

## 生物材料在毛细管电泳分析中的应用\*

李巧巧<sup>1</sup>, 刘远平<sup>2</sup>, 王凤琴<sup>1</sup>, 夏之宁<sup>1</sup>, 杨丰庆<sup>1\*\*</sup>

(1. 重庆大学化学化工学院, 重庆 401331; 2. 太极集团有限公司销售总公司, 重庆 401147)

**摘要:** 毛细管电泳(CE)技术是研究生物分子之间或生物分子与其他小分子之间相互作用的主要方法之一,而基于生物大分子(多糖、核酸、蛋白质、酶)或生物大分子组装体(细胞膜、细菌、活细胞)与目标分子间的相互作用研究,已发展出潜在活性药物筛选、手性药物对映体拆分及物质检测(分子识别)等方面应用的CE方法。本文对不同种类生物材料包括多糖、核酸、蛋白质、酶、细胞膜、细菌和活细胞在CE中的应用进行综述,以期生物材料在CE中进一步应用研究提供参考。

**关键词:** 生物材料; 毛细管电泳(CE); 相互作用; 活性成分筛选; 对映体拆分; 分子识别

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2017)04-0568-09

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.04.02

## Applications of bio-materials in capillary electrophoresis analysis\*

LI Qiao-qiao<sup>1</sup>, LIU Yuan-ping<sup>2</sup>, WANG Feng-qin<sup>1</sup>,  
XIA Zhi-ning<sup>1</sup>, YANG Feng-qing<sup>1\*\*</sup>

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 401331, China;

2. Taiji Group Co., Ltd., Chongqing 401147, China)

**Abstract:** Capillary electrophoresis (CE) is one of the primary methods for investigation of the interactions between bio-macromolecules or bio-macromolecules with other small molecules. Based on the interactions of bio-macromolecules (such as polysaccharides, nucleic acids, proteins and enzymes) and bio-macromolecule assemblies (such as cell membrane, bacteria and living cells) with the target molecules, several CE methods have been developed for bioactive compounds screening, chiral drugs enantiomer separation as well as molecular recognition detection. In this paper, the applications of diverse bio-materials in CE were reviewed, including polysaccharides, nucleic acids, proteins, enzymes, cell membrane, bacteria as well as living cells, to provide scientific basis for their further study.

**Keywords:** bio-material; capillary electrophoresis (CE); interaction; bioactive compounds screening; chiral separation; molecular recognition

\* 国家自然科学基金项目(81202886, 21275169)

\*\* 通信作者 Tel: (023) 65106615; E-mail: fengqingyang@cqu.edu.cn

第一作者 Tel: 13638341089; E-mail: 13638341089@163.com

生物大分子之间或者生物大分子与其他小分子之间的相互作用和许多生理过程相关,例如信号传导、基因转录、酶催化过程等<sup>[1]</sup>。毛细管电泳(capillary electrophoresis, CE)作为一种高效的分离分析技术,以电渗流为驱动力,以生物相容性溶液为缓冲液,适合于生物样品分析以及生物材料为添加剂用于小分子化合物的分离分析。目前CE已广泛应用于生物分子相互作用、生物分子与小分子化合物相互作用研究。另一方面,多糖、核酸、蛋白质、酶、细胞膜、细菌、活细胞等生物材料是来自生物体并具有生物活性的生物大分子或生物大分子组装体。在毛细管电泳中,基于生物材料与目标分子间的相互作用研究已衍生出潜在活性药物筛选、手性药物对映体拆分以及物质检测(分子识别)等方面的应用,例如以酶为受体靶,从天然产物或化合库中筛选酶抑制剂<sup>[2]</sup>;依据环糊精与不同配合物(对映体)间相互作用的差异,对配合物(对映体)进行分离<sup>[3]</sup>;利用核酸适配子与目标物间的特异性结合,实现物质检测<sup>[4]</sup>。因此,本文从生物材料(多糖、核酸、蛋白质等)的类型出发,对其在CE研究相互作用、潜在活性药物筛选、手性药物对映体拆分以及物质检测(分子识别)等方面的应用进行综述。

## 1 多糖

近年来,环糊精(cyclodextrin, CD)及环糊精衍生物(cyclodextrin derivatives, CDs)<sup>[5-10]</sup>、纤维素衍生物<sup>[11-12]</sup>、可溶性淀粉<sup>[13]</sup>、壳聚糖<sup>[14-15]</sup>等多糖类物质在CE中作为手性拆分剂用于拆分对映体药物。其中应用最为广泛的是环糊精及其衍生物。

CD是以 $\alpha$ -1,4-糖苷键连接若干个葡萄糖单元形成的环状低聚糖。最常见的CD有 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 3种,分别含有6、7、8个葡萄糖单元。CD具有略呈锥形的中空圆筒立体环状结构,外缘亲水而内腔疏水。在CE中,利用CD与不同的配合物间相互作用的差异,可实现其配合物的分离。CD及其CDs在CE中主要是作为手性添加剂实现对映体药物的拆分<sup>[16-18]</sup>。为了提高环糊精的手性拆分能力,抗生素、离子液体等其他类型的手性拆分剂亦被引入CD-CE手性拆分系统。Yu等<sup>[19]</sup>采用抗生素手性拆分剂(乳糖酸克拉霉素)分别搭配4种CDs(葡萄糖- $\beta$ -CD、羟乙基- $\beta$ -CD、甲基- $\beta$ -CD、羟丙基- $\beta$ -CD)对7个药物(奈福泮、美托洛尔、阿替洛尔、心得安、比索洛尔、艾司洛尔、羟苄羟麻黄碱)的手性拆分效果进

行了研究,结果表明乳糖酸克拉霉素分别与4种CDs所组成的二元体系在手性拆分方面具有良好的协同效应,较单一体系具有更强的手性拆分能力。离子液体是一种拥有诸多优良性质的绿色溶剂,可用作萃取剂和手性添加剂,常与CD构成二元手性拆分体系。Wu等<sup>[20]</sup>使用 $\beta$ -CD和手性离子液体([TBA][L-ASP])共同作为手性拆分剂成功实现了苯丙氨酸和色氨酸对映体的手性分离。Zhang等<sup>[21]</sup>使用(BMIm<sup>+</sup>BLHvB<sup>-</sup>)和(BMIm<sup>+</sup>BSMB<sup>-</sup>)2种新型离子液体与3种 $\beta$ -CDs(甲基- $\beta$ -CD、2-羟丙基- $\beta$ -CD、葡萄糖- $\beta$ -CD)对5个外消旋药物(心得安、托吡卡胺、度洛西汀、奈福泮、氨氯地平)进行了手性拆分,发现手性拆分效果显著优于单个 $\beta$ -CD。

近年来,纳米粒子亦被应用于CE手性拆分体系<sup>[22-25]</sup>。纳米粒子具有比表面积大的特点,有利于提高手性拆分能力。CD等手性拆分剂可以通过化学键合的方式固定在纳米粒子的表面,形成纳米粒子-CD复合材料。该复合材料在毛细管中可作为添加剂或者固定相分离对映体。Li等<sup>[24]</sup>制备了CD-金纳米粒子修饰的整体毛细管电色谱柱拆分手性药物对映体,结果重现性较好,且该毛细管柱保存在4℃下时,其手性拆分能力可以维持1个月以上。Gong等<sup>[25]</sup>采用CE,以氨基修饰的硅纳米粒子作为添加剂,将手性拆分剂羧甲基- $\beta$ -CD通过静电作用吸附在硅纳米粒子上,成功分离了麻黄素、扑尔敏、普萘洛尔和氨氯地平对映体。

## 2 核酸

核酸是生物体内以核苷酸为基本单位的生物大分子,核苷酸则由碱基、戊糖和磷酸3种成分连接而成。许多分子都能与核酸发生相互作用,进而影响基因调控和功能表达。核酸在CE中的应用主要是研究核酸-配体相互作用,如核酸与蛋白质、核酸与小分子间的相互作用等。

研究蛋白质与核酸间的相互作用是认识基因表达、转录以及DNA复制、重组和修复的基础。Wan等<sup>[26]</sup>采用CE-激光诱导荧光偏振(laser-induced fluorescence polarization, LIFP)分析技术,发展了一种研究DNA与蛋白质相互作用的方法,依据电泳淌度和荧光各向异性的改变,测定DNA与蛋白质间的亲和力及化学计量数。以荧光标记的寡核苷酸作为探针,测得11-mer寡核苷酸、37-mer寡核苷酸与单链DNA结合蛋白的结合常数分别为 $5 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ 、

$32 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,但形成的复合体的化学计量数仍不能精确地测定。Li等<sup>[27]</sup>在此基础上,发展了一种有机渗透剂介导的动力学毛细管电泳(kinetic capillary electrophoresis, KCE),用于研究亲和力较弱的蛋白质与DNA的相互作用;其中,保护性有机渗透剂的加入显著提高了复合物的检测灵敏度,但并不改变蛋白质本身的结合特异性。甲基化 CpG 结合域(methyl-cpg binding domain, MBD)蛋白能够特异性地结合DNA序列,从而调节基因的转录。Zou等<sup>[28]</sup>采用CE-LIF研究了MBD2b与DNA相互作用的特异性识别能力与复合物的化学计量数之间的相互影响,结果显示1个MBD2b可以结合20个核苷酸,因此复合物的化学计量数主要依据DNA的长度,但随着DNA长度的延长,MBD2b与DNA相互作用的特异性识别能力减弱。该研究的发现可以有效提高以MBD蛋白为探针的甲基化DNA检测。

研究核酸与小分子的相互作用在抗肿瘤、抗病毒药物筛选及其作用机理的阐述等方面具有重要的意义。Růžička等<sup>[29]</sup>建立部分填充亲和毛细管电泳(affinity capillary electrophoresis, ACE)方法研究了双链DNA和传统DNA嵌入剂-溴化乙锭及潜在DNA配体-低聚苯衍生物间的相互作用,分别在电解液BGE1(Tris-硼酸盐缓冲液, pH 8.0, 离子强度  $14.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )和BGE2(磷酸钠缓冲液, pH 7.5, 离子强度  $133 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )下对结合常数进行了测定,结果显示,在2种电解液中,双链DNA与溴化乙锭的相互作用均强于双链DNA与低聚苯衍生物。Wu等<sup>[30]</sup>采用区带毛细管电泳(capillary zone electrophoresis, CZE)对黄连素和双链DNA的相互作用进行了评价,测得其结合常数为  $(1.0 \pm 0.7) \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。

核酸适配子是单链寡核苷酸,常作为分子识别元件,可特异性地识别靶分子(金属离子、有机小分子、蛋白质),乃至细胞<sup>[31]</sup>。近年来,核酸适配子作为分子识别元件已广泛应用于食品安全检测<sup>[32-33]</sup>、生物传感<sup>[34-35]</sup>、疾病诊断<sup>[36-37]</sup>等方面。Marechal等<sup>[32]</sup>在毛细管的进口端设计了一个长度为1.5 cm的小型适配体整体亲和预浓缩单元,利用该装置对啤酒和红酒中的赭曲霉毒素A进行了在线预浓缩和分析,整个分析时间只需30 min。Fang等<sup>[34]</sup>基于三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)适配子和ATP间的亲和作用,采用自组装的CE-LIF检测装置,建立了一种高灵敏、快速定量分析ATP的方法。当羟基荧

光素(carboxyfluorescein, FAM)标记的ATP适配子吸附到石墨烯(graphene oxide, GO)表面上时, FAM荧光猝灭,在和一定量ATP孵育之后,由于ATP适配子和ATP间强烈的亲和作用,使得适配子吸附到ATP上, FAM荧光恢复。随后适配子-ATP复合物、剩余的适配子-GO复合物和GO在毛细管中被分离、检测。该方法具有较好的特异性和重现性,已成功应用于检测Hela细胞中的ATP浓度。Perrier等<sup>[38]</sup>结合靶标诱导适配子酶保护法和凝胶毛细管电泳(gel capillary electrophoresis, GCE)-LIF检测技术,建立了多种小分子分析物同时检测的方法。实验中没有结合靶标的适配子被酶切成短的DNA片段,而结合靶标的适配子被保护起来免于酶解,结合靶标的适配子的数量与靶标的浓度呈正比,因此,可用于靶标的检测。

### 3 蛋白质

蛋白质具有复杂的空间结构和多个手性位点,能与诸多分子(包括手性分子)发生相互作用。蛋白质在CE中的应用主要分为3个方面:其一、蛋白质作为受体-配体模型中的受体(或配体),研究蛋白质-配体(或受体)间的相互作用;其二、依据受体蛋白与药物分子间的特异性结合作用,以受体蛋白质为靶标,筛选潜在药物;其三、蛋白质分子作为手性拆分剂,进行对映体拆分。

血清白蛋白<sup>[39-50]</sup>、糖蛋白<sup>[51-52]</sup>、 $\beta$ -球蛋白<sup>[53-54]</sup>等常在CE中作为受体-配体模型中的受体(或配体),研究其与配体(或受体)间的相互作用,其中,以血清白蛋白为受体(或配体)的相互作用研究最为广泛。血清白蛋白是脊椎动物血浆中含量最丰富的载体蛋白,具有储存和转运物质的功能。Rafols等<sup>[44]</sup>结合等温滴定热法(isothermal titration calorimetry, ITC)与毛细管电泳前沿分析法(frontal analysis/capillary electrophoresis, FA/CE),评价了人血清白蛋白、牛血清白蛋白与非甾体类抗炎药(萘普生、布洛芬、氟比洛芬)的分子间相互作用。此外, Li等<sup>[50]</sup>根据动力学结合的快慢,确定了ACE及CZE 2种模式用于研究纳米粒子与蛋白质之间的相互作用;鉴于 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子、金纳米粒子与牛血清白蛋白的结合分别为慢、快动力学结合,分别采用ACE、CZE技术测得 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子、Au纳米粒子与牛血清白蛋白的解离常数( $K_D$ )及希尔系数( $n$ )。

药物被血浆蛋白送达靶细胞后,特异性地结合相

应的受体,而产生药效。因此,评价蛋白质受体与药物间的相互作用在新药初期筛选具有重要的指导意义。Haselberg等<sup>[55]</sup>应用CE对纳米抗体EGa1产品进行了成分分析,研究了其成分与表皮生长因子受体间的亲和力,结果显示纳米抗体EGa1修饰物并没有改变纳米抗体EGa1与表皮生长因子间的亲和作用强度。Ehala等<sup>[56]</sup>采用ACE结合量子力学泛函密度理论研究了六芳基苯受体和碱金属离子( $Rb^+$ 、 $Cs^+$ )间的非共价键相互作用,结果显示为阳离子- $\pi$ 相互作用。Zhang等<sup>[57]</sup>采用CE和高效液相色谱-质谱/质谱(LC-MS/MS),从18种天然产物提取物中筛选出新的哺乳类动物雷帕霉素靶点抑制剂。

蛋白质作为一种天然生物大分子,因其具有独特的三维结构及多个手性识别位点,被广泛应用于手性分离中<sup>[58]</sup>。Haginaka<sup>[59]</sup>对CE中以蛋白质为手性拆分剂分离药物对映体的应用进行了综述。这些蛋白质包括:血清白蛋白,如牛血清白蛋白、人血清白蛋白;糖蛋白,如 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白、天然卵类粘蛋白、卵类糖蛋白、亲和素、核黄素结合蛋白;酶,如真菌纤维素酶、纤维二糖水解酶I,胃蛋白酶和溶菌酶,以及其他蛋白包括酪蛋白、人血清转铁蛋白和卵转铁蛋白。Zheng等<sup>[60]</sup>对以蛋白质分子为手性固定相制备的毛细管电色谱整体柱进行了综述,其中包括有机聚合物整体柱、硅胶整体柱和分子印迹整体柱。

#### 4 酶

酶催化代谢反应具有调节细胞活动,维持体内生理平衡等作用<sup>[61]</sup>。酶是人类疾病的靶蛋白的一个重要分支,大量的疾病都与酶的异常表达有关系,如阿尔茨海默症、高血压分别与乙酰胆碱酯酶、血管紧张素转化酶的表达异常有关。通过抑制关键酶来干预治疗已成为临床医学的一种治疗手段,因此酶抑制剂的筛选成为了药物筛选的研究热点。

近年来,研究采用CE分析,以相应的酶为靶标,从天然产物或化合物库中筛选出血管紧张素转化酶<sup>[62]</sup>、碳酸酐酶<sup>[63]</sup>、神经氨酸苷酶<sup>[64-65]</sup>、酪氨酸酶<sup>[66]</sup>、蛋白激酶<sup>[67]</sup>、基质金属蛋白酶<sup>[68]</sup>、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶<sup>[69]</sup>、氨肽酶N<sup>[70]</sup>等的抑制剂。

酶抑制剂的筛选分为柱前酶反应模式和在柱酶反应模式。在柱前酶反应模式中,CE只发挥分离作用,属于离线分析。Bryant等<sup>[71]</sup>采用这种方法对乙酰辅酶A羧化酶全酶的活性和抑制性进行了测定,即将乙酰辅酶A羧化酶的2个成分,生物素羧

化酶和羧基转移酶,加入含有抑制剂的反应混合液中,在1 min和11.5 min后注入毛细管中进行分析,通过监测ATP和乙酰辅酶A的减少,二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)和丙二酰辅酶A的增加,实现生物素羧化酶抑制剂和羧基转移酶抑制剂的同时筛选。

在柱酶反应模式主要分为电泳中介微分析(electrophoretically-mediated microanalysis, EMMA)和固定化酶微反应器(immobilized enzyme microreactor, IMER)。Wang等<sup>[70]</sup>采用EMMA,对氨肽酶N抑制剂进行了筛选,实验中毛细管的一部分用来填充酶反应所需的孵育缓冲液,剩下的用来填充分离底物和产物的电解液,采用该种模式对30个氨肽酶N抑制剂的酶活性抑制作用进行了评价,结果显示30个氨肽酶N抑制剂的抑制作用强弱与文献所报道的相符。EMMA的最大优点在于其能大大减少了样品消耗,并实现了所有分析过程(包括进样、混合、反应、分离、检测)的自动化。为了增加酶的稳定性以及实现酶的重复利用, Schejbal等<sup>[72]</sup>使用碳化二亚胺法交联CYP2C9和磁性SIMAG-羧基微球制备P450酶微反应器,并利用外加磁场固定酶微反应器,建立了集酶混合、孵育、产物分离、检测、定量分析为一体的在线自动化分析方法。酶的固定化提高了酶的稳定性及重复利用率、从而降低了反应试剂的消耗。

#### 5 细胞膜(或仿生物膜)

细胞膜的基本结构为磷脂双分子层,膜上或者膜内分布着大量的蛋白质,使得药物可与细胞膜发生特异性结合。1999年,He等<sup>[73]</sup>建立了细胞膜色谱技术用于研究药物和细胞膜间的特异性结合和立体选择性。该方法存在前期准备困难,容易损坏,以及检测过程烦琐等缺点。毛细管柱灵活多变,将细胞膜应用于毛细管中,可以细胞膜为固定相(或假固定相),用于潜在活性药物的筛选。

Tang等<sup>[74]</sup>将鼠胰岛细胞膜固定在醛基修饰的毛细管内壁,选择3个降血糖药物(格列本脲、格列吡嗪、黄连素)对制备的细胞膜毛细管柱进行了测试,结果显示3个降血糖药物在细胞膜毛细管柱上的保留因子与其药理活性存在相关性。细胞膜也可作为假固定相在缓冲液中自由移动,这种模式更好地模拟了生理环境,常用于配体-受体的相互作用研究。Xia等<sup>[75]</sup>采用细胞膜作为假固定相测定了红细胞膜

和西酞普兰的结合常数。

药物的细胞膜通透性是药物与胞内受体结合产生药效活性的先决条件。因此,在新药研发初期对药物膜通透性进行筛选是提高研发率、降低研发成本的有效途径<sup>[76]</sup>。脂质体是磷脂分散在水相中,自组装形成的具有磷脂双分子层结构的小囊,被认为是最理想的仿生物膜。除脂质体外,还存在多种形式的仿生物膜,如胶束、微乳等,常在 CE 中作为假固定相模拟生物膜,测定药物分子的脂水分配系数。段春燕等<sup>[77]</sup>采用脂质体建立了一种快速、准确测定脂水分配系数的 CE 法。Vainikka 等<sup>[78]</sup>采用部分填充毛细管电色谱技术,将仿生物膜作为假固定相,研究了药物和仿生物膜的相互作用,并成功地测定了药物的脂水分配系数。

仿生物膜除用于测定脂水分配系数以外,还可在 CE 中作为固定相用于物质分离,如 Lu 等<sup>[79-80]</sup>用表面活性剂溴代辛基三乙基胺和十二烷基苯磺酸钠构建了囊泡,将其在毛细管中作为假固定相成功实现了 8 个皮质内固醇的基线分离。磷脂双分子层可用于毛细管中以减小蛋白质的吸附, Gallagher 等<sup>[81]</sup>为了解决磷脂双分子层需要定期进行再生以确保重现性这一问题,对毛细管内壁进行 3- 氰基丙基二甲基氯硅烷或者 *n*- 辛基二甲基氯硅烷修饰,借助表面活性剂疏水尾部和毛细管表面修饰的疏水单层分子间的疏水作用和范德华力实现了表面活性剂单层分子的自组装,制备的毛细管的分离效率可达 20 000 塔板数 · m<sup>-1</sup>。

## 6 活细胞、细菌

细胞是生物体基本的结构和功能单位。细胞模型不需要对受体靶点进行分离和纯化,适用于复杂靶标或多靶标的研究,例如利用细胞模型研究药物与受体或细胞因子间的复杂的相互作用<sup>[82]</sup>。

细胞在分析过程中存在破碎、聚集、沉降、吸附及电泳异质性等特殊问题,使得其在 CE 中的应用受到了一定限制<sup>[83]</sup>。近年来,已有研究利用细菌聚集、细胞吸附等特点,成功地在毛细管电泳中实现了细菌、细胞与小分子的相互作用研究。如 Sisavath 等<sup>[84]</sup>利用电场诱导细菌聚集现象,采用 FA/CE 法,测定了树枝状聚赖氨酸高分子和欧文氏杆菌间的化学计量数和结合常数。Wang 等<sup>[85]</sup>将血小板物理吸附在毛细管内壁,采用开管 ACE 对 7 个小分子化合物(丹参酚酸 B、羟基红花黄色素 A、丹参素钠、阿魏酸、绿原酸、芥子酸及咖啡酸)和血小板间的相互作用分别进

行了评价,测得保留因子和结合常数,并且分析了小分子抗血小板聚集活性与血小板-小分子结合常数之间的关系。

细菌与哺乳动物细胞的主要区别之一是细菌最外层有一层起支撑、保护作用的细胞壁。Meng 等<sup>[86]</sup>以嗜酸乳杆菌、大肠杆菌以及它们的原生质体为靶细胞,采用 CZE 和 ACE 研究了靶细胞与单链脱氧核苷酸库的相互作用。结果显示,没有细胞壁的细菌原生质体与单链脱氧核苷酸库有更强的相互作用。将大肠杆菌用 4 种有机试剂(甲醇、乙醇、甲醛、戊二醛)处理后,其与单链脱氧核苷酸的结合程度出现了差异,结合强度为大肠杆菌原生质体 > 甲醇(乙醇)处理过的大肠杆菌 > 甲醛(戊二醛)处理过的大肠杆菌 ≈ 大肠杆菌,以上结果表明细胞膜表面的生理状态决定了其与单链脱氧核苷酸的亲和作用强弱。

通常,抗生素可选择性地与细菌的特定结合位点发生相互作用<sup>[87]</sup>,通过影响细胞壁结构、DNA 复制、蛋白质、RNA 及重要代谢的合成达到抑菌效果。Xiao 等<sup>[88]</sup>将金黄色葡萄球菌添加在缓冲液中作为假固定相,对抗菌多肽 JCpep8 的抗菌过程进行了研究,结果显示抗菌多肽 JCpep8 与金黄色葡萄球菌主要是通过静电作用力和疏水效应产生相互作用,然后破坏细菌的细胞壁、细胞膜。Chen 等<sup>[89]</sup>用聚赖氨酸对毛细管内壁的电荷进行改性,使得金黄色葡萄球菌可以键合在毛细管内壁作为固定相,利用制备得到的毛细管柱研究了 5 种抗生素(青霉素 G、甲苯异噁唑青霉素、夫西地酸、利福平、万古霉素)与金黄色葡萄球菌间的相互作用,结果显示 5 种抗生素在该毛细管中的保留强度依次为青霉素 G > 夫西地酸 > 甲苯异噁唑青霉素 > 万古霉素 > 利福平。

此外,细菌在毛细管电泳中可用于拆分抗生素对映体。Li 等<sup>[90]</sup>以大肠杆菌、铜绿假单胞菌(革兰氏阴性菌)和金黄色葡萄球菌(革兰氏阳性菌)为手性拆分剂,采用毛细管电泳技术对氧氟沙星对映体进行拆分,结果表明大肠杆菌及铜绿假单胞菌对氧氟沙星的拆分效果要优于金黄色葡萄球菌,这与氧氟沙星对大肠杆菌和铜绿假单胞菌的抑菌效果要优于金黄色葡萄球菌是一致的,该方法的建立为抗生素对映体分析、手性药理学、手性药代动力学的研究提供了新方法。

## 7 总结

生物大分子及生物大分子组装体等生物材料以其自身具有的生物活性,可与配体分子发生相互作

用。目前,生物材料在 CE 分析中的应用主要分为以下几个方面:

1) 生物材料与配体分子间的相互作用是生物材料应用于 CE 的基础。利用配体分子与生物材料间相互作用,生物材料在 CE 中可实现潜在活性药物的筛选、手性对映体的拆分、物质检测(分子识别)等应用。

2) 在 CE 中,潜在活性药物筛选是生物材料的主要应用。核酸、蛋白质、酶、细胞膜、细菌、活细胞与药物分子的亲和作用强弱对于药物的效应具有重要影响,在药物筛选初期具有重要的指导意义。

3) 某些生物材料也可用于药物对映体拆分,如环糊精等糖类物质具有配合能力强,紫外吸收弱且价格低廉等特点,在 CE 中主要应用于手性对映体拆分;蛋白质具有复杂的空间结构及多个手性位点,可用于手性药物对映体拆分;细菌在 CE 中亦可作为抗生素对映体的手性拆分剂。

4) 核酸适配子的靶分子范围广泛,常在 CE-LIF 检测技术中作为分子识别元件用于物质的检测。

#### 参考文献

- [ 1 ] HE X, DING Y, LI D, *et al.* Recent advances in the study of biomolecular interactions by capillary electrophoresis [ J ]. *Electrophoresis*, 2004, 25 ( 4-5 ): 697
- [ 2 ] LIU DM, SHI YP, CHEN J. Application of capillary electrophoresis in enzyme inhibitors screening [ J ]. *Chin J Anal Chem*, 2015, 43 ( 5 ): 775
- [ 3 ] REZANKA P, NAVRATILOVA K, REZANKA M, *et al.* Application of cyclodextrins in chiral capillary electrophoresis [ J ]. *Electrophoresis*, 2014, 35 ( 19 ): 2701
- [ 4 ] HAES AJ, GIORDANO BC, COLLINS GE. Aptamer-based detection and quantitative analysis of ricin using affinity probe capillary electrophoresis [ J ]. *Anal Chem*, 2006, 78 ( 11 ): 3758
- [ 5 ] DANIEL C, AZAROUAL N, CHAVARIA C, *et al.* Comparative study of the complex forming ability and enantioselectivity of cyclodextrin polymers by CE and <sup>1</sup>H NMR [ J ]. *Carbohydr Polym*, 2013, 92 ( 2 ): 2282
- [ 6 ] BOONLEANG J, STOBAUGH JF. New single isomer negatively charged beta-cyclodextrin derivatives as chiral selectors in capillary electrophoresis [ J ]. *Electrophoresis*, 2013, 34 ( 8 ): 1232
- [ 7 ] LI LB, LI X, LUO Q, *et al.* A comprehensive study of the enantioseparation of chiral drugs by cyclodextrin using capillary electrophoresis combined with theoretical approaches [ J ]. *Talanta*, 2015, 142: 28
- [ 8 ] ZNALEZIONA J, FEJOS I, SEVCIK J, *et al.* Enantiomeric separation of tapentadol by capillary electrophoresis—study of chiral selectivity manipulation by various types of cyclodextrins [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 105: 10
- [ 9 ] ADLY FG, ANTWI NY, GHANEM A. Cyclodextrin-functionalized monolithic capillary columns: preparation and chiral applications [ J ]. *Chirality*, 2016, 28 ( 2 ): 97
- [ 10 ] LEHNERT P, PRIBYLKA A, MAIER V, *et al.* Enantiomeric separation of R, S-tolterodine and R, S-methoxytolterodine with negatively charged cyclodextrins by capillary electrophoresis [ J ]. *J Sep Sci*, 2013, 36 ( 9-10 ): 1561
- [ 11 ] DONG XL, WU RA, DONG J, *et al.* A mesoporous silica nanoparticles immobilized open-tubular capillary column with a coating of cellulose tris ( 3, 5-dimethylphenyl-carbamate ) for enantioseparation in CEC [ J ]. *Electrophoresis*, 2008, 29 ( 18 ): 3933
- [ 12 ] YOU J, ZHAO LG, WANG GW, *et al.* Quaternized cellulose-supported gold nanoparticles as capillary coatings to enhance protein separation by capillary electrophoresis [ J ]. *J Chromatogr A*, 2014, 1343: 160
- [ 13 ] 徐红梅,肖尚友,陈华,等.可溶性淀粉作为手性选择剂对西酞普兰的毛细管电泳手性拆分 [ J ]. *药物分析杂志*, 2005, 25 ( 7 ): 774
- XU HM, XIAO SY, CHEN H, *et al.* Chiral separation of citalopram by capillary electrophoresis with water-soluble amylose as chiral selector [ J ]. *Chin J Pharm Anal*, 2005, 25 ( 7 ): 774
- [ 14 ] CHEN JL. Molecularly bonded chitosan prepared as chiral stationary phases in open-tubular capillary electrochromatography: comparison with chitosan nanoparticles bonded to the polyacrylamide phase [ J ]. *Talanta*, 2011, 85 ( 5 ): 2330
- [ 15 ] CHEN JL, SYU HJ. Immobilization of chitosan in sol-gel phases for chiral open-tubular capillary electrochromatography [ J ]. *Anal Chim Acta*, 2012, 718: 130
- [ 16 ] ORLANDINI S, PASQUINI B, del BUBBA M, *et al.* Quality by design in the chiral separation strategy for the determination of enantiomeric impurities: development of a capillary electrophoresis method based on dual cyclodextrin systems for the analysis of levosulpiride [ J ]. *J Chromatogr A*, 2015, 1380: 177
- [ 17 ] MICHALSKA K, GRUBA E, CIELECKA-PIONTEK J, *et al.* Chiral separation of tedizolid using charge single isomer derivatives of cyclodextrins by capillary electrokinetic chromatography [ J ]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 120: 402
- [ 18 ] DENG XL, YUAN YZ, ADAMS E, *et al.* Development and validation of a sensitive enantiomeric separation method for new single enantiomer drug levornidazole by CD-capillary electrophoresis [ J ]. *Talanta*, 2013, 106: 186
- [ 19 ] YU T, DU YX, CHEN JQ, *et al.* Study on clarithromycin lactobionate based dual selector systems for the enantioseparation of basic drugs in capillary electrophoresis [ J ]. *J Sep Sci*, 2015, 38 ( 16 ): 2900

- [20] WU YJ, WANG GY, ZHAO WY, *et al.* Chiral separation of phenylalanine and tryptophan by capillary electrophoresis using a mixture of beta-CD and chiral ionic liquid ([TBA][L-ASP]) as selectors [J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(5): 610
- [21] ZHANG YJ, DU SJ, FENG ZJ, *et al.* Evaluation of synergistic enantioseparation systems with chiral spirocyclic ionic liquids as additives by capillary electrophoresis [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(10): 2543
- [22] NA N, HU YP, OUYANG J, *et al.* Use of polystyrene nanoparticles to enhance enantiomeric separation of propranolol by capillary electrophoresis with Hp-beta-CD as chiral selector [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 527(2): 139
- [23] NA N, HU YP, OUYANG J, *et al.* On the use of dispersed nanoparticles modified with single layer beta-cyclodextrin as chiral selector to enhance enantioseparation of clenbuterol with capillary electrophoresis [J]. *Talanta*, 2006, 69(4): 866
- [24] LI M, TARAWALLY M, LIU X, *et al.* Application of cyclodextrin-modified gold nanoparticles in enantioselective monolith capillary electrochromatography [J]. *Talanta*, 2013, 109: 1
- [25] GONG ZS, DUAN LP, TANG AN. Amino-functionalized silica nanoparticles for improved enantiomeric separation in capillary electrophoresis using carboxymethyl-beta-cyclodextrin (CM-beta-CD) as a chiral selector [J]. *Microchim Acta*, 2015, 182(7-8): 1297
- [26] WAN QH, LE XC. Studies of protein-DNA interactions by capillary electrophoresis/laser-induced fluorescence polarization [J]. *Anal Chem*, 2000, 72(22): 5583
- [27] LI T, WANG HL. Organic osmolyte mediated kinetic capillary electrophoresis for study of protein-DNA interactions [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(5): 1988
- [28] ZOU DD, ZHANG DP, LIU SQ, *et al.* Interplay of binding stoichiometry and recognition specificity for the interaction of MBD2b protein and methylated DNA revealed by affinity capillary electrophoresis coupled with laser-induced fluorescence analysis [J]. *Anal Chem*, 2014, 86(3): 1775
- [29] RŮŽIČKA M, ČIŽKOVA M, JIRASEK M, *et al.* Study of deoxyribonucleic acid-ligand interactions by partial filling affinity capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1349: 116
- [30] WU JF, CHEN LX, LUO GA, *et al.* Interaction study between double-stranded DNA and berberine using capillary zone electrophoresis [J]. *J Chromatogr B*, 2006, 833(2): 158
- [31] 王红旗, 张玲, 刘冬梅, 等. 小分子靶标核酸适配体研究进展 [J]. *食品与生物技术学报*, 2015, 34(8): 790
- WANG HQ, ZHANG L, LIU DM, *et al.* Research progress of aptamer for small molecule target [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2015, 34(8): 790
- [32] MARECHAL A, JARROSSON F, RANDON J, *et al.* In-line coupling of an aptamer based miniaturized monolithic affinity preconcentration unit with capillary electrophoresis and laser induced fluorescence detection [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1406: 109
- [33] DENG QP, TIE C, ZHOU YL, *et al.* Cocaine detection by structure-switch aptamer-based capillary zone electrophoresis [J]. *Electrophoresis*, 2012, 33(9-10): 1465
- [34] FANG BY, YAO MH, WANG CY, *et al.* Detection of adenosine triphosphate in HeLa cell using capillary electrophoresis-laser induced fluorescence detection based on aptamer and graphene oxide [J]. *Colloid Surface B*, 2016, 140: 233
- [35] SMUC T, AHN IY, ULRICH H. Nucleic acid aptamers as high affinity ligands in biotechnology and biosensorics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 81-82: 210
- [36] KRYLOVA SM, KARKHANINA AA, MUSHEEV MU, *et al.* DNA aptamers for as analytical tools for the quantitative analysis of DNA-dealkylating enzymes [J]. *Anal Biochem*, 2011, 414(2): 261
- [37] 董海燕, 王杰, 张婷, 等. 适配体及其在生物医药和诊断分析方面的应用 [J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(3): 369
- DONG HY, WANG J, ZHANG T, *et al.* Aptamers and their biological applications in bio-medicine and analytical diagnostics [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2016, 36(3): 369
- [38] PERRIER S, ZHU ZY, FIORE E, *et al.* Capillary gel electrophoresis-coupled aptamer enzymatic cleavage protection strategy for the simultaneous detection of multiple small analytes [J]. *Anal Chem*, 2014, 86(9): 4233
- [39] ZINELLU A, SOTGIA S, SCANU B, *et al.* Evaluation of non-covalent interactions between serum albumin and green tea catechins by affinity capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1367: 167
- [40] 郭明, 刘咪咪, 李铭慧, 等. 亲和毛细管电泳法研究锌离子与人血清白蛋白的结合反应机制 [J]. *分析化学*, 2012, 40(2): 268
- GUO M, LIU MM, LI MH, *et al.* Binding interaction between zinc ion and human serum albumin using affinity capillary electrophoresis [J]. *Chin J Anal Chem*, 2012, 40(2): 268
- [41] 钱凯, 陈旭, 陈沁. 压力驱动亲和和毛细管电泳法研究3种龙血素与人血清白蛋白的结合作用 [J]. *分析测试学报*, 2015, 34(9): 1061
- QIAN K, CHEN X, CHEN Q. Study on interaction between louseirin and human serum albumin by pressure-mediated affinity capillary electrophoresis method [J]. *J Instrum Anal*, 2015, 34(9): 1061
- [42] EL-HADY DA, ALBISHRI HM. Hyphenated affinity capillary electrophoresis with a high-sensitivity cell for the simultaneous binding study of retinol and retinoic acid in nanomolars with serum albumins [J]. *J Chromatogr B*, 2012, 911: 180
- [43] SISAVATH N, LECLERCQ L, LE SAUX T, *et al.* Study of interactions between oppositely charged dendrigraft poly-L-lysine and human serum albumin by continuous frontal analysis capillary electrophoresis and fluorescence spectroscopy [J]. *J Chromatogr A*, 2013, 1289: 127
- [44] RAFOLS C, ZARZA S, BOSCH E. Molecular interactions between some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) and bovine (BSA) or human (HSA) serum albumin estimated by means of

- isothermal titration calorimetry (ITC) and frontal analysis capillary electrophoresis (FA/CE) [J]. *Talanta*, 2014, 130: 241
- [45] GONCIARZ A, KUS K, SZAFARZ M, *et al.* Capillary electrophoresis/frontal analysis versus equilibrium dialysis in dexamethasone sodium phosphate-serum albumin binding studies [J]. *Electrophoresis*, 2012, 33 (22): 3323
- [46] YE F, XIE Y, JENSEN H, *et al.* Interaction of amino acid and dipeptide  $\beta$ -naphthylamide derivatives with hyaluronic acid and human serum albumin studied by capillary electrophoresis frontal analysis [J]. *Chromatographia*, 2013, 76 (1-2): 49
- [47] 刘春叶, 张雪娇, 苗延青, 等. 毛细管电泳法研究牛血清白蛋白与盐酸异丙肾上腺素的相互作用 [J]. *分析科学学报*, 2015, 31 (3): 313  
LIU CY, ZHANG XJ, MIAO YQ, *et al.* Studies on the interaction between serum albumin and hydrochloric acid isoproterenol by capillary electrophoresis [J]. *J Anal Sci*, 2015, 31 (3): 313
- [48] SUN J, HE B, LIU Q, *et al.* Characterization of interactions between organotin compounds and human serum albumin by capillary electrophoresis coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2012, 93: 239
- [49] MICHALCOVA L, GLATZ Z. Comparison of various capillary electrophoretic approaches for the study of drug-protein interaction with emphasis on minimal consumption of protein sample and possibility of automation [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38 (2): 325
- [50] LI N, ZENG S, HE L, *et al.* Probing Nanoparticle-protein interaction by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chem*, 2010, 82 (17): 7460
- [51] YAMAMOTO S, SHINOHARA C, FUKUSHIMA E, *et al.* Partial-filling affinity capillary electrophoresis of glycoprotein oligosaccharides derivatized with 8-aminopyrene-1, 3, 6-trisulfonic acid [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218 (29): 4772
- [52] FUKUSHIMA E, YAGI Y, YAMAMOTO S, *et al.* Partial filling affinity capillary electrophoresis using large-volume sample stacking with an electroosmotic flow pump for sensitive profiling of glycoprotein-derived oligosaccharides [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1246: 84
- [53] RISLEY JM, SOLIMAN LC, DONKOR KK. Characterization of the interaction between lantibiotics, nisin and duramycin, and  $\beta$ -Lactoglobulin by affinity capillary electrophoresis [J]. *Chromatographia*, 2013, 76 (23-24): 1773
- [54] ALHAZMI HA, NACHBAR M, ALBISHRI HM, *et al.* A comprehensive platform to investigate protein-metal ion interactions by affinity capillary electrophoresis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 311
- [55] HASELBERG R, OLIVEIRA S, van der MEEL R, *et al.* Capillary electrophoresis-based assessment of nanobody affinity and purity [J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 818: 1
- [56] EHALA S, TOMAN P, RATHORE R, *et al.* Affinity capillary electrophoresis and density functional theory employed for the characterization of hexaarylbenzene-based receptor complexation with alkali metal ions [J]. *Electrophoresis*, 2011, 32 (9): 981
- [57] ZHANG YM, LI F, LI MX, *et al.* Screening of mammalian target of rapamycin inhibitors in natural product extracts by capillary electrophoresis in combination with high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1388: 267
- [58] 潘聪洁, 王伟峰, 陈兴国. 毛细管电泳在手性化合物分离中的应用进展 [J]. *色谱*, 2016, 34 (1): 16  
PAN CJ, WANG WF, CHEN XG. Recent developments of chiral separation by capillary electrophoresis [J]. *Chin J Chromatogr*, 2016, 31 (1): 16
- [59] HAGINAKA J. Enantiomer separation of drugs by capillary electrophoresis using proteins as chiral selectors [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 875 (1-2): 235
- [60] ZHENG Y, WANG X, JI YB. Monoliths with proteins as chiral selectors for enantiomer separation [J]. *Talanta*, 2012, 91: 7
- [61] SHANMUGANATHAN M, BRITZ-MCKIBBIN P. High quality drug screening by capillary electrophoresis: A review [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 773: 24
- [62] LAN XD, LIAO DK, WU SG, *et al.* Rapid purification and characterization of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from lizard fish protein hydrolysates with magnetic affinity separation [J]. *Food Chem*, 2015, 182: 136
- [63] IQBAL S, NISAR-ur-RAHMAN, IQBAL J. A capillary electrophoresis-based enzyme assay for kinetics and inhibition studies of carbonic anhydrase [J]. *Anal Biochem*, 2014, 444: 16
- [64] ZHAO HY, CHEN ZL. Screening of neuraminidase inhibitors from traditional Chinese medicine by transverse diffusion mediated capillary microanalysis [J]. *Biomicrofluidics*, 2014, 8 (5): 052003
- [65] ZHAO HY, CHEN ZL. Screening of neuraminidase inhibitors from traditional Chinese medicines by integrating capillary electrophoresis with immobilized enzyme microreactor [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1340: 139
- [66] JIANG TF, LIANG TT, WANG YH, *et al.* Immobilized capillary tyrosinase microreactor for inhibitor screening in natural extracts by capillary electrophoresis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 84: 36
- [67] WANG TD, ZHANG QQ, ZHANG YM, *et al.* Screening of protein kinase inhibitors in natural extracts by capillary electrophoresis combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1337: 188
- [68] WANG X, DOU ZY, YUAN YZ, *et al.* On-line screening of matrix metalloproteinase inhibitors by capillary electrophoresis coupled to ESI mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2013, 930: 48
- [69] ZHANG AZ, YE FG, LU JY, *et al.* Screening  $\alpha$ -glucosidase inhibitor from natural products by capillary electrophoresis with immobilised enzyme onto polymer monolith modified by gold nanoparticles [J]. *Food Chem*, 2013, 141 (3): 1854
- [70] WANG HR, XU WF, CAO JY, *et al.* Rapid screening of

- aminopeptidase N inhibitors by capillary electrophoresis with electrophoretically mediated microanalysis [J]. *Electrophoresis*, 2015, 36(2): 319
- [71] BRYANT SK, WALDROP GL, GILMAN SD. A capillary electrophoretic assay for acetyl coenzyme A carboxylase [J]. *Anal Biochem*, 2013, 437(1): 32
- [72] SCHEJBAL J, REMINEK R, ZEMAN L, *et al.* On-line coupling of immobilized cytochrome P450 microreactor and capillary electrophoresis: a promising tool for drug development [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1437: 234
- [73] HE LC, YANG GD, GENG XD. Enzymatic activity and chromatographic characteristics of the cell membrane immobilized on silica surface [J]. *Chin Sci Bull*, 1999, 44(9): 826
- [74] TANG C, LIU ZS, QIN N, *et al.* Novel cell membrane capillary chromatography for screening active compounds from natural products [J]. *Chromatographia*, 2013, 76(11-12): 697
- [75] XIA ZN, LI LX, YANG J, *et al.* Investigation of interaction between the drug and cell membrane by capillary electrophoresis [J]. *Sci China Ser B*, 2009, 52(12): 2200
- [76] 吴峥, 郑枫, 丁黎. 药物膜通透性体外评价方法研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(1): 16  
WU Z, ZHENG F, DING L. Development of in-vitro evaluation methods to access membrane permeability of drugs [J]. *China J Pharm Univ*, 2011, 42(1): 16
- [77] 段春燕, 龚萍, 甘晓玲, 等. 测定药物脂水分配系数的脂质体毛细管电泳方法研究 [J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(3): 447  
DUAN CY, GONG P, GAN XL, *et al.* A novel measurement of electrokinetic chromatography of liposome by lipid-water partition coefficients of pharmaceuticals [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2010, 30(3): 447
- [78] VAINIKKA K, REIJMAR K, YOHANNES G, *et al.* Polyethylene glycol-stabilized lipid disks as model membranes in interaction studies based on electrokinetic capillary chromatography and quartz crystal microbalance [J]. *Anal Biochem*, 2011, 414(1): 117
- [79] LU J, NI XJ, CAO YH, *et al.* Vesicles formed by mixed cationic surfactants as novel pseudostationary phase in electrokinetic chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1359: 296
- [80] LU J, NI XJ, CAO YH, *et al.* Electrokinetic chromatographic characterization of novel cationic surfactants vesicle as pseudostationary phase [J]. *Electrophoresis*, 2015, 36(2): 312
- [81] GALLAGHER ES, ADEM SM, BRIGHT LK, *et al.* Hybrid phospholipid bilayer coatings for separations of cationic proteins in capillary zone electrophoresis [J]. *Electrophoresis*, 2014, 35(8): 1099
- [82] 王春梅, 乔延江. 细胞模型发展现状及应用于中药研究的探讨 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2004, 6(3): 29  
WANG CM, QIAO YJ. Status Quo of development of cell model system and exploration of its application to studies of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol - Mod Tradit Chin Med Mater Med*, 2004, 6(3): 29
- [83] 张璐, 屈锋, 姜蓓蕾. 毛细管电泳在完整哺乳动物细胞分析中的应用 [J]. *色谱*, 2012, 30(2): 116  
ZHANG L, QU F, LOU BL. Application of capillary electrophoresis in analysis of intact mammalian cells [J]. *Chin J Chromatogr*, 2012, 30(2): 116
- [84] SISAVATH N, GOT P, CHARRIERE GM, *et al.* Taking advantage of electric field induced bacterial aggregation for the study of interactions between bacteria and macromolecules by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(13): 6761
- [85] WANG FQ, ZHANG Q, LI CH, *et al.* Evaluation of affinity interaction between small molecules and platelets by open tubular affinity capillary electrochromatography [J]. *Electrophoresis*, 2015, 37(5-6): 736
- [86] MENG CYY, ZHAO XY, QU F, *et al.* Interaction evaluation of bacteria and protoplasts with single-stranded deoxyribonucleic acid library based on capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1358: 269
- [87] DENYER SP. Mechanisms of action of antibacterial biocides [J]. *Int Biodeter Biodegr*, 1995, 36(3-4): 227
- [88] XIAO JH, ZHANG H, DING SD. Thermodynamics of antimicrobial peptide JCpep8 binding to living *Staphylococcus aureus* as a pseudo-stationary phase in capillary electrochromatography and consequences for antimicrobial activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(18): 4535
- [89] CHEN J, FALLARERO A, MAATTANEN A, *et al.* Living cells of *Staphylococcus aureus* immobilized onto the capillary surface in electrochromatography: a tool for screening of biofilms [J]. *Anal Chem*, 2008, 80(13): 5103
- [90] LI LX, XIA ZN, YANG FQ, *et al.* Enantioselective analysis of ofloxacin enantiomers by partial-filling capillary electrophoresis with bacteria as chiral selectors [J]. *J Sep Sci*, 2012, 35(16): 2101

(本文于2016年6月22日收到)