

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2023.1014

9-羧基 faspaplysin 递送系统构建及抑制胞内细菌感染初步研究

李咏梅¹, 袁弘达², 赵 星², 梁洪泽^{2*}

(1.宁波大学 校医院, 浙江 宁波 315211; 2.宁波大学 材料科学与化学工程学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 针对病原体细菌引起的长期和难治愈的胞内感染难题, 以 ZIF-8 为载体, 9-羧基 faspaplysin 为抗菌活性试剂, 构建了药物递送体系. 用 X 射线光谱、扫描电镜、紫外-可见光谱、热重和傅里叶红外光谱对制备的材料进行了表征. 该系统具有高热稳定性, 并保持与 ZIF-8 一样的晶体微结构. 该体系在感染的酸性微环境中表现出 pH 响应性, 并可控地释放药物. 初步研究表明, 在胞内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染模型中, 药物递送系统显示出以浓度依赖方式抑制胞内细菌感染的活性; 而在相同条件下, 游离 9-羧基 faspaplysin 无法抑制胞内细菌感染. 以 ZIF-8 为载体的 pH 响应性药物递送系统是具有潜力的治疗胞内细菌感染的材料.

关键词: 海洋生物碱; 胞内细菌感染; pH 响应; 药物递送

中图分类号: TQ463

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2024) 05-0088-06

自从建立起用抗生素治疗病原细菌引起感染的方法以来, 人类健康状况得到了极大的改善, 可以说抗生素疗法是人类抗病史上最伟大的成就之一^[1-2]. 然而, 由于多重耐药性菌株在世界范围内广泛和快速传播, 治疗效果呈现下降趋势. 抗生素耐药性已经成为感染性疾病治疗中的重要问题. 另一方面, 现有临床抗生素药物都是采用 20 世纪发现的老的药物骨架, 药物研发管线中缺乏新颖骨架和新作用机制的候选药物, 使得人类应对耐药性面临更加严峻的挑战^[3].

此外, 由细菌引起的胞内感染是临床上抗生素治疗中不得不面对的非常棘手的问题^[4]. 据报道, 大量长期反复发作的疾病, 如感染性心内膜炎、鼻窦炎、结核病等, 主要由胞内致病菌感染引起^[5]. 宿主细胞内的致病菌能够通过使用毒力因子模仿宿主酶或者分泌特殊蛋白来躲避宿主免疫系统, 同时宿主细胞对抗生素的阻挡又为胞内细菌提供一定的保护作用^[6]. 这些因素导致胞内细菌感染期变长, 难以根除^[7]. 更严重的是, 一些细菌能够使用宿主细胞, 以“特洛伊木马”方式发生迁移, 导

致宿主其他部位感染和持续、反复感染^[8]. 目前, 临床上仍然是用抗生素来治疗胞内细菌性感染, 不幸的是, 超过三分之二用于抑制胞内细菌性感染的抗生素治疗效果不佳^[9], 这是由多种因素导致的. 高亲水性抗生素使得其难以穿过宿主细胞, 无法抵达细胞内部杀死致病菌. 即使某些抗生素能通过宿主细胞, 由于细胞代谢以及强有力的药物外排系统, 导致抗生素胞内浓度过低, 难以杀灭细菌. 另外, 体内抗生素分布不均一, 难以根除胞内菌^[10]. 胞内菌长期暴露于亚抑制浓度的抗生素中, 会触发细菌耐药性发展, 进一步加剧治疗难度^[6].

针对胞内致病菌感染问题, 人们提出了多种治疗策略, 其中纳米载药系统显示出良好的抑制效果^[7,9,11], 尤其是 pH 响应性药物递送系统获得广泛关注^[12]. 该策略可以将药物递送到更酸性的感染区域, 以可控的速率释放药物^[13]. 沸石型咪唑骨架材料(Zeolitic Imidazolate Frameworks, ZIFs)属于金属有机骨架材料(Metal-Organic Frameworks, MOFs)的一种, 因其具有高度多孔性、大的比表面积、良好的生物相容性和优异的热及化学稳定性而被广

收稿日期: 2023-10-12.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 宁波市“科技创新 2025”重大专项(2020Z093).

第一作者: 李咏梅, 主管药师, 主要研究方向: 药物分子. E-mail: liyongmei@nbu.edu.cn

*通信作者: 梁洪泽, 研究员, 主要研究方向: 药物分子及功能材料. E-mail: lianghongze@nbu.edu.cn

泛用于气体储存、催化和药物递送等研究中^[14-15]。特别是由锌离子和 2-甲基咪唑通过自组装构成的 ZIF-8 纳米材料,是无毒的且具有良好的生物相容性^[16-17]。ZIF-8 在中性和碱性环境中稳定,对酸敏感,能够在酸性环境中快速分解。这种特性可以使 ZIF-8 作为 pH 敏感型药物递送载体用于抗肿瘤、抗感染的研究中^[18-19]。

海洋生物碱 faspaplysin 是从海绵中分离得到的具有五环共平面的吡啶盐型化合物,表现出多种多样的生物活性^[20-22]。本研究组曾首次报道了一系列海洋生物碱 faspaplysin 衍生物的合成及抗菌活性^[23-24]。该类酰胺基修饰 faspaplysin 化合物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、敏感金黄色葡萄球菌和枯草杆菌表现出优异的体外抗菌活性以及体内抗菌活性,同时也能有效地抑制细菌生物膜的生长。但是这类 faspaplysin 抗菌剂对胞内致病菌感染抑制活性如何尚不清楚。本文以 9-羧基 faspaplysin (FAS)为例,以 ZIF-8 为药物载体首次制备这类化合物递送系统,通过傅里叶红外光谱(Fourier Transform InfraRed, FTIR)、扫描电镜(Scanning Electron Microscope, SEM)、X 射线衍射(X-Ray Diffraction, XRD)、热重分析(Thermogravimetric Analysis, TGA)和比表面积测量等分析手段,对药物递送系统进行表征。最后,考察其在酸性条件下的响应性和胞内杀菌活性。

1 实验部分

1.1 原料

硝酸锌六水合物(99%)、2-甲基咪唑(2-MIM)(99%)购于宁波镇海百川生物科技有限公司;耐药型 MRSA ATCC43300、RAW264.7 小鼠腹腔巨噬细胞购于美国 ATCC (American Type Culture Collection) 公司。其他常用试剂均为分析纯。FAS 根据文献^[25-26]的方法合成。

1.2 材料制备

1.2.1 ZIF-8 的合成

ZIF-8 的合成基于文献^[26]的方法,有稍微改动。将 4 mmol (1.19 g)硝酸锌水合物、8 mmol (0.657 g) 2-甲基咪唑和 20%氨水溶液(2.2 mL)溶于 6 mL 去离子水中。反应溶液迅速变成牛奶状悬浮

液,室温下搅拌 1 h。离心收集白色沉淀,用去离子水水洗 3 次。产物在真空中干燥过夜。

1.2.2 FAS 载药体系(FAS-ZIF-8)制备

将含 0.1 g ZIF-8 的 10 mL 去离子水悬浮液加到 10 mL 含有 FAS 的甲醇溶液中,在室温下搅拌 5 d。离心后得到载有 FAS 的悬浮粒子,甲醇洗涤 3 次除去游离的 FAS。得到的浅黄色载药纳米粒子 FAS-ZIF-8 在 60 °C、真空中干燥过夜。制备过程如图 1 所示。

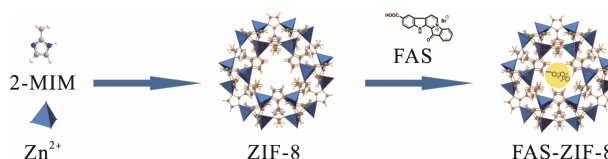


图1 FAS-ZIF-8 的制备

1.3 表征与测试

ZIF-8 和 FAS-ZIF-8 晶体结构用 X 射线衍射仪(R-AXIS Rapid, Rigaku, Japan)分析。热稳定性用同步热分析仪(STA 2500 Regulus, Netzsch, German)分析,氮气氛, 20~850 °C, 升温速率 10 °C·min⁻¹。红外吸收谱用傅里叶变换红外光谱仪(Nicolet6700, Thermo Fisher Scientific, USA)分析。形貌结构用热场发射扫描电镜(SU5000, Hitachi, Japan)分析。孔容和比表面实验在分析仪(ASAP 2460, Macromeritics, America)上进行。zeta 电位测试在分析仪(Zetasizer Nano ZS90, Malvern, UK)上进行。FAS 水溶液紫外可见光谱在光谱仪(UV-2600, Shimadzu, Japan)上测试。ZIF 和 FAS-ZIF-8 固体粉末样品紫外可见光谱在光谱仪(Lambda 580+, PerkinElmer, USA)上测试。

1.4 药物释放

FAS 释放研究参考文献^[27-29]的方法,稍微有改动。以磷酸盐(PBS)为缓冲液(pH 7.4 和 pH 5.0), 15 mg FAS-ZIF-8 封存在透析袋中,分别浸入到 pH 7.4 和 pH 5.0 的 20 mL 缓冲液中。上述释放体系保持在 37 °C,以 200 r·min⁻¹ 速度搅拌 48 h。在一定的时间间隔范围内,抽取 3 mL 溶液分析。每取样一次后,立即补充相同体积的新鲜缓冲液。从纳米材料 FAS-ZIF-8 释放出来的 FAS 量用紫外可见分光光度计分析,检测波长为 408 nm,每个实验重复 3 次,取均值。释放百分比 R 计算公式为

$$R = C_1 / C_0 \times 100\%, \quad (1)$$

式中: C_1 和 C_0 分别为 FAS 释放量和 FAS 的载药量。

1.5 胞内杀菌实验

24 孔细胞培养板接种小鼠腹腔巨噬细胞(RAW264.7), 浓度为 2.5×10^5 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$, 在 5% CO_2 饱和湿度下 37°C 孵育 24 h. 然后去除介质并用 PBS 洗涤 2 次. 把处于中对数期的 MRSA ATCC43300 加到培养板中, 孵育 30 min, 让细菌感染巨噬细胞. 感染后, 巨噬细胞保存在质量浓度为 $0.05 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的庆大霉素中, 孵育 2 h, 以除去胞外细菌. 用新鲜介质替换后, 分别加入不同浓度的 ZIF-8 或 FAS-ZIF-8, 孵育 24 h, DMSO 作为空白对照组. 孵育结束后, 去除介质并用 PBS 洗涤细胞两次, 用裂解液裂解细胞. 溶解物用 PBS 稀释后置于琼脂板上, 37°C 孵育 18 h, 记录菌落数.

2 结果与讨论

2.1 ZIF 和 FAS-ZIF-8 纳米粒子 SEM 表征

制备的 ZIF 和载药体系 FAS-ZIF-8 结构形貌 SEM 图如图 2 所示.

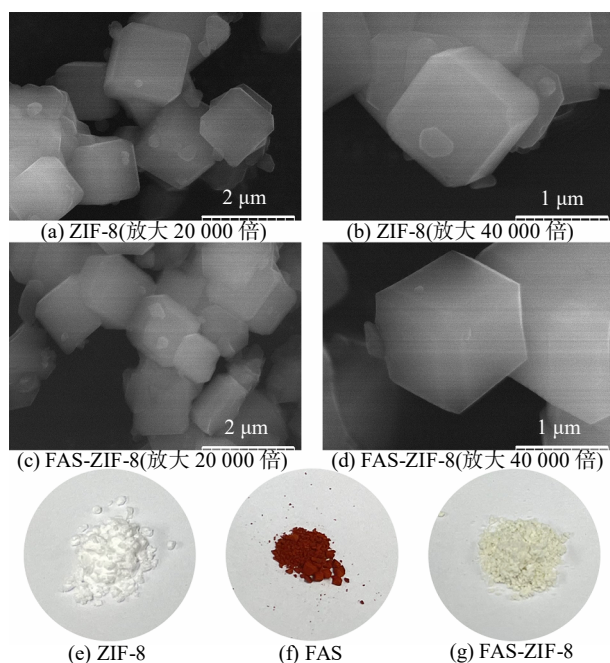


图 2 样品的 SEM 图及样品粉末光学实物

图 2(a)和(b)显示了 ZIF-8 良好的多面体晶体结构, 绝大多数粒径小于 $1 \mu\text{m}$, 与文献[30]报道一致. FAS-ZIF-8 保持了与 ZIF-8 相同的形貌结构(图 2(c)和(d)), 表明负载的 FAS 进入到堆积结构空隙中, 通过羧酸基团与 ZIF-8 中锌离子相互作用, 因此, 并没有显著扰乱 ZIF-8 的堆积结构. 从实物图(图

2(e)、(f)和(g))可以看到, 白色粉末 ZIF-8 负载暗红色 FAS 后, 产物 FAS-ZIF-8 变成了浅黄色, 进一步证明载药步骤成功.

2.2 紫外-可见吸收谱及 X 射线衍射分析

FAS、ZIF-8 和 FAS-ZIF-8 紫外-可见光谱如图 3(a)所示. 比较可以发现, FAS 甲醇溶液显示了 261、305 和 408 nm 处的特征吸收峰; 这些峰并不存在于 ZIF-8 中. FAS-ZIF-8 粉末显示出在 325 nm 处额外的吸收峰, 可归属为已负载上的 FAS. zeta 电位分析发现, ZIF-8 和 FAS-ZIF-8 电位分别为 +27.2 和 +23.3 mV, 也证明成功包埋 FAS 后, 载药体系的电位变化不大^[31]. 为考察载药量, 将载体体系 FAS-ZIF-8 置于酸性环境中分解完全; 检测在 408 nm 处吸收, 以避免配体 2-MIM 的干扰. 计算得到载药率约为 2.0%. 为进一步考察载药后 FAS 对 ZIF-8 结构的影响, 进行了 X 射线粉末衍射分析(图 3(b)). 未载药的 ZIF-8 和载药后的 FAS-ZIF-8 都在 7.4° 、 10.4° 、 12.7° 、 14.7° 、 16.4° 和 18.0° 有 ZIF-8 的特征吸收峰, 对应于(011)、(022)、(112)、(022)、(013)和(222)晶面. 这些结果与文献[27-28]报道一致. 同时, 这些结果也表明, 载药后 FAS 对 ZIF-8 微结构没有显著影响, 与 SEM 结果一致.

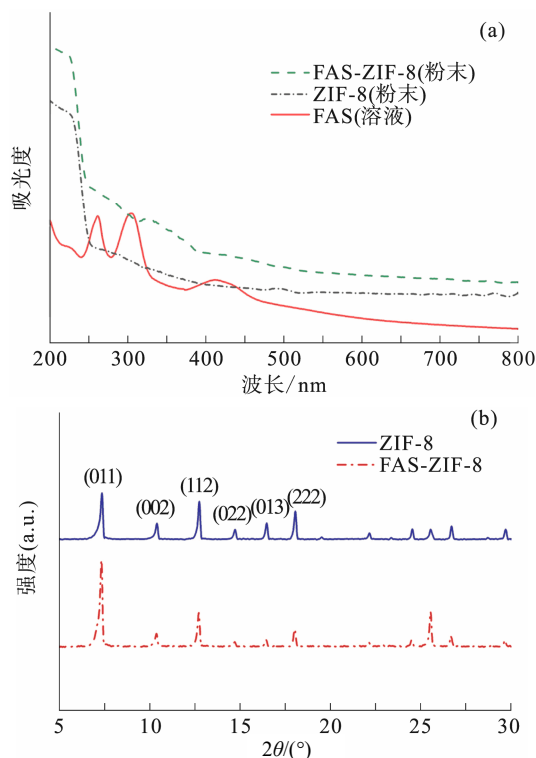


图 3 紫外-可见光谱及 X 射线衍射图

2.3 红外光谱、多孔性及热稳定性分析

FAS-ZIF-8 的傅里叶红外光谱如图 4(a)所示. 比较 FAS、ZIF-8 和 FAS-ZIF-8 红外吸收谱, 可以看到载药后材料在 1588 、 1508 和 681 cm^{-1} 处有吸收峰, 归属于 FAS 的吡咯环, 也再次证明载体体系构建成功. 氮吸附-解吸附 BET (Brunauer-Emmett-Teller) 实验结果显示, ZIF-8 和 FAS-ZIF-8 表现出 I 型等温吸附模式(图 4(b)). 在低压力时氮吸附量的快速增加证明材料的多孔性, 而在高压第二段快速增加则归功于晶体堆积引起的大孔结构. BET 比表面积和孔体积分别为 $1094.7\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $0.6107\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ 以及 $859.3\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $0.4569\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$. 热稳定性实验结果如图 4(c)所示. ZIF-8 的 TGA 曲线与已报道水相中制备的 ZIF-8 热分解行为一致, 在 210°C 前约有 15% 的失重, 归属于水和未反应完全的分子^[27,30]. 另外, 在 FAS-ZIF-8 的 TGA 曲线中, $210\sim 480^\circ\text{C}$ 区间出现稳定的平台区; 随后在 $480\sim 850^\circ\text{C}$ 区间失重 41%, 表明递送系统具有良好的热稳定性.

2.4 药物释放

FAS-ZIF-8 载药体系在生理(pH 7.4)和病理(pH 5.0)环境下释放 FAS 行为如图 5 所示. 总的来说, 在病理环境下释放量高于生理环境. 前 4 h 药物快速释放, 随后经缓慢释放模式至 30 h, 最后进入平台期. 48 h 后, 载药体系在 pH 5.0 下释放率已达 82.8%, 显著高于在 pH 7.4 下的 60.7%, 与文献[18]观察到的释放行为一致. 这些结果表明 FAS-ZIF-8 药物递送系统在生理环境下更稳定, 而在酸性条件下快速释放, 展现出载药体系良好的 pH 响应性.

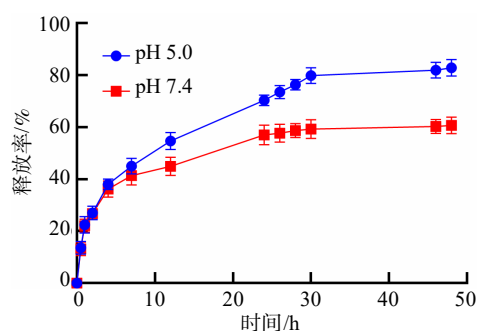


图5 生理及病理环境下药物释放曲线

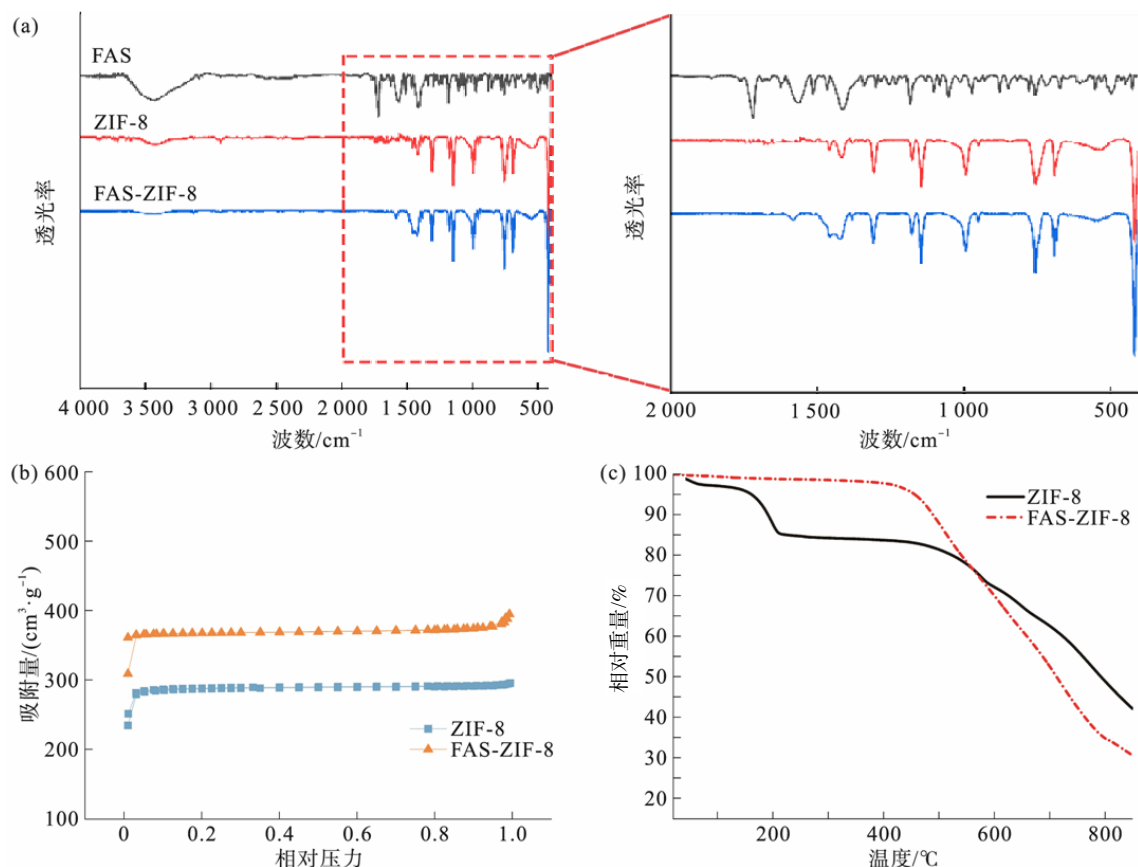


图4 红外光谱(a)、氮吸附-解吸附曲线(b)及 TGA 曲线(c)

2.5 胞内杀菌

为证实组装的药物递送体系胞内杀菌效力,考察了在递送系统作用下,小鼠腹腔巨噬细胞(RAW264.7)胞内 MRSA ATCC43300 菌的生长情况.结果显示, FAS-ZIF-8 以剂量依赖方式抑制细菌生长.载药体系用量分别为 0.05 和 0.1 g·L⁻¹时,抑菌率分别达到 35.57%和 49.81%;而相同条件下,游离 FAS 均没有显著的抑菌效果.这些结果表明,载药体系能穿过细胞屏障,在局部感染的酸性条件下触发药物释放,成功抑制胞内细菌的生长.

3 结论

细菌耐药性在全球范围内的快速扩散严重威胁人类健康,尤其是胞内致病菌感染导致病情长期且反复发作,难以治愈.本文以 ZIF-8 为药物载体、FAS 为抗菌活性成分,成功组装药物递送系统 FAS-ZIF-8.该递送系统表现出良好的物理化学性质、灵敏的 pH 环境响应性和良好的胞内杀菌效果,对今后设计开发治疗胞内细菌感染的新递送体系具有积极的参考价值.

参考文献:

- [1] LIVERMORE D M. Antibiotic resistance in staphylococci [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2000, 16(Suppl.1):3-10.
- [2] LEVY S B, MARSHALL B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses[J]. Nature Medicine, 2004, 10:S122-S129.
- [3] VARELA M F, STEPHEN J, LEKSHMI M, et al. Bacterial resistance to antimicrobial agents[J]. Antibiotics, 2021, 10(5):593.
- [4] FENG W L, LI G F, KANG X X, et al. Cascade-targeting poly(amino acid) nanoparticles eliminate intracellular bacteria via on-site antibiotic delivery[J]. Advanced Materials, 2022, 34(12):e2109789.
- [5] ABED N, COUVREUR P. Nanocarriers for antibiotics: a promising solution to treat intracellular bacterial infections[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2014, 43(6):485-496.
- [6] LEHAR S M, PILLOW T, XU M, et al. Novel antibody-antibiotic conjugate eliminates intracellular *S. aureus*[J]. Nature, 2015, 527:323-328.
- [7] SUBRAMANIAM S, JOYCE P, THOMAS N, et al. Bioinspired drug delivery strategies for repurposing conventional antibiotics against intracellular infections[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2021, 177:113948.
- [8] NGUYEN L, PIETERS J. The Trojan horse: survival tactics of pathogenic mycobacteria in macrophages[J]. Trends in Cell Biology, 2005, 15(5):269-276.
- [9] WANG C, YANG Y, CAO Y Y, et al. Nanocarriers for the delivery of antibiotics into cells against intracellular bacterial infection[J]. Biomaterials Science, 2023, 11(2): 432-444.
- [10] PETIT T J P, LEBRETON A. Adaptations of intracellular bacteria to vacuolar or cytosolic niches[J]. Trends in Microbiology, 2022, 30(8):736-748.
- [11] FENG W L, CHITTÒ M, MORIARTY T F, et al. Targeted drug delivery systems for eliminating intracellular bacteria[J]. Macromolecular Bioscience, 2023, 23(1):e2200311.
- [12] DING H T, TAN P, FU S Q, et al. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems[J]. Journal of Controlled Release, 2022, 348:206-238.
- [13] YANG Y, REIPA V, LIU G, et al. pH-sensitive compounds for selective inhibition of acid-producing bacteria[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(10):8566-8573.
- [14] CHEN G S, KOU X X, HUANG S M, et al. Modulating the biofunctionality of metal-organic-framework-encapsulated enzymes through controllable embedding patterns[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2020, 59(7):2867-2874.
- [15] ZHANG H Y, JIANG W, LIU R L, et al. Rational design of metal organic framework nanocarrier-based codelivery system of doxorubicin hydrochloride/verapamil hydrochloride for overcoming multidrug resistance with efficient targeted cancer therapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9(23):19687-19697.
- [16] REN H, ZHANG L Y, AN J P, et al. Polyacrylic acid@zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles with ultrahigh drug loading capability for pH-sensitive drug release[J]. Chemical Communications, 2014, 50(8):1000-1002.
- [17] 李亚红, 王剑, 罗锋. ZIF-8 递送生物大分子的研究进展[J]. 中国材料进展, 2022, 41(6):458-465.
- [18] SUN C Y, QIN C, WANG X L, et al. Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle[J]. Dalton Transactions, 2012, 41(23):6906-6909.
- [19] ZHANG X, LIU L Z, HUANG L J, et al. The highly efficient elimination of intracellular bacteria via a metal organic framework (MOF)-based three-in-one delivery

- system[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(19):9468-9477.
- [20] SONI R, MULLER L, FURET P, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase 4 (Cdk4) by faspaplysin, a marine natural product[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 275(3):877-884.
- [21] ZHIDKOV M E, KAUNE M, KANTEMIROV A V, et al. Study of structure-activity relationships of the marine alkaloid faspaplysin and its derivatives as potent anticancer agents[J]. *Marine Drugs*, 2022, 20(3):185.
- [22] CHHETRI B K, TEDBURY P R, SWEENEY-JONES A M, et al. Marine natural products as leads against SARS-CoV-2 infection[J]. *Journal of Natural Products*, 2022, 85(3):657-665.
- [23] WANG X, QIU H D, YANG N, et al. Faspaplysin derivatives binding to DNA via unique cationic five-ring coplanar backbone showed potent antimicrobial/antibiofilm activity against MRSA *in vitro* and *in vivo*[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 230:114099.
- [24] QIU H D, ZHAO X, JIANG Y L, et al. Design and synthesis of faspaplysin derivatives as inhibitors of FtsZ with potent antibacterial activity and mechanistic study[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 254: 115348.
- [25] QIU H D, LIANG W D, ZHANG G J, et al. Aerobic oxidation of methyl-substituted β -carboline catalyzed by N-hydroxyphthalimide and metal catalyst[J]. *Chemistry Select*, 2018, 3(43):12363-12366.
- [26] PAN H B, QIU H D, ZHANG K, et al. Faspaplysin derivatives are potent multitarget agents against Alzheimer's disease: *in vitro* and *in vivo* evidence[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2019, 10(11):4741-4756.
- [27] NABIPOUR H, SADR M H, BARDAJEE G R. Synthesis and characterization of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with ciprofloxacin and their applications as antimicrobial agents[J]. *New Journal of Chemistry*, 2017, 41(15):7364-7370.
- [28] SOLTANI B, NABIPOUR H, NASAB N A. Efficient storage of gentamicin in nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 nanocarrier for pH-responsive drug release [J]. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 2018, 28(3):1090-1097.
- [29] LUO D, WANG C J, TONG Y, et al. An NIF-doped ZIF-8 hybrid membrane for continuous antimicrobial treatment [J]. *RSC Advances*, 2020, 10(13):7360-7367.
- [30] HE M, YAO J F, LIU Q, et al. Facile synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 from a concentrated aqueous solution[J]. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2014, 184:55-60.
- [31] ZHUANG J, KUO C H, CHOU L Y, et al. Optimized metal-organic-framework nanospheres for drug delivery: evaluation of small-molecule encapsulation[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(3):2812-2819.

Construction of 9-carboxylfaspaplysin delivery system and preliminary inhibitory results against intracellular bacterial infection

LI Yongmei¹, QIU Hongda², ZHAO Xing², LIANG Hongze²

(1.School Infirmary, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2.School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: The current study was designed to determine the chronic and refractory intracellular infections caused by pathogenic bacteria. The drug delivery system consisting of ZIF-8 (zeolitic imidazolate framework) as a carrier and 9-carboxylfaspaplysin as an antibacterial reagent was applied. The prepared material was characterized by XRD, SEM, UV-vis, TGA and FTIR. The delivery system produced higher thermal stability and remained a similar crystalline microstructure as ZIF-8. This delivery system exhibited a pH-responsive property and releases the drug in a controllable fashion under the acidic microenvironment. The preliminary data indicate that the drug delivery system showed the activity against the intracellular infection in a dose-dependent manner and the MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) infection model. Free 9-carboxylfaspaplysin was unable to inhibit the intracellular infection under the same condition. Our results demonstrate that the ZIF-based drug delivery system with pH-responsive feature shows promising potential against the intracellular bacterial infection.

Key words: marine alkaloid; intracellular bacterial infection; pH-responsive; drug delivery

(责任编辑 韩 超)