泛的应用前景。本文系统归纳了以 405 nm 蓝光为主的光源灭活病原微生物的种类及其对不同微生物的作用机制, 同时探讨了该技术在医疗和食品等领域的潜在应用, 旨在为蓝光技术的进一步研究和转化应用提供重要的理论依据和实践参考。

关键词 蓝光, 革兰氏阳性菌, 革兰氏阴性菌, 灭菌, 微生物, 抑菌机理

中图分类号 R187, R454.2, TS205

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0437

CSTR: 32369.14.pibb.20240437

近年来, 基于消毒剂、抗生素在内的许多控制微生物的方法出现了耐药性, 微生物的光灭活技术作为一种可替代性的灭菌技术成为研究者越来越关注的领域。蓝光灭活微生物是指当细菌、真菌和病毒等目标微生物 (图1) 暴露于蓝光区域 (波长 400~450 nm) 的光线下, 会激发外源性或内源性光敏剂分子, 使周围的氧发生光化学反应, 产生单线态氧、羟基自由基和超氧阴离子等一些活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 物质, 从而诱导细胞失活^[1-2]。仅通过蓝光照射使细菌发生光动力失活是由于细菌细胞内存在的内源性光敏分子 (如卟啉等) 的激发引起的, 照射后产生与使用外源性光敏剂相同的反应性杀菌化学物质。紫外线 (ultraviolet, UV) 属于电磁辐射的一种, 其波长小于可见光 (图2), 无法被人类肉眼看到, 近些年, 紫外光辐射灭活 (10~400 nm) 作为一种成熟的技术^[3], 已被广泛使用。但UV被人体细胞和蛋

白质成分强烈吸收后, 会破坏血浆成分并引起血小板聚集, 缺乏安全性。而蓝光对机体的危害远小于UV照射, 近些年已有大量的文献报道蓝光对不同微生物的作用, 然而, 目前关于蓝光灭活病原微生物的种类以及对不同类型微生物的作用机制未见总结。因此, 本文将归纳以蓝光为主的不同波长的光源灭活病原微生物的种类、可能的作用机制和未来的潜在应用, 以期蓝光技术在医疗卫生、食品安全及环境消毒等领域的应用提供理论依据和技术支持。

* 陕西省科协青年人才托举计划 (20230302) 和西安市科技计划 (24YXYJ0161) 资助项目。

** 通讯联系人。

刘晓菲 Tel: 029-85324467, E-mail: xiaofeilu@xjtu.edu.cn

吕毅 Tel: 029-85324467, E-mail: luyi169@126.com

收稿日期: 2024-10-17, 接受日期: 2025-02-27

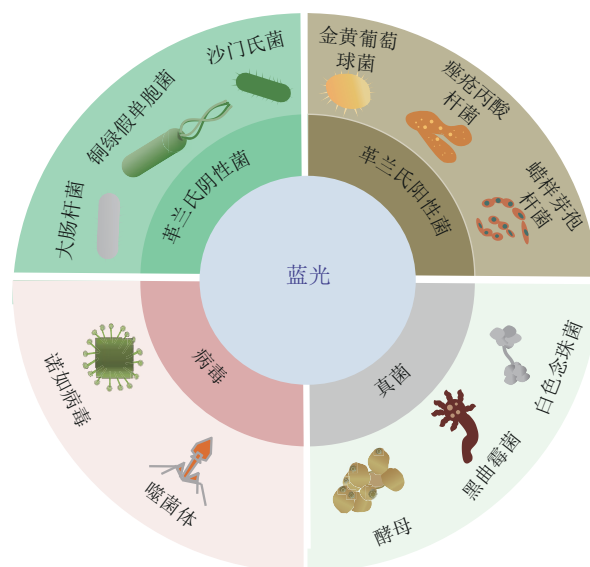


Fig. 1 Various microorganisms affected by blue light

图1 蓝光作用各类微生物



Fig. 2 Different wavelengths for inactivating various pathogens

图2 灭活各类病原体的不同波长

1 蓝光抑制不同微生物的机理

1.1 蓝光对革兰氏阳性菌抑菌机理

蜡样芽孢杆菌、李斯特菌和金黄色葡萄球菌是革兰氏阳性菌中常见的食源性致病菌，研究蓝光对这些致病菌的作用机制，对今后蓝光在食品中的应用有重要的意义。Endarko等^[4]开展了(405±5) nm蓝光对单核增生李斯特菌灭活效果的研究。研究结果显示，在照射剂量为185 J/cm²，同时，不存在外源性光敏剂的条件下，(405±5) nm蓝光对李斯特菌有显著的灭活作用，这一发现有力地支持了李斯特菌失活是由细菌内部相关化学物质诱导的假设。随后，Masson-Meyers等的研究^[5]也证实了照射剂量为121 J/cm²时，405 nm蓝光对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)生长有显著抑制作用。该研究揭

示，MRSA中存在内源性卟啉，它在蓝光的照射下作为光感受器分子，能够触发产生对细菌有害的ROS，如单线态氧、羟基自由基和超氧阴离子，从而达到抑菌的效果。

为了更深入地探究ROS导致细菌失活的具体机制，Kim等^[6]在冷藏条件下进行了实验，结果显示(405±5) nm发光二极管(light emitting diode, LED)对蜡样芽孢杆菌、李斯特菌和MRSA这3种革兰氏阳性食源性致病菌均具有显著的抑菌作用。更重要的是，他们进一步证实，当细菌内源性卟啉受到405 nm蓝光激发后，产生的ROS可能与细胞膜中的不饱和脂肪酸发生直接相互作用，启动脂质过氧化过程，这一过程导致细胞膜的流动性降低，膜组分发生改变，膜结合蛋白受损，最终破坏细菌的结构完整性，使其失去活性。

综合这些结果提示，405 nm蓝光对革兰氏阳性致病菌的作用机制(图3)主要是基于卟啉分子

(如原卟啉 III、卟啉 III 和尿卟啉 III) 在 400~430 nm 波长处具有吸收, 这使得它们成为蓝光照射下的主要光敏剂。在蓝光照射下卟啉分子能够吸收光能并进入激发态, 随后与周围的氧分子发生反应, 生成具有细胞毒性的 ROS, 如单线态氧、超氧自由基、羟基自由基等, 当 ROS 浓度达到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时, 可以显著降低细菌的存活率^[7], 这些 ROS 具有极强的氧化能力, 能够通过破坏细胞膜, 从而改变细胞膜的渗透性, 破坏细菌的正常生理功能并进一步导致细菌死亡。

1.2 蓝光对革兰氏阴性菌抑菌机理

细菌耐药性是一个持续存在的公共卫生挑战。405 nm 蓝光已被证明对多种细菌具有显著的抑制作用, 下文将详细探讨其对沙门氏菌、大肠杆菌、幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP)、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等革兰氏阴性菌的抑菌机制。

据统计, 在世界各国的细菌性食物中毒种类中, 由沙门氏菌引起的食物中毒常列首位。沙门氏菌是一种常见的食源性致病菌, 属于革兰氏阴性菌。Kim 等^[8]首次在低温下, 照射剂量为 288 J/cm² 条件下, 探究了 405 nm LED 照射对沙门氏菌的抑菌作用, 结果显示, 两种细菌失活率的差异与卟啉含量无关, 进一步探究显示, 光照会导致基因组 DNA 氧化及细胞膜功能的丧失, 尤其是对外排泵和葡萄糖摄取系统的破坏, 这一研究结果有助于进一步了解光灭活细菌的机制。HP 是一种在胃中常见的革兰氏阴性菌, HP 感染会增加患胃癌的风险, 抗生素产生的机体耐药性是临床治疗 HP 比较棘手的问题, 因此, 寻找可替代性的非抗生素手段成为必然。Morici 等^[9]研究了一种新型的设备来评估蓝光对 HP 的杀菌作用, 他们发现, HP 可以自然积累原卟啉和粪卟啉的混合物, 使用这一创新装置照射, 可以有效诱导 HP 灭活, 同时提示了在光灭活过程中, 发挥作用的内源性光敏剂不仅是卟啉, 还有核黄素等黄素型分子。

大肠杆菌是革兰氏阴性菌的代表菌, 本课题组前期研究了 405 nm 蓝光对大肠杆菌的影响, 初步结果表明, 在 0.3~1.0 W 范围内, 随着功率的增加, 存活细菌数量呈下降趋势。Huang 等^[10]比较了 405 nm 和 450 nm 蓝光在不同光照模式下对大肠杆菌的灭活作用, 结果表明, 相较于 450 nm, 405 nm 蓝光对大肠杆菌的灭活作用更强, 且在 405 nm 波长采用脉冲照射模式较连续照射可显著提高灭菌效

果, 其诱导的细菌细胞膜损伤程度较连续光增强 33%。同时这一研究也提示, 脉冲蓝光潜在的作用机制除了卟啉介导 ROS 的产生外, 光照参数的改变^[11] (如照射频率和照射强度) 也会影响灭菌效果。考虑到光灭菌技术应用的实际环境, McKenzie 等^[12]首次证明了 405 nm 光在不同环境 (温度、酸、盐) 下对大肠杆菌的灭活有促进作用, 并且说明了暴露在高渗透浓度、低 pH 值和应激温度下, 可以直接影响细胞结构并诱导细胞膜的变化^[13], 但不诱导细胞死亡。因此, 暴露在亚致死应激下的细菌仅可能已经削弱或损坏了细胞膜, 使它们在暴露于 405 nm 光下时更容易受到氧化损伤, 从而更易失活。

铜绿假单胞菌本身对大部分抗生素有抗药性, 而且能快速地产生产抗药性突变。蓝光灭活铜绿假单胞菌已被证明是一种潜在有效的非抗生素治疗手段。最近的研究综合评估了各种内在及外在因素对蓝光灭活铜绿假单胞菌的影响, 内在的灭菌机制除了内源性卟啉外, 细菌中的其他光敏色素也会诱导其灭活, 如绿脓杆菌素和绿脓杆菌苷^[14-15]。另外, 细菌所处的生长阶段不同, 其对蓝光的敏感性也有所差异。外在的因素包括蓝光的波长 (400~420 nm、470 nm) 及培养基的成分如 LB 培养基 (Luria-Bertani 培养基, 主要成分为胰蛋白胨、酵母提取物和氯化钠)、BHI 培养基 (Brain Heart Infusion 培养基, 含牛脑和牛心浸出物) 及 CAA 培养基 (Casamino Acids 培养基, 以酪蛋白氨基酸为碳源) 也会影响蓝光的灭菌效果。

鲍曼不动杆菌是医院感染的重要病原菌, 抗生素的滥用导致鲍曼不动杆菌产生抗药性, 变成多重抗药性鲍曼不动杆菌, 而现有的研究^[16-17]已经证明 405 nm 抗菌蓝光能对鲍曼不动杆菌产生抑菌作用, 同时研究还进一步证明了在体外暴露 20 个周期后, 鲍曼不动杆菌对抗菌蓝光几乎没有产生耐药性, 对于在该周期中出现的暂时耐药现象, 可以归因于经过多个蓝光照射周期后细菌转录组发生了随机变化, 在蓝光下循环暴露条件下, 可能诱导了抗氧化分子 (如超氧化物歧化酶) 的过度表达。这些抗氧分子可使 ROS 失活, 同时, 也会影响相关基因 (如受氧化诱导型调节因子 (oxidation-inducible regulator, oxyR) 或 SOS 调控的基因) 的表达, 从而逆转 ROS 介导的损伤, 致使细菌细胞对 ROS 介导的杀伤更不敏感。这一解释也同样适用于 Stephen Guffey 等^[18]对金黄色葡萄球菌的研

究结果。

405 nm 蓝光对革兰氏阴性菌灭活的作用机制主要是内源性卟啉介导产生的 ROS 导致的。细胞 DNA 是 ROS 作用的靶标之一, 如羟基自由基、单线态氧等会攻击 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基第 8 位碳原子, 会产生一种氧化性加合物——8-羟基脱氧鸟苷, 这种损伤会导致 DNA 无法正常复制和表达基因, 从而导致细胞灭亡, Kim 等^[8]对沙氏门菌的研究证明了光照会导致基因组 DNA 氧化。另外, ROS 也能够使外排泵失活。ROS 可以抑制 ATP 酶的活性, 导致细胞内 ATP 耗尽, 当细胞内 ATP 耗尽时, 外排泵无法正常工作, 细胞内的有害物质积

累, 最终导致细胞死亡。除了卟啉外, 还存在另外一种光敏剂核黄素介导的 ROS 灭活机制, 核黄素受到对应波长的光激发后, 与细胞内的 DNA 或其他组分发生反应, 从而诱导细胞死亡^[19]。

除了光敏剂以外, 光灭活也与革兰氏阴性菌的种类、细胞的损伤程度、蓝光波长以及代谢负担等多种因素有关。此外, 温度也会影响细菌的光动力失活, 在较高温度下 (25°C) 的细菌细胞比在冷藏温度下的细菌细胞保持更高水平的代谢活性^[16]。额外的代谢负担和增加的细胞毒性反应率有助于其失活。总而言之, 蓝光对细菌的灭活机制主要是由 ROS 介导的灭活机制 (图 3)。

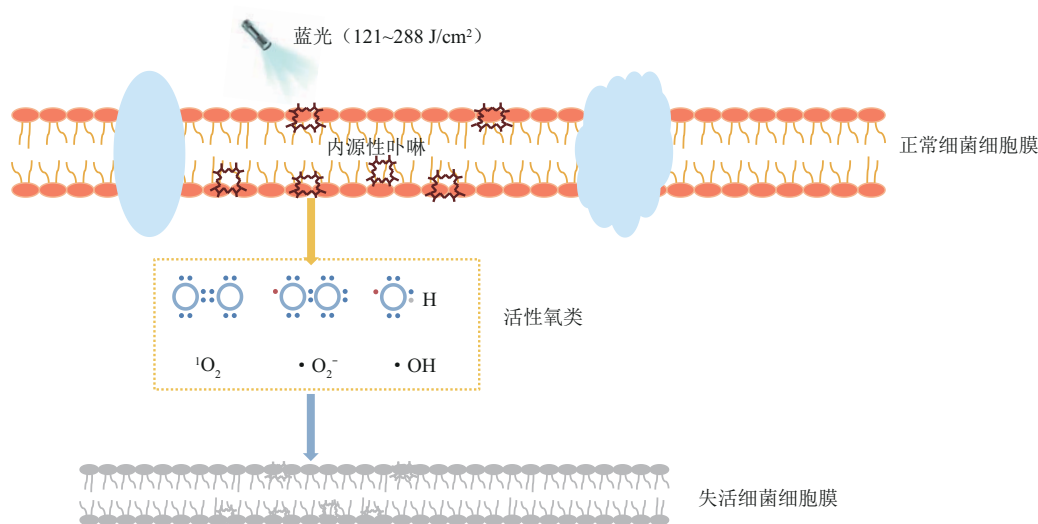


Fig. 3 Core mechanism of bacterial inactivation by blue light

图3 蓝光灭活细菌关键机制

1.3 405 nm 蓝光对其他微生物抑制机理

真菌由于其体积大且结构复杂, 去除真菌污染往往比细菌更难。为此, Murdoch 等^[20]基于 405 nm 蓝光灭活细菌的研究, 首次考察 405 nm 光对真菌生物灭活效果, 研究结果证实了在氧气存在的情况下, 照射剂量在 288 J/cm²、576 J/cm²、2.3 kJ/cm² 可分别使酿酒酵母、白色念珠菌以及黑曲霉菌休眠和萌发孢子失活。失活机制涉及细胞内卟啉的光激发, 与细菌失活的机制一样。而真菌对光的抗性更强, 需要更高的剂量才可以达到与细菌相同的失活率, 这可以归因于真菌可以通过含有几丁质、甘露聚糖、葡聚糖和各种脂质等成分的厚细胞壁免受外部 ROS 诱导的损伤。除了厚的外壁外, 真菌还有一层质膜, 通过质周间隙与细胞壁隔开。

这减少了光敏剂在细胞中的扩散, 从而限制了 ROS 对细胞的损伤。病毒机体不含卟啉结构, 仅由蛋白质和核酸组成, 这两种成分对 405 nm 光不敏感。如果存在单线态氧增强剂, 405 nm 光具有一定的灭活病毒的潜力。Kingsley 等^[21]证实了在外来光敏剂孟加拉玫瑰红或核黄素存在时, 405 nm 光对诺如病毒有抑制作用。

2 双波长光抑菌机理及应用

单一的蓝光在抑菌方面已表现出明显的优势, 而文献表明, 红外波长具有促进伤口愈合的潜力, 将红外波长的光与具有抗菌作用的蓝光结合, 在感染伤口的治疗方面会有良好的应用前景^[22-25]。为此, 一些研究者将两种光源结合作用于不同的细

菌, 探索其潜在的应用价值。

2.1 405 nm蓝光结合880 nm红外光抑菌作用及未来应用

Stephen Guffey 等^[26]研究表明, 405 nm 蓝光和 880 nm 红外光复合作用于铜绿假单胞菌时, 双光组合在针对铜绿假单胞菌时, 抑菌效果有所下降。作者推测抑菌作用的下降有可能会被组织修复的显著增加所抵消。这一研究结果提示, 未来临床上涉及铜绿假单胞菌伤口愈合, 应单独设计治疗, 即先进行杀菌, 再进行组织修复。

2.2 405 nm蓝光结合810 nm光抑菌作用及未来应用

Nikinmaa 等^[27]将 405 nm 抗菌蓝光与 810 nm 近红外光结合, 与单一光源相比, 二者联合治疗在抗金黄色葡萄球菌效果方面更有效。抗菌蓝光灭菌主要是基于细菌内部固有的结构, 发挥抗菌的作用。810 nm 近红外光抗菌的机理是基于在外源性光敏剂卟啉菁绿存在时, 在特定波长的光源激发下, 将附近的氧激发成单重态, 发挥抗菌的作用。

2.3 415 nm蓝光结合660 nm光抑菌作用及未来应用

痤疮丙酸杆菌属于革兰氏阳性杆菌, 是一种引起痤疮的病原菌。在蓝色可见光下, 痤疮杆菌内卟啉受到光激发产生单线态氧, 最终导致细菌的破坏^[28]。暴露于 660 nm 低波长红光下的巨噬细胞释放细胞因子, 刺激成纤维细胞增殖和生长因子的产生, 从而影响炎症过程、伤口愈合和伤口修复^[29-30]。Papageorgiou 等^[31]在 2000 年首次将 415 nm 蓝光和 660 nm 红光混合光同时作用于痤疮患者, 结果表明蓝光和红光可能通过联合抗菌和抗炎作用协同改善痤疮。

3 405 nm蓝光灭菌技术的未来应用

3.1 405 nm蓝光技术在医疗中的应用

鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌及大肠杆菌等是医院环境中常见的致病菌, 因此, 降低这些致病菌感染的风险至关重要。为了降低感染风险, 本课题组已经申请并受理了一项手持式蓝光灭菌仪的专利(专利号: ZL 2024 1 1506446.1)。该仪器设计用于对门把手、手术器械等关键区域进行高效灭菌, 旨在降低医院环境中的交叉感染风险。在致病菌的研究与治疗方面, Morici 等^[9]研发了一种针对 HP 的新型光疗设备, 是体内研究的重要一步。这种新型光疗方法具有巨大的潜力, 未来可能应用

于人类胃部, 为消除 HP 感染提供新的途径。此外, 405 nm 抗菌蓝光与 810 nm 近红外光的结合使用也被证明是一种有效的局部抗菌方法^[26], 这种新型组合在治疗金黄色葡萄球菌局部皮肤感染方面展现出了显著的疗效。同时, 蓝光与红光联合应用在治疗痤疮方面也显示出了潜在的疗效, 为临床提供了一种创新的治疗手段。Li 等^[32]进一步验证了红蓝光照联合技术在临床治疗轻中度寻常痤疮中的有效性。这一研究成果为光疗技术在皮肤疾病治疗领域的应用提供了有力的支持。

3.2 蓝光技术在食品中的应用

蜡样芽孢杆菌、李斯特菌和金黄色葡萄球菌是常见的食源性致病菌, 这些细菌广泛存在于自然环境中, 如土壤、空气、水和尘埃中, 容易通过食品污染途径进入食物链。因此, 405 nm 蓝光技术作为一种有前途的灭菌技术, 可以在储存期间消除食品上的这些病原体, 阻断其进一步传播^[33]。研究表明, 405 nm 蓝光对多种食源性病原体具有显著的灭活效果。例如, 牛奶中本身含有核黄素、卟啉光敏剂分子, 通过 405 nm 蓝光直接光照即可杀灭牛奶中含有的大肠杆菌, 而不会影响牛奶的脂质组分和感官特性^[34]。对于一些本身不具备内源性光敏剂的食品, 可以通过添加外来食品级光敏剂, 如姜黄素、叶绿素、核黄素等, 再结合 405 nm 蓝光照来发挥灭菌作用。这种组合使用不仅增强了杀菌效果, 还能够提高食品的安全性和延长保质期^[35]。405 nm 蓝光技术在食品工业中的应用前景广阔, 尤其是在低温消毒和表面改性方面。例如, 蓝光能够有效抑制蔬菜的叶绿素降解和减缓糖分流失, 从而延长其保质期。405 nm 蓝光技术在食品杀菌领域展现出巨大的潜力, 不仅能够有效灭活多种食源性病原体, 还能在不影响食品质量和安全的前提下, 提供一种安全、高效的灭菌手段。

4 总结与展望

本文综述了蓝光作用的各类微生物及其可能的作用机制及未来应用(表1), 其中, 光诱导微生物失活所表现出的差异性失活率可以归因为两方面。其一, 不同细菌种类生成不同水平的细胞内卟啉。卟啉作为革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌内部的关键光敏剂分子, 不同卟啉的峰值吸收波长不同, 则可能需要不同的波长来获得最佳的光刺激。革兰氏阳性细菌, 特别是金黄色葡萄球菌, 相较于革兰氏阴性细菌, 展现出更高的光动力失活敏感性, 因

为前者在蓝光照射下能产生更丰富的卟啉。然而,更深入分析揭示了一个悖论:尽管革兰氏阳性菌对光灭活更为敏感,表现出更高的失活率,但细菌内源性卟啉含量与光失活效率之间并未显现出直接的统计相关性,前人的研究结果^[36-38]可以解释这一现象。其二,氧气通常被认为是致死性光敏作用的必要条件,这一认识是基于光敏剂受到光激发后,

需要与氧分子相互作用,从而产生ROS导致细菌失活。这些研究共同提示了除内源性粪卟啉水平外,诸如代谢负担、微生物的类型、细菌对自由基的防御机制以及细胞受损程度的复杂性因素同样在细菌光动力失活过程中扮演重要角色。因此,为了全面解析细菌光动力失活的复杂机制,进一步的深入研究显得尤为必要。

Table 1 Mechanism of action and applications of blue light on microorganisms

表1 蓝光对微生物的作用基团/机制及应用

分类		光源	蓝光作用基团/机制	未来应用
革兰氏阳性菌	李斯特菌	(405±5) nm滤光	卟啉	食品灭菌
	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	405 nm	卟啉	
	蜡样芽孢杆菌	(405±5) nm LED	细胞膜的物理损伤	痤疮治疗
	痤疮丙酸杆菌	415 nm蓝光+660 nm光	蓝光杀菌, 低波长红外减缓炎症, 并促进组织修复	
革兰氏阴性菌	沙门氏菌	405 nm LED+低温	DNA氧化及细胞膜功能的丧失	食品灭菌
	幽门螺旋杆菌	405 nm蓝光	卟啉	胃内消除幽门螺旋杆菌
	大肠杆菌	405 nm蓝光	卟啉	食品冷藏灭菌
	铜绿假单胞菌	450 nm蓝光	核黄素	临床铜绿假单胞菌伤口愈合
		405 nm蓝光+880 nm红外光	蓝光杀菌, 红光促进组织修复	
真菌	鲍曼不动杆菌	405 nm蓝光	内源性物质	医院灭菌
	酿酒酵母	405 nm蓝光	与细菌相同, 但光剂量较高	医疗、制药、食品工业
	白色念珠菌			
	黑曲霉菌			
病毒		405 nm蓝光	不具备卟啉结构, 需外来光敏剂	消除诸如病毒

405 nm 蓝光技术作为一种创新性技术,已在医疗和食品工业领域展现出广泛应用潜力。在医疗领域,蓝光技术被用于光动力疗法、微生物消毒及环境净化等,有效提升治疗效果和感染控制能力,同时结合红光协同发挥抗菌与抗炎作用,为皮肤疾病如痤疮的治疗提供了新手段。在食品工业中,405 nm 蓝光技术被证实可快速消毒食品表面,保障食品安全,同时不影响食品品质。尽管405 nm 蓝光技术在多个领域展现出巨大潜力,本课题组前期虽也已初步证明蓝光对大肠杆菌、鲍曼不动杆菌及金黄葡萄球菌有灭菌作用,但其广泛应用仍面临一些挑战。首先,这一技术的标准化和规范化问题需要解决,不同品牌、型号的蓝光设备在光源强度、照射时间等参数上均存在差异,难以统一评估灭菌效果。其次,对于复杂的灭菌材料,蓝光的穿透能力和灭菌效果可能受限,需要进一步优化技术参数或开发辅助手段以提高灭菌效率。此外,在医疗领域,蓝光与红光联合应用虽然前景广阔,但如

何精确控制光照条件、优化光敏剂的选择与使用,以实现最佳的治疗效果,仍需深入研究。总之,以蓝光技术为核心的灭菌手段,在未来食品加工、医院感染控制及环境净化等多个领域,均展现出极高的应用价值与广阔的发展前景,但同时也存在一定的挑战。

参 考 文 献

- [1] Teng K X, Niu L Y, Yang Q Z. A host-guest strategy for converting the photodynamic agents from a singlet oxygen generator to a superoxide radical generator. *Chem Sci*, 2022, **13**(20): 5951-5956
- [2] Gnanasekar S, Kasi G, He X, *et al.* Recent advances in engineered polymeric materials for efficient photodynamic inactivation of bacterial pathogens. *Bioact Mater*, 2022, **21**: 157-174
- [3] He Q Y, Li W Q, Li Y T, *et al.* Photo-toxicity effects and mechanisms of ultraviolet on human skin. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2024, **19**(2): 66-74
- [4] Endarko E, MacLean M, Timoshkin I V, *et al.* High-intensity 405 nm light inactivation of *Listeria monocytogenes*. *Photochem Photobiol*, 2012, **88**(5): 1280-1286

- [5] Masson-Meyers D S, Bumah V V, Biener G, *et al.* The relative antimicrobial effect of blue 405 nm LED and blue 405 nm laser on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus in vitro*. *Lasers Med Sci*, 2015, **30**(9): 2265-2271
- [6] Kim M J, Mikš-Krajnik M, Kumar A, *et al.* Antibacterial effect and mechanism of high-intensity 405±5 nm light emitting diode on *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, and *Staphylococcus aureus* under refrigerated condition. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2015, **153**: 33-39
- [7] Fallon M, Kennedy S, Daniels S, *et al.* Plasma-activated liquid as a potential decontaminant in healthcare: assessment of antibacterial activity and use with cleaning cloths. *J Hosp Infect*, 2024, **145**: 218-223
- [8] Kim M J, Yuk H G. Antibacterial mechanism of 405-nanometer light-emitting diode against salmonella at refrigeration temperature. *Appl Environ Microbiol*, 2017, **83**(5): e02582-16
- [9] Morici P, Battisti A, Tortora G, *et al.* The *in vitro* photoinactivation of *Helicobacter pylori* by a novel LED-based device. *Front Microbiol*, 2020, **11**: 283
- [10] Huang S, Qin H, Liu M. Photoinactivation of *Escherichia coli* by 405 nm and 450 nm light-emitting diodes: comparison of continuous wave and pulsed light. *J Photochem Photobiol B*, 2023, **248**: 112799
- [11] Sinclair L G, Anderson J G, MacGregor S J, *et al.* Enhanced antimicrobial efficacy and energy efficiency of low irradiance 405-nm light for bacterial decontamination. *Arch Microbiol*, 2024, **206**(6): 276
- [12] McKenzie K, MacLean M, Timoshkin I V, *et al.* Enhanced inactivation of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by exposure to 405 nm light under sub-lethal temperature, salt and acid stress conditions. *Int J Food Microbiol*, 2014, **170**: 91-98
- [13] Li F, Hu X, Sun X, *et al.* Effect of fermentation pH on the structure, rheological properties, and antioxidant activities of exopolysaccharides produced by *Alteromonas australica* QD. *Glycoconj J*, 2022, **39**(6): 773-787
- [14] Wang Y, Li X, Chen H, *et al.* Antimicrobial blue light inactivation of *Pseudomonas aeruginosa*: unraveling the multifaceted impact of wavelength, growth stage, and medium composition. *J Photochem Photobiol B*, 2024, **259**: 113023
- [15] Reszka K J, Bilski P J, Britigan B E. Quenching of singlet oxygen by pyocyanin and related phenazines. *Photochem Photobiol*, 2010, **86**(4): 742-746
- [16] Chen Y Y, Tang X N, Cui S, *et al.* Active oxygen antibacterial mechanism and its research progress. *Chinese Journal of Engineering*, 2023, **45**(6): 967-978
- [17] Wang Y, Branicky R, Noë A, *et al.* Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*, 2018, **217**(6): 1915-1928
- [18] Stephen Guffey J, Payne W, Jones T, *et al.* Evidence of resistance development by *Staphylococcus aureus* to an *in vitro*, multiple stage application of 405 nm light from a supraluminous diode array. *Photomed Laser Surg*, 2013, **31**(4): 179-182
- [19] Chen H, Cheng Y, Moraru C I. Blue 405 nm LED light effectively inactivates bacterial pathogens on substrates and packaging materials used in food processing. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 15472
- [20] Murdoch L E, McKenzie K, MacLean M, *et al.* Lethal effects of high-intensity violet 405-nm light on *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, and on dormant and germinating spores of *Aspergillus niger*. *Fungal Biol*, 2013, **117**(7/8): 519-527
- [21] Kingsley D H, Perez-Perez R E, Boyd G, *et al.* Evaluation of 405-nm monochromatic light for inactivation of Tulane virus on blueberry surfaces. *J Appl Microbiol*, 2018, **124**(4): 1017-1022
- [22] Zhao J, Shu Q, Jia S H, *et al.* Research progress of infrared light promoting wound healing. *Chin J Burns Wounds*, 2022, **38**(9): 870-873
- [23] Leanse L G, Dos Anjos C, Mushtaq S, *et al.* Antimicrobial blue light: a 'Magic Bullet' for the 21st century and beyond?. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **180**: 114057
- [24] da Rocha R B, Araújo D D, Machado F D S, *et al.* The role of light emitting diode in wound healing: a systematic review of experimental studies. *Cell Biochem Funct*, 2024, **42**(5): e4086
- [25] Piksa M, Lian C, Samuel I C, *et al.* The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. *Chem Soc Rev*, 2023, **52**(5): 1697-1722
- [26] Stephen Guffey J, Wilborn J. Effects of combined 405-nm and 880-nm light on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Photomed Laser Surg*, 2006, **24**(6): 680-683
- [27] Nikinmaa S, Podonyi A, Raivio P, *et al.* Daily administered dual-light photodynamic therapy provides a sustained antibacterial effect on *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*, 2021, **10**(10): 1240
- [28] McGinley K J, Webster G F, Leyden J J. Facial follicular porphyrin fluorescence: correlation with age and density of *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol*, 1980, **102**(4): 437-441
- [29] Qiu X, Zhou Y, Zhou H, *et al.* Red-blue light irradiation in the prevention of surgical wound infection after mandibular distraction using internal distractors in hemifacial microsomia: a randomized trial. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, **47**(9): 1343-1350
- [30] Graça M F P, Moreira A F, Correia I J. Application of near-infrared light responsive biomaterials for improving the wound healing process: a review. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, **93**: 105409
- [31] Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2000, **142**(5): 973-978
- [32] Li J, Li J, Zhang L, *et al.* Comparison of red light and blue light therapies for mild-to-moderate acne vulgaris: a randomized controlled clinical study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022, **38**(5): 459-464
- [33] Chen H, Cheng Y, Moraru C I. Blue 405 nm LED light effectively inactivates bacterial pathogens on substrates and packaging materials used in food processing. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 15472
- [34] Chu Z, Wang H, Dong B. Research on food preservation based on antibacterial technology: progress and future prospects.

- Molecules, 2024, **29**(14): 3318
- [35] 孟媛媛, 刘海泉, 潘迎捷, 等. 光动力杀菌机制及在食品应用中的优势与不足. 食品工业科技, 2022, **43**(22): 414-421
- Meng Y Y, Liu H Q, Pan Y J, *et al.* Sci Technol Food Ind, 2022, **43**(22): 414-421
- [36] Polmickaitė -Smirnova E, Buchovec I, Bagdonas S, *et al.* Photoinactivation of *Salmonella enterica* exposed to 5-aminolevulinic acid: impact of sensitization conditions and irradiation time. J Photochem Photobiol B, 2022, **231**: 112446
- [37] MacLean M, MacGregor S J, Anderson J G, *et al.* Inactivation of bacterial pathogens following exposure to light from a 405-nanometer light-emitting diode array. Appl Environ Microbiol, 2009, **75**(7): 1932-1937
- [38] Hamblin M R, Viveiros J, Yang C, *et al.* *Helicobacter pylori* accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light. Antimicrob Agents Chemother, 2005, **49**(7): 2822-2827

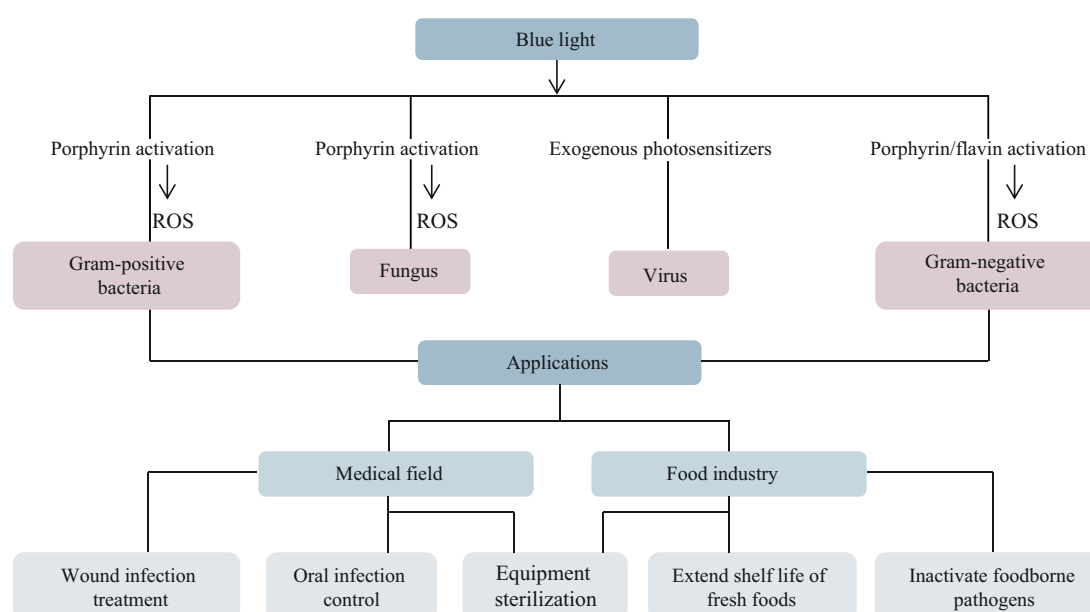
The Mechanism of Blue Light in Inactivating Microorganisms and Its Applications in The Food and Medical Fields*

BI Ruo-Hong¹⁾, WU Rong-Qian^{1,2)}, LÜ Yi^{1,2)**}, LIU Xiao-Fei^{1)**}

¹⁾Institute of Regenerative and Reconstructive Medicine, Med-X Institute, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China;

²⁾Shaanxi Province Center for Regenerative Medicine and Surgery Engineering Research,
First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Graphical abstract



Abstract Blue light inactivation technology, particularly at the 405 nm wavelength, has demonstrated distinct and multifaceted mechanisms of action against both Gram-positive and Gram-negative bacteria, offering a promising alternative to conventional antibiotic therapies. For Gram-positive pathogens such as *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), the bactericidal effects are primarily mediated by endogenous porphyrins (e.g., protoporphyrin III, coproporphyrin III, and uroporphyrin III), which exhibit strong absorption peaks between 400–430 nm. Upon irradiation, these porphyrins are photoexcited to generate cytotoxic reactive oxygen species (ROS), including singlet oxygen, hydroxyl radicals, and superoxide

* This work was supported by grants from the Young Talent Fund of Association for Science and Technology in Shaanxi, China (20230302) and Xi'an Science and Technology Program (24YXYJ0161).

** Corresponding author.

LIU Xiao-Fei. Tel: 86-29-85324467, E-mail: xiaofeilu@xjtu.edu.cn

LÜ Yi. Tel: 86-29-85324467, E-mail: luyi169@126.com

Received: October 17, 2024 Accepted: February 27, 2025

anions, which collectively induce oxidative damage to cellular components. Early studies by Endarko *et al.* revealed that (405±5) nm blue light at 185 J/cm² effectively inactivated *L. monocytogenes* without exogenous photosensitizers, supporting the hypothesis of intrinsic photosensitizer involvement. Subsequent work by Masson-Meyers *et al.* demonstrated that 405 nm light at 121 J/cm² suppressed MRSA growth by activating endogenous porphyrins, leading to ROS accumulation. Kim *et al.* further elucidated that ROS generated under 405 nm irradiation directly interact with unsaturated fatty acids in bacterial membranes, initiating lipid peroxidation. This process disrupts membrane fluidity, compromises structural integrity, and impairs membrane-bound proteins, ultimately causing cell death. In contrast, Gram-negative bacteria such as *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* exhibit more complex inactivation pathways. While endogenous porphyrins remain central to ROS generation, studies reveal additional photodynamic contributors, including flavins (*e.g.*, riboflavin) and bacterial pigments. For instance, *H. pylori* naturally accumulates protoporphyrin and coproporphyrin mixtures, enabling efficient 405 nm light-mediated inactivation without antibiotic resistance concerns. Kim *et al.* demonstrated that 405 nm light at 288 J/cm² inactivates *Salmonella* by inducing genomic DNA oxidation (*e.g.*, 8-hydroxy-deoxyguanosine formation) and disrupting membrane functions, particularly efflux pumps and glucose uptake systems. Huang *et al.* highlighted the enhanced efficacy of pulsed 405 nm light over continuous irradiation for *E. coli*, attributing this to increased membrane damage and optimized ROS generation through frequency-dependent photodynamic effects. Environmental factors such as temperature, pH, and osmotic stress further modulate susceptibility, sublethal stress conditions (*e.g.*, high salinity or acidic environments) weaken bacterial membranes, rendering cells more vulnerable to subsequent ROS-mediated damage. The 405 nm blue light inactivates drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* through endogenous porphyrins, pyocyanin, and pyoverdine, with the inactivation efficacy influenced by bacterial growth phase and culture medium composition. Intriguingly, repeated 405 nm exposure (20 cycles) failed to induce resistance in *A. baumannii*, with transient tolerance linked to transient overexpression of antioxidant enzymes (*e.g.*, superoxide dismutase) or stress-response genes (*e.g.*, oxyR). For Gram-positive bacteria, porphyrin abundance dictates sensitivity, whereas in Gram-negative species, membrane architecture and accessory pigments modulate outcomes. Critically, ROS-mediated damage is nonspecific, targeting DNA, proteins, and lipids simultaneously, thereby minimizing resistance evolution. The 405 nm blue light technology, as a non-chemical sterilization method, shows promise in medical and food industries. It enhances infection control through photodynamic therapy and disinfection, synergizing with red light for anti-inflammatory treatments (*e.g.*, acne). In food processing, it effectively inactivates pathogens (*e.g.*, *E. coli*, *S. aureus*) without altering food quality. Despite efficacy against multidrug-resistant *A. baumannii*, challenges include device standardization, limited penetration in complex materials, and optimization of photosensitizers/light parameters. Interdisciplinary research is needed to address these limitations and scale applications in healthcare, food safety, and environmental decontamination.

Key words blue light, Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria, sterilization, microorganisms, antibacterial mechanism

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0437

CSTR: 32369.14.pibb.20240437