(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 1 月 6 日 (06.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/000705 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/353 (2006.01) *A23L 33/105* (2016.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/107719

(22) 国际申请日: 2020 年 8 月 7 日 (07.08.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010605048.0 2020年6月29日 (29.06.2020) CN

(71) 申请人: 苏州大学(SOOCHOW UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 卫林(WEI, Lin); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。 韩晓阳(HAN, Xiaoyang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。 陈悦(CHEN, Yue); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。 杨洋(YANG, Yang); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。 徐薇(XU, Wei); 中国江苏省苏州市工业园区仁爱路199号, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 苏州市中南伟业知识产权代理事务所（普通合伙）(CENTRAL SOUTH WELL INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国江苏省苏州市吴中区石湖西路188号吴中万达广场A座苏州大学国家科技园2303, Jiangsu 215000 (CN)。

(54) **Title:** USE OF EGCG IN PREPARATION OF PREPARATION OR FOOD FOR PREVENTING PATHOGENIC BACTERIA INFECTIONS

(54) 发明名称: EGCG在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用

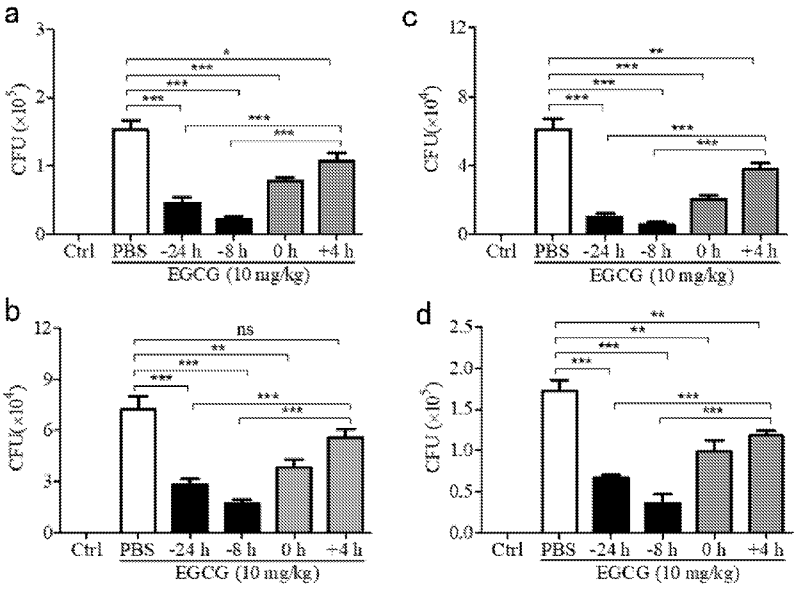


图 1

(57) **Abstract:** The present invention relates to the use of epigallocatechin gallate (EGCG) in the preparation of a preparation or a food for preventing pathogenic bacteria infections. Also disclosed are a prevention function and an action mechanism of EGCG for the pathogenic bacteria infections, thereby providing a new direction for the development of anti-infective drugs by means of EGCG.

(57) 摘要: 涉及表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用。并公开了EGCG对病原细菌感染的预防功能和作用机制，为EGCG的抗感染药物研发提供新方向。

WO 2022/000705 A1

[见续页]

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

EGCG 在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用

技术领域

本发明涉及细菌感染预防技术领域，尤其涉及一种 EGCG 在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用。

背景技术

长期以来，因绿茶中富含多种天然活性物质，绿茶的生理和药理功能一直备受人们的关注。茶多酚（绿茶中所有多酚类化合物的总称）是茶叶中主要的水溶性成分，被认为是绿茶发挥生理和药理功能的重要物质，也是第一个被美国食品药品监督管理局批准上市的植物药。在茶多酚中，儿茶素类化合物约占 60-80%，其中，表没食子儿茶素没食子酸酯（Epigallocatechin gallate，EGCG）是儿茶素中含量最高的组分，约占儿茶素类化合物的 50%-60%。已有的研究表明，EGCG 具有多种生物学活性，具体包括：抗菌、抗病毒、抗动脉硬化、抗血栓形成、抗血管增生、抗炎、抗肿瘤、清除自由基、降低氧化损伤等作用，但对正常的组织和细胞没有毒性。

目前，诸多实验显示，EGCG 具有广谱的抗菌功能，可以抑制革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌的感染，包括金黄色葡萄球菌、伤寒沙门氏杆菌、志贺氏痢疾杆菌、霍乱杆菌、铜绿色假单孢杆菌、枯草杆菌、口腔变异链球菌等均有抑制作用，表明 EGCG 在抗感染生物医药和功能食品研发方面，具有良好的应用前景。总结下来，目前人们发现的 EGCG 抑制细菌感染的主要机制有：（1）作用于细菌的细胞膜，EGCG 可以结合细菌细胞膜，破坏菌体的壁膜结构，进而抑制细菌的生长；（2）作用于细菌形成的生物膜，细菌形成的生物膜是导致慢性感染的关键因素之一，近期研究表明 EGCG 可以抑制细菌生物膜的形成，进而抑制细菌的感染；（3）作用于细菌的耐药蛋白，金黄色葡萄球菌的甲氧西林耐药主要由 mecA 基因介导，该基因编码青霉素结合蛋白 2a（PBP2a），而 EGCG 能够抑制 PBP2a 的产生发挥抑菌作用。综上所述，目前科学家们主要聚焦在 EGCG 对病原细菌感染的治疗作用，目前的研究表明 EGCG 对细菌或细菌致病因子具有直接的抑制作用，从而抑制细菌的感染。

然而，EGCG 作为人们日常饮用绿茶的主要活性成分，是否具有预防病原细菌感染的功能呢？已有的研究尚未进行阐述。

论文“表没食子儿茶素没食子酸酯对大肠杆菌引起的膀胱上皮感染预防和治疗作用的研究，刘述成”中公开了 EGCG 对大肠杆菌引起的膀胱上皮感染的预防作用，但是该论文中的

预防细菌感染作用是依靠抑制大肠杆菌感染导致的膀胱上皮细胞损伤和抑制大肠杆菌感染导致的炎症反应实现的，并未揭示 EGCG 通过对机体本底免疫的调控，进而实现预防病原细菌感染的功能，也没有揭示 EGCG 的提前干预对细菌载量的影响。

发明内容

为解决上述技术问题，本发明的目的是提供一种 EGCG 在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用，本发明公开了 EGCG 对病原细菌感染的预防功能和作用机制，为 EGCG 的抗感染药物研发提供新方向。

本发明的目的是公开表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用。

进一步地，表没食子儿茶素没食子酸酯来源于绿茶。

进一步地，病原细菌包括革兰氏阳性菌和/或革兰氏阴性菌。

进一步地，病原细菌包括大肠杆菌 *Escherichia coli* ATCC25922、鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii*ATCC19606、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC25923 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA 中的一种或几种。

进一步地，病原细菌感染部位为腹腔。

进一步地，制剂为药物，所述药物为注射剂。

进一步地，注射剂的单剂量为 1-10mg/kg/天。

进一步地，食品为保健食品或饮料。

进一步地，表没食子儿茶素没食子酸酯用于降低感染部位细菌载量。

进一步地，表没食子儿茶素没食子酸酯用于促进中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞趋化迁移至感染部位。

进一步地，表没食子儿茶素没食子酸酯通过激活巨噬细胞固有免疫相关细胞信号通路而诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子。

进一步地，EGCG 通过激活小鼠腹腔巨噬细胞 p38 和 JNK 的磷酸化，进而诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生一定水平的细胞因子和趋化因子。

借由上述方案，本发明至少具有以下优点：

本发明从 EGCG 对机体固有免疫格局调控的角度，阐明了绿茶主要活性成分---EGCG 可以有效增强机体的“免疫力”，从而降低了机体被病原细菌感染的风险，且 EGCG 对病原细菌感染的预防效果显著优于治疗效果，为 EGCG 的抗感染药物研发提供新方向。

此外，从药食同源的角度，提示了 EGCG 在开发预防病原细菌感染的食品中的应用，拓展了人们对含 EGCG 的产品（如绿茶等）的健康功能和药理功能及其机制的认识，为含 EGCG 的产品的健康功能及绿茶相关的保健产品的研发提供理论依据。

上述说明仅是本发明技术方案的概述，为了能够更清楚了解本发明的技术手段，并可依照说明书的内容予以实施，以下以本发明的较佳实施例并配合详细附图说明如后。

附图说明

图 1 是不同实验组在不同病原细菌的感染腹腔后的细菌载量测试结果；

图 2 是腹腔注射 EGCG 后腹腔局部的中性粒细、单核细胞、巨噬细胞的细胞比例图好细胞绝对数图统计结果；

图 3 是腹腔注射 EGCG 后腹腔局部的细胞因子和趋化因子水平测试结果；

图 4 为 EGCG 激活小鼠腹腔巨噬细胞的 p38 和 JNK 的磷酸化的（A）Westernblot 图和（B）灰度值统计图；

图 1-4 中，ns 表示没有显著差异，*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001。

具体实施方式

下面结合实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

实施例 1

EGCG 可以显著增强小鼠预防病原细菌的感染

C57BL/6 小鼠（18-22 g，购买自上海斯莱克）随机分组，每组 6 只。为了检测 EGCG 对细菌感染的预防作用，在细菌感染前 24 h（-24 h）、或 8 h（-8 h）给小鼠腹腔注射 EGCG（10 mg/kg）。同时为了作为对照，比较 EGCG 对细菌感染的治疗作用和预防作用的效果，在细菌感染后 0h（0h）、4h（+4 h）给小鼠腹腔注射 EGCG（10 mg/kg）。另外，阴性对照组小鼠（PBS）给予等体积 PBS。以上组别的小鼠均在第 0 h 分别腹腔注射大肠杆菌（*Escherichia coli* ATCC25922）、鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*ATCC19606）、金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus* ATCC25923）或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA），细菌的注射剂量约为 2.2×10^7 CFU/只。此外，Ctrl（control）为正常组小鼠，不注射任何药物或细菌。各组小鼠注射细菌 18 h 后，用二氧化碳处死小鼠，用注射器吸取 2mL 冰上预冷的 PBS 冲洗小鼠腹腔，并收集腹水，取 50 μL 涂布于 LB 平板上，37℃倒置培养过夜，计数细菌的 CFU。

结果如图 1 所示，结果表明，与 PBS 组相比，预注射 EGCG 的小鼠的细菌载量显著降

低，-24 h 和-8 h 注射 EGCG 均显著减少了小鼠腹腔的大肠杆菌（图 1a）、鲍曼不动杆菌（图 1b）、金黄色葡萄球菌（图 1c）和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（图 1d）的细菌载量，表明 EGCG 可以显著预防病原细菌的感染；此外，我们发现-24 h 和-8 h 注射 EGCG 的小鼠腹腔细菌载量显著低于+4 h 注射 EGCG 的小鼠，表明 EGCG 对病原细菌感染的预防效果优于治疗效果。

实施例 2

腹腔注射 EGCG 可促进中性粒细胞、单核/巨噬细胞趋化迁移至小鼠腹腔局部

细菌感染局部早期浸润的中性粒细胞和单核/巨噬细胞是重要的吞噬杀菌细胞，对清除病原细菌起着至关重要的作用。为了明确 EGCG 是否可以招募吞噬细胞，进而促进小鼠清除病原细菌，本发明给小鼠腹腔注射 EGCG（10 mg/kg），分别在注射 4 h、8 h 和 24 h 后用二氧化碳处死小鼠，用注射器吸取 2mL 的 PBS 冲洗小鼠腹腔，收集腹水，1000 g 离心 10 分钟，收集腹腔细胞，取约 1×10^6 个细胞用 PBS（100 μL）重悬于 EP 管中，加入细胞表面标记抗体，包括 CD45，CD11B，Ly6G，Ly6C 和 F4/80，4℃避光孵育 30 min，再 1000 g 离心 10 min，弃上清，PBS 洗涤，用 300 μL 的 PBS 重悬，用流式细胞仪（BD FACSCanto II）检测。

结果如图 2 所示，与对照组（Ctrl，给予等体积的 PBS）相比，腹腔注射 EGCG 后 4h、8h 和 24 h，小鼠腹水中的中性粒细胞（Neutrophils，图 2b1）、$Ly6C^{high}$ 巨噬细胞（$Ly6C^{high}$macrophages，图 2b2）、$Ly6C^{high}$ 单核细胞（$Ly6C^{high}$monocytes，图 2b3）的总数显著增加，表明 EGCG 可以显著促进对中性粒细胞、单核/巨噬细胞向腹腔局部招募。

实施例 3

EGCG 可以诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子

为了明确 EGCG 是如何招募中性粒、单核/巨噬细胞到腹腔局部，本发明检测了 EGCG 对小鼠腹腔巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子的影响。取小鼠腹腔巨噬细胞，铺板于 24 孔细胞培养板上（约 1×10^5/孔），加入 EGCG（10、20 和 40 μg/mL），对照组（Ctrl）加入等体积的 PBS，培养 4 h 后，用 ELISA 试剂盒（购买于联科生物）检测上清中的细胞因子（TNF-α、IL-1β 和 IL-6）和趋化因子（CXCL1、CXCL2 和 MCP-1）的水平。

结果如图 3 所示，与 PBS 处理组相比，EGCG 以剂量依赖的方式显著促进巨噬细胞产生一定水平的细胞因子（TNF-α 和 IL-1β）和趋化因子（CXCL1、CXCL2 和 MCP-1）。表明 EGCG 可以诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生一定水平的细胞因子（TNF-α、IL-1β 和 IL-6）和趋化因子（CXCL1、CXCL2 和 MCP-1），进而促进中性粒细胞、单核/巨噬细胞招募至腹腔局部。

实施例 4

EGCG 可以激活小鼠腹腔巨噬细胞固有免疫相关信号通路

为了探索 EGCG 是否通过激活巨噬细胞固有免疫相关细胞信号通路进而诱导细胞因子和趋化因子的产生，取小鼠腹腔巨噬细胞，铺板于 6 孔细胞培养板上（约 1×10^6/孔），加入 EGCG（10、20 和 40 μg/mL），阴性对照组（Ctrl）加入等体积的 PBS，LPS（100 ng/mL）作为阳性对照，37℃孵育 45 min 后，用 RIPA 裂解液将细胞裂解，制备蛋白样品，用 SDS-PAGE 电泳后，转至 PVDF 膜上，5%脱脂奶粉室温封闭 2 h，加入一抗过夜，PBST 洗涤后，加入二抗室温孵育 1 h，PBST 洗涤后，加入发光底物进行曝光、显影和定影。

结果如图 4 所示，EGCG 可以显著激活 MAPKs 信号通路，包括激活 p38 和 JNK 的磷酸化。结果表明，EGCG 可能是通过激活小鼠腹腔巨噬细胞 p38 和 JNK 的磷酸化，进而诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生一定水平的细胞因子和趋化因子。

综上，本发明以上结果揭示了EGCG对病原细菌感染具有预防功能，阐明了EGCG预防病原细菌感染的作用机制，为EGCG的抗感染药物研发提供新方向。同时由于EGCG来源于绿茶，本发明的结果为绿茶的健康功能和绿茶相关的保健品研发提供理论依据，提示了饮用绿茶可能具有预防病原细菌感染的功效，拓展了人们对绿茶健康功能和药理功能及其机制的认识。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，并不用于限制本发明，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明技术原理的前提下，还可以做出若干改进和变型，这些改进和变型也应视为本发明的保护范围。

1、表没食子儿茶素没食子酸酯在制备预防病原细菌感染的制剂或食品中的应用。

2、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：病原细菌包括革兰氏阳性菌和/或革兰氏阴性菌。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的应用，其特征在于：所述病原细菌包括大肠杆菌 *Escherichia coli* ATCC25922、鲍曼不动杆菌 *Acinetobacter baumannii*ATCC19606、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC25923 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 MRSA 中的一种或几种。

4、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述病原细菌感染部位为腹腔。

5、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述制剂为药物，所述药物为注射剂。

6、根据权利要求 5 所述的应用，其特征在于：所述注射剂的单剂量为 1-10mg/kg/天。

7、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述食品为保健食品或饮料。

8、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述表没食子儿茶素没食子酸酯用于降低感染部位细菌载量。

9、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述表没食子儿茶素没食子酸酯用于促进中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞趋化迁移至感染部位。

10、根据权利要求 9 所述的应用，其特征在于：所述表没食子儿茶素没食子酸酯通过激活巨噬细胞固有免疫相关细胞信号通路而诱导小鼠腹腔巨噬细胞产生细胞因子和趋化因子。

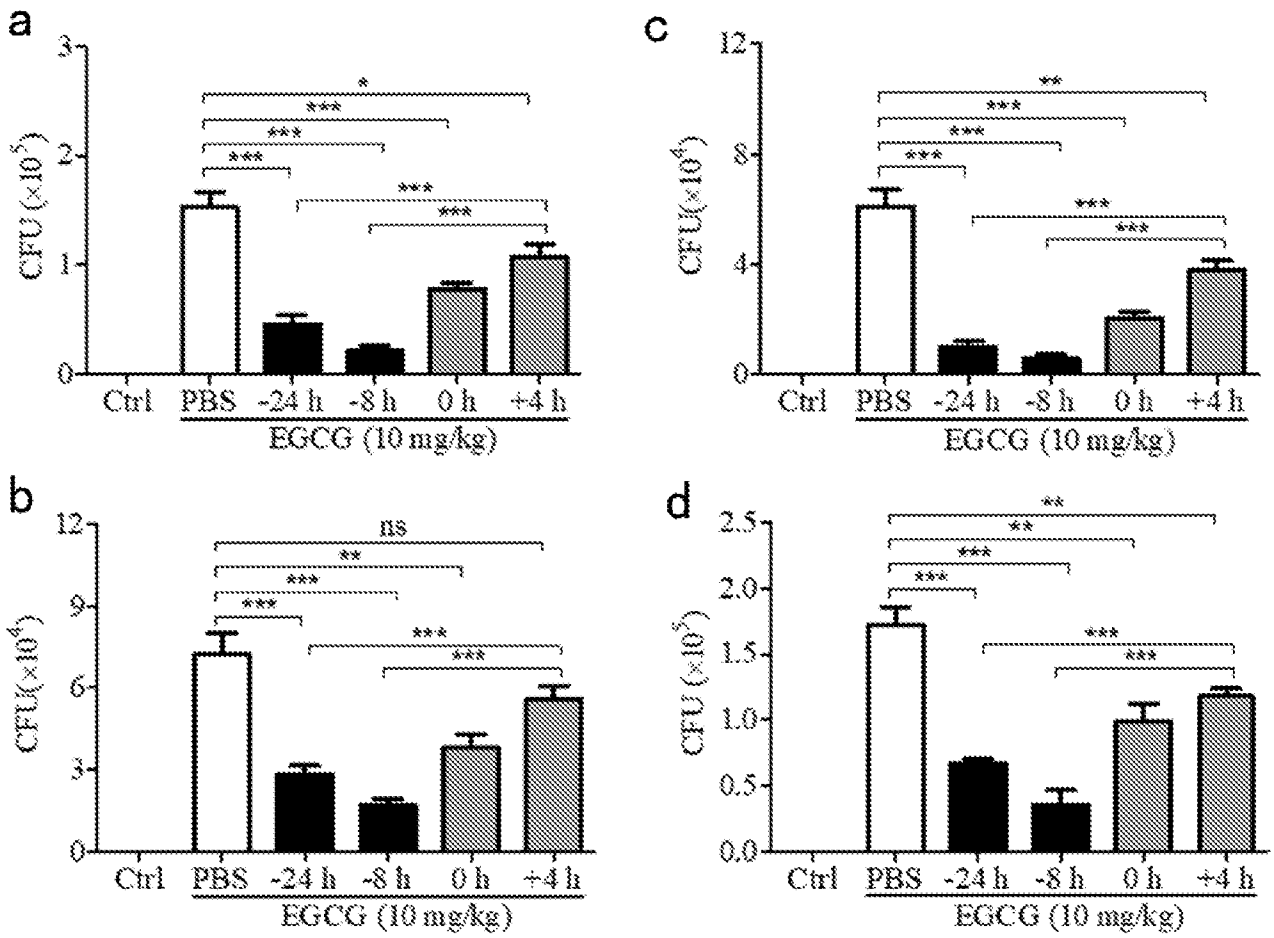

a
CFU (×10^5)
Ctrl
PBS
-24 h
-8 h
0 h
+4 h
EGCG (10 mg/kg)
b
CFU(×10^6)
ns
c
CFU(×10^4)
d
CFU (×10^5)

图 1

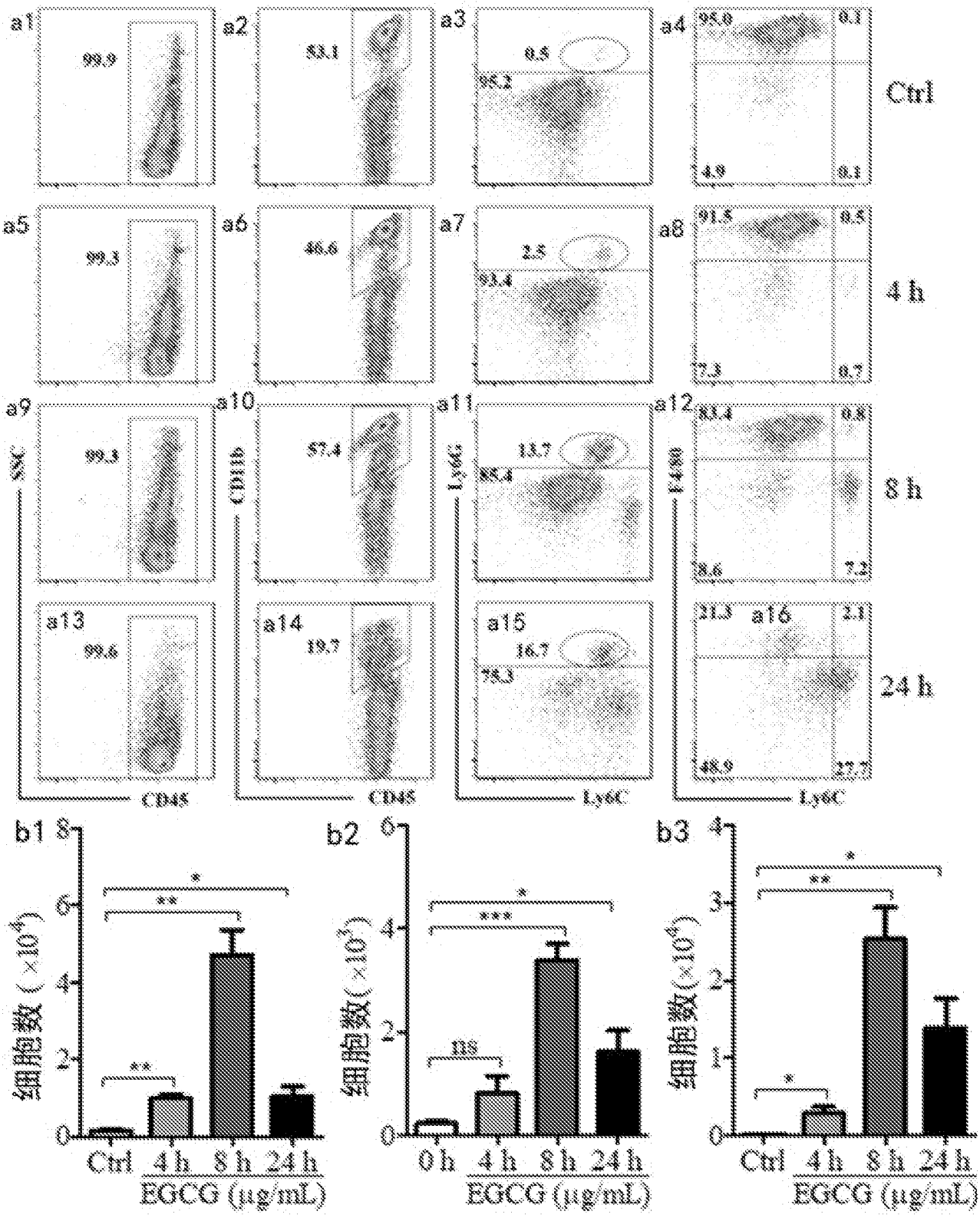

a1
99.9
a2
53.1
a3
0.5
95.2
a4
95.0
0.1
4.9
0.1
Ctrl
a5
99.3
a6
46.6
a7
2.5
93.4
a8
91.5
0.5
7.3
0.7
4 h
a9
99.3
SSC
a10
57.4
CD11b
a11
13.7
85.4
Ly6G
a12
83.4
0.8
8.6
7.2
F4/80
8 h
a13
99.6
a14
19.7
a15
16.7
75.3
21.3
a16
2.1
48.9
27.7
24 h
CD45
CD45
Ly6C
Ly6C
b1
细胞数（×10⁴）
Ctrl
4 h
8 h
24 h
EGCG (μg/mL)
b2
细胞数（×10³）
ns
0 h
4 h
8 h
24 h
EGCG (μg/mL)
b3
细胞数（×10⁴）
Ctrl
4 h
8 h
24 h
EGCG (μg/mL)

图 2

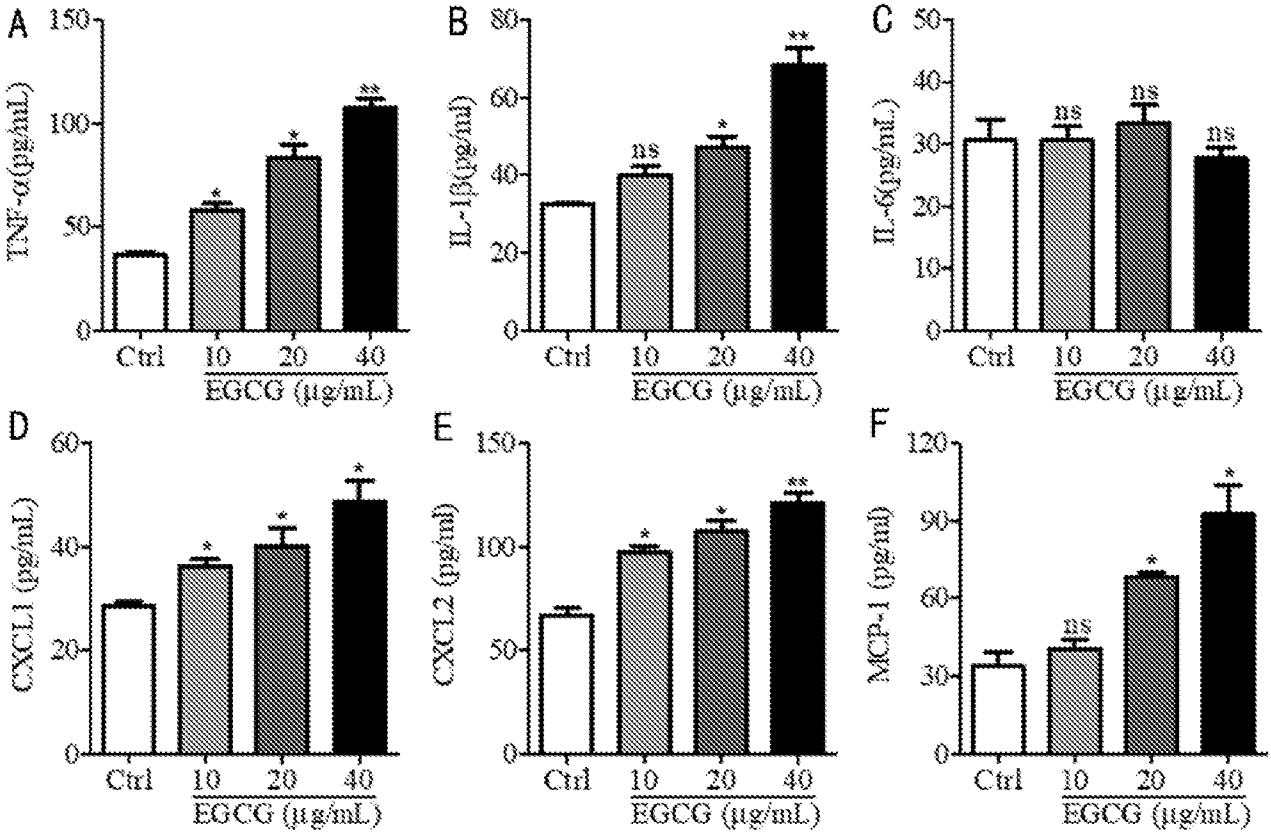

A
TNF-α(pg/mL)
150
100
50
0
Ctrl
10
20
40
EGCG (μg/mL)
*
*
**
B
IL-1β(pg/ml)
80
60
40
20
0
ns
*
**
C
IL-6(pg/mL)
50
40
30
20
10
0
ns
ns
ns
D
CXCL1 (pg/mL)
60
40
20
0
*
*
*
E
CXCL2 (pg/ml)
150
100
50
0
*
*
**
F
MCP-1 (pg/ml)
120
90
60
30
0
ns
*
*

图 3

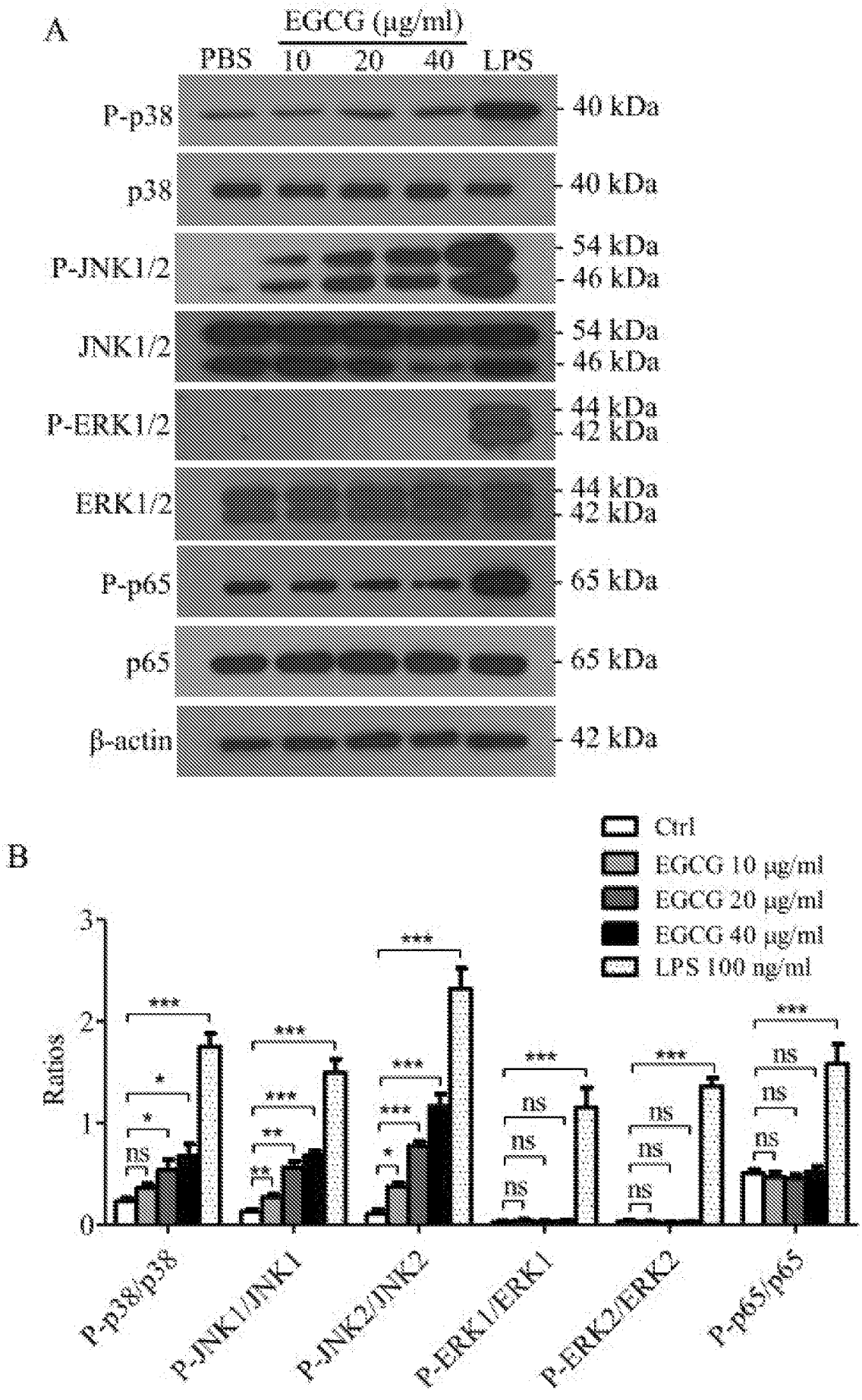

A
EGCG (μg/ml)
PBS
10
20
40
LPS
P-p38
p38
P-JNK1/2
JNK1/2
P-ERK1/2
ERK1/2
P-p65
p65
β-actin
40 kDa
40 kDa
54 kDa
46 kDa
54 kDa
46 kDa
44 kDa
42 kDa
44 kDa
42 kDa
65 kDa
65 kDa
42 kDa
B
Ctrl
EGCG 10 μg/ml
EGCG 20 μg/ml
EGCG 40 μg/ml
LPS 100 ng/ml
Ratios
0
1
2
3
P-p38/p38
P-JNK1/JNK1
P-JNK2/JNK2
P-ERK1/ERK1
P-ERK2/ERK2
P-p65/p65

图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/107719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/353(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A23L 33/105(2016.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31, A61P31, A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, CNABS, CNKI, DWPI, VEN, USTXT, WOTXT, EPTXT, Web OF Science, STNext: 苏州大学, 表没食子儿茶素没食子酸酯, 大肠杆菌, 鲍曼不动杆菌, 金黄色葡萄球菌, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, antibacterial, Epigallocatechin gallate, EGCG, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus, MRSA, 989-51-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAGAYAMA, K. et al.,. "Bactericidal activity of phlorotannins from the brown alga Ecklonia kurome," *JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY,* Vol. 50, No. 6, 31 December 2002 (2002-12-31), pp. 889-893	1-10
X	LEE, Spencer, et al.,. "Antibacterial activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its synergism with beta-lactam antibiotics sensitizing carbapenem-associated multidrug resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii," *PHYTOMEDICINE,* Vol. 24, 31 December 2017 (2017-12-31), pp. 49-55	1-10
X	戸田真佐子 等 (TODA Masako et al.). "Methicillin resistant Staphylococcus aureusに対するカテキンの抗菌・殺菌作用 (non-official translation: Antibacterial and Bactericidal Effects of Catechins on Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus)" *日本細菌学雑誌 (Nippon Saikingaku Zasshi),* Vol. 46, No. 5, 31 December 1991 (1991-12-31), pp. 839-845	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 March 2021	**25 March 2021**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088** **China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/107719

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AL-MOUSAWI, Alia Hussein et al.,. "Effect of Black Grape Seed Extract (Vitis vinifera) on Biofilm Formation of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus haemolyticus," *Current Microbiology,* Vol. 77, 05 December 2019 (2019-12-05), pp. 238-245	1-10
X	华德兴等，. "Ecg/Egcg与β内酰胺类抗生素对 M RSA 的协同抗菌机制研究，" *中国感染与化疗杂志*，, Vol. 10, No. 2, 20 March 2010 (2010-03-20), pp. 123-126	1-10
X	华德兴等，. "绿茶及其提取物抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用研究，" *中国抗生素杂志*，, Vol. 35, No. 3, 31 March 2010 (2010-03-31), pp. 228-233	1-10
X	WO 2017045060 A1 (THE GOVERNORS OF THE UNIVERSITY OF ALBERTA) 23 March 2017 (2017-03-23) embodiments 8-9, 12, description page 7 paragraph 5	1-10
X	CN 101351198 A (三井农林株式会社等) 21 January 2009 (2009-01-21) claims 1-2, 13, description page 4 paragraphs 1-2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/107719

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017045060	A1	23 March 2017	US	2018256674	A1	13 September 2018
				US	10420815	B2	24 September 2019
CN	101351198	A	21 January 2009	WO	2007075176	A1	05 July 2007
				EP	1965779	B1	02 July 2014
				CA	2635664	C	18 September 2012
				US	2010035979	A1	11 February 2010
				CA	2635664	A1	05 July 2007
				CN	101351198	B	08 May 2013
				EP	1965779	A4	24 February 2010
				US	8338476	B2	25 December 2012
				ES	2497766	T3	23 September 2014
				EP	1965779	A1	10 September 2008
				JP	5101521	B2	19 December 2012
				JP	2009522260	A	11 June 2009

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/107719

A. 主题的分类

A61K 31/353(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A23L 33/105(2016.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K31, A61P31, A23L

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT, CNABS, CNKI, DWPI, VEN, USTXT, WOTXT, EPTXT, Web OF Science, STNext: 苏州大学，表没食子儿茶素没食子酸酯，大肠杆菌，鲍曼不动杆菌，金黄色葡萄球菌，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，antibacterial, Epigallocatechin gallate, EGCG, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus, MRSA, 989-51-5

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	NAGAYAMA, K. 等, . "Bactericidal activity of phlorotannins from the brown alga Ecklonia kurome, " JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, , 第50卷，第6期，2002年 12月 31日 (2002-12-31), 第889-893页	1-10
X	LEE, Spencer, 等, . "Antibacterial activity of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and its synergism with beta-lactam antibiotics sensitizing carbapenem-associated multidrug resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii, " PHYTOMEDICINE, , 第24卷，2017年 12月 31日 (2017-12-31), 第49-55页	1-10
X	戸田真佐子等, . "Methicillin resistant Staphylococcus aureusに対するカテキンの抗菌・殺菌作用, " 日本細菌学雑誌, , 第46卷，第5期，1991年 12月 31日 (1991-12-31), 第839-845页	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2021年 3月 11日	2021年 3月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	魏永燕
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(010)-53962072

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	AL-MOUSAWI, Alia Hussein等，. "Effect of Black Grape Seed Extract (Vitis vinifera) on Biofilm Formation of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Staphylococcus haemolyticus，" Current Microbiology，，第77卷，2019年 12月 5日 (2019-12-05)，第238-245页	1-10
X	华德兴等，. "Ecg/Egcg与β内酰胺类抗生素对 M RSA 的协同抗菌机制研究，" 中国感染与化疗杂志，，第10卷，第2期，2010年 3月 20日 (2010-03-20)，第123-126页	1-10
X	华德兴等，. "绿茶及其提取物抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用研究，" 中国抗生素杂志，，第35卷，第3期，2010年 3月 31日 (2010-03-31)，第228-233页	1-10
X	WO 2017045060 A1 (THE GOVERNORS OF THE UNIVERSITY OF ALBERTA) 2017年 3月 23日 (2017-03-23) 实施例8-9，12，说明书第7页第5段	1-10
X	CN 101351198 A (三井农林株式会社等) 2009年 1月 21日 (2009-01-21) 权利要求1-2，13，说明书第4页第1-2段	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/107719

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017045060	A1	2017年 3月 23日	US	2018256674	A1	2018年 9月 13日
				US	10420815	B2	2019年 9月 24日
CN	101351198	A	2009年 1月 21日	WO	2007075176	A1	2007年 7月 5日
				EP	1965779	B1	2014年 7月 2日
				CA	2635664	C	2012年 9月 18日
				US	2010035979	A1	2010年 2月 11日
				CA	2635664	A1	2007年 7月 5日
				CN	101351198	B	2013年 5月 8日
				EP	1965779	A4	2010年 2月 24日
				US	8338476	B2	2012年 12月 25日
				ES	2497766	T3	2014年 9月 23日
				EP	1965779	A1	2008年 9月 10日
				JP	5101521	B2	2012年 12月 19日
				JP	2009522260	A	2009年 6月 11日