

制剂技术在提高中药抗菌活性方面的应用及前景分析

陈晨¹, 李永圆¹, 王海霞^{1*}, 张泽帅¹, 李正¹, 所同川¹, 宋新波^{1,2}, 王苹²

(1. 天津中医药大学 中药制药工程学院, 天津 301617;

2. 天津现代创新中药科技有限公司, 天津 300392)

[摘要] 致病性细菌感染是临床上的主要疾病之一。抗生素是临床上普遍采用的一种抑制或杀灭细菌、真菌等病原微生物的药物。但随着抗生素的大量使用,耐药性菌株不断出现,抗菌形势日益严峻。中药具有多成分、多靶点、多通路等优势,在对抗细菌感染中逐渐被关注并受到重视。然而,一些抗菌中药也存在溶解度低、稳定性差、生物利用度低等问题,通过制剂技术改善和提高中药抗菌活性是一种有效的解决方案。基于此,笔者拟从单方抗菌中药制剂技术和组合抗菌药物制剂技术两方面入手,介绍了包合、纳米、静电纺丝和3D打印等制剂技术的特点和具体应用效果,并分别就其优势与不足进行阐释,以期对中药抗菌活性的改善与提高提供新思路。

[关键词] 细菌感染; 制剂技术; 抗菌活性; 中药; 纳米技术; 3D打印; 静电纺丝

[中图分类号] TQ465;R28;R94;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0247-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211766

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210630.0937.001.html>

[网络出版日期] 2021-06-30 10:44

Application and Prospect Analysis of Preparation Technology in Improving Antibacterial Activity of Traditional Chinese Medicine

CHEN Chen¹, LI Yong-yuan¹, WANG Hai-xia^{1*}, ZHANG Ze-shuai¹, LI Zheng¹,
SUO Tong-chuan¹, SONG Xin-bo^{1,2}, WANG Ping²

(1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Tianjin University of TCM, Tianjin 301617, China;

2. Tianjin Modern Innovation TCM Technology Co. Ltd., Tianjin 300392, China)

[Abstract] Pathogenic bacterial infection is one of the main clinical symptoms. Antibiotics are widely used in clinical practice to inhibit or kill the bacteria, fungi and other pathogenic microorganisms. However, with the massive use of antibiotics, drug-resistant strains continue to appear that make the antibacterial situation is becoming increasingly severe. Due to the advantages of multiple targets, multiple pathways and multiple components, traditional Chinese medicine (TCM) have gradually attracted more attention and were used in antibacterial treatment. However, some antimicrobial TCM have problems such as low solubility, poor stability, and low bioavailability. Improving and enhancing the antibacterial activity of TCM through preparation technology is one of the effective solutions. Based on this, two aspects of unilateral antibacterial TCM preparation technology and combination antibacterial preparation technology are introduced, including inclusion technology, nanotechnology, electrospinning, 3D printing and others. Distinctive features and specific application effects of these preparation technologies are explained firstly, and then their advantages and

[收稿日期] 2021-05-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82003944)

[第一作者] 陈晨,在读硕士,从事新型制剂技术研究,E-mail:1040272054@qq.com

[通信作者] *王海霞,博士,副研究员,从事中药生产过程智能检测及创新药物载体合成研究,E-mail:whxtcm@tjutcm.edu.cn

disadvantages are compared and analyzed. The review can be a useful reference for improving the antibacterial activity of TCM.

[Keywords] bacterial infection; preparation technology; antibacterial activity; Chinese materia medica; nanotechnology; 3D printing; electrospinning

抗生素是临床上治疗细菌感染的常用药物,但随着抗生素的大量应用和不规范使用,细菌耐药性问题已成为全球关注的热点问题。要彻底解决细菌耐药性问题,不仅需要完善抗生素的使用规范,还应该积极寻求新的抗菌策略。近年来,有些中药作为新型细菌耐药抑制剂受到广泛关注,被誉为“绿色抗生素”^[1]。由于中药多以复方组分协同发挥抗菌疗效,具有多靶点、多通路的特点^[2],故不易产生耐药性。且较多中药富含生物碱、黄酮、皂苷等有效成分,在抗菌和抗炎方面表现突出。例如,黄连、黄芩、肉桂等单独应用时抗菌活性就很显著,与抗生素联用后还能有效减缓其耐药性产生^[3-4]。说明中药在治疗细菌感染方面不但可以发挥组分配伍优势,而且还可以与抗生素联用协同改善治疗效果,应用前景广阔。然而,由于中药来源的特殊性,直接用于抗菌治疗时还存在一些问题,例如,溶解度低影响生物利用度;药物苦涩或气味大,患者顺应性差;遇光和遇热不稳定影响药效;剂型单一等。因此,要想使中药发挥最佳抗菌活性,应设法改善中药的生物利用度、服药顺应性和制剂稳定性等。

通过制剂技术改善和提高中药抗菌活性是一种有效的解决方案。据报道,包合技术、纳米技术和静电纺丝技术在提高单方中药制剂抗菌活性方面已有很好的应用效果^[5-7]。但中药复方制剂的抗菌活性或者其与抗生素联用的抗菌活性效果更佳^[7-8],因此,如何通过改进制剂技术得到更多稳定高效的中药复方制剂或中西药联用制剂,是制剂领域工作者要重点考虑的问题。基于此,笔者拟重点介绍3D打印药物制剂技术,该技术在个性化抗菌药物制剂和组合抗菌药物制剂制备中都具有突出优势^[9-10],可为复方中药抗菌制剂和中西药联用制剂制备提供思路和借鉴。本课题组一直致力于中药产品中控制菌的快检研究^[11-13],前期对3D打印技术进行了系统总结^[14]。而针对制剂技术改善中药抗菌活性的综述文章尚未见报道。基于此,本文从单方抗菌中药制剂技术和组合抗菌药物制剂技术两方面入手,对这两大类制剂技术在提高药物抗菌活性方面的应用进行报道,并对其不足之处进行对比分析,以期为提高中药抗菌活性提供新思路。

1 包合技术

包合是指将客体分子包封在主体分子空腔中形成包合物的技术。常见包合主体材料为环糊精及其衍生物。环糊精具有外亲水、内疏水的空腔结构,可与尺寸适配的客体分子形成主体-客体($n:1$)等不同比例的包合结构^[15],有效改善难溶性中药的溶解度和生物利用度,并能掩盖中药的不良气味。穿心莲内酯是从传统中药穿心莲中提取的有效抗菌活性组分^[16],溶解度低致使其生物利用度低,在实际抗菌治疗时需要高剂量给药且用药周期长。ZHANG等^[5]运用包合技术制备了穿心莲内酯- β -环糊精包合物粉末,并通过特殊的肺输送途径直达病灶治疗金黄色葡萄球菌细菌性肺炎。体内实验结果表明 β -环糊精包合实现了穿心莲内酯在肺部的局部溶解,可明显改善和提高其生物利用度,且有效降低了穿心莲内酯的给药量,极大地增强了穿心莲内酯在肺部对金黄色葡萄球菌的清除效率。这种包合物粉末以适宜的给药方式、有效的抗菌活性和高度的安全性提升了治疗效果,是应用制剂技术提高中药抗菌活性的典型范例。除此之外,通过环糊精包合作用也可降低中药抗菌精油的刺激性,进而保障抗菌效果。如肉桂油具有一定的抗菌活性,临床上主要用于治疗金黄色葡萄球菌引起的细菌感染^[17-19]。但这类精油稳定性不佳且存在刺激性,患者顺应性差。宋洪涛等^[20]制备了 β -环糊精-肉桂油包合物,不仅改善了肉桂油的稳定性,且使其溶解度提高了近4倍,溶出活性也显著提高,有效提升了肉桂油的抗菌活性。但包合主体分子与中药客体分子作用时,不仅对药物客体分子的尺寸有要求,而且对药物的极性等都有选择性,且包封率和收率有待进一步提高。因此,包合技术只能解决部分中药抗菌活性的问题。

2 纳米技术^[21]

2.1 纳米脂质体 纳米脂质体具有类细胞膜结构的双分子构型,在水相中可形成特有的囊泡结构,能有效提升药物的稳定性和提高药物定点释放效能。KHOSRAVI-DARANI等^[6]通过脂质体包裹植物精油提高了精油的稳定性从而增强了抗菌活性,使得植物精油可进一步用作食品防腐剂和保护剂。

OLATUNDE等^[22]运用脂质体包封椰子壳提取物,改善了提取物颜色,也提升了药物稳定性并有效改善了抗菌性能。此外,脂质体囊泡的表面极性可改善药物亲水性,促进药物与病灶细胞融合,有效提高靶向释药活性和抗菌性能。CUI等^[23]运用脂质体包裹丁香油,改善了丁香油的稳定性,且脂质体膜可与金黄色葡萄球菌释放的造孔毒素定向结合并穿孔入膜,实现丁香油在病灶部位的靶向缓慢释放,延长作用时间,降低细胞毒性。这种包封方法不仅将丁香油的抗菌活性发挥到了最佳,且安全性高,在耐药性细菌感染治疗中具有巨大应用价值。

2.2 无机金属纳米粒子 纳米金、纳米银、纳米铜等无机金属纳米材料具有显著抗菌活性且能减缓细菌耐药性发生^[24-25]。当金属纳米粒子与中药有效组分进行结合,还可产生协同抗菌作用,提高抗菌活性。SUN等^[26]将仙鹤草、掌叶大黄、白花蛇舌草、虎杖等分别与银纳米粒子混合得到对应药物的银纳米粒包合物,其中虎杖-银纳米包合物对铜绿假单胞菌的抗菌性较虎杖提取物增强3 000倍,老鹤草-银纳米包合物的抗菌活性也有显著提高。金属纳米粒子与中药结合的这种协同增效模式可以在一定程度上提高中药抗菌活性,但随着金属纳米粒子用量的不断提高,生物安全性和价格问题逐渐凸显^[27-30],成为限制其大规模应用的主要瓶颈。

2.3 柔性纳米粒子 两亲型高分子聚合物多以自组装方式形成柔性聚合物纳米粒,合成过程简单且载药量高,可提高中药稳定性或改善难溶性中药的溶解度,在提升中药抗菌活性方面具有突出应用价值。IVANOVA等^[31]通过2种自组装方式改善丁香、肉桂等植物中精油的抗菌活性:①直接将植物精油通过溶液自组装法制成植物精油纳米胶囊,抗菌活性可提升4倍。②进一步通过静电吸附技术用带正电荷的氨基纤维素包裹上述带负电荷的植物精油纳米胶囊,表面的氨基纤维素提供的胺基活性基团与金黄色葡萄球菌抗体上的羧基交联得到抗体功能化的纳米胶囊,可以靶向作用于金黄色葡萄球菌,减弱了对其他细胞的毒性,从而使抗菌活性较相同浓度的植物精油纳米胶囊增强2倍。这种抗体功能化的植物精油纳米胶囊是一种新的针对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌的靶向抗菌修饰策略,增强了植物精油的抗菌活性,并降低了抗生素耐药性发生概率。此外,GAO等^[32]制备聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米胶囊用来装载姜黄素(CUR),解决了CUR溶解度低和降解快的问题;CUR纳米胶囊的抗菌活性

与CUR单体相比有了很大的提升,对多种菌具有抗菌活性,尤其是对革兰氏阴性菌,这对于进一步提升CUR的抗菌活性具有重要价值。

2.4 中药复合纳米粒子 黄连和大黄是临床上经常配伍使用的中药抗菌药物,其主要抗菌活性成分分别为小檗碱(Ber)和大黄酸(Rhe)。受此启发,TIAN等^[33]通过分子自组装技术制得Ber-Rhe复合纳米粒,并考察了其联合抗菌活性。首先通过氢键作用构建了Rhe层状骨架,其次Ber通过 π - π 作用和静电作用嵌入Rhe骨架中形成Ber-Rhe三维层状纳米粒,见图1。Rhe的氢键可有效提高该纳米粒与细菌表面的结合能力,使得纳米粒在金黄色葡萄球菌生物膜上定向崩解,大量的Ber-Rhe复合纳米粒子得以侵入细菌内部从而有效杀灭细菌。抑菌结果显示,浓度为 $0.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的Ber和Rhe对金黄色葡萄球菌的抑制率分别为85.2%和73.8%,而相同浓度的Ber-Rhe纳米粒对金黄色葡萄球菌的抑制率可以达到96%,有力证实了这种纳米自组装结构改性对提升中药抗菌活性的有益作用。HUANG等^[34]通过氢键和 π - π 共轭作用构建了肉桂酸-Ber纳米粒,该纳米粒可以有效包裹细菌,且具有持续释药能力,能有效抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。此外,LI等^[35]将Ber与黄芩苷和汉黄芩苷分别自组装形成球型纳米颗粒和棒型纳米纤维束,探究了不同构型纳米材料的抗菌活性。结果表明球型纳米颗粒由于表面亲水性强更容易附着在细菌表面,显著增强Ber对金黄色葡萄球菌的抑菌活性,而棒型纳米纤维束则因表面疏水性显示出相对较弱的抑菌活性。提示在构建抗菌中药自组装复合纳米粒子时,不仅需要考虑纳米材料的极性和尺寸,也应当考虑构型选择因素,未来这些方面还需深入挖掘。

3 静电纺丝

除了包合技术和纳米技术外,静电纺丝也是一种有效改善中药抗菌活性的先进制剂技术,尤其是在医用伤口敷料和仿生组织的制备方面表现更为突出。静电纺丝是一种通过高压电源挤出聚合物溶液,在静电作用下雾化成型的特殊纤维制造工艺^[36]。这种低成本的制造技术可制备超细聚合物丝状纤维,尺度一般在几纳米到几微米之间^[37]。由这种聚合物纤维制备的纳米纤维敷料具有较大的比表面积,有利于提高载药量和释药活性,同时可以自由调整纤维材料的孔径和孔隙率,进而调控透气性和水蒸气透过率等,便于气体交换,为伤口愈合提供良好的氧气环境和水分环境。DONG等^[38]

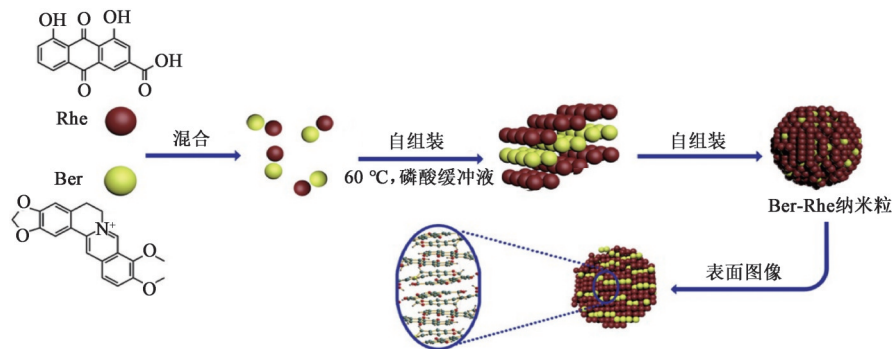


图1 Ber-Rhe三维层状纳米粒自组装流程^[33]

Fig. 1 Self-assembly process of Ber-Rhe three-dimensional layered nanoparticles^[33]

通过手持式静电纺丝装置生产了一种具有良好生物相容性的新型板蓝根抗菌敷料。该敷料充分发挥了板蓝根对常见的革兰氏阳性菌和阴性菌的抗菌效能,缓解了传统抗生素的耐药性,为防治伤口感染提供了一种有效策略。SAMADIAN等^[39]以类似方法制备了含有Ber的乙酸钠-明胶(GEL)交联纳米纤维并用作伤口敷料。该敷料由于比表面积高、纳米尺度和孔隙率可调、可持续释放药物,有效提高了Ber的抗菌能力。运用静电纺丝技术制备的敷料不仅可以用于抗菌,还可防止外源性细菌渗透,可作为理想抗菌敷料的生产方法,在提高药物抗菌效果、治疗细菌感染伤口方面前景广阔。

除了用作伤口抗菌敷料,静电纺丝技术在合成具有抑菌活性的人工骨膜方面也有优势。GONG等^[7]分别制备了聚己内酯-淫羊藿(PCL-ICA)的混合溶液和GEL-莫西沙星(GEL-MOX)溶液,通过同轴电纺挤出PCL-ICA/GEL-MOX混合丝(核-壳结构),并与蛋白溶液混合交联形成抗菌仿生骨膜。由于PCL-ICA/GEL-MOX混合结构中PCL和GEL的降解率不同,可分别实现MOX的快速释放和ICA的长效释放,进而有效抑制细菌增殖。该制造工艺通过合理调整聚合物纤维结构可精密仿生天然骨膜结构和骨生成功能,并结合抗菌药物有效提高材料抑菌效果,发挥了中药抗菌优势。这种静电纺丝制造技术开辟了中药抗菌应用的新场景和新形式。

除了上述这些制造技术,还有一些物理和化学方法也可改善中药抗菌活性。如物理交联、静电吸附^[40]、化学交联^[41]、共轭合成^[42]等修饰技术,在一定程度上也能改善中药抗菌效能。但这些方法还存在应用范围窄、使用成本高等缺陷,实际应用受限。综上分析,包合、纳米和静电纺丝等技术可以在一定程度上提高中药抗菌性能,有利于改善临床抗菌治疗现状,但这些技术在应用时还存在一些问题,

如包合技术的包封率偏低、金属纳米粒子体内易产生细胞毒性、纳米自组装程度低、静电纺丝技术对材料要求较高等。更为主要的是,这些制造技术往往拘泥于提高或改善一种或一类中药药物的抗菌活性,也就是说这些制剂技术在提升单味中药或单一有效组分的抗菌活性时效果还比较显著,但在制备多味抗菌配伍中药制剂时往往受限。

4 3D打印技术

3D打印技术可以灵活修改药物各项打印参数来打印个性化抗菌药物,实现多样化的药物释放活性,还可以将多类药物结合在同一个剂型中实现组合药物协同起效^[14]。这些优势可改善和提升复方中药的抗菌性能,可弥补常规制剂工艺的不足。

4.1 支持个性化抗菌药物制备 3D打印通过数字化设计可以具体控制药物的孔隙率,轻松打印形状各异、内部结构复杂的药物,既满足个性化需求,也可以减少增材制造的成本浪费。TAMJID等^[43]先将盐酸四环素用溶剂浇铸法制备成聚合物复合膜(2D结构),再通过3D打印制备成抗菌多孔支架。复合膜中药物呈线性释放,并在10 h内释放完全,而3D打印药物支架进入体内可实现分步释药,在前10 h可实现药物速释,随后药物缓慢释放并持续近70 h。这种药物设计模式可用于长效抑菌,更好地发挥支架的作用。该研究还深入对比了2D薄膜和3D支架的药物释放动力学行为和抗菌活性,发现3D支架中的药物释放更具有可持续性,抗菌活性也更持久,充分体现了3D打印结构的优势。BAI等^[44]将不同质量比的PCL,聚乙二醇(PEG)和罗红霉素(ROX)加入四氢呋喃中,在50 °C和400 r·min⁻¹条件下搅拌反应24 h。所得均匀溶液在室温下蒸发溶剂得到PCL/PEG/ROX复合材料,在95 °C熔融后进行3D打印制备一种新型ROX/PCL/PEG骨修复支架,实现了初期突释杀菌和后期缓释抑菌活性,更好地

发挥了抗菌效果。且支架中的PEG提高了ROX的释放速率和释放量并增强了生物利用度,且随PEG含量增加,支架的抗菌活性相应提高,从而使支架显示出较强的抗菌特性。这种灵活调整辅料用量充分体现了3D打印的个性化制药优势,便于调控释药活性,提高治疗细菌感染的有效性和成功率,这种技术优势是前面几种制剂技术所不具备的。

3D打印在个性化抗菌药物制备方面的优势综合体现在对抗菌药物剂量、释放速率、释放时间等参数进行精准调控。可根据患者年龄、病程等“定制”调配药物剂量,通过3D打印按需加减,操作方便,给不同患者以不同剂量的药片,避免了不良反应的产生,提高用药安全性。也可以根据病证需要灵活调控药物释放速率,精确参照药物的时辰效应使之达到最好的治疗效果,提高用药有效性。通过3D打印技术实现药物的长效释放可以减少老年人等不便人群多次服药的麻烦,提高用药的便利性。

4.2 支持组合药物制备 抗菌治疗经常需多种药物联用(如中药与抗生素联用、多种抗生素联用等)或多种药物有效成分配伍使用,这种组合药物对制剂工艺要求较高,常规技术难以达到要求。而通过3D打印可以将多种药物组合制备,协同发挥多种药物抗菌活性。不仅避免了服用多种抗菌药物的问题,也可以有效降低细菌耐药性发生概率。ALDRICH等^[10]开发了一种PCL/羟基磷灰石/利福平料液用来制备3D打印骨支架,然后将达托霉素、甲基丙烯酸化透明质酸(HA)和甲基丙烯酸化GEL混合制成水凝胶并用另一个打印头沉积在支架间隙,最后将巨噬细胞打印在HA/GEL水凝胶基质表面。将这种载有利福平、达托霉素和巨噬细胞的骨支架用于颅骨切除术后相关生物膜的感染预防及治疗。实验结果表明抗生素在生物膜感染部位可持续缓慢释放。虽然支架中的巨噬细胞未产生抗菌作用,但其可有效促进细菌生物膜清除,从而与抗生素产生协同抗菌作用。ROBLES-MARTINEZ等^[45]通过3D打印技术将氯霉素等6种不同类型的药物打印在1个片剂内,可以同时用于治疗多种病证,不仅可以避免1次服用多种药物,还可通过调整形状(柱状、圆环状)和内部可溶性填充物来控制药片释放速率,充分体现了3D打印技术在制备组合药物方面的优势。

3D打印技术特点可以促进传统复方中药在抗菌治疗方面的优势发挥。传统中药用药原则有“君臣佐使”和“七情和合”等,通常需要利用多种药物

配伍使用协同增效。医生根据患者证候、身体素质、年龄、性别等开具不同处方,3D打印技术可以简便快速地将多味中药组合在同一剂型内,服用方便且易于保存。同时,通过调整打印结构、形状、辅料种类和用量等来控制药物的释放特征,真正做到“一人一药”“一病一药”。这种灵活制药模式可以在治疗过程中随证加减或更换药物,充分体现了3D打印技术的个性化特点。此外,3D打印技术可将中药与抗生素结合在同一制剂中,灵活调控药物比例和打印参数从而产生不同药效,还可通过调整释放速率用中药缓解抗生素产生的不良反应,这些都有助于延迟或防止细菌耐药性产生,为中药抗菌药物研发提供新策略。但3D打印制药技术还需依赖生物制造型3D打印设备,需要更多符合中药应用特点的设备不断更新和改进,共同推动此技术发展。

5 讨论

本文从制剂角度综述了不同制剂技术在改善和提高中药抗菌活性方面的应用,包括包合技术,纳米技术,静电纺丝技术,3D打印技术和一些其他技术。这些技术作用原理不同,优劣势亦有所差异,见表1。包合技术、纳米技术和静电纺丝技术在提高单方或单组分中药制剂抗菌活性方面有一定效果;而3D打印技术在提高中药复方制剂抗菌活性方面的优势最为明显,可以自由调整打印结构和形状来满足不同用药需求,也可以灵活选用药物或辅料来实现不同释药活性,在制备复方抗菌药物方面具有极大的灵活性和组合性。

表1 4种制剂技术的比较

Table 1 Comparison of four preparation technologies

制剂技术	作用原理	优势	不足之处
包合	将药物包合在主体分子中	提高药物溶解度、改善气味、防止挥发性成分损失	包封率和收率较低
纳米	纳米脂质体包封药物,无机金属纳米粒子和柔性纳米粒与药物结合,中药纳米粒子自组装	提高溶解度和生物利用度、靶向释放能力强	无机金属纳米粒子易产生细胞毒性,自组装成功率不高
静电纺丝	通过高压电源挤出载药聚合物溶液进行喷射纺丝	增加比表面积,提高载药量和释药活性	材料种类受限
3D打印	数字化设计,增材制造	高灵活性和强组合性药物制备	设备要求高

综上所述,虽然这种系统介绍不同制剂技术在提高中药抗菌活性方面的综述还未见报道,但本文对于复方中药组合制剂技术总结较少,仅选择3D

打印技术为例,展示了复方制剂在抗菌方面的优势。相信随着制剂工作者对复方抗菌中药制剂技术的持续关注,未来可以制备出更多适用于发挥复方中药抗菌活性的新制剂,切实提高中药抗菌治疗效果。本课题组后续会紧密结合3D打印制剂技术特点和中药配伍优势,在中医理论指导下,制备出灵活性更强、抗菌效果更优的复方中药抗菌制剂,为解决细菌耐药性问题提供新策略。

[参考文献]

- [1] 韩飞,幸仁汇,陈琳琦,等. 中药抗菌耐药性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 813-817.
- [2] 王勇,李春,仇琪,等. 中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价体系[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46(8): 1029-1032.
- [3] 谭勇,谢雁鸣,郑永齐,等. 中药联合抗生素治疗感染性疾病的增效减毒机制研究策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 9-14.
- [4] HEMAISWARYA S, KRUTHIVENTI A K, DOBLE M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases[J]. Phytomedicine, 2008, 15(8): 639-652.
- [5] ZHANG T T, ZHU L F, LI M, et al. Inhalable andrographolide- β -cyclodextrin inclusion complexes for treatment of *Staphylococcus aureus* pneumonia by regulating immune responses[J]. Mol Pharm, 2017, 14(5): 1718-1725.
- [6] KHOSRAVI-DARANI K, KHOOSFI M E, HOSSEINI H. Encapsulation of *Zataria multiflora* Boiss. essential oil in liposome: antibacterial activity against *E. coli* O157: H7 in broth media and minced beef[J]. J Food Saf, 2016, 36(4): 515-523.
- [7] GONG M, HUANG C L, HUANG Y L, et al. Core-sheath micro/nano fiber membrane with antibacterial and osteogenic dual functions as biomimetic artificial periosteum for bone regeneration applications [J]. Nanomedicine, 2019, 17: 124-136.
- [8] 吕正涛,牟子君. 中药复方制剂的体外抗菌活性研究[J]. 中医学报, 2013, 41(4): 72-75.
- [9] XU X W, ZHAO J Z, WANG M N, et al. 3D printed polyvinyl alcohol tablets with multiple release profiles [J]. Sci Rep, 2019, 9: 12487.
- [10] ALDRICH A, KUSS M A, DUAN B, et al. 3D bioprinted scaffolds containing viable macrophages and antibiotics promote clearance of *Staphylococcus aureus* craniotomy-associated biofilm infection [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(13): 12298-12307.
- [11] 赵培文,王海霞,别松涛,等. 基于DNA电化学生物传感技术的甘草提取液中大肠杆菌快检方法研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1209-1214.
- [12] WANG H X, ZHAO Y W, BIE S T, et al. Development of an electrochemical biosensor for rapid and effective detection of pathogenic *Escherichia coli* in licorice extract[J]. Appl Sci, 2019, 9: 295.
- [13] WANG H X, ZHAO Y W, LI Z, et al. Development and application of aptamer-based surface-enhanced Raman spectroscopy sensors in quantitative analysis and biotherapy [J]. Sensors (Basel), 2019, 19(17): 3806.
- [14] 刘长青,王海霞,李正,等. 3D打印技术在中药创新研制与应用方面的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 236-242.
- [15] JANKOWSKI C K, LAMOUREUX C, JIMÉNEZ-ESTRADA M, et al. Factors affecting the formation of 2:1 host: Guest inclusion complexes of 2-[(*R*-phenyl) amine]-1, 4-naphthalenediones (PAN) in β - and γ -cyclodextrins[J]. Molecules, 2016, 21(11): 1568.
- [16] GUO X, ZHANG L Y, WU S H, et al. Andrographolide interferes quorum sensing to reduce cell damage caused by avian pathogenic *Escherichia coli*[J]. Vet Microbiol, 174(3/4): 496-503.
- [17] 顾仁勇,傅伟昌,李佑稷,等. 肉桂精油抑菌及抗氧化作用的研究[J]. 食品研究与开发, 2008, 29(10): 29-32.
- [18] 刘晓艳,白卫东. 肉桂油抑菌及抗氧化作用的研究进展[J]. 食品与机械, 2010, 26(5): 169-172.
- [19] 唐裕芳,张妙玲,黄白飞. 肉桂油的提取及其抑菌活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(3): 432-434.
- [20] 宋洪涛,郭涛,赵明宏,等. 肉桂油 β -环糊精包合物的理化性质[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(1): 12-14.
- [21] FRANCI G, FALANGA A, GALDIERO S, et al. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents [J]. Molecules, 2015, 20(5): 8856-8874.
- [22] OLATUNDE O O, BENJAKUL S, VONGKAMJAN K, et al. Liposomal encapsulated ethanolic coconut husk extract: antioxidant and antibacterial properties [J]. J Food Sci, 2019, 84(12): 3664-3673.
- [23] CUI H Y, ZHAO C T, LIN L. The specific antibacterial activity of liposome-encapsulated clove oil and its application in tofu[J]. Food Control, 2015, 56: 128-134.
- [24] PÉREZ-DÍAZ M, ALVARADO-GOMEZ E,

- MAGAÑA-AQUINO M, et al. Anti-biofilm activity of chitosan gels formulated with silver nanoparticles and their cytotoxic effect on human fibroblasts [J]. *Mater Sci Eng C*, 2016, 60:317-323.
- [25] MA Y H, LIU C Y, QU D, et al. Antibacterial evaluation of silver nanoparticles synthesized by polysaccharides from *Astragalus membranaceus* roots [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89:351-357.
- [26] SUN W J, QU D, MA Y H, et al. Enhanced stability and antibacterial efficacy of a traditional Chinese medicine-mediated silver nanoparticle delivery system [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9:5491-5502.
- [27] LI H H, CHEN Q S, ZHAO J W, et al. Enhancing the antimicrobial activity of natural extraction using the synthetic ultrasmall metal nanoparticles [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11033.
- [28] JIA H R, ZHU Y X, DUAN Q Y, et al. Nanomaterials meet zebrafish: toxicity evaluation and drug delivery applications [J]. *J Control Release*, 2019, 311/312: 301-318.
- [29] WANG B, FENG W Y, ZHAO Y L, et al. Metallomics insights for *in vivo* studies of metal based nanomaterials [J]. *Metallomics*, 2013, 5(7):793-803.
- [30] GAJJAR P, PETTEE B, BRITT D W, et al. Antimicrobial activities of commercial nanoparticles against an environmental soil microbe, *Pseudomonas putida* KT2440 [J]. *J Biol Eng*, 2009, 3:9.
- [31] IVANOVA K, IVANOVA A, RAMON E, et al. Antibody-enabled antimicrobial nanocapsules for selective elimination of *Staphylococcus aureus* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (32) : 35918-35927.
- [32] GAO M Q, LONG X, DU J, et al. Enhanced curcumin solubility and antibacterial activity by encapsulation in PLGA oily core nanocapsules [J]. *Food Funct*, 2020, 11 (1):448-455.
- [33] TIAN X H, WANG P L, LI T, et al. Self-assembled natural phytochemicals for synergistically antibacterial application from the enlightenment of traditional Chinese medicine combination [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(9):1784-1795.
- [34] HUANG X M, WANG P L, LI T, et al. Self-assemblies based on traditional medicine berberine and cinnamic acid for adhesion-induced inhibition multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(1):227-237.
- [35] LI T, WANG P L, GUO W B, et al. Natural berberine-based chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6):6770-6781.
- [36] RAVIKRISHNAN A, OZDEMIR T, BAH M, et al. Regulation of epithelial-to-mesenchymal transition using biomimetic fibrous scaffolds [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(28):17915-17926.
- [37] GREINER A, WENDORFF J H. Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2007, 46(30): 5670-5703.
- [38] DONG W H, LIU J X, MOU X J, et al. Performance of polyvinyl pyrrolidone-isatis root antibacterial wound dressings produced in situ by handheld electrospinner [J]. *Colloids Surf B*, 2020, 188:110766.
- [39] SAMADIAN H, ZAMIRI S, EHTERAMI A, et al. Electrospun cellulose acetate/gelatin nanofibrous wound dressing containing berberine for diabetic foot ulcer healing: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):8312.
- [40] HE Y, ZHAO W W, DONG Z X, et al. A biodegradable antibacterial alginate/carboxymethyl chitosan/Kangfuxin sponges for promoting blood coagulation and full-thickness wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167:182-192.
- [41] YANG L, HAN Z, CHEN C H, et al. Novel probiotic-bound oxidized *Bletilla striata* polysaccharide-chitosan composite hydrogel [J]. *Mater Sci Eng C*, 2020, 117: 111265.
- [42] JIA D, DOU Y H, LI Z W, et al. Design, synthesis and evaluation of a baicalin and berberine hybrid compound as therapeutic agent for ulcerative colitis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(20):115697.
- [43] TAMJID E, BOHLOULI M, MOHAMMADI S, et al. Sustainable drug release from highly porous and architecturally engineered composite scaffolds prepared by 3D printing [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(6):1426-1438.
- [44] BAI J F, WANG H, GAO W, et al. Melt electrohydrodynamic 3D printed poly (ϵ -caprolactone)/polyethylene glycol/roxithromycin scaffold as a potential anti-infective implant in bone repair [J]. *Int J Pharm*, 2019, 576:118941.
- [45] ROBLES-MARTINEZ P, XU X Y, TRENFIELD S J, et al. 3D Printing of a multi-layered poly pill containing six drugs using a novel stereolithographic method [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(6):274.

[责任编辑 刘德文]