

透明质酸联合青霉素抑制金黄色葡萄球菌活性的研究

王倩¹, 贾芳^{1, 2}, 崔红宇³, 赵丽霞^{1, 2*}

(1.内蒙古医科大学基础医学院, 内蒙古呼和浩特 010110; 2.国家乳业技术创新中心, 内蒙古呼和浩特 010080; 3.内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古呼和浩特 010110)

摘要: [目的] 检测透明质酸 (HA) 单独及与青霉素 (PEN) 联合使用时, 对金黄色葡萄球菌 (金葡菌) 的抗菌活性, 并同步检测多种抗生素对该菌的药敏性。[方法] 采用二倍稀释法和微量棋盘法, 评估1株金葡菌标准株与9株奶牛源临床分离金葡菌对相关药物的敏感性。[结果] 金葡菌对PEN、克林霉素、红霉素的耐药率分别为90%、80%和40%; 未检测出耐甲氧西林菌株, 诱导克林霉素耐药菌株占比40%; HA与PEN联合作用于金葡菌时, 均表现出相加 (部分抑菌浓度指数FICI 0.5~1.0) 或协同 (FICI≤0.5) 效应。[结论] HA与PEN联用可显著降低2种药物对金葡菌的有效抑菌浓度, 为临床应对金葡菌耐药问题提供新的用药思路。

关键词: 透明质酸 (HA); 青霉素 (PEN); 金黄色葡萄球菌 (金葡菌); 最小抑菌浓度 (MIC)

文章编号: 1671-4393 (2026) 03-0062-06

DOI:10.12377/1671-4393.26.03.09

The Inhibitory Effects of Hyaluronic Acid Combined with Penicillin on *Staphylococcus aureus* Activity

WANG Qian¹, JIA Fang^{1, 2}, CUI Hongyu³, ZHAO Lixia^{1, 2*}

(1.School of Basic Medical Sciences, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010110; 2.National Center of Technology Innovation for Dairy, Hohhot Inner Mongolia 010080; 3.The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia 010110)

Abstract: [Objective] To investigate the antibacterial activities of several antibiotics, hyaluronic acid (HA) alone, and HA combined with penicillin (PEN) against *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*). [Method] The

基金项目: 国家乳业技术创新中心开放课题 (2024-KFKT-036)

作者简介: 王倩 (1999-), 女, 山东商河人, 在读硕士, 研究方向为干细胞分化;

贾芳 (1980-), 女, 内蒙古乌兰察布人, 博士, 副教授, 研究方向为病原生物学;

崔红宇 (2000-), 女, 山西吕梁人, 在读硕士, 初级执业医师, 研究方向为干细胞分化。

***通信作者:** 赵丽霞 (1979-), 女, 内蒙古巴彦淖尔人, 博士, 研究员, 研究方向为动物干细胞生物学。

susceptibility of 1 standard strain and 9 clinical *S.aureus* strains isolated from dairy cattle to antimicrobial agents was evaluated using the double-dilution method and the micro-checkerboard method. [Result] The resistance rates of *S.aureus* to PEN, clindamycin and erythromycin were 90%, 80% and 40%, respectively. No methicillin-resistant strains were detected, and 40% of the strains showed inducible clindamycin resistance. The combination of HA and PEN exhibited either additive effect (FICI 0.5~1.0) or synergistic effect (FICI $\leq$ 0.5) against all tested *S. aureus* strains. [Conclusion] The combination of HA and PEN can significantly reduce the effective minimal inhibitory concentration of both agents against *S.aureus*, which provides a new idea for the clinical treatment of drug-resistant *S.aureus* infections.

Keywords: hyaluronic acid (HA); penicillin (PEN); *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*); minimal inhibitory concentration (MIC)

金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)，简称“金葡菌”，是临床常见的重要致病菌，可引发从皮肤浅表感染到全身性重症感染的多种疾病，其致病力主要源于自身分泌的多种毒素、酶类及强大的侵袭能力^[1, 2]。在奶牛养殖业中，金葡菌所致的乳腺炎是制约产业发展的关键疾病，不仅会显著降低奶牛泌乳量，还常导致病牛被淘汰，给养殖场户造成巨大经济损失^[3]。该菌在奶牛群中的定植具有隐匿性，既可以表现为症状典型的临床型乳腺炎，也常以亚临床感染形式存在并持续排菌，成为奶牛场中难以根除的持续性传染源^[4]。2023年CHINET细菌耐药监测数据显示，临床分离金葡菌对青霉素的耐药率已超95%，部分三甲医院甚至达到98%~100%^[5]。更为严峻的是，奶牛场中多重耐药性 (MDR) 金葡菌菌株的出现与扩散日益普遍，使得传统抗生素治疗效果大幅下降甚至完全失效，显著增加了疾病防控难度^[6]；同时，金葡菌的胞内寄生特性使其能逃避宿主免疫系统攻击和药物作用，进一步加剧了治疗难度^[7]。目前临床主要通过优化用药策略、制定联合用药方案（如青霉素+酶抑制剂复方）来应对其耐药问题。

透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA) 是广泛存在于人体结缔组织细胞外基质中的高分子酸性直链黏多糖^[8]。研究发现，其在皮下组织中的蓄积可抑制金

葡菌的体内外增殖^[9]，其中低分子量HA对金葡菌的生长及生物膜形成均具有显著抑制作用^[10]。本研究以奶牛乳腺炎防控中的关键致病菌金葡菌为研究对象，通过体外试验探究HA与PEN联合使用对该菌的抑制效果，为克服金葡菌耐药性、探索新的防控方案提供前期实验依据。

1 材料与方法

1.1 菌株与试剂

试验所用9株金葡菌临床分离株均来自宁夏中卫三义奶牛合作社（菌株编号：SYR18；SYR3；SYR7D；YXH2；SYR-24D；SYR8；SYR6；SYR32；SYR23），金葡菌标准株8325-4由呼和浩特斯凯瑞医学检验所保存；HA（货号924474，规格500 mg），Sigma-Aldrich公司；PEN（货号YZ-130437，中检所来源），索莱宝科技有限公司；CAMHB肉汤培养基、哥伦比亚血琼脂平板，青岛高科技工业园海博生物技术有限公司。

1.2 金葡菌对抗生素的敏感性检测

采用全自动微生物分析仪结合质谱仪测定金葡菌对多种抗生素的药物敏感性，各药物药敏折点范围为：PEN (0.120~0.250 μ g/mL)、头孢西丁筛选 (Neg/Pos: 耐甲氧西林)、头孢洛林 (1.000~8.000 μ g/mL)、克林霉素 (0.500~4.000

μ g/mL)、红霉素(0.500~8.000 μ g/mL)、庆大霉素(4.000~16.000 μ g/mL)、左氧氟沙星(1.000~4.000 μ g/mL)、利奈唑胺(4.000~8.000 μ g/mL)、莫西沙星(0.500~2.000 μ g/mL)、苯唑西林(2.000~4.000 μ g/mL)、利福平(1.000~4.000 μ g/mL)、复方新诺明(甲氧苄啶/磺胺甲恶唑): 2.000/38.000~4.000/76.000 μ g/mL、万古霉素(2.000~16.000 μ g/mL)和诱导克林霉素耐药(Neg/Pos)。

操作步骤: 将菌株划线接种于哥伦比亚血琼脂平板, 37℃、5%CO₂条件下过夜培养获得单菌落, 挑取单菌落调至0.5麦氏浊度, 吸取280 μ L菌液加入3 000 μ L药敏专用盐水并混匀, 插入药敏卡后上机检测。结果判读参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)发布的最新标准执行。

1.3 药物单独及联合抗菌活性的测定

采用微量棋盘法^[6]测定药物单独及联合的抗菌活性, 96孔板加药方式见表1。96孔板最后一行和最后一列设为单药组, 其余孔为HA与PEN联合组, 每孔加入2种药物各50 μ L; PEN终浓度范围为0.064~64 μ g/mL, HA终浓度范围为2 000~64 000 μ g/mL。同时设置空白对照孔(仅加CAMHB肉汤)和阴性对照孔(加CAMHB肉汤+菌液, 不加药)。

将新鲜培养的金葡萄菌液CAMHB肉汤调0.5麦氏浊度, 稀释至5×10⁵ CFU/mL, 每孔加入100 μ L

稀释菌液(空白对照孔除外), 37℃、5%CO₂条件下过夜培养。以质控菌株MIC值处于质控范围为前提, 采用肉眼观察法判定结果, 无细菌生长的最低药物浓度即为受试菌的最小抑菌浓度(Minimal Inhibitory Concentration, MIC)。每个菌株的MIC测定均重复3次, 结果以“平均值±标准差”表示。

采用部分抑菌浓度指数(Fractional Inhibitory Concentration index, FICI)判定药物联合作用效果^[7], 计算公式为: FICI=(MIC_a联合/MIC_a单独)+(MIC_b联合/MIC_b单独)。判定标准: FICI≤0.5为协同作用, 即两药联用后抗菌活性显著强于单药; 0.5<FICI≤1为相加作用, 即两药联用后抗菌活性较单药略有增强; 1<FICI≤2为无关作用, 即两药的抗菌活性互不影响; FICI>2为拮抗作用, 即一药的抗菌活性被另一药削弱。

2 结果

2.1 金葡萄对抗生素的敏感性

依据CLSI标准判定药敏结果(表2), 标准株8325-4对PEN的MIC为0.250 μ g/mL, 9株临床分离株中仅YXH2对PEN敏感(MIC=0.060 μ g/mL), 其余8株MIC均≥0.500 μ g/mL, 金葡萄对PEN的总体耐药率为90%。

克林霉素药敏结果显示, 仅标准株8325-4和临床株SYR-24D敏感, 其余8株均耐药, 耐药率为80%; 头孢西丁筛选结果均为Neg, 表明所有受试菌株均

表 1 96 孔板棋盘法加药浓度设置
Table1 Concentration Setting of Drugs in 96-well Plate Checkerboard Assay
单位: μ g/mL
Unit: μg/mL

孔列	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C	C	C	C	C	C	Y	Y	Y	Y	Y	Y
B	64000/64	64000/32	64000/16	64000/8	64000/4	64000/2	64000/1	64000/0.500	64000/0.250	64000/0.125	64000/0.064	64000
C	32000/64	32000/32	32000/16	32000/8	32000/4	32000/2	32000/1	32000/0.500	32000/0.250	32000/0.125	32000/0.064	32000
D	16000/64	16000/32	16000/16	16000/8	16000/4	16000/2	16000/1	16000/0.500	16000/0.250	16000/0.125	16000/0.064	16000
E	8000/64	8000/32	8000/16	8000/8	8000/4	8000/2	8000/1	8000/0.500	8000/0.250	8000/0.125	8000/0.064	8000
F	4000/64	4000/32	4000/16	4000/8	4000/4	4000/2	4000/1	4000/0.500	4000/0.250	4000/0.125	4000/0.064	4000
G	2000/64	2000/32	2000/16	2000/8	2000/4	2000/2	2000/1	2000/0.500	2000/0.250	2000/0.125	2000/0.064	2000
H	64	32	16	8	4	2	1	0.500	0.250	0.125	0.064	0

注: 表中数值代表药物浓度; C代表空白对照, Y代表阴性对照

表 2 金葡萄对抗生素类药物的敏感性
Table 2 The sensitivity of *Staphylococcus aureus* to antibiotic drugs

单位：μg/mL										Unit: μg/mL
抗生素	8325-4	SYR18	SYR3	SYR7D	YXH2	SYR-24D	SYR8	SYR6	SYR32	SYR23
PEN	0.250 (R)	≥ 0.500 (R)	≥ 0.500 (R)	≥ 0.500 (R)	0.060 (S)	≥ 0.500 (R)	≥ 0.500 (R)	≥ 0.500 (R)	≥ 0.500 (R)	≥ 0.500 (R)
头孢西丁 筛选	Neg	-	Neg	-	Neg	-	Neg	-	Neg	-
头孢洛林	0.250 (S)	0.500 (S)	0.500 (S)	0.500 (S)	0.120 (S)	0.120 (S)	0.120 (S)	0.120 (S)	0.120 (S)	0.120 (S)
克林霉素	0.250 (S)	0.250 (R)	0.250 (R)	0.250 (R)	0.250 (R)	≤ 0.120 (S)	0.250 (R)	0.250 (R)	0.250 (R)	0.250 (R)
红霉素	≤ 0.250 (S)	≥ 8(R)	≥ 8(R)	≥ 8(R)	≥ 8(R)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)
庆大霉素	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)
左氧氟 沙星	0.250 (S)	≤ 0.120 (S)	≤ 0.120 (S)	0.250 (S)	0.250 (S)	0.250 (S)	≤ 0.120 (S)	0.250 (S)	≤ 0.120 (S)	≤ 0.120 (S)
利奈唑胺	2 (S)	1 (S)	1 (S)	2 (S)	1 (S)	1 (S)	1 (S)	1 (S)	1 (S)	1 (S)
莫西沙星	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)
苯唑西林	≤ 0.250 (S)	0.500 (S)	0.500 (S)	0.500 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)	≤ 0.250 (S)
利福平	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)
复方 新诺明	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)	≤ 10 (S)
万古霉素	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	≤ 0.500 (S)	1 (S)	≤ 0.500 (S)	1 (S)
诱导克林 霉素耐药	Neg (-)	Pos (+)	Pos (+)	Pos (+)	Pos(+)	Neg (-)	Neg (-)	Neg (-)	Neg(-)	Neg (-)

注：R为耐药，S为敏感；Neg为阴性（-），Pos为阳性（+）

非耐甲氧西林金葡萄。红霉素耐药菌株为SYR18、SYR3、SYR7D、YXH2，共4株，耐药率40%；且该4株红霉素耐药菌株均为诱导克林霉素耐药阳性（Pos），即便其克林霉素MIC值低于折点范围，仍判定为耐药。

庆大霉素、左氧氟沙星、利奈唑胺、莫西沙星、苯唑西林、利福平、复方新诺明、万古霉素对所有受试金葡萄均表现为敏感，未检测出耐药菌株。

2.2 药物单独及联合抗菌活性

所有受试金葡萄对HA单药的MIC均为128 000 μg/mL

（单药浓度>64 000 μg/mL时记为128 000 μg/mL），不同菌株对PEN单药的MIC存在差异（表3）。HA与PEN联用后，对所有受试菌株均表现出相加或协同作用，其中标准株8325-4表现为协同作用（FICI=0.378），其余9株临床分离株均表现为相加作用（FICI 0.625~1）。

标准株8325-4对PEN单药的MIC为0.500 μg/mL，联用HA（16 000 μg/mL）后，PEN的有效抑菌浓度降至0.064 μg/mL，FICI≤0.5，协同作用显著；临床株SYR18、SYR3、SYR24D等对PEN单药的MIC较高（2~64 μg/mL），联用HA后，PEN的有效抑菌浓

表 3 药物单独及联合抗菌活性结果 [平均值 ± 标准差 (0)]
Table 3 Results of antibacterial activity of drugs alone and in combination [Mean±SD (0)]

菌株	HA/PEN 单药 MIC	HA/PEN 联合 MIC	FICI	判定标准	作用效果
8325-4	128 000/0.500	16 000/0.064	0.378	≤ 0.5	协同
SYR18	128 000/64	64 000/32	1	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR3	128 000/32	64 000/16	1	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR7D	128 000/64	64 000/32	0.750	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR24D	128 000/2	64 000/1	1	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR8	128 000/4	64 000/2	1	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR6	128 000/1	64 000/0.500	1	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR32	128 000/2	32 000/1	0.750	0.5<FICI ≤ 1	相加
SYR23	128 000/4	16 000/2	0.625	0.5<FICI ≤ 1	相加

注：单药 HA浓度>64000 μ g/mL时记为128 000 μ g/mL

度均降至原浓度的1/2，且HA的使用浓度均低于单药无效浓度，显著降低了两药的有效用药剂量。3 次重复试验数据一致，标准差为0，未进行统计学检验。

3 讨论

本研究针对奶牛乳腺炎防控中金葡萄菌的耐药问题，通过体外试验探究了HA与PEN联合使用对金葡萄菌的抑制效果。结果显示，10 株（1 株标准株+9 株奶牛源临床分离株）受试金葡萄菌对PEN的耐药率高达90%，对克林霉素和红霉素的耐药率分别为80%和40%，这一结果与2023年CHINET全国细菌耐药监测数据（PEN耐药率>95%）高度一致^[5]，进一步印证了PEN在金葡萄菌感染临床治疗中的局限性。同时，本研究发现40%的受试菌株存在可诱导克林霉素耐药（iMLSb表型），此类菌株易导致临床单用克林霉素治疗失败，凸显了金葡萄菌耐药管理的复杂性^[11]。

HA与PEN联用后，显著降低了两种药物的有效抑菌浓度，且能有效恢复PEN对耐药金葡萄菌的抗菌活性。对于PEN高耐药菌株SYR18（单药MIC=64 μ g/mL）和SYR3（单药MIC=32 μ g/mL），联用HA后PEN的有效抑菌浓度分别降至32 μ g/mL和16 μ g/mL；标准株8325-4在联用HA（16 000 μ g/mL）后，PEN的有效抑菌浓度低至0.064 μ g/mL，抑菌效果显著提升。这一结果与相关研究报道一致，HA与抗生素结合后可形成缓释颗粒，延长抗菌作用时间，从而提升抗生素的抑菌效果^[12]。

联合用药不仅降低了PEN的有效用药剂量，也让单独使用时几乎无抑菌效果（MIC>64 000 μ g/mL）的HA展现出抑菌活性，联用后HA的有效浓度范围为16 000~64 000 μ g/mL，远低于其单药无效浓度。临床实践表明，联合用药的剂量通常低于单药剂量，且能减少细菌对单一药物的选择压力，降低耐药菌株产生的概率^[13]。本研究中HA与PEN的联用方案，在降低药物剂量的同时，还能减少高剂量用药带来的潜在毒性，降低治疗成本，具有重要的临床应用价值。

本研究中，HA与PEN的增效作用覆盖了所有10株受试菌株，虽不同菌株达到最佳抑菌效果的药物浓度配比存在差异，但增效效应稳定存在，这一普遍性特征大幅提升了该联合方案的实际应用潜力。结合前期文献报道，低分子量HA可抑制金葡萄菌生长及生物膜形成^[10]，推测HA增强PEN抑菌效果的作用机制可能包括：一是HA可修复宿主细胞完整性，上调紧密连接相关基因表达^[14]，减少细菌的宿主侵袭能力，同时可能干扰金葡萄菌细胞壁/膜的完整性与通透性，促进PEN进入菌体内作用于靶位；二是HA可抑制金葡萄菌生物膜形成，使被生物膜保护的细菌暴露于PEN中，提升细菌对β-内酰胺类抗生素的敏感性^[15]；此外，HA修饰的抗生素制剂已被证实可有效抑制耐甲氧西林金葡萄菌（MRSA）生长并消除其生物膜^[16]，也为本研究的作用机制提供了参考。上述具体分子机制仍需后续实验进一步深入阐明。

本研究仍存在一定局限性：其一，仅开展了体外试验，而体内环境（如奶牛乳腺组织）更为复杂，涉及免疫因素、药代动力学、组织穿透性等多种变量，HA与PEN联用的体内有效性和安全性需通过小鼠感染模型、奶牛乳腺炎模型等动物试验进一步验证；其二，试验中达到协同作用所需的HA浓度处于mg/mL级别，虽乳腺内灌注等局部用药方式可允许较高药物浓度，但其实际治疗中的可行性、组织耐受性及局部/全身效应仍需深入评估；其三，受试菌株均为奶牛源金葡菌，且菌株数量有限，后续研究应纳入人源、其他动物源菌株，尤其是MRSA菌株，以全面评估该联合方案的适用范围。

4 结论

综上，HA与PEN联用可显著降低两种药物对金葡菌的有效抑菌浓度，二者的相加或协同作用为耐药金葡菌感染的治疗提供了新的联合用药方案。在奶牛乳腺炎防治中，该方案有望突破现有抗生素耐药困境，同时减少抗生素使用量，符合养殖业“减抗”的战略需求。后续研究应重点围绕HA增强PEN抑菌效果的分子机制展开，并探索该联合方案的临床转化路径，为其实际应用提供更充分的实验依据。

参考文献

- [1] Tong S Y C, Davis J S, Eichenberger E, et al. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical Manifestations, and management[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2015, 28 (3) : 603-661.
- [2] Tam K, Torres V J, Fischetti V A, et al. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes[J]. Microbiology Spectrum, 2019, 7 (2) : 1-16.
- [3] Tong X, Barkema H W, Nobrega D B, et al. Virulence of bacteria causing mastitis in dairy cows: A literature review [J]. Microorganisms, 2025, 13 (1) : 102-118.
- [4] Kerro Dego O, Vidlund J. Staphylococcal mastitis in dairy cows [J]. Frontiers in Veterinary Science, 2024, 11: 1389654.
- [5] 郭燕, 胡付品, 朱德妹, 等. 2023年CHINET中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24 (6) : 627-637.
- [6] 苏洋蒲, 邓海平. 牛源耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的检测 [J]. 中国畜牧兽医, 2013, 40 (5) : 181-184.
- [7] Soe Y M, Bedoui S, Stinear T P, et al. Intracellular *Staphylococcus aureus* and host cell death pathways [J]. Cellular Microbiology, 2021, 23 (8) : e13360.
- [8] 李姣锋, 黄俊生, 杜煜, 等. 透明质酸前体药物在抗菌、抗病毒、抗肿瘤及抗炎领域的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45 (14) : 1-8.
- [9] Voisin B, Nadella V, Doebel T, et al. Macrophage-mediated extracellular matrix remodeling controls host *Staphylococcus aureus* susceptibility in the Skin[J]. Immunity, 2023, 56 (9) : 1561-1577.e9.
- [10] Ibberson C B, Parlet C P, Kwiecinski J, et al. Hyaluronan modulation impacts *Staphylococcus aureus* biofilm infection [J]. Infection and Immunity, 2016, 84 (7) : 1917-1929.
- [11] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon [J]. Pathogens and Global Health, 2015, 109 (7) : 309-318.
- [12] Zhang Z, Suner S S, Blake D A, et al. Antimicrobial activity and biocompatibility of slow-release hyaluronic acid-antibiotic conjugated particles [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 576: 119024.
- [13] 李玉娟, 周婷, 周静, 等. 芳樟醇与黏菌素联用对 mcr-1 阳性大肠杆菌的协同抗菌作用及机制研究 [J]. 药学报, 2025, 60 (5) : 1-11.
- [14] Park H-Y, Kweon D-K, Kim J-K. Molecular weight-dependent hyaluronic acid permeability and tight junction modulation in human buccal TR146 cell monolayers [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 227: 182-192.
- [15] Zamboni F, Wong C K, Collins M N. Hyaluronic Acid association with bacterial, fungal and viral infections: Can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications?[J]. Bioactive Materials, 2023, 19: 458-473.
- [16] Zhang Z, Chen M, Wang J, et al. Hyaluronic acid-modified micelles of azithromycin and quercetin against infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. International Journal of Nanomedicine, 2024, 19: 9637-9658.