

β -环糊精主客体识别抗菌剂及抗菌性能研究进展

苏琼^{1,2,3,4},任敏^{1,2,3,4},王彦斌^{1,2,3,4*},梁俊玺^{1,2,3,4}

¹西北民族大学化工学院;²环境友好复合材料国家民委重点实验室;

³甘肃省生物质功能复合材料工程研究中心;⁴甘肃省高校环境友好复合材料及生物质利用重点实验室,兰州 730030

摘要:细菌污染与人类的生存息息相关,随着多重耐药细菌的增加,提高抗菌剂抗菌性能、抑制细菌传播和感染成为抗菌剂研究领域的热点问题。利用 β -环糊精的包结作用与抗菌剂主客体识别改善抗菌剂的理化性质,增强抗菌剂的抗菌性能引起了广泛关注。环糊精具有内疏水外亲水的特殊结构,疏水内腔可选择性地与空腔大小相匹配的疏水客体分子进行主客体识别,将抗菌剂包合,从而改善抗菌剂理化性质,提高抗菌剂抗菌性能。本文综述了 β -环糊精及其衍生物与有机抗菌剂、天然抗菌剂主客体识别对抗菌剂理化性质及抗菌性能的影响,分析了主客体识别的包合机理及主客体之间的作用,系统地归纳总结了环糊精主客体识别抗菌剂对不同细菌的抗菌作用及在医药、纺织、食品等领域的应用研究现状,以期对环糊精主客体识别抗菌剂的深入研究及应用提供参考。

关键词: β -环糊精;主客体识别;抗菌剂;包合;抗菌性能

中图分类号:TQ465.9

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)2-0353-11

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.2.019

Research progress on the host-guest recognition and antibacterial performance of β -cyclodextrin with antibacterial agents

SU Qiong^{1,2,3,4}, REN Min^{1,2,3,4}, WANG Yan-bin^{1,2,3,4*}, LIANG Jun-xi^{1,2,3,4}

¹School of Chemical Engineering, Northwest Minzu University;

²Key Laboratory of Environment-Friendly Composite Materials of the State Ethnic Affairs Commission;

³Gansu Provincial Biomass Functional Composite Materials Engineering Research Center;

⁴Key Laboratory of Utility of Environmental Friendly Composite Materials and Biomass in Universities of Gansu Province, Lanzhou 730030, China

Abstract: Bacterial contamination is closely related to human survival. With the increase of multidrug-resistant bacteria, improvement of antibacterial performance of antibacterial agents and inhibition of bacterial spread, infection have become hot issues in the field of antimicrobial research. The inclusion effect of the host-guest recognition of β -cyclodextrin with antibacterial agents can enhance the physicochemical properties and antimicrobial performance of antibacterial agents and has attracted much attention. β -Cyclodextrin has a special structure with internal hydrophobicity and external hydrophilicity, and the hydrophobic cavity can selectively recognize and encapsulate hydrophobic guest molecules antimicrobial agents matching cavity size to improve the physicochemical properties of antibacterial agents. This review summarizes the effects of host-guest recognition of β -cyclodextrin and its derivatives with organic and natural antimicrobial agents on physicochemical and antimicrobial properties, analyzes the inclusion mechanism of host-guest recognition and the role between the host and the guest, thus systematically summarizes antibacterial effect of the inclusion complex on different bacteria and current research status in medicine, textile, food and other fields to provide a reference for the further research and application of host-guest recognition of cyclodextrin with antibacterial agents.

Key words: β -cyclodextrin; host-guest recognition; antibacterial agents; inclusion; antibacterial performance

收稿日期:2022-03-21 接受日期:2022-07-28

基金项目:国家自然科学基金(22165025,21968032);甘肃省科技计划(20YF8FA045);西北民族大学化学学科创新团队建设(1110130139)

*通信作者 Tel:86-013109386204; E-mail:ybwang@126.com

细菌污染是一个全球性问题,广泛存在于我们生活的环境中,每年因细菌传播所引起的疾病不计其数,因此抗菌被越来越多的人关注,且多重耐药细菌的数量在不断增加,如何提高抗菌剂抗菌性能、抑制细菌感染成为急需解决的问题。抗菌剂能够抑制细菌生长、扰乱细胞功能,从而导致细菌细胞的快速死亡。抗菌剂主要有无机抗菌剂、有机抗菌剂和天然抗菌剂三大类。无机抗菌剂耐高温、不易挥发,抗菌效果安全持续,金属纳米粒子、离子或氧化物通过直接接触、释放渗透或光催化即可发挥抗菌作用,但受毒性所限,无机抗菌剂仅限于银、钛等少数几种金属,且价格高,抗菌迟效。有机抗菌剂杀菌速度快、杀菌能力强、种类多,有醇系、酯系、酸系等类型,是最宜广泛使用的抗菌剂,但溶解性、耐热性较差,毒性大,易产生耐药性,导致其应用受到一定限制^[1];天然抗菌剂是从植物中提取得到的,包括酯、肽和酚类,如香芹酚、肉桂醛等抗菌剂,无毒、抗菌性能良好,适应环境友好的要求,但挥发性强、稳定性差,影响了其使用和抗菌效果^[2]。如何改善抗菌剂的理化性质是目前有机抗菌剂和天然抗菌剂广泛应用面临的重大问题。环糊精(cyclodextrin, CD)具有包合客体分子从而改变客体分子性质、影响客体分子作用等特点,将环糊精作为主体分子,抗菌剂作为客体分子,进行主客体识别包合可达到增强有机抗菌剂和天然抗菌剂抗菌性能、扩大使用范围的目的^[3,4]。

环糊精及其衍生物具有内疏水外亲水的特殊结构,疏水内腔使其能够选择性地结合各种疏水性客体分子而形成主客体识别的包合物,从而导致客体分子的气味、水溶性、挥发性、稳定性、生物利用度等发生一系列变化。大部分有机抗菌剂与天然抗菌剂都具有疏水性,但由于它们的理化性质较差导致应用范围较窄,利用环糊精的特殊结构,将抗菌剂包合在其空腔中,在不改变抗菌剂原有结构的同时对抗菌剂的理化性质加以改善,并提高抗菌剂的抗菌性能。本文分析了 β -环糊精及其衍生物与有机抗菌剂和天然抗菌剂主客体识别的机理及作用,比较了 β -环糊精及其衍生物包合不同抗菌剂时抗菌剂理化性质及抗菌性能的变化,对 β -环糊精及其衍生物与有机抗菌剂、天然抗菌剂的主客体识别的研究现状进行了系统综述,为环糊精主客体识别抗菌剂的深入研究及应用提供参考。

1 β -环糊精及其衍生物与抗菌剂主客体识别机理及作用

β -环糊精空腔具有非极性,可与合适的立体结

构和尺寸匹配的不同客体分子进行主客体识别而得到不同的包合常数和包合强度,其主要原因在于分子间作用力的不同^[3]。通常情况下 β -环糊精的内腔被水溶液中的水分子占据,当溶液中加入大小和形状合适的非极性客体分子时, β -环糊精空腔中的水分子会被客体分子取代,形成主客体包合物。形成主客体包合物的主要原因有:(1)释放高能水。 β -环糊精不能与内腔中的水分子形成氢键,且内腔疏水使水分子与内腔之间没有其他相互作用,导致腔内的水分子能量较高,易进入溶剂而释放能量^[5]。(2)疏水效应。 β -环糊精内疏外亲,客体分子与环糊精包合时,两者的疏水效应是包合的重要条件^[6]。(3)客体分子与环糊精内腔之间的静电和范德华力。分子大小和电子云密度会影响环糊精与客体分子间静电和范德华作用力的形成^[7]。(4)氢键作用。含极性基团的客体分子与环糊精羟基之间形成氢键^[8]。Arumugam等^[9]研究依托泊苷(etoposide, EPS)与 β -环糊精的包合行为及其体外抗菌作用,结果表明,与纯抗癌药物EPS相比,包合物对革兰氏阴性菌和阳性菌均有较强的抑制作用,其原因是纯抗癌药物与细菌细胞壁疏水表面之间存在疏水-疏水排斥作用,而在EPS- β -CD包合体系中,抗癌药物EPS的疏水部分被包埋在 β -环糊精的疏水空腔中, β -环糊精的羟基氧原子与药物分子之间存在相互作用的氢键和范德华力,利用包合物与细菌细胞壁疏水成分之间的相互作用控制细胞生长,最终导致细胞死亡。

环糊精包括 α -CD、 β -CD和 γ -CD三种类型,分别由6、7、8个葡萄糖单元组成。 α -CD空腔较小,通常只能包合较小的客体分子, γ -CD的空腔大,但生产成本高无法在工业上大量生产。Gurarslan等^[10]探讨了吡丙醚与 α 、 β 、 γ -CD的包合情况,客体吡丙醚与主体 β -CD、 γ -CD之间能形成包合物,但不与 α -CD形成包合物。 β -CD分子空腔适中,是表现良好的主体分子,在三种环糊精中应用最广。但 β -CD具有性质单一、溶解度低等缺点导致应用范围相对较小,功能化环糊精可有效地改善 β -环糊精的理化性质,如溶解度、稳定性等,且可通过引入不同的活性基团改变其对客体分子的键合能力。

功能化 β -环糊精可通过共价交联或非共价改性与多种基体材料进行主客体识别。Cui等^[11]在超声辅助下研究了合成孜然醛(cuminaldehyde, CUM)与2-羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)的包合物(inclu-

sion complex, IC)。研究得出: CUM 的醛基插入到 HP- β -CD 空腔中, 如图 1 所示, 氢键(绿色部分)以及客体分子与 HP- β -CD 之间的范德华力相互作用形成 IC。为了获得 CUM/HP- β -CD-IC 的稳定结构和能量特性, 在 PM3 理论水平上进行了半经验量子

力学计算, 计算结果如表 1 所示。B 方向的络合能和结合能($\Delta E_{\text{complex}} = E_{\text{IC}} - E_{\text{CUM}} - E_{\text{HP-}\beta\text{-CD}}$)均低于 A 方向, 因此 B 方向所形成的包合物的稳定性大于 A 方向。

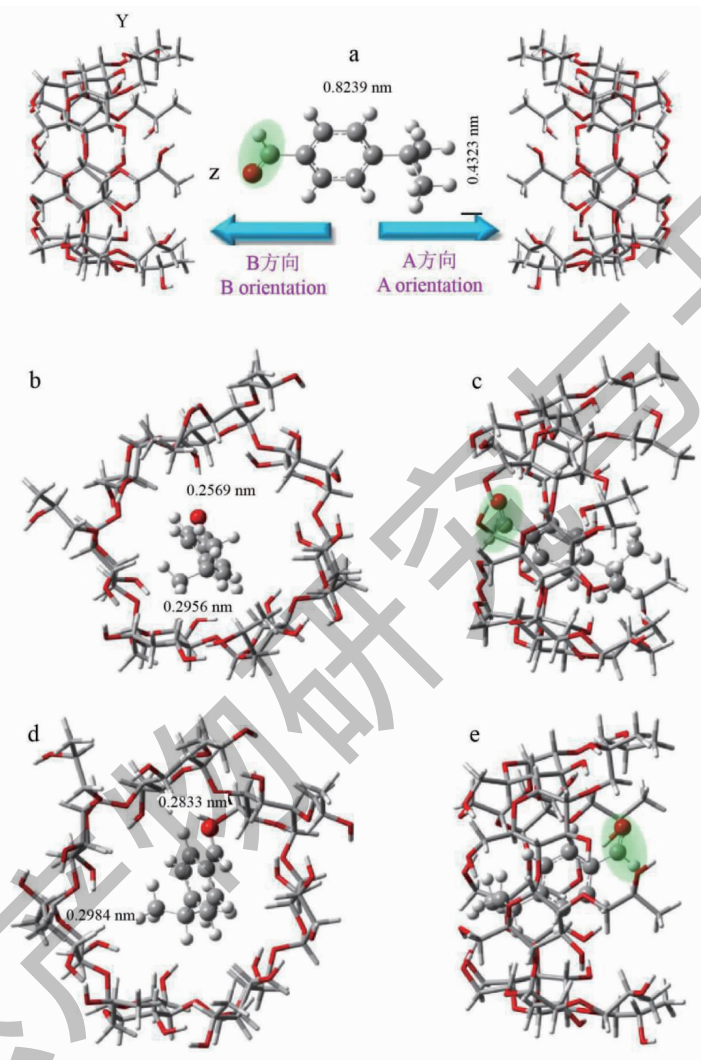


图 1 CUM 与 HP- β -CD 的包合^[11]

Fig. 1 Inclusion of CUM with HP- β -CD^[11]

注: a. 包合方向; b. B 方向主视图; c. B 方向侧视图; d. A 方向主视图; e. A 方向侧视图。Note: a. Inclusion orientation; b. Horizontal view of B orientation; c. Side view of B orientation; d. Front view of A orientation; e. Side view of A orientation.

表 1 CUM 不同部位的包合^[11]

Table 1 Inclusion of CUM in different parts^[11]

包合方向 Inclusion orientation	示意图 Schematic diagram	插入部位 Inclusion site	络合能 Complexation energy (kJ/mol)	$\Delta E_{\text{Complex}}$ (kJ/mol)
A 方向 A orientation	包合物 A 主视图, d; 包合物 A 侧视图, e	异丙基链	-7 350.90	-55.17
B 方向 B orientation	包合物 B 主视图, b; 包合物 B 侧视图, c	醛基	-7 357.47	-61.74

2 β -环糊精及其衍生物与抗菌剂主客体识别对抗菌剂性能的影响

抗菌剂与 β -环糊精及其衍生物的主客体协同作用可有效地改善抗菌剂的理化性质并提高抗菌性能。有机抗菌剂稳定性和分散性较差且还具有一定

毒性,天然抗菌剂大多挥发性强、稳定性差,但通过与环糊精主客体识别可有效改善抗菌剂的理化性质从而扩大其应用范围, β -环糊精及其衍生物包合不同抗菌剂时抗菌剂理化性质及抗菌性能的变化如表2所示。

表2 β -环糊精及其衍生物包合不同抗菌剂的抗菌性能比较

Table 2 Comparison of the antibacterial properties of β -CD and its derivatives wrapped with different antibacterial agents

主体 Host	客体 Guest	制备方法 Preparation method	抗菌剂理化性质变化 Changes in physicochemical property	抗菌性能变化 Changes in antimicrobial property	参考文献 Ref.
β -CD	三氯生 (triclosan, TCS)	研磨法	热稳定性增强	最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)降低:4倍(金黄色葡萄球菌);2倍(肺炎克雷伯菌)	12
	茶树油 (tea tree oil, TTO)	溶液搅拌法	挥发性降低,溶解性增强,稳定性增加	金黄色葡萄球菌减少率:包合前31%;包合后99.9%	13
	反式茴香脑	共沉淀法	分散性增强	大肠杆菌存活率:包合前55%,包合后4.6%;金黄色葡萄球菌存活率:包合前9%,包合后0.02% 抑制区直径:包合前 12 ± 0.6 mm,包合后 14.2 ± 0.5 mm(单核细胞增生李斯特氏菌);包合前 10.9 ± 0.6 mm,包合后 12.8 ± 0.6 mm(β -溶血链球菌);包合前 10.2 ± 0.2 mm,包合后 12 ± 0.3 mm(克罗诺杆菌);包合前 10.2 ± 0.2 mm,包合后 11.5 ± 0.8 mm(白色念珠菌)	14
甲基- β -环糊精 M- β -CD	六氢- β -酸 (hexahydro- β -acid, HBA)	研磨法	溶解性、分散性增大		15
	丁香醛和异丁香酚	超声波降解法	水溶性增加	细菌数量减少 $100\% \pm 0.6\%$ (革兰氏阳性菌);减少 $100\% \pm 0.2\%$ (革兰氏阴性菌)	16
	百里香油、柠檬油、薰衣草油、薄荷油	超声法	稳定性增强	抑菌、抗真菌活性提高2~4倍	17
HP- β -CD	奎斯汀	搅拌共蒸发法	水溶性增加	MIC:包合前 $0.10 \mu\text{mol/L}$,包合后 $0.05 \mu\text{mol/L}$ (哈维氏弧菌)	18
	黄芩素 (baicalein, BAI)	压缩抗溶剂沉淀法	溶解度增大	MIC:包合前 0.043 mmol/L ;包合后 0.025 mmol/L (金黄色葡萄球菌)	19

3 β -环糊精及其衍生物与有机抗菌剂的主客体识别

有机抗菌剂具有广谱高效的杀菌能力,且来源广泛、成本低廉、加工工艺简单,它能使微生物代谢酶失活,影响微生物的新陈代谢,达到杀菌目的;也能与细胞内蛋白酶反应并破坏细胞机能以及阻断DNA合成并抑制微生物繁殖^[20]。有机抗菌剂大多具有毒性高、生物利用度低、溶解度差等缺陷,而利用抗菌剂与 β -环糊精及其衍生物的主客体识别包合作用可提高有机抗菌剂疗效、降低毒性、减少不良反应、提高生物利用度,并减少抗菌素耐药性的出现^[21]。

3.1 β -环糊精与有机抗菌剂的主客体识别

β -环糊精能够提高客体分子的广泛接受性、亲

脂性及在生物膜上的水溶性和扩散驱动力^[22],它的亲水性能改善难溶性客体的溶解度、增强理化性质及化学稳定性^[23],利用 β -环糊精此特殊性质来改善有机抗菌剂的理化性质从而增强抗菌性能,在医药、纺织、食品等领域均得到广泛应用。

在医药工业方面,环糊精是一种环状碳水化合物,具有水溶性、生物相容性和疏水性空腔,大量文献证实了它具有药物载体的用途。药物作为客体分子部分或全部包合在环糊精腔内形成包合物,这一特征有助于改善药物在水介质中的溶解性、减少药物在进入靶器官或组织之前对降解机制的暴露、掩盖药物苦味、降低药物毒性、控制药物释放和调节其他化合物的药理活性^[24]。Aulestia等^[25]开发了一种新型的含酚类药物愈创木酚(guaiacol, Gu)干槽

症敷料,采用冷冻干燥法制备了 $\text{Gu}/\beta\text{-CD}$ 包合物,并对其生物学特性进行研究,观察大鼠治疗后 $\text{Gu}/\beta\text{-CD}$ 诱导的牙槽骨愈合过程,结果表明 β -环糊精包合增强了 Gu 的抗菌作用,降低了其对成骨细胞的细胞毒性作用。Zhang 等^[26] 利用 β -环糊精与抗菌肽 ABP-DHC-Cecropin A 主客体识别,在抗菌性能未显著降低的情况下改善了 ABP-DHC-Cecropin A 的理化性质。Inoue 等^[27] 以洗必泰 (chlorhexidine, CHX) 为药物模型, NaIO_4 为氧化剂,合成以 CHX 为客体、 $\beta\text{-CD}$ 为主体的包合物,使 β -环糊精释放速率增加 10 倍,且对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和白色念珠菌的生长抑制作用要比单独使用 CHX 大。

在纺织工业方面,Atav 等^[28] 采用捏合和物理混合技术,以环己烷单羧酸银与 β -环糊精制备包合物并研究其耐洗涤性的抗菌效果,含有包合物的棉织物被反复洗涤 50 次后仍具有抗菌性。Novikov 等^[12] 合成了 β -环糊精与三氯生 (triclosan, TCS) 的包合物,并测试 TCS/ $\beta\text{-CD}$ 包合物应用在纺织品中的抗菌性能。结果表明,与 TCS 相比,TCS/ $\beta\text{-CD}$ 对金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 分别降低了 4 倍和 2 倍,且 β -环糊精在整个过程中增加了 TCS 在水溶液中的分散性和棉花表面抗菌性能的耐久性。

β -环糊精包合抗菌剂在多个领域都有着非常好的应用效果,不仅能够使抗菌剂的理化性质得到改

善还能提高其抗菌性能,从而增加抗菌剂的利用率。但 β -环糊精仍然存在溶解性和稳定性差等缺点,因此通过功能化 β -环糊精改善其溶解性并提高稳定性,从而得到廉价无毒的半天然产物,扩大其应用范围。

3.2 功能化 β -环糊精与有机抗菌剂的主客体识别

功能化可使 β -环糊精的性质得到改善,且不同功能化的 β -环糊精在主客体识别中对有机抗菌剂的改善作用也不同。Lu 等^[15] 为改善六氢- β -酸 (hexahydro- β -acid, HBA) 的水溶性,采用研磨法制备了 HBA 与 2-*O*-甲基- β -环糊精 ($\text{M-}\beta\text{-CD}$) 的包合物,如图 2 所示。结果表明, $\text{M-}\beta\text{-CD}$ 包合提高了 HBA 的水溶性,且 HBA/ $\text{M-}\beta\text{-CD}$ 包合物能够在较低的活性化合物浓度下抑制多种食品相关微生物,使菌丝塌陷、变形甚至断裂。Guo 等^[18] 采用搅拌共蒸发法制备了奎斯汀与 2-羟丙基- β -环糊精 ($\text{HP-}\beta\text{-CD}$) 的包合物,利用琼脂扩散法比较奎斯汀和奎斯汀/ $\text{HP-}\beta\text{-CD}$ 包合物对哈维氏弧菌的拮抗活性。结果表明,奎斯汀和奎斯汀/ $\text{HP-}\beta\text{-CD}$ 包合物均对哈维氏弧菌有拮抗作用,其 MIC 分别为 $0.10 \mu\text{mol/L}$ 和 $0.05 \mu\text{mol/L}$,而 $\text{HP-}\beta\text{-CD}$ 无抑菌活性,因此可推断奎斯汀/ $\text{HP-}\beta\text{-CD}$ 包合物的形成增强了奎斯汀对哈维氏弧菌的拮抗作用。Abarca 等^[29] 采用挤出法制备了聚乳酸/ $\beta\text{-CD}$ -2-壬酮包合物的活性薄膜,所制备出的活性膜具有较高的抗真菌活性,且对灰霉菌丝生长的抑制率在 60% 左右。

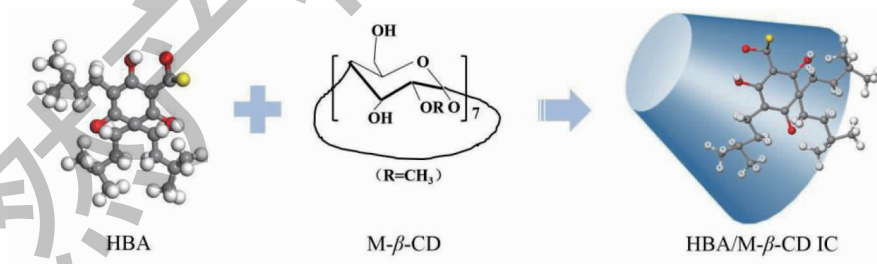


图 2 HBA/ $\text{M-}\beta\text{-CD}$ 包合物的形成^[15]

Fig. 2 Formation of HBA/ $\text{M-}\beta\text{-CD}$ inclusion complex^[15]

β -环糊精及其衍生物与有机抗菌剂主客体识别均可有效地改善抗菌剂的分散性、水溶性、降低毒性以及提高抗菌性能,功能化环糊精可进一步提高溶解度和热稳定性。虽然环糊精包合有机抗菌剂能有效降低有机抗菌剂毒性,但不能完全消除,因此无毒、环境友好的天然抗菌剂成为发展的方向,但由于天然抗菌剂具有挥发性强、稳定性差等缺点,导致在

使用过程中受到限制。利用环糊精及其衍生物的特殊结构对天然抗菌剂进行主客体识别可有效地改善天然抗菌剂的理化性质,从而拓宽天然抗菌剂的应用范围。

4 β -环糊精及其衍生物与天然抗菌剂的主客体识别

环糊精与活性物质和功能性添加剂的分子包合

在不同工业中已得到广泛应用,因为 β -环糊精包合的分子可以免受热、光、湿、氧或其他极端条件的影响,从而提高活性分子的稳定性、保质期和生物利用度。天然抗菌剂是从植物中提取得到的,如香芹酚、肉桂醛、丁香酚、大蒜油和姜黄素等抗菌剂,可避免使用有机抗菌剂所带来的一些潜在风险,但天然抗菌剂大多具有稳定性低、水溶性差、挥发性快等缺陷,从而在使用过程中严重降低了其抗菌性能。利用 β -环糊精对天然抗菌剂进行包合可有效地改善天然抗菌剂的理化性质,从而增强抗菌性能。Marques 等^[30] 研究制备食品防腐剂的抗菌香囊,用 GC-FID 和 GC-MS 分析了罗勒、多香果木等植物精油(essential oils, EOs)与 β -环糊精结合制备的包合物,并对食源性金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、单核细胞增生性乳杆菌等菌种进行了抑菌试验,发现环糊精腔体中的 EOs 的热稳定性和抗菌性均得到提高。

4.1 β -环糊精及其衍生物与植物精油的主客体识别

植物精油通常是通过蒸馏方法从木本植物中分离提取的,主要是具有强烈香气或无味的萜类化合物,大多数是亲脂性的,几乎不溶于水。精油有很多广泛的生物学特性,例如抗炎、镇静、镇痛、抗氧化等,通过改变细胞膜和细胞质的结构和功能而发挥

抗菌作用,对醛类、酚类和含氧萜类精油化合物的抑菌作用机理的研究表明,这些化合物具有提高膜通透性的作用,油脂成分溶解在膜中,从而引起肿胀、降低膜功能、改变细胞形态,最终导致细胞死亡^[31]。

4.1.1 β -环糊精及其衍生物与肉桂精油的主客体识别

肉桂醛是芳香肉桂植物产生的肉桂精油(cinnamon essential oils, CEO)的主要成分,在被蜡样芽孢杆菌、大肠杆菌和单核细胞增生李斯特氏菌等致病细菌污染的食品和动物饲料中均具有抗菌性能^[32],但肉桂醛由于稳定性和水溶性较差而导致应用范围较窄。Lin 等^[33] 采用静电纺丝技术将 CEO/ β -CD 包合物复合到聚氧化乙烯纳米纤维中,制备了一种新型抗菌包装材料。结果表明, β -环糊精包合物实现了蛋白脂质体中 CEO 的可控释放,且在 25 °C 和 37 °C 时,CEO/ β -CD 蛋白脂质体纳米纤维中蜡样芽孢杆菌的数量减少了近 99.999%。Yildiz 等^[34] 研究了肉桂醛与两种不同类型的羟丙基-环糊精(HP- β -CD 和 HP- γ -CD)在不同摩尔比(肉桂醛/CD 为 1:1 和 2:1)下的包合,如图 3a 所示。包合物的形成显著增加了肉桂醛的水溶性和稳定性,但对大肠杆菌的抑菌活性保持不变。

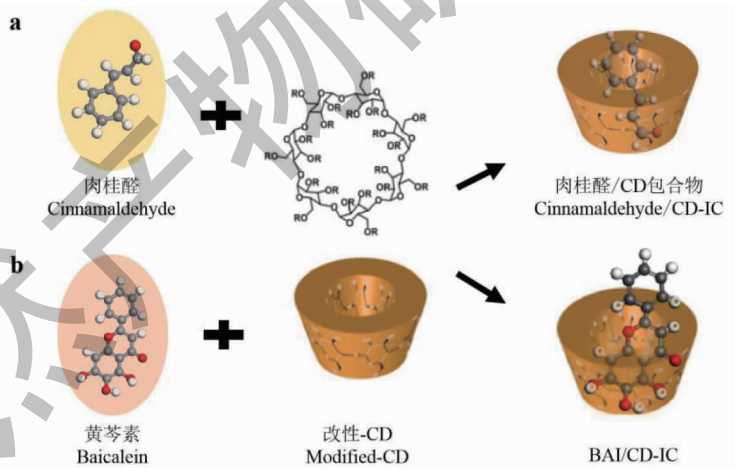


图3 改性环糊精与天然抗菌剂的包合

Fig. 3 Inclusion of modified-CD with natural antimicrobial agents

注:a. 肉桂醛和 HP-CD 的包合^[34]; b. BAI 与 HP- β -CD 的包合^[19]。Note:a. Inclusion between cinnamaldehyde and HP-CD^[34]; b. Inclusion between BAI and HP- β -CD^[19]。

4.1.2 β -环糊精及其衍生物与茶树精油主客体识别

茶树精油(tea tree oil, TTO)是从茶树植物中提取得到的,是提高身体免疫力最有效的精油之一,可治疗突发性病毒、细菌和真菌性感染、清洁伤口和缓

解肌肉酸痛等症状。但 TTO 由于挥发性强、稳定性和分散性差等缺点,使得其应用范围和利用率均减少。Li 等^[35] 制备了 TTO/ β -CD 包合物,并进行了表征。结果表明: β -环糊精包合能改善 TTO 在肺内的

分散性,且 TTO/ β -CD 的抗菌作用高于 TTO。Cui 等^[36]研究了冷氮等离子体增强含抗菌剂的聚氧化乙烯 (polyethylene oxide, PEO) 纳米纤维的抗菌活性,以 β -CD 和 TTO 为主客体形成水溶性包合物,采用电纺法将包合物包裹到 PEO 基质中。结果表明,PEO 纳米纤维的抗菌活性相应提高,且经等离子体处理的纳米纤维膜对大肠杆菌 O157:H7 的抑菌活性最高。TTO 除了直接应用在医疗方面,还能应用在医用和化妆纺织品中。Beşen^[13]使用 β -CD、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 和阿拉伯胶 (Arabic gum, GA) 包合 TTO,制备一次性抗菌医用或化妆纺织品。结果表明: β -CD、PVA、GA 均可作为主体分子,包合物 TTO/ β -CD、TTO/PVA 和 TTO/GA 均可使纺织品表面同时具有对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的较高抗菌活性,说明 TTO 包合后可有效改善 TTO 理化性质的缺陷从而应用于医疗、医用或化妆纺织品等领域中并发挥抗菌作用。

4.1.3 β -环糊精及其衍生物与其他植物精油的主客体识别

丁香醛 (cuminaldehyde, CA) 和异丁香酚 (isoeu-

genol, ISOE) 是疏水性精油 (volatile essential oil components, EOC), 由于水溶性低和挥发性大,其应用受到很大限制。Siva 等^[16]采用超声法制备了丁香醛和异丁香酚精油与甲基- β -环糊精包合物 (EOC/M- β -CD-IC), 如图 4 所示。M- β -CD 的包合增强了 EOC 的溶解度,利用 EOC/M- β -CD-IC 处理革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌,细菌数量分别减少了 $100\% \pm 0.6\%$ 和 $100\% \pm 0.2\%$,比单独使用 EOC 抑菌效果强。环糊精包合精油可以降低精油在食品加工或储存过程中的挥发性和损失。Somrani 等^[37]研究表明,大蒜、洋葱和肉桂精油对单核细胞增生李斯特氏菌具有抗菌活性,是一种很有前途的食品加工天然抗菌替代品。但由于大蒜油具有强烈气味、热稳定性低和低闪点导致应用率低,为了解决此问题,Pilletti 等^[38]研究大蒜油在 β -CD 中的包合工艺以及对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌性能,结果表明,大蒜油/ β -CD 包合物提高了大蒜油的热稳定性,且对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有抑菌效果,但对大肠杆菌的抑菌效果高于金黄色葡萄球菌的抑菌效果。

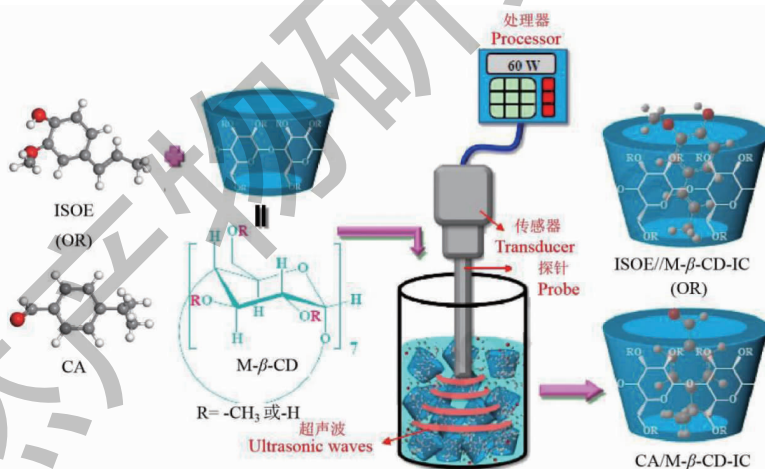


图 4 EOC/M- β -CD-IC 合成示意图^[16]

Fig. 4 Synthetic schematic diagram of EOC/M- β -CD-IC^[16]

植物精油对食源性致病菌和抗氧化剂显示出很强的抗菌活性。Rocha 等^[39]制备了棕榈精油和八角茴香精油的环糊精包合物包装材料,将其应用于减缓青霉菌生长而延长苹果的保质期,结果表明,包合物能有效地减少真菌的生长、乙烯和 CO_2 的产量。Das 等^[17]利用随机甲基化- β -CD 包合精油 (百里香油、柠檬油、薰衣草油、薄荷油),研究其活性成分的理化性质、抗氧化活性和抑菌活性,与游离精油相

比,包合精油的抑菌、抗真菌活性均提高了 2~4 倍。

植物精油抗菌剂的无毒性使其受到追捧,但其理化性质的缺陷使其应用受到一定限制,将植物精油与环糊精主客体识别包合可有效改善客体分子精油抗菌剂的理化性质,有效提高抗菌性,这是改善疏水性抗菌剂抗菌性能的重要方法。同时,不同精油对不同细菌的抗菌性均不同,环糊精包合精油抗菌剂对不同细菌的抗菌效果也不同,因此可根据不同

细菌选用不同植物精油抗菌剂进行包合,在改善精油理化性质的同时还需考虑其对不同细菌的抗菌作用。

4.2 β -环糊精及其衍生物与其他天然抗菌剂的主客体识别

天然提取物是具有生物特性的化学物质混合物,主要来自药用植物的叶、茎、果实或根,其生物活性包括抗氧化、抗菌、抗癌、抗真菌、抗寄生虫、降血糖和抗高血压等特性。天然提取物及其他天然物抗菌机制主要有:抑制微生物核酸合成,改变细胞膜功能,抑制能量代谢,减少细胞附着和生物膜形成,通过抑制细胞膜上的孔蛋白,改变膜通透性,减弱致病性等^[40]。尽管植物提取物适合于治疗各种疾病,但研究表明,植物提取物用于代谢系统较为复杂的生物体时,由于其组成复杂、毒性大、溶解度低等缺点,其治疗作用仍受到限制,利用环糊精包合可有效地改变天然提取物的理化性质。Yang 等^[41]采用单相法将川芎挥发油包合在 HP- β -CD 中,显著提高了川芎挥发油的溶解度及稳定性,包合物在 60 °C 条件下 10 天稳定性良好。Lin 等^[42]将青蒿素(artemisinin, ART)包合在 β -CD 中,测试结果表明包合物有效提高了 ART 的溶解度,且对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌作用有明显提高。

4.2.1 β -环糊精及其衍生物与姜黄素的主客体识别

姜黄素是姜黄属植物根茎中的主要成分之一,是常用的抗菌剂和食品添加剂,世卫组织规定姜黄素作为食品添加剂的每日可接受摄入量为 0 ~ 3 mg/kg,且它具有潜在的抗癌用途^[43],但姜黄素的水溶性差导致利用率低下。Shlar 等^[44]采用蛋白质组学方法研究了姜黄素在黑暗和光照条件下的抗菌作用机理,将大肠杆菌细胞暴露在水分散姜黄素/甲基- β -环糊精包合物中,与相同光照条件下的未处理细胞进行比较。结果表明:姜黄素包合物的水溶性明显提高,在黑暗条件下,姜黄素处理的细菌细胞通过改变其 NADH 和 NADPH 浓度调节其氧化还原状态。另一方面,从 H2DCFDA 荧光分析可以看出,光诱导的姜黄素产生了更高水平的活性氧(reactive oxygen species, ROS),这种氧化超越了细胞保护机制,扰乱了细胞内的铁池,干扰了 Fe-S 簇的生物发生,并最终导致细胞死亡。随后 Shlar 又以聚对苯二甲酸乙二醇酯薄膜为载体,研制姜黄素/环糊精包合物抗菌涂料,结果表明:在光照和黑暗条件下包合物

均显示出抗菌性,且光照条件下的抗菌性能优于黑暗条件下的抗菌性能^[45]。

4.2.2 β -环糊精及其衍生物与其他天然抗菌剂的主客体识别

纳他霉素^[46]是一种由链霉菌发酵产生的天然抗真菌化合物,属于多烯大环内酯类,既可以有效地抑制各种霉菌、酵母菌的生长,又能抑制真菌毒素的产生,可用于食品防腐保鲜涂层以及抗真菌治疗,但水溶性低,在食品涂料中的应用具有一定的挑战性。Yang 等^[47]研究了纳他霉素(natamycin, N)与甲基- β -环糊精的包合,纳他霉素的疏水部分($C_{16} \sim C_{26}$)部分插入 M- β -CD 的宽边空腔中而形成包合物(N/M- β -CD);并将此包合物掺入蜡质玉米淀粉中制成了一种可食用淀粉基食品涂料(N/M- β -CD S)。该复合涂膜能减少樱桃番茄果实贮藏过程中的失重,延缓果实成熟,抑制灰霉病菌引起的果实腐烂。Yan 等^[49]研究了用压缩抗溶剂沉淀法制备黄芩素(baicalein, BAI)/HP- β -CD 包合物,以此改善 BAI 的抗菌活性,如图 3b 所示。采用琼脂扩散法研究了 BAI 和 BAI 包合物对金黄色葡萄球菌(staphylococcus aureus, SAU)的抗菌活性。测试结果表明 BAI 和 BAI 包合物均对 SAU 有拮抗作用, MIC 值分别为 0.043 mmol/L 和 0.025 mmol/L,而 HP- β -CD 无抑菌活性,因此可证明 BAI/HP- β -CD 包合物的形成增强了 BAI 对 SAU 的拮抗作用。Ye 等^[14]制备了反式茴香脑/ β -CD 包合物,并将其包合到明胶中制成可食性薄膜,结果表明:包合物的加入不仅提高了可食性薄膜的拉伸强度、表面疏水性,降低了薄膜的含水率,而且包合物中反式茴香脑的存在使可食性薄膜具有良好的抗菌活性,抗菌活性随反式茴香脑含量的增加而增加。

植物提取物及其他天然抗菌剂成分复杂,而这些提取物的提取常常需要使用有机溶剂,不仅使配方复杂,而且很难直接用于人体和食品中。利用具有空腔结构的环糊精对植物提取物及其他天然抗菌剂进行包合,可有效降低毒性、增加溶解度,改变水溶性,使之能有效地应用。

5 结语

细菌感染危害人类的身心健康,抗菌剂能够抑制细菌的生长,扰乱细胞的功能,从而引起细菌快速死亡,因此,抗菌剂的使用是抑制细菌传播和感染的有效手段,而抗菌剂的抗菌性能直接决定了其能否有效地发挥抗菌作用。大多数有机抗菌剂和天然抗

菌剂由于溶解度低、挥发快、稳定性差,限制了其使用,可通过与其他物质的协同作用改善其理化性质,提高生物利用度。 β -环糊精及其衍生物的特殊结构将抗菌剂包合在环糊精空腔中,这种主客体包合作用有效地降低了有机抗菌剂的毒性,提高了其分散性、水溶性和抗菌性能;有效地改善了天然抗菌剂的挥发性、稳定性和抗菌性能,实现了有机抗菌剂和天然抗菌剂在医药、食品、纺织、化妆品等领域的应用。

随着细菌感染的日益普遍,对抗菌剂的需求日益增长,对抗菌剂抗菌性能的要求也越来越高,如何减少抗菌剂耐药性的出现、进一步提高疗效、降低使用剂量是抗菌剂使用过程中仍存在的问题。环糊精主客体识别抗菌剂的主体分子 β -环糊精生产成本低,应用最广泛,但 β -环糊精自身在水中的低溶解度和有限的疏水区域使其在应用上受到一定限制,化学修饰环糊精是改变环糊精理化特性的主要方法,即在不影响其基本骨架的情况下引入活性基团改变其性质并扩大其应用范围,但目前主要限于通过简单的甲基化、2-羟丙基化提高环糊精的水溶性,作用单一,需要进一步探索环糊精的修饰改性,如不同位点羟基的改性、烷基化程度、不同功能基团改性对环糊精理化性质的影响,对客体分子抗菌剂的键合能力及抗菌性能的影响。

环糊精主客体识别抗菌剂的客体分子有机抗菌剂种类多,分子结构多样,为主客体识别带来一定困难,目前主客体识别包合有机抗菌剂研究仅限于结构简单、理化性能较差的一些分子,但有机抗菌剂作用强,随着对抗菌剂需求的日益增长,尚需进一步加快对有机抗菌剂主客体识别研究,尤其是耐药性方面的研究。天然抗菌剂成分复杂,提取和加工难度大,需要寻找一种合适的主客体识别包合方法,能够选择性对有效活性成分进行包合,提高抗菌活性,同时降低不良反应;天然抗菌剂因其无毒、环境友好,在可食用抗菌材料中的研究与应用引人注目。

环糊精主客体识别包合物的形成是通过其疏水空腔包合客体分子抗菌剂的疏水部分实现的,对于非疏水性抗菌剂的包合需要先引入与空腔大小相匹配的疏水基团,因此需要进行合适疏水基的筛选,在不增加生产成本的基础上实现环糊精与非疏水性抗菌剂的连接,增加环糊精主客体识别抗菌剂的种类,扩大环糊精主客体识别抗菌剂的应用;基于此,也可实现环糊精与无机抗菌剂的主客体识别。无机抗菌剂耐热性好、加工方便,利用金属本身具有的抗菌能

力或通过光催化作用发挥抗菌作用,但不论是金属或其氧化物均易团聚,分散性较差,影响其抗菌作用的发挥,若对其表面进行疏水修饰改性,既可实现与环糊精主客体识别包合,又可有效阻止其团聚,增加活性位点,提高抗菌效率。

环糊精主客体识别抗菌剂包合物目前主要的应用是直接作用于各种细菌,或将包合物掺杂入淀粉、明胶、纳米纤维等做成抗菌涂膜涂层或包装材料,应用较窄,因此,在环糊精修饰改性同时引入功能活性基,如烯基改性制得环糊精单体,进而制备环糊精主客体识别抗菌剂单体,可实现与其它有机高分子基体的组装,制得一系列环糊精主客体识别抗菌功能材料;同时,环糊精的不同主客体识别抗菌剂之间也可复配和交联,从而发挥其协同作用,拓宽抗菌剂的广谱抗菌应用范围,实现更高、更全面、更长久的抗菌性能。

参考文献

- 1 Maruthupandy M, et al. Allyl isothiocyanate encapsulated halloysite covered with polyacrylate as a potential antibacterial agent against food spoilage bacteria[J]. Mater Sci Eng C, 2019, 105:110016.
- 2 Hassan STS, et al. Antibacterial activity of natural compounds-essential oils[J]. Ces Slov Farm, 2015, 64:243-253.
- 3 Huang PH, et al. Improvement of skin penetration, antipollutant activity and skin hydration of 7, 3', 4'-trihydroxyisoflavone cyclodextrin inclusion complex [J]. Pharmaceutics, 2019, 11:399.
- 4 Wei YP, et al. Characterization of glabridin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex with robust solubility and enhanced bioactivity [J]. Carbohydr Polym, 2017, 159: 152-160.
- 5 Pereva S, et al. Water inside β -cyclodextrin cavity: amount, stability and mechanism of binding [J]. Beilstein J Org Chem, 2019, 15:1592-1600.
- 6 Rahman Y, et al. Interaction of pirenzepine with bovine serum albumin and effect of β -cyclodextrin on binding: a biophysical and molecular docking approach[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 652:27-37.
- 7 Du F, et al. Study on the preparation of geranyl acetone and β -cyclodextrin inclusion complex and its application in cigarette flavoring[J]. Sci Rep, 2020, 10:12375.
- 8 Liu YC, et al. Supramolecularly imprinted polymeric solid phase microextraction coatings for synergetic recognition nitrophenols and bisphenol A[J]. J Hazard Mater, 2019, 368:

- 358-364.
- 9 Arumugam SP, et al. In-vitro dissolution and microbial inhibition studies on anticancer drug etoposide with β -cyclodextrin [J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 102:96-105.
 - 10 Gurarslan A, et al. Pyriproxyfen cyclodextrin inclusion compounds [J]. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2015, 82:489-496.
 - 11 Cui HY, et al. Ultrasound processed cuminaldehyde/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: preparation, characterization and antibacterial activity [J]. *Ultrason Sonochem*, 2019, 56:84-93.
 - 12 Novikov M, et al. Treatment of cotton by β -cyclodextrin/triclosan inclusion complex and factors affecting antimicrobial properties [J]. *Fibers Polym*, 2018, 19:548-560.
 - 13 Beşen BS. Production of disposable antibacterial textiles via application of tea tree oil encapsulated into different wall materials [J]. *Fibers Polym*, 2019, 20:2587-2593.
 - 14 Ye YX, et al. Development of antimicrobial *Gelatin*-based edible films by incorporation of trans-anethole/ β -cyclodextrin inclusion complex [J]. *Food Bioprocess Technol*, 2017, 10, 1844-1853.
 - 15 Lu N, et al. Characterization and antimicrobial activity of a 2-*O*-methyl- β -cyclodextrin inclusion complex containing hexahydro- β -acids [J]. *J Mater Sci*, 2019, 54:4287-4296.
 - 16 Siva S, et al. Encapsulation of essential oil components with methyl- β -cyclodextrin using ultrasonication: solubility, characterization, DPPH and antibacterial assay [J]. *Ultrason Sonochem*, 2020, 64:104997.
 - 17 Das S, et al. Antioxidant and antimicrobial properties of randomly methylated β -cyclodextrin-captured essential oils [J]. *Food Chem*, 2019, 278:305-313.
 - 18 Guo L, et al. Characterization, solubility and antibacterial activity of inclusion complex of quistin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *Biotech*, 2019, 9:123.
 - 19 Yan TX, et al. Preparation and characterization of baicalein/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex for enhancement of solubility, antioxidant activity and antibacterial activity using supercritical antisolvent technology [J]. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2020, 96:285-295.
 - 20 Decuyper L, et al. Antibacterial and β -Lactamase inhibitory activity of monocyclic β -Lactams [J]. *Med Res Rev*, 2018, 38:426-503.
 - 21 Vasconcelos NG, et al. Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: a review [J]. *Microb Pathog*, 2018, 120:198-203.
 - 22 Lima BDS, et al. Development of morin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: enhancement of bioavailability, antihyperalgesic and anti-inflammatory effects [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 126:15-24.
 - 23 Sherje AP, et al. β -Cyclodextrin-based inclusion complexes and nanocomposites of rivaroxaban for solubility enhancement [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29:186.
 - 24 Ding YL, et al. Synthesis of carbohydrate conjugated 6A, 6D-bifunctionalized β -cyclodextrin derivatives as potential liver cancer drug carriers [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181:957-963.
 - 25 Aulestia-Viera PV, et al. Guaiacol/ β -cyclodextrin for rapid healing of dry socket: antibacterial activity, cytotoxicity, and bone repair-an animal study [J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2019, 23:53-61.
 - 26 Zhang JX, et al. A novel inclusion complex (β -CD/ABP-dHC-cecropin A) with antibiotic properties for use as an anti-*Agrobacterium* additive in transgenic poplar rooting medium [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2015, 81:72-79.
 - 27 Inoue BS, et al. Bioactive bacterial cellulose membrane with prolonged release of chlorhexidine for dental medical application [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 148:1098-1108.
 - 28 Atav R, et al. Preparation and characterization of silver cyclohexane mono carboxylate; β -cyclodextrine inclusion complexes and obtaining wash-resistant antibacterial effect on cotton fabrics [J]. *Fibers Polym*, 2019, 20:2042-2047.
 - 29 Abarca RL, et al. Application of β -cyclodextrin/2-nonanone inclusion complex as active agent to design of antimicrobial packaging films for control of *Botrytis cinerea* [J]. *Food Bioprocess Technol*, 2017, 10:1585-1594.
 - 30 Marques CS, et al. β -Cyclodextrin inclusion complexes with essential oils: obtention, characterization, antimicrobial activity and potential application for food preservative sachets [J]. *Food Res Int*, 2019, 119:499-509.
 - 31 Wongkattiya N, et al. Antibacterial activity of cuminaldehyde on food-borne pathogens, the bioactive component of essential oil from *Cuminum cyminum* L. collected in Thailand [J]. *J Complement Integr Med*, 2019, 16:20180195.
 - 32 Friedman M. Chemistry, antimicrobial mechanisms, and antibiotic activities of cinnamaldehyde against pathogenic bacteria in animal feeds and human foods [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65:10406-10423.
 - 33 Lin L, et al. Antibacterial poly(ethylene oxide) electrospun nanofibers containing cinnamon essential oil/ β -cyclodextrin proteoliposomes [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 178:131-140.
 - 34 Yildiz ZI, et al. Molecular encapsulation of cinnamaldehyde within cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibers: fast-dissolution, enhanced water solubility, high temper-

- ature stability, and antibacterial activity of cinnamaldehyde [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67:11066-11076.
- 35 Li M, et al. Pulmonary delivery of tea tree oil- β -cyclodextrin inclusion complexes for the treatment of fungal and bacterial pneumonia [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69:1458-1467.
- 36 Cui HY, et al. Plasma-treated poly(ethylene oxide) nanofibers containing tea tree oil/ β -cyclodextrin inclusion complex for antibacterial packaging [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 179:360-369.
- 37 Somrani M, et al. Garlic, onion, and cinnamon essential oil anti-biofilms' effect against *Listeria monocytogenes* [J]. *Foods*, 2020, 9:567.
- 38 Piletti R, et al. Microencapsulation of garlic oil by β -cyclodextrin as a thermal protection method for antibacterial action [J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, 94:139-149.
- 39 Rocha Neto ACD, et al. Double-bottom antimicrobial packaging for apple shelf-life extension [J]. *Food Chem*, 2019, 279:379-388.
- 40 Farhadi F, et al. Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: an update review [J]. *Phytother Res*, 2019, 33:13-40.
- 41 Yang YT, et al. Preparation and property study of hydroxypro-pyl- β -cyclodextrin inclusion complex of Chuanxiong Rhizoma volatile oil [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2021, 33:734-742.
- 42 Lin L, et al. Antibacterial mechanism of artemisinin/ β -cyclodextrins against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2018, 118:66-73.
- 43 Nelson KM, et al. The essential medicinal chemistry of curcumin [J]. *J Med Chem*, 2017, 60:1620-1637.
- 44 Shlar I, et al. Modes of antibacterial action of curcumin under dark and light conditions: a toxicoproteomics approach [J]. *J Proteomics*, 2017, 160:8-20.
- 45 Shlar I, et al. Antimicrobial coatings on polyethylene terephthalate based on curcumin/cyclodextrin complex embedded in a multilayer polyelectrolyte architecture [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 164:379-387.
- 46 Haack SE, et al. Natamycin, a new biofungicide for managing crown rot of strawberry caused by QoI-resistant *Colletotrichum acutatum* [J]. *Plant Dis*, 2018, 102:1687-1695.
- 47 Yang YX, et al. Development of starch-based antifungal coatings by incorporation of natamycinmethyl- β -cyclodextrin inclusion complex for postharvest treatments on cherry tomato against *Botrytis cinerea* [J]. *Molecules*, 2019, 24:3962.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委(以姓氏笔划为序)

Members

王 扣	王红兵	戈惠明	尹文兵	尹 胜	吕兆林
WANG Kou	WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LYU Zhaolin
刘相国	孙昊鹏	孙桂波	李良成	李国友	邱 莉
LIU Xiangguo	SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li
汪海波	沐万孟	张炳火	张德武	陈益华	林昌俊
WANG Haibo	MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	ZHANG Dewu	CHEN Yihua	LIN Changjun
欧阳杰	易华西	罗应刚	周 文	胡友财	袁 涛
OUYANG Jie	YI Huaxi	LUO Yinggang	ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao
夏永刚	高慧敏	唐金山	黄胜雄	韩秀珍	韩淑燕
XIA Yonggang	GAO Huimin	TANG Jinshan	HUANG Shengxiang	HAN Xiuzhen	HAN Shuyan
曾克武	蓝蔚青	廖晨钟	薛永波		
ZENG Kewu	LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	XUE Yongbo		