

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.02.12

包合技术增强抗菌药物抗菌疗效研究进展

洪冕¹, 黄佳敏¹, 陈冬梅^{1,2}, 谢书宇^{1*}

(1. 国家兽药残留基准实验室(HZAU), 华中农业大学, 武汉 430070;

2. 国家兽药安全评价实验室(HZAU), 华中农业大学, 武汉 430070)

[收稿日期] 2022-03-02 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 02-0073-08 [中图分类号] S859.79

[摘要] 细菌性疾病严重危害动物机体健康, 影响畜牧养殖业经济利润。抗菌药物已诱导多种细菌产生耐药性, 这在一定程度上降低了其治疗效果。然而, 通过提高抗菌药物使用剂量以加强疗效不仅容易引起毒副作用, 还易导致药物残留。因此, 寻找新方案来提升传统抗菌药物的抗菌活性成为药物研究者工作重点。以传统抗菌药物作为客体分子, 利用包合技术将其同价格低廉的环糊精等主体分子制成包合物, 可改善药物理化性质及抗菌活性, 显示出良好发展前景。包合物不仅能改善药物溶解性、稳定性, 还兼具缓释效果, 可有效提高抗菌药物生物利用度。同时, 其还能与细菌膜结合, 协助抗菌药物穿越膜结构, 最终提高药物抗菌效果并降低抗菌药物使用剂量。本文将从包合技术的发展历史、增强抗菌药物活性应用现状以及提高抗菌药物药效学机制三个方面进行总结, 以期为兽药研究者提供有效的借鉴。

[关键词] 包合技术; 抗菌药物; 抗菌活性; 耐药性

Research Progress of Inclusion Technology to Improve the Antibacterial Effect of Antibacterial Drugs

HONG Mian¹, HUANG Jia-min¹, CHEN Dong-mei^{1,2}, XIE Shu-yu^{1*}

(1. Reference Laboratory for the test of Veterinary Drug Residues, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China;

2. National Veterinary Drug Safety Evaluation Laboratory, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Corresponding author: XIE Shu-yu, E-mail: snxsy1@126.com

Abstract: Bacterial diseases seriously endanger the health of animals and affect the economic profits of animal husbandry. Antibacterial drug have induced a variety of bacteria to produce drug resistance, which reduces its therapeutic effect to a certain extent. However, increasing the dosage of antibacterial drug to enhance the therapeutic effect is not only easy to cause toxic and side effects, but also lead to drug residues. Therefore, looking for new schemes to improve the antibacterial activity of traditional antibacterial drug has become the focus of drug

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项(2662020DKPY008)

作者简介: 洪冕, 硕士研究生, 主要从事新兽药研究。

通讯作者: 谢书宇。E-mail: snxsy1@126.com

researchers. Taking traditional antibacterial drugs as guest molecules and using inclusion technology to make inclusion complexes with low-cost host molecules such as cyclodextrin can improve the physicochemical properties and antibacterial activity of drugs, which shows a good development prospect. Inclusion complexes can not only improve the solubility and stability of drugs, but also have sustained-release effect, which can effectively improve the bioavailability of antibacterial drug. At the same time, it can also bind to the bacterial membrane to assist antibacterial drug to cross the membrane structure, ultimately improve the antibacterial effect and reduce the dosage of antibacterial drugs. This paper will summarize the inclusion technology, including its development history, application status of enhancing the activity of antibacterial drugs and improving the pharmacodynamics mechanism of antibacterial drugs, in order to provide effective reference for veterinary drug researchers.

Key words: inclusion technology; antibacterial drug; antibacterial activity; drug resistance

1 研究背景

细菌性感染是危害动物健康的重要因素,通常根据感染部位的不同而呈现出不同症状,严重者亦可发展成败血症或脓毒血症,最终导致动物死亡。抗菌药是指能够有效抑制或杀灭细菌,用于预防和治疗细菌性感染的药物。其可大致分为人工合成抗菌药以及天然抗生素两类。人工合成抗菌药主要包括有磺胺类、喹诺酮类、呋喃类等,其中磺胺类是抗生素开始应用于抗菌治疗前的细菌性感染主治药物^[1]。第一种抗生素——青霉素则由亚历山大·弗莱明于 1928 年发现,并在 19 世纪 40 年代开始应用于临床治疗,对二战期间士兵细菌性感染的控制发挥重要作用^[2]。此后近百年间,抗生素被广泛研究并大规模使用。

抗菌药物的使用降低了细菌性感染所致的高发病率及死亡率,有效维护人与动物生命健康,同时也提高了畜禽生产效率,实现动物性食品的稳定供应,有效避免畜牧业经济损失。然而,其过度使用亦引起了严重的耐药性问题。细菌通过表达灭活酶、酶促修饰、降低细胞膜通透性、改变作用靶位、改变代谢途径、形成生物被膜以及主动外排等方式抵抗药物杀伤作用^[3]。研究表明,早在青霉素被发现并使用之前,便已有了耐青霉素葡萄球菌菌株的存在^[4]。细菌不断增强的耐药性,导致抗菌药物治疗效果减弱。而若加大抗菌药物剂量以期增强疗效,则又会给机体带来过重负担,提高毒副作用发生几率。大剂量的抗菌药物还极可能在动物

体内形成残留,降低动物性产品质量。同时,由于耐药菌的耐药基因可传递至子代或其他种属细菌,因此耐药菌能不断扩散及污染周边区域。动物性食品中的耐药菌更是可借助食物链直接感染人甚至将耐药基因转移至人体内病原菌中,进一步危害人体健康。此外,细菌适应性的突变进化必将导致新型耐药菌不断出现,不断降低已有抗菌药物疗效。据报道,世界卫生组织(WHO)已于 2015 年将抗微生物药物耐药性列为全球十大健康威胁之一^[5]。面对日益严峻的细菌耐药性威胁,人们迫切需要寻找新方法来提高传统抗菌药物治疗效果。

包合技术是指在一定条件下,将一种分子完全或部分嵌入另一种空穴结构分子内部的技术^[6]。包合物,即通过包合技术形成的络合物。其不仅能有效提高抗菌药物稳定性及溶解度,促进药物体内吸收,增加生物利用度,亦可协助药物穿越细菌生物膜及细胞膜,提高药物的抗菌效率。因此,将抗菌药物制备成包合物,可作为解决细菌耐药性问题的新方案。本文将简要概述包合技术的发展历史、增强抗菌药物活性应用现状以及提高抗菌药物药效学机制,以期为兽药研究者提供些许思路和借鉴。

2 包合技术发展历程

1886 年,Mylius 观察到某些挥发性化合物可以与对苯二酚形成包合物,他通过 X-射线衍射发现三分子的对苯二酚可以形成笼状结构,而某些气体或液体分子则被包裹于笼中^[7]。

1916 年,德国化学家 Wieland 通过 X - 射线分析观察到胆酸与其亲脂且水不溶性伴侣之间会形成水溶性包合物(如络合胆酸便是由去氧胆酸和脂肪酸形成的包合物),并得出“胆汁酸原理”^[8]。该发现使其获得 1927 年诺贝尔化学奖^[9]。

1940 年,Bengen 在测量牛奶中脂肪含量时发现正辛醇和尿素在水相与脂相间形成了一种结晶(即尿素 - 辛醇包合物),在去除牛奶后这种结晶依然可以形成^[10]。后经研究发现,尿素可与含 4 个碳原子以上的直链化合物形成结晶型尿素包合物^[11]。这种特性开始被应用于分离纯化脂肪族化合物,即尿素包合法^[12]。

Freudenberg、Cramer 和 Plieninger 等人在 20 世纪 30 年代开始对环糊精进行研究并于 1953 年获得专利,他们证明环糊精包合物可以保护易氧化物质不被氧化、提高难溶药物溶解度以及减少高挥发性物质损失等^[13]。在早期,人们针对小分子物质的环糊精包合技术进行研究。随着环糊精在溶液中可与高分子物质产生包合反应这一性能被发现,对高分子物质的环糊精包合技术研究也开始增多^[6]。

20 世纪 50 年代 Higuchi 和 Zuck 阐明了包合现象的固有特性,自此包合技术开始应用于药学领域^[6]。1967 年,Pedersen 合成了冠醚并发现了其与碱性金属阳离子的选择性络合特性^[14]。基于 Pedersen 的工作,Cram 开展了一系列关于主——客体化学的研究,认为高度结构化的配合物是合成有机化合物的中心^[15]。1968 年,Lehn 合成了能与多种金属离子形成包合物的笼状分子,并首次提出“超分子化学”概念^[16]。1987 年,Pedersen、Cram 同 Lehn 一起获得诺贝尔化学奖。在超分子化学引起人们注意的同时,与超分子主体分子有关的包合技术也开始受到关注^[6]。

时至今日,以包合物为基础的药物,尤其是以 β - 环糊精(β - CD)为主体、其他药物为客体所制成的包合物已经被广泛研究。

3 包合技术增强抗菌药物活性应用现状

目前,包合技术在抗菌药物制剂研制方面的应

用主要集中在增强疗效及提高生物利用度,以期实现减抗,避免耐药性问题的进一步发展。例如,Hsiung 等人通过静电纺丝技术将支链淀粉/四环素 - 环糊精包合物转化成抗菌纳米纤维,其在唾液中易崩解,对革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌的抑菌圈均宽于游离四环素,这可能是包合物形式增加了四环素溶解度所致^[17]。甲硝唑作为一种溶解性差的抗生素,其临床应用受到一定限制。Celebioglu 等人将其同羟丙基 - β - 环糊精(HP - β - CD)制备成包合物以提高溶解性,外溶出曲线结果显示该包合物前 30 s 药物溶解量是甲硝唑粉末的 4.2 ~ 5.1 倍^[18]。万古霉素是目前治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染最有效的抗生素。Salih 等人用 β - CD 和油酰胺构成的两亲性衍生物包合万古霉素以增强其递送,同游离万古霉素相比,该包合物对金黄色葡萄球菌以及 MRSA 的最小抑菌浓度(MIC)分别降低了 2 倍和 4 倍,并具有更强的胞内细菌清除能力^[19]。

4 包合技术提高抗菌药物药效学机制

4.1 提高抗菌药物的稳定性 包合物结构能将抗菌药物同外部恶劣环境隔开,进而提高药物稳定性。美罗培南作为一种治疗耐药性细菌感染的常用抗菌药物,其化学不稳定性影响了临床疗效^[20]。美罗培南结构中的羰基即是亲核攻击重要位点,也是导致其化学不稳定性的关键所在。Paczowska 等人利用 β - CD 制备美罗培南包合物,通过封闭羰基提高了其稳定性^[21]。恩诺沙星同 HP - β - CD 制备而成的包合物在拥有较好稳定性的同时也具有较高溶解度,其于 4 °C 环境中密封储存 6 个月,内载恩诺沙星含量并无明显变化^[22]。利福平对结核病的治疗功效因其溶解性差以及稳定性低而被限制。通过捏合法制备利福平的无环葫芦脲包合物可有效提高其光稳定性,试验表明,暴露于强光 10 d 后,该包合物中利福平含量仍高达 $97.93 \pm 0.52\%$,而在相同条件下普通利福平含量则降低至 $95.19 \pm 0.46\%$ ^[23]。纳他霉素在极端 pH 值和光照条件下易被破坏从而丧失抗真菌能力,将纳他霉素封装于甲基 - β - 环糊精中络合成包合物,可保留

抗真菌活性同时有效缓解极端 pH 条件下的降解,此外包合物内纳他霉素在紫外光照射下的保留率也比游离纳他霉素高出 1 倍以上^[24]。

4.2 提高抗菌药物溶解度 某些抗菌药物由于溶解度偏低而无法最大程度发挥其抗菌作用。包合物空腔内部具有疏水特性,可避免药物与外部水环境直接接触,间接增加疏水性抗菌药物溶解性,减少药物使用剂量^[25]。研究表明,用 HP- β -CD 制备的恩诺沙星包合物,可使恩诺沙星溶解度提高 916 倍^[22]。Anjum 等人通过共蒸发法制备了漆树酸 (AnAc) 与 HP- β -CD 的包合物,AnAc 水溶性提高了 2009 倍,同时对金黄色葡萄球菌展示出更高的抗菌及抗生物膜活性^[26]。Siva 等人采用超声技术制备了分别含枯茗醛 (CA) 和异丁香酚 (ISOE) 的甲基- β -环糊精包合物,它们使得 CA 和 ISOE 溶解度提高 10 倍及 12 倍,同时对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有更强抑制作用^[27]。

4.3 提高抗菌药物的吸收及生物利用度 环糊精可通过细胞旁途径和跨细胞途径促进机体对抗菌药物的吸收。一方面,其降低了刷状缘膜囊泡中紧密连接相关蛋白 claudin-4 的表达,通过暂时性破坏紧密连接从而协助药物分子进入细胞间隙及血液^[28]。另一方面,其能提取质膜结构成分,破坏脂质双分子层刚性并增加膜流动性,促进药物分子的跨细胞转运^[28]。因此,将抗菌药物同环糊精制备成包合物,可改善机体对药物的吸收,提高抗菌药物生物利用度。例如,姜黄素作为一种具有强大抗菌效果的光敏剂,因水溶性低和肠膜渗透性差导致生物利用度偏低,这在一定程度上限制了其临床治疗效果。Li 等人将姜黄素同环糊精络合以形成包合物,有效促进了机体对姜黄素的吸收,其 $AUC_{0-\infty}$ 增加了 2.6 ~ 2.8 倍^[28]。Ding 等人运用 HP- β -CD 制备的恩诺沙星包合物, $AUC_{0-\infty}$ 高达 25.97 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,是游离恩诺沙星的 2.08 倍,这显著提高了恩诺沙星生物利用度^[22]。阿昔洛韦因饱和吸收机制而存在一定的吸收问题,口服生物利用度仅有 15 ~ 30%,若将其包封进 HP- β -CD 中,该包合物的 $AUC_{0-\infty}$ 则提升为游离阿昔洛韦的 1.5 倍^[29]。

Fan 等人通过搅拌法制备了氟苯尼考与 HP- β -CD 的包合物,其冻干粉末注射液比氟苯尼考商业注射液吸收速度更快、吸收量更高且消除半衰期延长,有效提高了氟苯尼考生物利用度^[30]。

4.4 利用缓释性能增强抗菌药物在体内作用时间

包合物类似于微型胶囊,具有持续释放抗菌药物的作用,可延长药物消除半衰期。Basaran 与 Bozkir 将盐酸环丙沙星包合进 HP- β -CD 中,盐酸环丙沙星可在 8 h 内持续释放^[31]。在 37 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,用于对抗大肠杆菌及金黄色葡萄球菌的 p-茴香醛/ β -CD 包合物具有 24 h 持续释放作用,其在初始阶段呈现明显突释现象,10 h 内释放 50% 以上^[32]。而通过将包合物掺进亲水性聚合物微粒中,可实现更为优异的药物控释功能。Li 等人制备了含盐酸多西环素和氟苯尼考的包合物微粒混悬液,在开始 2 h 内呈现突释现象,而后保持一定时间的缓慢持续释放,二者在体内的消除半衰期分别延长了 1.71 倍和 2.17 倍^[33]。将氯己定/ β -CD 包合物与含有牛血清白蛋白的壳聚糖纳米颗粒于壳聚糖醋酸溶液中混合以制备新型热敏水凝胶双重缓释系统,该系统中的氯己定可持续释放 30 天^[34]。氟苯尼考包合物仅在 3 min 左右就完全释放,而 Rogel 等人将 HP- β -CD 和氟苯尼考的包合物掺入壳聚糖微粒则实现了氟苯尼考在 16 min 内的持续释放^[35]。此外,分别将甲硝唑与 β -CD 及 HP- β -CD 的包合物掺进壳聚糖纳米颗粒内,亦可实现甲硝唑 500 min 的持续释放^[36]。

4.5 协助抗菌药物穿越细菌生物被膜 生物被膜由细菌产生的聚合物基质粘合在一起形成,主要成分为多糖、分泌蛋白以及胞外 DNA^[37]。受到持久性细胞形成、适应性应激、高度粘性、有限营养、较少生长代谢活动以及胞外聚合物基质成分等因素影响,生物膜对抗菌药物具备一定抵抗力,且高度耐受机体免疫系统,抵抗宿主细胞吞噬作用^[38]。生物被膜的形成引发细菌广泛的适应性变化,使得细菌对传统抗生素治疗与宿主免疫反应的抵抗力提高了近 1000 倍^[39]。

包合物形式可协助抗菌药物穿越细菌生物膜,

提高其抗菌效果。研究表明,HP- β -CD 是具有生物粘附性及生物相容性的生物材料,可促进包合物粘附生物膜^[26]。将多西环素与 HP- β -CD 络合,所形成的包合物可借助环糊精分子与生物膜产生弱相互作用来延长多西环素与细菌的接触时间,同游离多西环素相比,其对放线杆菌的 MIC 值降低了 87.5%^[40]。Han 等人将二氢吡吩 e6 和 β -CD 合成前药,并与金刚烷封端的基质金属蛋白酶 (MMP) 敏感肽组装成包合物,通过包合物间的自主装形成 MMP 敏感型超分子纳米颗粒,该纳米颗粒在富含 MMP 的生物膜微环境中会发生表面电荷逆转以及粒径尺寸变化,实现在生物膜中的高渗透与长期保留^[41]。带正电荷的 γ -环糊精衍生物也能完全穿透细菌生物膜,并通过与带负电荷的细胞壁产生相互作用来黏附细菌,其与利福平组成的包合物在降低生物膜中细菌活力方面要比游离利福平高出 60%^[42]。以明胶与环糊精的共聚物作为主体分子、大黄酸作为客体分子制备而成的包合物则可借助静电相互作用等方式短时间内聚集于细菌生物膜上,通过增加生物膜对其摄取量来高效清除细菌,研究表明其对猪链球菌的清除能力是游离大黄酸的 2.8 倍^[43]。

4.6 破坏细菌细胞膜 细胞膜是细菌的保护性屏障。细菌通过改变孔蛋白等组分的表达数量及类型来降低细胞膜通透性,进而将抗生素隔绝在外,这是细菌产生耐药性的重要机制之一^[44]。研究表明,铜绿假单胞菌的膜通透性比大肠杆菌低 10~80 倍,因此其对多种抗生素具有更强的抵抗力^[45]。同时,孔蛋白表达减少也导致其可在短时间内对碳青霉烯类以及头孢菌素类新型抗菌药物产生耐药性^[45]。

包合物能够直接破坏细菌细胞膜结构,提高膜通透性,增加药物进入量^[46]。研究表明,装载药物的环糊精分子可通过与脂质双分子层发生疏水相互作用、形成氢键等方式来改变细胞膜流动性、通透性及稳定性,同时引起胞内成分泄漏^[47]。Zhao 等人制备了六氢- β -酸与环糊精衍生物的包合物,用其处理金黄色葡萄球菌,细菌细胞膜呈现局

部破裂状态且通透性升高,同时伴有电解质及核酸泄漏^[48]。Lin 等人将青蒿素封装至 β -CD 中以发挥较强杀菌作用,该包合物可对 MRSA 细胞膜造成不可逆破坏,经透射电子显微镜观察到处理后的细胞膜呈现出明显的变形、破坏以及不完整形态^[49]。同样,用 β -CD 包封氯己定也显著增强了氯己定的抗菌活性。该包合物可通过同细胞膜中负电荷受体结合以穿越细胞膜并于胞内释放药物,经透射电子显微镜可观察到其引起细菌产生空泡化、渗漏以及膜缺陷等变化^[50]。Hay 等人将直链淀粉与脂肪胺络合合成新型抗菌包合物,该包合物中的伯胺基团可通过氢键和静电相互作用同细胞膜中阴离子磷酸盐基团复合,进而借助疏水基团诱导脂质双分子层重组,破坏细胞膜^[51]。

5 展 望

抗菌药物在过去一百年中发展迅速。然而,多数细菌对传统抗菌药物都产生了一定耐药性。如今,由细胞膜通透性下降、生物膜形成、主动外排等机制导致的细菌耐药性已经成为全球性问题。如何在避免细菌耐药性产生的同时减少抗菌药物的使用剂量,是当前医药领域的一个重点研究方向。自 1886 年首次发现笼状包合物以来,包合技术一直在不断发展,并于上世纪 50 年代开始应用于医药领域。包合物不仅能提高抗菌药物稳定性及溶解度,还能实现持续释放,这有效提高了抗菌药物生物利用度,减少了细菌性感染治疗过程中的药物剂量。更为重要的是,它可通过氢键、静电相互作用、疏水相互作用等方式同细菌生物被膜、细胞膜结合。生物被膜上药物浓度的提高,促进了膜对药物的摄取。同时,与细胞膜结合后磷脂双分子层结构将发生改变,导致膜通透性升高,利于抗菌药物穿越细胞膜。因此,将抗菌药物制备成包合物可提高其抗菌活性,为实现临床减抗提供新策略。不过,目前包合技术多以环糊精及其衍生物作为主体分子,在其他主体分子领域研究较少。医药研究者可继续探索针对性破坏细菌耐药机制的新型主体分子并将其与传统抗菌药物结合,制备成难以诱导细菌产生耐药性的新制剂。相信随着包合技术领

域研究的不断拓宽与深入,其在减抗和限抗领域必将得到进一步发展。

6 致 谢

本项目感谢中央高校基本科研业务费专项“纳米抗菌药物胞内靶向转运与释放及其调控机制研究”(2662020DKPY008)。

参考文献:

- [1] 陈杖榴,肖田安. 人工合成抗菌药——磺胺类及二氢嘧啶类[J]. 中国家禽,2002(12): 3-37.
Chen Z L, Xiao T A. Synthetic antibiotics - sulfonamides and diamines[J]. Chinese poultry, 2002(12): 3-37.
- [2] Barreiro C, García - Estrada C. Proteomics and Penicillium Chrysogenum: Unveiling the Secrets Behind Penicillin Production[J]. J Proteomics, 2019, 198: 119-131.
- [3] Khameneh B, Diab R, Ghazvini K, *et al.* Breakthroughs in Bacterial Resistance Mechanisms and the Potential Ways to Combat them[J]. Microb Pathogenesis, 2016, 95: 32-42.
- [4] Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence[J]. J Mol Evol, 2020, 88(1): 26-40.
- [5] Ananthkrishnan A, Painter C, Teerawattananon Y. A Protocol for a Systematic Literature Review of Economic Evaluation Studies of Interventions to Address Antimicrobial Resistance [J]. Systematic Reviews, 2021, 10(1): 242.
- [6] 杜 鹏,张永萍. 包合技术在药物研究中的应用[J]. 贵阳中医学院学报,2008(06): 62-64.
Du P, Zhang Y P. Application of inclusion technology in drug research[J]. Journal of Guiyang University of traditional Chinese medicine, 2008(06): 62-64.
- [7] 何 茹,侯世祥. 环糊精及其包合物的研究进展[A]. 第三届全国药用新辅料与中药制剂新技术应用研讨会会议论文资料[C]. 中国中医药研究促进会;中国中医药研究促进会,2006: 101-113.
He R, Hou S X. Research progress of cyclodextrins and their inclusion complexes[A]. Paper materials of the third National Symposium on the application of new pharmaceutical excipients and new technologies of traditional Chinese medicine preparations [C]. China Association for the promotion of traditional Chinese medicine research: China Association for the promotion of traditional Chinese medicine research, 2006: 101-113.
- [8] Witkop B. Remembering Heinrich Wieland (1877 - 1957). Portrait of an organic chemist and founder of modern biochemistry

- [J]. Medicinal Research Reviews, 1992, 12(3): 195-274.
- [9] 付 炎,王于方,李力更,等.天然药物化学史话:天然产物研究与诺贝尔奖[J]. 中草药,2016,47(21): 3749-3765.
Fu Y, Wang Y F, Li L G, *et al.* History of natural medicinal chemistry: Research on natural products and Nobel Prize[J]. Chinese herbal medicine, 2016, 47(21): 3749-3765.
- [10] 翁新楚,董新伟,任国谱. 脲包法在脂类分离技术中的应用[J]. 中国油脂,1994(06): 40-44.
Weng X C, Dong X W, Ren G P. Application of urea inclusion method in lipid separation technology [J]. Chinese oil, 1994(06): 40-44.
- [11] 樊 莉,张亚刚,马 莉,等. 尿素包合法及其在多价不饱和脂肪酸分离纯化中的应用[J]. 兵团教育学院学报,2002(03): 35-38.
Fan L, Zhang Y G, Ma Li, *et al.* Urea inclusion method and its application in the separation and purification of multivalent unsaturated fatty acids [J]. Journal of BINGTUAN Institute of education, 2002(03): 35-38.
- [12] 彭 薇. 抗耐药结核菌包合物的研制及活性研究[D]. 武汉大学,2018.
Peng W. Preparation and activity study of inclusion complex against drug - resistant tuberculosis [D]. Wuhan University of engineering, 2018.
- [13] Szejtli J. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry[J]. Chemical Reviews, 1998, 98(5): 1743-1753.
- [14] Izatt R M, Charles J. Pedersen: innovator in macrocyclic chemistry and co - recipient of the 1987 Nobel Prize in chemistry [J]. Cheminform, 2007, 36(2): 143-147.
- [15] 刘志莲,于永水,崔 玉,等. 超越分子概念的化学:超分子化学的基础与应用[J]. 化学教育,2009,30(12): 1-4.
Liu Z L, Yu Y S, Cui Yu, *et al.* Chemistry beyond molecular concept: basis and application of supramolecular chemistry[J]. Chemical education, 2009, 30(12): 1-4.
- [16] 吴成泰,何永炳. 1987 年诺贝尔化学奖获得者之一——J. M. 莱恩教授[J]. 大学化学,1988(05): 1-3.
Wu C T, he Y B. Professor J. M. Ryan, one of the winners of the 1987 Nobel Prize in chemistry [J]. University chemistry, 1988(05): 1-3.
- [17] Hsiung E, Celebioglu A, Chowdhury R, *et al.* Antibacterial Nanofibers of Pullulan/Tetracycline - Cyclodextrin Inclusion Complexes for Fast - Disintegrating Oral Drug Delivery [J]. J Colloid Interf Sci, 2022, 610: 321-333.
- [18] Celebioglu A, Uyar T. Metronidazole/Hydroxypropyl - β - Cyclodextrin Inclusion Complex Nanofibrous Webs as Fast -

- Dissolving Oral Drug Delivery System[J]. *Int J Pharmaceut*, 2019, 572: 118828.
- [19] Salih M, Omolo C A, Agrawal N, *et al.* Supramolecular Amphiphiles of Beta - cyclodextrin and Oleylamine for Enhancement of Vancomycin Delivery[J]. *Int J Pharmaceut*, 2020, 574: 118881.
- [20] Raza A, Miles J A, Sime F B, *et al.* PLGA encapsulated gamma - cyclodextrin - meropenem inclusion complex formulation for oral delivery[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 597: 120280.
- [21] Paczkowska M, Mizera M, Szymanowska - Powalowska D, *et al.* β - cyclodextrin complexation as an effective drug delivery system for meropenem[J]. *European Journal of Pharmaceutics & Biopharmaceutics*, 2016, 99: 24 - 34.
- [22] Ding Y L, Pang Y C, Prasad C V N S V, *et al.* Formation of inclusion complex of enrofloxacin with 2 - hydroxypropyl - β - cyclodextrin[J]. *Drug Delivery*, 2020, 27(1): 334 - 343.
- [23] Liu H, He Z Z, Yu L, *et al.* Improved solubility and stability of rifampicin as an inclusion complex of acyclic cucurbit[*n*]uril[J]. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2021, 101(1 - 2): 111 - 120.
- [24] Fang S, Peng X L, Liang X R, *et al.* Enhancing Water Solubility and Stability of Natamycin by Molecular Encapsulation in Methyl - β - Cyclodextrin and its Mechanisms by Molecular Dynamics Simulations[J]. *Food Biophysics*, 2020, 15(2): 188 - 195.
- [25] Topuz F, Kilic M E, Durgun E, *et al.* Fast - dissolving antibacterial nanofibers of cyclodextrin/antibiotic inclusion complexes for oral drug delivery[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2021, 585: 184 - 194.
- [26] Anjum M M, Patel K K, Pandey N, *et al.* Development of Anacardic Acid/hydroxypropyl - β - cyclodextrin inclusion complex with enhanced solubility and antimicrobial activity[J]. *Journal of Molecular Liquids*, 2019, 296: 112085.
- [27] Siva S, Li C Z, Cui H Y, *et al.* Encapsulation of essential oil components with methyl - β - cyclodextrin using ultrasonication; Solubility, characterization, DPPH and antibacterial assay[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2020, 64: 104997.
- [28] Li X P, Uehara S, Sawangrat K, *et al.* Improvement of Intestinal Absorption of Curcumin by Cyclodextrins and the Mechanisms Underlying Absorption Enhancement[J]. *Int J Pharmaceut*, 2018, 535(1 - 2): 340 - 349.
- [29] Nair A B, Attimarad M, Al - Dhubiab B E, *et al.* Enhanced Oral Bioavailability of Acyclovir by Inclusion Complex Using Hydroxypropyl - Beta - Cyclodextrin[J]. *Drug Deliv*, 2014, 21(7): 540 - 547.
- [30] Fan G Q, Zhang L, Shen Y, *et al.* Comparative Muscle Irritation and Pharmacokinetics of Florfenicol - Hydroxypropyl - B - Cyclodextrin Inclusion Complex Freeze - Dried Powder Injection and Florfenicol Commercial Injection in Beagle Dogs[J]. *Sci Rep - Uk*, 2019, 9(1): 16739.
- [31] Basaran B, Bozkir A. Thermosensitive and pH induced in situ ophthalmic gelling system for ciprofloxacin hydrochloride; hydroxypropyl - beta - cyclodextrin complex[J]. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2012, 69(6): 1137 - 1147.
- [32] Lin Y, Huang R, Sun X X, *et al.* The p - Anisaldehyde/beta - cyclodextrin inclusion complexes as a sustained release agent; Characterization, storage stability, antibacterial and antioxidant activity[J]. *Food Control*, 2022, 132: 108561.
- [33] Li X Q, Xie S Y, Pan Y H, *et al.* Preparation, characterization and pharmacokinetics of doxycycline hydrochloride and florfenicol polyvinylpyrrolidone microparticle entrapped with hydroxypropyl - beta - cyclodextrin inclusion complexes suspension[J]. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2016: 634 - 642.
- [34] Zhou D Y, Xu Z X, Li Y L, *et al.* Preparation and Characterization of Thermosensitive Hydrogel System for Dual Sustained - Release of Chlorhexidine and Bovine Serum Albumin[J]. *Materials Letters*, 2021, 300: 130121.
- [35] Rogel C, Mendoza N, Troncoso J, *et al.* Formulation and characterization of inclusion complexes using hydroxypropyl - β - cyclodextrin and florfenicol with chitosan microparticles[J]. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 2011, 56(1): 574 - 579.
- [36] Bensouiki S, Belaib F, Sindt M, *et al.* Synthesis of cyclodextrins - metronidazole inclusion complexes and incorporation of metronidazole - 2 - hydroxypropyl - beta - cyclodextrin inclusion complex in chitosan nanoparticles[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 1247: 131298.
- [37] Muhammad M H, Idris A L, Fan X, *et al.* Beyond Risk: Bacterial Biofilms and their Regulating Approaches[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 928.
- [38] Rather M A, Gupta K, Mandal M. Microbial Biofilm: Formation, Architecture, Antibiotic Resistance, and Control Strategies[J]. *Braz J Microbiol*, 2021, 52(4): 1701 - 1718.
- [39] Vishwakarma A, Dang F, Ferrell A, *et al.* Peptidomimetic Polyurethanes Inhibit Bacterial Biofilm Formation and Disrupt Surface Established Biofilms[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(25): 9440 - 9449.

- [40] Guimarães P P G, de Menezes A C, Teixeira K I R, *et al.* Enhanced Efficacy Against Bacterial Biofilms Via Host: Guest Cyclodextrin - Doxycycline Inclusion Complexes [J]. J Incl Phenom Macro, 2021, 99(3-4): 197-207.
- [41] Han H J, Gao Y F, Chai M Y, *et al.* Biofilm Microenvironment Activated Supramolecular Nanoparticles for Enhanced Photodynamic Therapy of Bacterial Keratitis [J]. J Control Release, 2020, 327: 676-687.
- [42] Thomsen H, Agnes M, Uwanguo O, *et al.* Increased Antibiotic Efficacy and Noninvasive Monitoring of Staphylococcus Epidermidis Biofilms Using Per - Cysteamine - Substituted Γ - Cyclodextrin - a Delivery Effect Validated by Fluorescence Microscopy[J]. Int J Pharmaceut, 2020, 587: 119646.
- [43] Ding W Y, Sun J, Lian H, *et al.* The Influence of Shuttle - Shape Emodin Nanoparticles On the Streptococcus Suis Biofilm [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 227.
- [44] Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence[J]. J Mol Evol, 2020, 88(1): 26-40.
- [45] Hasan C M, Dutta D, Nguyen A N T. Revisiting Antibiotic Resistance: Mechanistic Foundations to Evolutionary Outlook [J]. Antibiotics, 2022, 11(1): 40.
- [46] Fidaleo M, Zuorro A, Lavecchia R. Enhanced Antibacterial and Anti - Quorum Sensing Activities of Triclosan by Complexation with Modified B - Cyclodextrins [J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2013, 29(9): 1731-1736.
- [47] Hammoud Z, Khreich N, Auezova L, *et al.* Cyclodextrin - Membrane Interaction in Drug Delivery and Membrane Structure Maintenance[J]. Int J Pharmaceut, 2019, 564: 59-76.
- [48] Zhao J Y, Zhao G Y, Liu Y M. Antibacterial Activity of a Hexahydro - B - Acids/Methyl - B - Cyclodextrin Inclusion Complex Against Bacteria Related to Foodborne Illness [J]. J Food Safety, 2019, 39(5): e12678.
- [49] Lin L, Mao X F, Sun Y H, *et al.* Antibacterial Mechanism of Artemisinin/Beta - Cyclodextrins Against Methicillin - Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) [J]. Microb Pathogenesis, 2018, 118: 66-73.
- [50] Rosa Teixeira K I, Araújo P V, Almeida Neves B R, *et al.* Ultrastructural Changes in Bacterial Membranes Induced by Nano - Assemblies B - Cyclodextrin Chlorhexidine: SEM, AFM, and TEM Evaluation[J]. Pharm Dev Technol, 2011, 18(3): 600-608.
- [51] Hay W T, Fanta G F, Rich J, *et al.* Antimicrobial Properties of Amylose - Fatty Ammonium Salt Inclusion Complexes [J]. Carbohydr Polym, 2020, 230: 115666.

(编辑:陈希)