

中草药免疫活性物质对鱼类肠道菌群群落的影响研究进展

林善婷¹, 郑尧^{2,3}, 胡庚东^{2,3}, 袁丽萍^{2,3}, 邴旭文^{1,2,3}, 陈家长^{1,2,3,4*}

(1. 南京农业大学无锡渔业学院, 江苏无锡 214081; 2. 中国水产科学研究院淡水渔业研究中心, 江苏无锡 214081; 3. 农业部水产品质量安全环境因子风险评估实验室(无锡), 江苏无锡 214081; 4. 农业部水产品质量安全控制重点实验室, 北京 100141)

摘要 对近年来国内外有关中草药免疫活性物质对鱼类肠道菌群群落结构的影响进行了综述, 旨在为开发绿色高效、营养全面的饲料提供科学的理论依据。

关键词 中草药; 免疫活性物质; 肠道菌群群落

中图分类号 S917.1 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2017)32-0094-05

Research Progress on the Effects of Immunoactive Substances from Chinese Medical Herbs on Intestinal Flora of Fish

LIN Shan-ting¹, ZHENG Yao^{2,3}, HU Geng-dong^{2,3}, CHEN Jia-zhang^{1,2,3,4*} et al (1. Wuxi Fishery College, Nanjing Agricultural University, Wuxi, Jiangsu 214081; 2. Freshwater Fisheries Research Center, Chinese Academy of Fishery Sciences, Wuxi, Jiangsu 214081; 3. Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment for Aquatic Products on Environmental Factors(Wuxi), Ministry of Agriculture, Wuxi, Jiangsu 214081; 4. Key Laboratory of Quality and Safety Control for Aquatic Products, Ministry of Agriculture, Beijing 100141)

Abstract The research progresses on the effects of immunoactive substances from Chinese medical herbs on the community structure of intestinal flora of fish at home and abroad in recent years were reviewed to give reference for developing green, high efficiency and nutrient feed.

Key words Chinese medical herbs; Immunoactive substances; Intestinal microbial community

随着无公害可持续化养殖和绿色、高效、无污染渔药的发展, 研究绿色生态、残留无污染、无残留、无公害的免疫增强剂已成为目前水产养殖业的研究重点。由于中草药具有来源广、成本低、在动物体内基本被完全代谢、绿色无污染、病原菌难以形成抗药性等优点, 目前已有很多研究者将中草药(或中草药制剂)以饲料添加剂的形式添加在基础饲料中并对水产动物进行饲养。鱼类的肠道菌群群落种类及数量多, 结构复杂, 与鱼类共生、互相影响, 并且与鱼类经过长期的协同进化, 在鱼类肠道中形成一个特殊的肠道菌群动态平衡系统, 发挥着营养消化、防御屏障和免疫调节等重要的生理功能, 并且对鱼类的抗病力及生长发育具有重要影响^[1]。了解中草药免疫活性物质对鱼体肠道菌群群落结构的药理作用及影响机理, 肠道菌群在机体内的生理功能及其对鱼类生长发育的作用, 可根据鱼类肠道菌群的组成特点及生理作用合理使用中草药, 以完善肠道菌群群落结构, 最终提高鱼类机体的营养代谢能力和免疫能力, 提高养殖品种的品质。笔者介绍了中草药免疫活性物质的主要成分及作用, 阐述了鱼类肠道菌群的组成及生理功能, 并分析了中草药免疫活性物质对鱼类肠道菌群的影响。

1 中草药免疫活性物质的主要有效成分及作用

中草药所含的免疫活性物质主要包括中药多糖、苷类、生物碱、有机酸、挥发油等, 但每种有效成分对鱼类肠道菌群群落结构的影响机制、作用机理及作用结果有所不同。

1.1 多糖 国内外对中药多糖药理作用的研究主要集中在激活细胞因子表达、抗肿瘤、调节血糖水平、抗氧化、调节肠道区系细菌等方面。灵芝多糖可激活白细胞介素(IL-1、

IL-6、IL-1 β)、干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)等细胞因子的表达, 增强机体免疫应答能力, 进而达到抗肿瘤的效果^[2]; 因为灵芝多糖促进了Ca²⁺流入胰腺B细胞, 促进胰腺B细胞合成并分泌胰岛素, 提高循环胰岛素的水平, 进而起到降血糖作用^[3]。Du等^[4]从板蓝根中分离出一种新型杂多糖(RIWP), 发现RIWP的预处理能有效延长细胞存活并抑制LPS刺激后鼠肺泡巨噬细胞中的活性氧(ROS)和脂质过氧化反应的产生, 并显著抑制LPS诱导的小鼠一氧化氮(NO)、前列腺素E-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)的活性并增加肺泡巨噬细胞和将线粒体膜电位恢复至正常状态。香菇多糖可以增加小鼠肠道中双歧杆菌和乳酸菌的数量, 并降低肠杆菌和肠球菌的数量。此外, 香菇素增加了脾脏指数和淋巴细胞转化率, 即香菇多糖可调节消化不良小鼠的肠道菌群和免疫功能^[5]。猴头菇多糖可促进免疫球蛋白A的分泌, 并激活肠道中的丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶B(AKT)的活性及其细胞信号转导途径, 进而有效提高肠黏膜的免疫活性, 改善肠道免疫系统的机制^[6]。中药多糖因其无毒、无残留、副作用小、药效高等优点而备受免疫活性增强剂研究者的青睐。

1.2 苷类 大多数中草药中所含的原始苷类成分没有药物活性, 需经肠道细菌分解转化为苷元后, 才发挥其生理活性和药理作用来改变肠道菌群结构, 进而增强机体免疫功能。对正常BALB/c小鼠进行人参皂苷连续灌胃饲养, 灌胃人参皂苷后小鼠肠道内的荧光假单胞菌和丁酸梭菌的组成显著改变, 从而使小鼠肠道细菌的组成和数量发生明显改变^[7]。肉苁蓉苷类化合物对体外活性氧自由基的生理抑制作用较强, 可以明显增强吞噬细胞的吞噬能力及促进免疫器官的发育^[8]。芍药苷具有抗炎、止痛、提高机体免疫力及抑制原

基金项目 现代农业产业技术体系专项(CARS-46)。

作者简介 林善婷(1995—), 女, 广西北海人, 本科生, 专业: 水产养殖。
* 通讯作者, 研究员, 硕士, 硕士生导师, 从事渔业生态环境监测与保护研究。

收稿日期 2017-08-28

发性肝癌细胞的激活等作用^[9]。芒果苷具有清除机体自由基、抵抗细菌和病毒的侵袭和感染、抗肿瘤细胞的激活和扩散等方面的生理活性和药理作用^[10-13]。苷类原始成分不具有药物活性且肠道上皮细胞不能直接将其吸收,但因其肠道内停留的时间长而能被肠道菌群分解并转化为具有活性的苷元并发挥其药物活性^[14-17]。

1.3 生物碱 大多数被医学开发的生物碱作为治疗剂使用时,其主要作用是诱发 DNA 损伤,诱导细胞凋亡,调节关键信号通路,抑制细菌生长,可作为抗增殖剂。长春花生物碱^[18]、罗汉果生物碱^[19]和紫杉醇生物碱^[20]的作用主要是阻滞异常细胞的细胞周期,并增加癌细胞中的 DNA 损伤 ROS 的水平来诱导癌细胞凋亡,起到抗肿瘤的作用。罗汉果生物碱^[19]和毛钩藤生物碱^[21]可激活 p38 MAPKs 信号通路,进而对癌细胞的生长、增殖、分化、迁移和凋亡起到调节作用。此外,番茄糖生物碱通过抑制 NF- κ B 以剂量依赖的方式诱导凋亡癌细胞^[22-23]。Hamasaki 等^[24]发现从中草药葫芦科的果实中提取的甲基喹诺酮生物碱可以抑制幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)而不影响其他肠道菌群。天仙藤生物碱对念珠菌(*Candida albicans*)菌株和隐球菌属(*Cryptococcus*)菌株具有抗真菌活性,且其中的水溶性小檗碱是最重要的抗真菌物质之一^[25]。从黄连中提取的小檗碱类生物碱对芽孢杆菌(*Bacillus* sp.)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)具有抗菌活性,同时 C2、C3、C9 和 C10 部位的取代基几乎对白僵菌(*Beauveria bassiana*)具有相同的作用^[26]。

1.4 有机酸 甘草酸可以提高小鼠盲肠中杆菌属、脱硫弧菌属、螺杆菌属和嗜胆菌属的相对丰度,降低拟杆菌属和 *Anaerostipes* 属的相对丰度,且可以改善小鼠肠道菌群结构,从而增强肠黏膜的防御屏障作用和机体免疫调节功能^[27]。山楂酸具有抗氧化作用,可以降低大鼠内源血浆脂质过氧化物水平和对脂质过氧化的敏感性^[28]。此外,用山楂酸处理 HT29 结肠癌细胞 72 h 后,该细胞的基因毒性显著增加且细胞周期发生停滞,导致癌细胞凋亡,从而发挥其抗肿瘤活性^[29]。具有酚羟基的肉桂酸衍生物具有较强的自由基清除能力,是常用的抗氧化剂之一,肉桂酸衍生物还具有抗菌、抗病毒和抗真菌作用^[30]。五味子酸能有效抑制 Pan-HCV 基因型进入肝癌细胞和原代人肝细胞,并能抑制 HCV 向邻近细胞的扩散;在五味子有机酸的存在下,病毒粒子融合过程受损,主体膜流动性增加,减少体内 HCV 感染,可作为抗病毒剂^[31]。饲用有机酸作为饲料添加剂,可显著增强机体免疫力,提高动物个体生长率和饲料利用率,改善机体健康状况^[32]。有机酸既不易使病原菌产生抗药性,又能诱导特定宿主细胞合成与分泌对宿主本身无影响的抗菌肽,从而降解细菌的细胞膜,将其清除^[33-35]。

1.5 挥发性油 荆芥^[36]挥发油能抗炎镇痛,鱼腥草挥发油能治疗过敏性炎症,且鱼腥草挥发油通过抑制 LPS 对 iNOS 和 TNF- α 的刺激来阻止其表达,进而抑制 NO 和肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生^[37]。丁香挥发油具有防腐麻醉、抗氧化和抗菌作用,对细菌[如大肠杆菌(*Escherichia coli*)、金黄

色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)]和真菌[如尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)和青霉菌属(*Penicillium*)等]具有很强的抑制作用^[38-39]。Johnson 等^[40]研究了大蒜和橘子果实挥发性油混合物抗菌活性的协同效应,该混合物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)和白色念珠菌(*Candida albicans*)分离株等均具有抑制作用,且混合物的抗菌活性比单独使用大蒜挥发油的效果好。

2 鱼类肠道菌群的组成及生理功能

鱼类肠道菌群的种类和结构复杂多样,且受基因遗传、摄食方式、发育阶段及生活环境等因素的影响,其种类组成、数量、结构变化以及分泌的消化酶类和免疫因子等对机体的营养消化、免疫应答反应等功能具有重要作用。了解鱼类肠道菌群的结构特点及其在防御屏障、营养代谢及免疫调节等生理功能上的作用,可为鱼类等水产养殖品种的绿色、无公害、生态养殖提供科学的理论基础。

2.1 鱼类肠道菌群的组成 鱼类肠道菌群主要包括不动杆菌属(*Acinetobacter*)、气单胞菌属(*Aeromonas*)、乳酸菌(*Lactococcus*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)、梭状芽孢杆菌(*Clostridium Prazmowski*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)等^[41]。在淡水鱼肠道中气单胞菌属(*Aeromonas*)的数量最多,而在海水鱼肠道中主要为弧菌属(*Vibrio*)^[42]。Li 等^[43]在研究团头鲂、青鱼、异育银鲫等不同食性的鱼类时发现,变形杆菌、梭杆菌、厚壁菌门(Firmicutes)、蓝细菌、不动杆菌属为常驻菌群,而枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)则根据鱼类品种和摄食情况的不同而发生变化。头孢杆菌属被认为是草鱼、鲤鱼、鳙鱼和鲫鱼等鱼类肠道中共有的微生物群,可能被认为是鲤科鱼类中的核心菌属^[44-45]。Yan 等^[46]在草鱼中发现,在大部分发育阶段中头孢杆菌属(*Cephalosporins*)和气单胞菌属(*Aeromonas*)细菌在肠道中的数量庞大,而其他菌群随着年龄的变化而变化,如草鱼孵化 1~4 d 后肠道内假单胞菌属(*Pseudomonas*)的数量最多,孵化 5~30 d 后优势菌群变为芽孢杆菌(*Bacillus*),而幼龄草鱼则以拟杆菌属(*Bacteroides*)为主。

2.2 鱼类肠道菌群的功能

2.2.1 屏障功能。鱼类肠道中的细菌群落结构是鱼类对生存环境的适应且在生活习性、生理功能等影响下经长期的历史进化而形成的。有益菌群在数量和结构上相互制约并形成一道防御屏障,抵御外来病原体对鱼类的危害,抑制有害菌群的增殖和生长,增强鱼类的免疫力。Bergh^[47]研究表明,与宿主互利共生的细菌在宿主体表和肠道黏膜内增殖生长形成细菌簇,成为抵御致病菌侵袭、感染和增殖生长的防御屏障。

2.2.2 营养功能。肠道菌群在鱼类肠道营养代谢过程中发挥重要的生理功能,其分泌某些酶类能在很大程度上促进肠道对食物的消化分解。正常鱼类肠道菌群所分泌的多种消化酶(如分解代谢三大营养物质或其他营养物质的酶)

是促进鱼类更好地消化肠道底物、吸收其营养的重要保障。Ramirez等^[48]在研究漠斑牙鲆(*Paralichthys lethostigma*)、猪仔鱼(*Astronotus ocellatus*)和神仙鱼(*Pterophyllu mscalare*)的肠道菌群组成和结构时发现专性厌氧菌,该菌能产生磷酸酶、酯酶、糖苷酶等多种消化酶,提高鱼类的消化能力。Rawls等^[49]研究表明,无菌斑马鱼在饥饿状态下,某些与脂肪代谢有关的基因转录表达活跃,能合成并分泌更多的脂肪酶来分解脂肪。Bairagi等^[50]将具有细胞外纤维素分解和淀粉分解活性的枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)和环状芽孢杆菌(*B. circulans*)接种配制的鱼饲料中,与对照组相比,在生长速率、饲料转化率、蛋白质效率比和表观净蛋白质利用率的基础上,含有接种菌的饲料在试验鱼苗中表现更好,且 α -淀粉酶的活性随日粮处理水平的提高而增加,即在饲料中接种肠道细菌在一定程度上能提高鱼类的消化能力。

2.2.3 免疫功能。肠道菌群分泌的有关酶类和免疫因子可以提高机体免疫力,对机体进行免疫调节。吴金凤等^[51]认为,放线菌属、黄杆菌属(*Flavobacterium*)和芽孢杆菌属(*Bacillus*)等有益菌的种类和数量在发病的凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)肠道内明显降低,而梭状芽孢杆菌和脱硫弧菌的数量在发病对虾肠道中明显增多,且发病对虾肠道中菌群种类和数量低于健康对虾。张梁等^[52]以光合细菌作为饲料添加剂,与饲料混合后对草鱼进行投喂,结果发现草鱼能分泌更多的免疫相关酶,提高了鱼体免疫力。Liu等^[53]发现在鲢鱼饲料中添加枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)可以明显提高鲢鱼的生长速度、抗病力和免疫调节能力。Pérez等^[54]发现将乳酸乳杆菌、乳酸乳球菌或肠系膜细菌等虹鳟肠道微生物添加在饲料中喂养虹鳟,能提高沙门氏菌攻毒后虹鳟的存活率,说明此类定殖于肠道的微生物能拮抗肠道中致病菌或霉菌种群。定殖于肠道的益生菌可以提高吞噬细胞的吞噬活性,发挥吞噬作用,负责抗体产生前炎症反应的早期活化。此外,还可激活补体系统,启动生物化学反应的级联,伴随着活性介质的产生,其通过细胞膜裂解和非特异性炎症介质的激活从而使抗原消除。

3 中草药免疫活性物质对鱼类肠道菌群的影响

水产动物大多以机体的屏障作用、吞噬细胞的吞噬作用以及组织和体液中的免疫因子等非特异性免疫为主,在抵抗病原体侵袭、感染和免疫调节中非特异性免疫发挥着重要作用。中草药大多以饲料添加剂的形式添加到水产动物的饲料中,在与肠道菌群的相互作用下代谢分解为药用成分,进而改善肠道菌群的组成,提高水产动物营养代谢与免疫应答能力,促进生长发育。

将不同配方的复方中草药添加在饲料中,饲喂山女鳊(*Oncorhynchus masou masou*)^[55]、罗非鱼(*O. aureus*)^[56]、红笛鲷(*Lutjanus sanguineus*)^[57]、草鱼^[58],试验组鱼的肠道菌群均发生了变化。试验组山女鳊的肠道菌群增加了假单胞菌属(*Pseudomonas*)、嗜冷杆菌属(*Psychrobacter*)、微杆菌属(*Microbacterium*)、巨型球菌属(*Macrocooccus*)、伯克霍尔德氏菌属(*Burkholderia*)、栉杆菌属(*Arthrobacter*),且泛菌属(*Pantoea*)

的数量明显增加并成为优势菌群,改善了山女虹鳟肠道菌群组成和数量,促进了山女虹鳟的营养代谢和生长发育^[55]。汤菊芬等^[56]研究表明试验组罗非鱼(*O. aureus*)肠道菌群中的双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群的多样性增加,进而抑制了大肠杆菌生长,从而有效促进了罗非鱼的生长。同样地,将复方中草药添加在饲料中可使红笛鲷(*Lutjanus sanguineus*)肠道内菌群数量及种类多样性增加,并抑制了大肠杆菌和弧菌属的增殖和生长^[57]。将复方中草药添加在饲料中投喂的草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)肠道菌群中不再出现正常草鱼肠道内原有的琼氏不动杆菌、气单胞菌和球菌,同时试验组草鱼肠道内产吡啶黄杆菌、产碱假单胞菌的数量增多并成为优势菌群^[58]。然而,并不是所有中草药都能增加鱼类肠道内有益菌群的数目,如草鱼摄入一定浓度的穿心莲^[59]、大黄^[60]可降低草鱼肠道内某些优势菌群的数目,会对草鱼肠内优势菌群结构产生影响。较高浓度的穿心莲^[59]和药用大黄^[60]对草鱼肠道内优势菌群中的气单胞菌属(*Aeromonas*)革兰氏阴性菌的生长均有抑制作用,而对另一优势菌群肠杆菌属(*Enterobacteriaceae*)的生长没有影响,从而使草鱼肠道内优势菌群的组成结构发生改变。中草药中所含的免疫活性物质能改变鱼类肠道内有益优势菌群的组成结构,增加有益优势菌群的数目,可能是因为肠道菌群将中草药中的免疫活性物质代谢分解后其代谢产物有利于有益菌群的生长,并能抑制致病菌的增殖,进而使有益菌分泌更多的消化酶来促进肠道消化功能,提高消化率,抵御病原菌的侵袭,增强抗病力,促进其生长。

4 存在问题及展望

鱼类因其年龄、性别、食性、生活习性和发育阶段等差异,肠道内菌群组成有所不同,进而造成肠道菌群分泌的酶类或某些物质不同,从而导致鱼类对肠道底物的代谢机制、途径及代谢产物不同,因此今后还需对不同年龄、性别、生活习性等鱼类的肠道菌群群落结构的模型进行深入研究。肠道菌群与中草药免疫活性物质之间呈现协同或拮抗作用,即肠道菌群将中草药免疫活性物质转化为具有不同生物利用度和其前体生物活性/毒性的代谢物,中草药代谢物能改善肠道菌群的组成,从而改善其功能障碍及相关病理状况^[61]。

中草药中含有许多有药物活性的成分,而每种免疫活性成分与肠道菌群群落结构之间的作用机制和作用规律尚不清楚。中草药因其生长环境不同,采集季节和时间不同,采集后的处理方法不同,导致其中的免疫活性成分差异较大。缺乏严格的质量控制标准,就难以生产出质量安全、性能稳定的产品,因此有关部门应尽快制定出完整、全面的标准和规范,进一步规范产品,提高质量。此外,对中草药的使用周期并不清楚,如何在最短时间内使用最低剂量的中草药达到最佳的药用效果,每种中草药或复方中草药制剂的使用时间、适合范围、使用疗程、是否有休药期等还需要进一步研究。

中草药采集后对如何加工成药效高、安全无毒、性能稳定的产品的加工工艺流程尚不确定,需进一步研究。钟全福

等^[62]的中西药联合抗菌试验结果表明,中西药联合能显著提高对病原菌的抑制能力。但因不同配方的中西联合药物对同一菌株的抑制能力不同,如中草药联合庆大霉素比中草药联合四环素、诺氟沙星对鲁氏不动菌的抑制能力更强,所以还需进一步研究各菌株对联合药物的敏感性,以确定中西药的最佳配合比例。与传统的免疫增强剂相比,我国中草药资源丰富多样、分布广、来源方便、成本低,其免疫活性物质不仅免疫效果好,而且残留低、绿色无污染,符合安全、无毒的水产免疫增强剂的开发标准,具有广阔的开发前景。

参考文献

- [1] 高权新,吴天星,王进波. 肠道微生物与寄主的共生关系研究进展[J]. 动物营养学报,2010,22(3):519-526.
- [2] CHEN H S, TSAI Y F, LIN S, et al. Studies on the immuno-modulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides [J]. Bioorganic & medicinal chemistry, 2004, 12: 5595-5601.
- [3] ZHANG H N, LIN Z B. Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. Acta pharmacologica sinica, 2004, 25(2): 191-195.
- [4] DU Z J, LIU H, ZHANG Z L, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Radix Isatidis* polysaccharide in murine alveolar macrophages [J]. International journal of biological macromolecules, 2013, 58: 329-335.
- [5] VASCO A, TEIXEIRA V, RIBEIRO N F. Regulatory effects of lentinan on the dysbacteria in intestinal tract of mice [J]. Chinese journal of microecology, 2013, 44(4): 529-542.
- [6] SHENG X T, YAN J M, MENG Y, et al. Immunomodulatory effects of *Hericium erinaceus* derived polysaccharides are mediated by intestinal immunology [J]. Food & function, 2017, 8(3): 1020-1027.
- [7] 刘艳艳,张凯,关家伟,等. 人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1041-1045.
- [8] WU J M, CHEN D W. Effect of cistanoside compounds on oxidative stress and immunity [J]. Journal of Chinese pharmaceutical sciences, 2001, 10(3): 157-160.
- [9] 刘陶世,赵新慧,段金殿,等. 芍药甘草汤总苷抗炎镇痛作用的配伍研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 427-430.
- [10] 黄潇,彭志刚. 芒果苷药理作用研究概况 [J]. 中国药师, 2007, 10(1): 73-74.
- [11] GARCÍA D, ESCALANTE M, DELGADO R, et al. Anthelmintic and anti-allergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and mangiferin [J]. Phytother Res, 2003, 17(10): 1203-1208.
- [12] RIVERA D G, BALMASEDA I H, LEÓN A A, et al. Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone mangiferin [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58: 385-392.
- [13] MCKAY D L, BLUMBERG J B. A review of the bioactivity of south African herbal teas: Rooibos (*Aspalathus linearis*) and honeybush (*Cyclopia intermedia*) [J]. Phytother Res, 2007, 21(1): 1-16.
- [14] KANAZE F I, BOUNARTZI M I, GEORGARAKIS M, et al. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects [J]. Eur J Clin Nutr, 2007, 61: 472-477.
- [15] LIU Z Q, JIANG Z H, LIU L, et al. Mechanisms responsible for poor oral bioavailability of paeoniflorin: Role of intestinal disposition and interactions with sinomenine [J]. Pharm Res, 2006, 23(12): 2768-2780.
- [16] 徐萌萌,王建芳,徐春,等. 微生物转化苷类中药的机理及应用 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2006, 8(2): 24-27.
- [17] NÉMETH K, PLUMB G W, BERRIN J G, et al. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell β -glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans [J]. European J Nutr, 2003, 42(1): 29-42.
- [18] LIEW S Y, LOOI C, PAYDAR M, et al. Subditine, a new monoterpenoid indole alkaloid from bark of *Nuclea subdita* (Korth.) Steud. induces apoptosis in human prostate cancer cells [J]. PLoS One, 2014, 9(2): 87286.
- [19] SAFIA, KAMIL M, JADIYA P, et al. The chromone alkaloid, rohitukine, affords anti-cancer activity via modulating apoptosis pathways in A549 cell line and yeast mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway [J]. PLoS One, 2015, 10(9): 137991.
- [20] WEAVER B A. How taxol/paclitaxel kills cancer cells [J]. Molecular biology of the cell, 2014, 25(18): 2677-2681.
- [21] LOU C H, YOKOYAMA S, SAIKI I, et al. Selective anticancer activity of hirsutine against HER2-positive breast cancer cells by inducing DNA damage [J]. Oncology reports, 2015, 33(4): 2072-2076.
- [22] SHIH Y W, SHIEH J M, WU P F, et al. Alpha-tomatine inactivates PI3K/Akt and ERK signaling pathways in human lung adenocarcinoma A549 cells: Effect on metastasis [J]. Food & chemical toxicology, 2009, 47(8): 1985-1995.
- [23] LEE S T, WONG P F, CHEAH S C, et al. Alpha-tomatine induces apoptosis and inhibits nuclear factor-kappa B activation on human prostatic adenocarcinoma PC-3 cells [J]. PLoS One, 2011, 6(4): 18915.
- [24] HAMASAKI N, ISHIE E, TOMINAGA K, et al. Highly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Wu-Chu-Yu), against *Helicobacter pylori* *in vitro* [J]. Microbiology & immunology, 2011, 44(1): 9-15.
- [25] RAO G X, ZHANG S, WANG H M, et al. Antifungal alkaloids from the fresh rattan stem of *Fibraurea recisa* Pierre. [J]. Journal of ethnopharmacology, 2009, 123(1): 1-5.
- [26] YAN D, XIAO X H, JIN C, et al. Microcalorimetric investigation of effect of berberine alkaloids from *Coptis chinensis* Franch on intestinal diagnostic flora growth [J]. Chinese science bulletin, 2009, 54(3): 369-373.
- [27] 毛予龙. 甘草酸苷对小鼠免疫功能的调节作用及其抗沙门氏菌感染的机理研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- [28] MONTILLA M P, AGIL A, NAVARRO C, et al. Antioxidant activity of maslinic acid, a triterpene derivative obtained from *Olea europaea* [J]. Planta medica, 2003, 69(5): 472-474.
- [29] REYES-ZURITA F J, PACHÓN-PEÑA G, LIZÁRRAGA D, et al. The natural triterpene maslinic acid induces apoptosis in HT29 colon cancer cells by a JNK-p53-dependent mechanism [J]. BMC Cancer, 2011, 11(1): 154.
- [30] SOVA M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives [J]. Mini reviews in medicinal chemistry, 2012, 12(8): 749.
- [31] QIAN X J, ZHANG X L, ZHAO P, et al. A schisandra-derived compound schizandronic acid inhibits entry of pan-HCV genotypes into human hepatocytes [J]. Scientific reports, 2016, 6: 27268.
- [32] MROZ Z. Organic acids as potential alternatives to antibiotic growth promoters for pigs [J]. Advances in pork production, 2005, 16: 169-182.
- [33] BROGDEN K A. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? [J]. Nature reviews microbiology, 2005, 3(3): 238-250.
- [34] SCHWAB M, REYNDERS V, SHASTRI Y, et al. Role of nuclear hormone receptors in butyrate-mediated up-regulation of the antimicrobial peptide cathelicidin in epithelial colorectal cells [J]. Molecular immunology, 2007, 44(8): 2107-2114.
- [35] SCHAUBER J, DORSCHNER R A, YAMASAKI K, et al. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli [J]. Immunology, 2006, 118(4): 509-519.
- [36] ALI T, JAVAN M, SONBOLI A, et al. Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory effects of essential oil of *Nepeta pogonosperma* Jamzad et Assadi in rats [J]. DARU journal of pharmaceutical sciences, 2012, 20(1): 1-8.
- [37] LI W F, FAN T, ZHANG Y M, et al. *Houttuynia cordata* Thunb. volatile oil exhibited anti-inflammatory effects *in vivo* and inhibited nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in LPS-stimulated mouse peritoneal macrophages *in vitro* [J]. Phytotherapy research, 2013, 27(11): 1629-1639.
- [38] EL-MESALLAMY A M D, EL-GERBY M, ABD EL AZIM M H M, et al. Antioxidant, antimicrobial activities and volatile constituents of clove flower buds oil [J]. Journal of essential oil bearing plants, 2012, 15(6): 900-907.
- [39] UDDIN M A, SHAHINUZZAMAN M, RANA M S, et al. Study of chemical composition and medicinal properties of volatile oil from clove buds (*Eugenia caryophyllus*) [J]. International journal of pharmaceutical sciences & research, 2017, 8(2): 895-899.
- [40] JOHNSON O O, AYOOLA G A, ADENIPEKUN T. Antimicrobial activity and the chemical composition of the volatile oil blend from *Allium sativum* (Garlic clove) and *Citrus reticulata* (Tangerine fruit) [J]. International journal of pharmaceutical sciences & drug research, 2013, 5(4): 187-193.
- [41] GÓMEZ G D, BALCÁZAR J L. A review on the interactions between gut microbiota and innate immunity of fish [J]. FEMS Immunol Med Microbi-

- ol,2008,52(2):145-154.
- [42] TARNECKI A M,BURGOS F A,RAY C L,et al. Fish intestinal microbiome;Diversity and symbiosis unraveled by metagenomics[J]. Journal of applied microbiology,2017,123(1):2-17.
- [43] LI Z M,XU L,LIU W S,et al. Protein replacement in practical diets altered gut allochthonous bacteria of cultured cyprinid species with different food habits[J]. Aquaculture international,2015,23(4):913-928.
- [44] EICHMILLER J J,HAMILTON M J,STALEY C,et al. Environment shapes the fecal microbiome of invasive carp species[J]. Microbiome,2016,4(1):44.
- [45] VAN KESSEL M A J,DUTILH B E,NEVELING K,et al. Pyrosequencing of 16S rRNA gene amplicons to study the microbiota in the gastrointestinal tract of carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. AMB Express,2011,1(1):41.
- [46] YAN Q Y,LI J J,YU Y H,et al. Environmental filtering decreases with fish development for the assembly of gut microbiota[J]. Environ microbiol,2016,18:4739-4754.
- [47] BERGH O. Bacteria associated with early life stages of halibut, *Hippoglossus hippoglossus* L. inhibit growth of a pathogenic *Vibrio* sp. [J]. J Fish Dis,1995,18(1):31-40.
- [48] RAMIREZ R F,DIXON B A. Enzyme production by obligate intestinal anaerobic bacteria isolated from oscars (*Astronotus ocellatus*), angelfish (*Pterophyllum scalare*) and southern flounder (*Paralichthys lethostigma*) [J]. Aquaculture,2003,227(1/2/3/4):417-426.
- [49] RAWLS J F,SAMUEL B S,GORDON J I. Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101(13):4596-4601.
- [50] BAIRAGI A,SARKAR GHOSH K,SEN S K,et al. Evaluation of the nutritive value of *Leucaena leucocephala* leaf meal, inoculated with fish intestinal bacteria *Bacillus subtilis* and *Bacillus circulans* in formulated diets for rohu, *Labeo rohita* (Hamilton) fingerlings[J]. Aquaculture research,2015,35(5):436-446.
- [51] 吴金凤,熊金波,王欣,等. 肠道菌群对凡纳滨对虾健康的指示作用[J]. 应用生态学报,2016,27(2):611-621.
- [52] 张梁,张伟,任小丽. 光合细菌对草鱼生长及免疫相关酶活性的影响[J]. 粮食与饲料工业,2007(2):37-38.
- [53] LIU C H,CHIU C H,WANG S W,et al. Dietary administration of the probiotic, *Bacillus subtilis* E20, enhances the growth, innate immune responses, and disease resistance of the grouper, *Epinephelus coioides* [J]. Fish & shellfish immunology,2012,33(4):699-706.
- [54] PÉREZ T,BALCÁZAR J L,RUIZ-ZARZUELA I,et al. Host-microbiota interactions within the fish intestinal ecosystem[J]. Mucosal immunology,2010,3(4):355-360.
- [55] 刘红柏,穆贵强,李绍戈. 三种中药复方添加剂对山女鳟生长及肠道细菌的影响[C]//中国水产学会鱼病专业委员会2013年学术研讨会论文集摘要汇编. 海口:海南大学,2013.
- [56] 汤菊芬,吴灶和,简纪常,等. 复方中草药对吉富罗非鱼生长及肠道菌群的的影响[J]. 广东海洋大学学报,2009,29(6):46-49.
- [57] 陆志款. 一种复方中草药对红鲷肠道菌群的影响[J]. 江西水产科技,2013(3):4-8.
- [58] 祖国掌,李權年,张传亮,等. 中草药复方对草鱼鱼种肠道菌群与血液有形成分的影响[J]. 中国微生态学杂志,2008,20(1):4-6.
- [59] 罗琳,蔡雪峰,陈孝煊. 穿心莲对草鱼肠内细菌的影响[J]. 水产学报,2001,25(3):232-237.
- [60] 李莉,陈孝煊. 投喂板蓝根、大黄对草鱼肠内细菌的影响[J]. 当代水产,2002,27(8):35-37.
- [61] XUN J,CHEN H B,LI S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota[J]. Medicinal research reviews,2017,37(5):1140-1185.
- [62] 钟全福,樊海平. 中草药对欧洲鳗病原菌的抑制作用研究[J]. 水生态学杂志,2002,22(4):44-46.

(上接第78页)

续表3

试验时间 Test time	白色念球菌 <i>Candida albicans</i>				酿酒酵母菌 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>			对照组 Control group			
	重复1 Repetition 1	重复2 Repetition 2	重复3 Repetition 3	重复4 Repetition 4	重复1 Repetition 1	重复2 Repetition 2	重复3 Repetition 3	A	B	C	D
第1天 First day	-	-	-	+4	-	-	-	+	+	+	+
第2天 The second day	+ 少疏	+ 少疏	+ 少疏	+ 少疏	-	-	-	+	+	+	+
第3天 The third day	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
第4天 The fourth day	+ 增多	+ 增多	+ 增多	+ 增多	-	-	-	+	+	+	+
第5天 The fifth Day	+ W	+ W	+ W	+ W	-	-	-	+	+	+	+

注:“-”表示无菌体生长,“+”表示有菌体生长;“A”表示金黄色葡萄球菌,“B”表示铜绿假单胞菌,“C”表示白色念球菌,“D”表示酿酒酵母,“W”表示无明显变化

Note:“-” means no cell growth, “+” means cell growth; “A” means *Staphylococcus aureus*, and “B” means *Pseudomonas aeruginosa*, and “C” means *Candida albicans*, and “D” means *Saccharomyces cerevisiae*, and “W” means no obvious change

3 结论与讨论

该试验一共采用了4种试验菌,3种芒果品种,分别记录了5d的试数据。桂香芒、金煌芒和贵妃芒果皮萃取物对白色念球菌没有明显的抑菌效果;金煌芒果皮萃取物对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌均有明显的抑菌效果,对酿酒酵母有显著的抑制生长的作用。综上所述,对酵母菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的抑菌效果都为金煌芒>桂香芒>贵妃芒;对白色念球菌的抑菌效果为桂香芒>贵妃芒=金煌芒。因而芒果果皮的乙醇萃取物有一定的抑菌效果,这可以为芒果果皮的进一步开发利用提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] 周荣光,杨兆祥,王金,等. 芒果皮提取物的体外清除自由基作用研究[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(2):50-52.
- [2] 刘荣光,欧古经,谢燕萍,等. 广西芒果生产与科研考察[J]. 广西农业科学,1993(5):213-217.
- [3] 农军. 百色市芒果产业发展探析[J]. 安徽农业科学,2014,42(2):602-606,608.
- [4] 李建强,陆利霞,熊晓辉. 芒果皮中功效成分应用研究进展[J]. 食品研究与开发,2012,33(1):176-178.
- [5] BERARDINI N,KNÖDLER M,SCHIEBER A,et al. Utilization of mango peels as a source of pectin and polyphenolics[J]. Innovative food science and emerging technologies,2005,6(4):442-452.
- [6] 刘爱文,陈沂,关肖锋. 从芒果皮中提取果胶的工艺研究[J]. 化学研究与应用,2002,14(3):344-346.