

王 健,张珍珍,梅秀珍,等. 黄酮类化合物的抗菌作用及机制研究进展[J]. 江苏农业科学,2023,51(1):1-8.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2023.01.001

# 黄酮类化合物的抗菌作用及机制研究进展

王 健<sup>1,2</sup>, 张珍珍<sup>2,3</sup>, 梅秀珍<sup>2,3</sup>, 徐业芬<sup>1</sup>, 冯志新<sup>1,2,3</sup>

(1. 西藏农牧学院动物科学学院,西藏林芝 860000; 2. 江苏省农业科学院兽医研究所,江苏南京 210014;

3. 南京农业大学动物医学院,江苏南京 210095)

**摘要:**广泛使用抗生素治疗细菌性疾病,会导致细菌耐药性逐渐提升,因此,亟需寻找替代抗生素的新型药物。大量研究表明,中药化学成分具有较好的抗菌活性,其中黄酮类化合物作为一种广泛存在于蔬菜、水果、谷物和茶叶中的天然多酚物质,黄酮类化合物在抗菌领域作为抗菌药物或抗菌联用药物受到越来越多的关注。本文将系统总结黄酮类化合物的抗菌机制。黄酮类化合物的抗菌机制可以分为 2 个方面,一方面直接抑制细菌生长,包括改变细胞膜通透性引起细胞质损伤、抑制核酸合成、抑制能量代谢、细胞膜损伤、细胞壁损伤等;另一方面是通过调控宿主细胞间接发挥抑菌作用,药物作用能调控相关信号通路,抑制促炎细胞因子的释放,调节免疫细胞分化、活化从而抑制细菌。黄酮类化合物抗菌作用的研究为今后探索替代抗生素药物或者减少抗生素使用剂量方面提供了新的思路。

**关键词:**黄酮类化合物;抗菌机制;抗生素

**中图分类号:**R914 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2023)01-0001-07

在临床上,人们通常使用抗生素来治疗细菌性疾病,由于抗生素的广泛使用,细菌对广泛使用的抗菌药物的耐药性增强,导致耐药细菌感染问题逐渐增多,严重影响了现有抗菌治疗的疗效和安全。现有抗生素的耐药机制是由于细菌突变后,病原菌可以通过细菌外排泵加速抗生素外排,以减少药物在细菌内扩散所需的时间<sup>[1]</sup>,并改变细菌孔蛋白的结构,降低细菌对抗生素内流的渗透性<sup>[2]</sup>,破坏水解酶的抗菌性,改变抗生素的结合位点<sup>[3]</sup>,抗生素无法对细菌起作用。因此有必要寻找替代抗生素的新型药物。

黄酮类化合物又称多酚类化合物,因其具有抑制多种病原微生物(包括多药耐药细菌)生长的趋势而受到关注<sup>[4]</sup>。具有多种生物活性功能,包括抑菌、抗病毒、抗肿瘤、酶抑制作用等,由于其具有显著的抑菌活性,有替代部分抗生素的可能,已被应用于抑菌治疗<sup>[5]</sup>。这类化合物可以改变膜的通透性、抑制核酸合成、破坏细胞壁、抑制细胞质膜功能和抑制细菌活性<sup>[6]</sup>。黄酮类化合物还能通过与宿

主关键细胞信号通路等众多细胞靶标的相互作用,发挥调控炎症等重要作用,包括预防和治疗各种细菌感染引起的疾病,如伤口感染、呼吸道感染、胃肠道疾病和尿路感染等<sup>[7]</sup>。黄酮类化合物通过核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)通路等途径抑制白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子的释放,最终抑制细菌导致的炎症症状<sup>[8]</sup>。

## 1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是一类低分子量的多酚类物质,普遍存在于水果、蔬菜中。黄酮类化合物的核心结构是一个二苯丙烷(C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)骨架,黄酮类化合物的化学性质取决于 3 碳链的不饱和度和氧化程度,现阶段已经发现了超过 9 000 种黄酮类化合物,根据其化学结构可以分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮、黄烷醇、异黄酮和花青素(表 1)等<sup>[9-10]</sup>。

### 1.1 黄酮

黄酮是黄酮类化合物中最大的一个亚类之一,其特征是黄酮骨架中的 C-2 和 C-3 之间存在双键,并且具有不饱和的 C-3 链。主要分布于高等植物中,研究最多的是芹菜素和木樨草素。芹菜素是黄酮类中最有代表性的化合物,存在于蔬菜、植物及其饮料中,芹菜、欧芹中含有大量的芹菜素,具

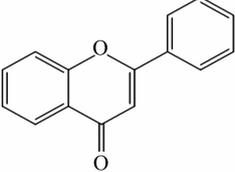
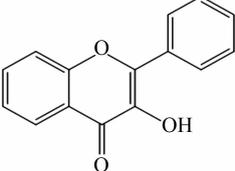
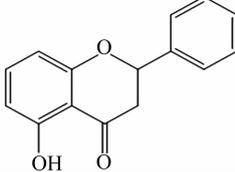
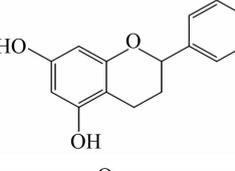
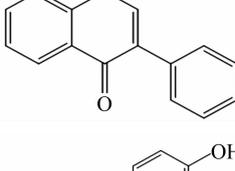
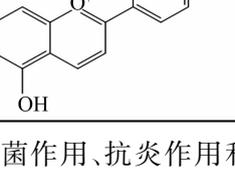
收稿日期:2022-03-10

项目基金:江苏省农业科技自主创新资金[编号:CX(20)1006]。

作者简介:王 健(1996—),男,江苏海安人,硕士研究生,主要从事动物支原体研究。E-mail:1106868641@qq.com。

通信作者:冯志新,博士,研究员,主要从事动物黏膜免疫疫苗与黏膜诊断技术研究。E-mail:fxjaas@163.com。

表 1 黄酮类化合物分类和结构及来源

子类	化合物结构	类型	来源
黄酮		木樨草素、芹菜素	水果、蔬菜、谷物
黄酮醇		槲皮素、山柰酚、杨梅素	苹果、樱桃、浆果、洋葱、西红柿、西兰花、茶、酒
黄烷醇		柚皮素、橙皮素、圣草酚	柑橘类水果
黄烷醇		儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素	苹果、葡萄、茶
异黄酮		金雀异黄酮、黄豆苷元、大豆黄素	豆类
花青素		花青素	水果

有显著的抗菌作用、抗炎作用和抗痉挛作用,芹菜素能抑制变形链球菌,最低抑菌浓度(MIC)为  $1.3 \mu\text{g}/\text{mL}$  [11-12]。木樨草素与芹菜素类似,存在于蔬菜和水果中,如西兰花、芹菜、欧芹、苹果等,作为一种清除活性氧(ROS)的抗氧化剂和由于自动氧化而作为一种促氧化剂,木樨草素具有抗炎作用、抗癌作用、抗过敏作用,木樨草素能抑制化脓性链球菌, MIC 为  $78 \mu\text{g}/\text{mL}$  [13]。

## 1.2 黄酮醇

黄酮醇是一类以 3-羟基-2-苯基色-4-酮为骨架的黄酮类化合物。这类黄酮类化合物有显著的抗氧化、抗菌活性。常见于水果和蔬菜中,主要存在于果皮和叶子中,如洋葱、韭菜、苹果、葡萄及其制品中。黄酮醇类包括槲皮素、杨梅素、山柰酚等 [14]。

槲皮素存在于洋葱、西兰花、苹果、茶和红酒

中,它是一种水溶性植物色素,具有高抗氧化和抗炎活性,对包括金黄色葡萄球菌在内的一些菌株显示出显著的抗菌活性,槲皮素对牙龈卟啉单胞菌有显著的抑制作用, MIC 为  $0.0125 \mu\text{g}/\text{mL}$  [15-16]。杨梅素常见于浆果、蔬菜以及植物衍生的茶和葡萄酒中。它以游离和糖苷结合的形式天然存在,难溶于水,杨梅素具有广泛的生物活性,包括抗氧化、抗癌、抗糖尿病和抗炎作用,杨梅素作为抑制金黄色葡萄球菌感染的  $\alpha$  溶血素抑制剂, MIC 为  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$  [17]。山柰酚是一种黄酮醇抗氧化剂,存在于菠菜、羽衣甘蓝和西兰花中。山柰酚能抑制大肠杆菌, MIC 为  $25 \mu\text{g}/\text{mL}$  [18]。

## 1.3 黄烷醇

黄烷醇也称二氢黄酮,黄烷醇类的结构骨架是 2,3-二氢-2-苯基色烯-4-酮,具有饱和的 C 环,作为黄酮类化合物中最大的亚群之一,在植物

中广泛存在,尤其是柑橘类植物<sup>[19]</sup>。常见的黄酮类包括柚皮素、橙皮素、淫羊藿醇、异苦参素及各自的衍生物。黄酮类化合物中柚皮素的研究最为广泛,具有抗菌活性、抗氧化活性、抗炎和抗微生物活性,柚皮素通过其抗氧化特性和清除自由基的能力来进行有效预防和治疗肝病,抑制血小板凝结、抗粥样动脉硬化等疾病,此外,柚皮素还可以抑制脂多糖诱导的巨噬细胞产生促炎细胞因子,减少硝酸盐和亚硝酸盐的产生,柚皮素对革兰氏阳性菌如草杆菌、变形链球菌等有很好的抗菌活性, MIC 为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[20-21]</sup>。

#### 1.4 黄烷醇

黄烷醇类是一类非常复杂的黄酮类化合物,其骨架结构为黄烷-3-醇。黄烷醇主要存在于茶、葡萄酒、可可、苹果及其制品中,儿茶素被认为是单宁的主要组成成分,是黄烷醇的最重要代表。绿茶和红茶中含有丰富的儿茶素,不同类型的儿茶素包括儿茶素、表儿茶素、没食子儿茶素、表没食子儿茶素、儿茶素没食子酸酯、表儿茶素没食子酸酯、没食子儿茶素没食子酸酯和表没食子儿茶素没食子酸酯<sup>[22-23]</sup>,原花青素是儿茶素的二聚体、低聚体和聚合物,被称为缩合单宁的一种。儿茶素可以抑制变形链球菌, MIC 为 1  $\text{mg}/\text{mL}$ ,联合罗伊氏菌素使用可以降至 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[24]</sup>。

#### 1.5 异黄酮

异黄酮类的结构骨架是 3-苯基色满骨架。异黄酮被列为最具雌激素的化合物之一,具有抑菌、抗菌、抗病毒和抗氧化活性。异黄酮的主要来源是豆类,包括大豆和大豆制品,红三叶草和葛根中也含有大量的异黄酮,包括染料木黄酮、黄豆苷元、大豆黄素、芒柄花黄素等<sup>[25-26]</sup>,现阶段研究较多的是染料木黄酮和黄豆苷元这 2 种异黄酮。染料木黄酮被称为植物雌激素,可以调节类固醇激素受体和多种代谢途径,使其成为预防和治疗常见疾病的重要成分,染料木黄酮能抑制金黄色葡萄球菌, MIC 为 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[27]</sup>。黄豆苷元是另一种存在于大豆中的异黄酮,是染料木素的非活性类似物,黄豆苷元也能抑制金黄色葡萄球菌, MIC 为 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[27]</sup>。异黄酮结构上与雌激素相似,因此异黄酮可以与雌激素受体结合<sup>[28]</sup>。

#### 1.6 花青素

花青素是多羟基和多甲氧基衍生物的糖苷。花青素不稳定,通常以糖基化形式存在。花青素通常作为植物色素赋予花朵和果实红色、紫色和蓝色

3 种颜色。黄酮结构中作为取代基存在的羟基和甲氧基的数量和位置不同形成不同的花青素。迄今为止,已在植物中鉴定出超过 650 种花青素化合物。天然存在的花青素主要包括飞燕草素、花青素、矮牵牛素、牡丹素、锦葵素、天竺葵素。花青素在水果和蔬菜中含量丰富,例如蓝莓、红甘蓝、番茄、紫甘薯、茄子等<sup>[29]</sup>。酰化花青素能抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的活性,降低膜完整性、ATP 浓度、pH 值以及破坏细胞形态, MIC 分别为 0.312、4.000  $\text{mg}/\text{mL}$ <sup>[30]</sup>。

## 2 抗菌作用机制

黄酮类化合物的抗菌机制包括 2 个方面,一方面直接抑制细菌生长,包括改变细胞膜通透性引起细胞质损伤、抑制核酸合成、抑制能量代谢、细胞膜损伤、细胞壁损伤;另一方面是间接抑制细菌生长,药物作用能抑制相关信号通路(NF- $\kappa$ B、MAPKs 等)的表达,抑制促炎细胞因子的释放,调节 T 细胞分化以及促炎免疫细胞的激活和浸润。

### 2.1 黄酮类化合物的直接抑菌活性

2.1.1 改变细胞膜通透性 细胞膜适当的细胞膜流动性对于细菌维持正常的细胞功能非常重要,例如细胞分裂、扩散和运输离子,抗菌药物一般通过靶向细菌的细胞膜和关键生物大分子来发挥作用,破坏细胞膜通常是抗菌物质的主要作用方式<sup>[31]</sup>。黄酮类化合物进入机体后,作用于菌体细胞,通过增加细胞膜的通透性或降低膜的流动性引起细胞质损伤<sup>[32]</sup>。例如柚皮素可以增加金黄色葡萄球菌细胞膜的流动性,改变细胞膜的通透性和完整性,进而导致细胞内物质、离子和遗传物质的泄露,抑制细菌活性。当柚皮素的浓度为 2.2  $\text{mmol}/\text{L}$  时, 14 h 未见金黄色葡萄球菌生长<sup>[33]</sup>。此外,3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  头孢他啶和 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  芹菜素联合使用会损害耐头孢他啶的阴沟肠杆菌的细胞质膜,导致细胞内成分泄露,发挥抗耐药菌作用<sup>[34]</sup>。

2.1.2 抑制能量生成 研究报道,黄酮类化合物可以抑制大肠杆菌 ATP 合成酶活性,ATP 合成酶是一种高度保守的酶,具有  $F_1$  和  $F_0$  2 个区段,在大肠杆菌中, $F_1$  由  $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon ab_2c_{10}$  组成,而  $F_0$  由  $ab_2c_{10}$  组成<sup>[35]</sup>。ATP 的合成和水解发生在  $F_1$  部分的 3 个催化位点,而质子的运动则通过包埋在膜上的  $F_0$  区段进行<sup>[36]</sup>。大量的多酚化合物已被证明可以结合在不同的多酚结合位点,并抑制 ATP 合成酶合成,多酚结合位点位于  $F_1$  区段的  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  亚基的交界处,

因此黄酮类化合物的抑制作用是通过结合在三磷酸腺苷合成酶的多酚结合位点上,阻断  $\gamma$  亚基的顺时针或逆时针旋转<sup>[37]</sup>。例如,对大肠杆菌 ATP 合成酶最有效的抑制剂包括黄芩素、表儿茶素,表儿茶素通过降低 ATP 合成酶的活性来抑制变形链球菌的产酸和耐酸特性<sup>[35]</sup>。

2.1.3 抑制核酸合成 黄烷醇和异黄酮还可以通过抑制 DNA 拓扑异构酶活性来抑制核酸合成,芹菜素和槲皮素等黄酮类化合物对 DNA 旋转酶活性有明显的抑制作用,槲皮素可抑制细菌旋转酶的超螺旋活性,并诱导 DNA 裂解<sup>[38]</sup>。研究发现,在 0.1  $\mu\text{mol/L}$  剂量下,金雀异黄酮改变了哈维氏弧菌的细胞分裂,随后抑制了其生长。同样,参与细菌环状染色体复制的 DNA 旋转酶在抗大肠杆菌时也被鞣花酸抑制<sup>[39]</sup>。此外没食子儿茶素没食子酸酯通过抑制二氢叶酸还原酶的活性来抑制结核分枝杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的生长, MIC 值分别为 6.25、0.10、6.00  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[40]</sup>。

2.1.4 抑制细菌毒性 由革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌产生透明质酸酶作为重要的毒力因子可直接与宿主组织相互作用。在细菌发病机制中,透明质酸酶介导的透明质酸降解增加了结缔组织的渗透性并降低了体液的浓度<sup>[41]</sup>。研究发现黄酮醇类化合物,如槲皮素可以作为透明质酸裂解酶抑制剂,来抑制无乳链球菌<sup>[42]</sup>。黄酮类化合物的抑制作用随着黄酮类化合物结构中羟基数量的增加而增加<sup>[43]</sup>。

此外,黄酮类化合物,尤其是儿茶素由于抗氧化特性可以用于中和金黄色葡萄球菌细菌毒性因子, MIC 为 78 ~ 156  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[44]</sup>。同样,黄芩苷和染料木黄酮也可以用于中和金黄色葡萄球菌的外毒素, MIC 分别为 300、128  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[45-47]</sup>。没食子儿茶素没食子酸酯可通过与细胞膜的结合来抑制放线杆菌聚合酶释放白细胞毒素, MIC 为 10  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[48]</sup>。

2.1.5 对细菌细胞质膜的损伤 细胞质膜负责渗透压调节、呼吸和转运过程、肽聚糖的生物合成以及脂质的合成。维持膜完整性是先决条件,其被破坏可直接或间接导致代谢功能障碍并最终导致细菌死亡<sup>[49]</sup>。细菌细胞壁的主要成分是肽聚糖,黄酮类化合物可以使细菌细胞壁中肽聚糖以及蛋白质的合成受阻,最终导致细菌细胞膜和细胞壁的损伤。没食子儿茶素没食子酸酯通过产生 ROS,导致弧菌细胞膜通透性改变和膜损伤, MIC 为 256  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[50]</sup>。另外, FAS - II 通路在革兰氏阴性菌细胞壁

和细胞膜的合成中是必不可少的,分枝杆菌的细胞壁中含有一种特有的脂肪酸为分枝杆菌酸,是由哺乳动物 FAS - I 型和细菌 FAS - II 型合成,使该脂肪酸具有高抗性,因此可以通过抑制这 2 种脂肪酸合成酶活性来寻找新的药物。据报道,槲皮素、山柰酚、桑黄素、杨梅素、黄芩素、木樨草素和儿茶素可以抑制哺乳动物型 FAS - I,异甘草素可用于抑制牛分枝杆菌细菌型 FAS - II 的活性<sup>[51]</sup>。

2.2 黄酮类化合物的间接抑菌活性——通过调节宿主的免疫反应发挥抗菌作用

2.2.1 黄酮类化合物治疗幽门螺旋杆菌感染引起的胃黏膜病变 幽门螺旋杆菌是引起胃病病变的主要原因之一,幽门螺旋杆菌感染可引起慢性胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡,更严重的可引起胃癌。幽门螺旋杆菌感染宿主后,通过 Toll 样受体 (TLR4) 激活下游信号通路,包括 NF -  $\kappa$ B 通路,机体 IL - 6、IL - 12、TNF -  $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素 (IFN -  $\gamma$ ) 等促炎细胞因子的水平显著增加,导致胃黏膜细胞和胃组织病变增加,胃黏膜屏障破坏,引起中性粒细胞浸润和细胞骨架破坏<sup>[52]</sup>。

研究发现,荷叶黄酮对幽门螺旋杆菌感染引起的胃黏膜损伤有抑制作用,荷叶黄酮含有山柰酚、槲皮素等化合物,但黄酮类化合物无法直接对幽门螺旋杆菌起抑制作用<sup>[53]</sup>。化合物作用于胃组织后,能够抑制 NF -  $\kappa$ B 通路,下调胃组织中 IL - 6、IL - 12、TNF -  $\alpha$  和 IFN -  $\gamma$  细胞因子的水平,降低炎症反应,修复胃黏膜并改善黏膜屏障功能<sup>[54]</sup>。

除此以外,黄酮类化合物如芹菜素能有效抵抗幽门螺旋杆菌感染,用芹菜素处理 (9.6 ~ 74.0  $\mu\text{mol/L}$ ) 显著增加了 I $\kappa$ B $\alpha$  的表达,进而抑制 NF -  $\kappa$ B 的激活和炎性因子 COX - 2、ROS、IL - 6 和 IL - 8 的水平,能有效治疗幽门螺旋杆菌感染引起的胃上皮细胞炎症<sup>[55]</sup>。

2.2.2 黄酮类化合物治疗大肠杆菌引起的结肠炎

在结肠炎感染大鼠模型中,大鼠感染致病性大肠杆菌后,受肠道微生物群的影响, NF -  $\kappa$ B 和 MAPKs 信号通路被激活,还原型辅酶 II 表达增加, I $\kappa$ B 磷酸化水平升高和 NF -  $\kappa$ B p65 活化,从而导致肠屏障功能破坏。此外 T 细胞被分化为促炎 Th1 和 Th17 效应细胞,并增加了感染期间免疫细胞被激活和浸润的程度<sup>[56]</sup>。大鼠经 34.6 mg/kg 木樨草素悬液灌胃后,可以抑制肠道内各种病原物的生长并增加各种有益菌群例如乳酸杆菌等来保护肠屏障的完整

性,调节 T 细胞抑制 Th1 和 Th17 效应细胞分化,产生抗炎 IL-10,并抑制 NK- $\kappa$ B 和 MAPKs 信号通路,下调还原型辅酶 II 的表达,减少氧化应激,抑制 I $\kappa$ B 磷酸化和 NF- $\kappa$ B p65 与 DNA 的结合活性<sup>[57]</sup>。

巨噬细胞作为机体抵抗感染和炎症的重要免疫细胞,受 Toll 样受体和 IFN- $\gamma$  等信号刺激,巨噬细胞会向 M1 表型或 M2 表型转化,M1 表型巨噬细胞与炎症的发生和持续相关,M2 表型巨噬细胞与炎症的抑制和消退相关。在感染结肠炎小鼠模型中,巨噬细胞发生 M1 型极化,促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 表达增多。研究表明,灌胃给予小鼠 10 mg/kg 剂量的染料木黄酮溶液,能够降低 M1 极化相关细胞因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 MCP-1 的水平,上调 M2 极化相关抑炎细胞因子 IL-10 的水平,增加 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 的细胞数量,从而抑制结肠炎<sup>[58]</sup>。

**2.2.3 黄酮类化合物治疗支原体引起的肺炎** 在肺炎支原体感染小鼠模型中,支原体感染后,激活了肺组织中 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)和 NF- $\kappa$ B 通路, $\beta$ -catenin 和 NF- $\kappa$ B p65 水平升高,进而促进 T 细胞、成纤维细胞和巨噬细胞中促炎因子 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的释放,并抑制抗炎因子 IL-10 的水平。而使用黄酮类化合物桑辛素后,Wnt/ $\beta$ -catenin 和 NF- $\kappa$ B 信号通路被明显抑制, $\beta$ -catenin 和 NF- $\kappa$ B p65 水平降低,促炎因子 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  降至正常水平,同时抑炎因子 IL-10 的水平显著降低<sup>[59]</sup>,能有效抑制肺炎支原体感染引起的肺炎。

鸡毒支原体(MG)通过激活 Toll 样受体(TLR)信号转导 NF- $\kappa$ B 通路和促炎细胞因子的表达,引起严重的肺部炎症和细胞损伤。黄芩苷是从黄芩中提取的黄酮类化合物,具有抗菌和抗炎活性,能回调因 MG 感染引起的鸡成纤维细胞活性下降,抑制 TLR6、髓样分化因子 88(MyD88)和 NF- $\kappa$ B 的 mRNA 表达水平,抑制 NF- $\kappa$ B p65 核转位,抑制 MG 感染后鸡肺部 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达。结果表明,黄芩苷可以通过 Toll 样受体 6 (TLR6)介导的 NF- $\kappa$ B 通路抑制鸡毒支原体诱导的肺部炎症<sup>[60-61]</sup>。

**2.2.4 黄酮类化合物治疗由肺炎链球菌引起的流感病毒并发症** 甲型流感病毒(IAV)感染通常与由细菌病原体引起的继发病有关,最常见的是肺炎链球菌,IAV 和肺炎链球菌存在一种由神经氨酸酶

(NA)介导的致命协同机制,NA 存在于 2 种病原体上,病毒 NA 促进病毒繁殖和传播,肺炎链球菌生成 NA 并接近肺上皮细胞上的受体,同时病毒 NA 为肺炎链球菌定殖和生长提供附着受体和营养物质。因此,需要寻找能够对病毒和细菌 NA 起双重抑制作用的药物。研究发现中草药桑白皮作为抗感染药物,其异戊二烯黄酮衍生物:桑根酮 G 和桑根酮醇 A,能抑制流感病毒和肺炎链球菌的 NA,进而抑制肺炎链球菌的生长和生物膜的形成<sup>[62]</sup>。此外,小鼠体内感染肺炎链球菌模型中,7-羟基黄酮(1 mg/小鼠)能显著减少肺中存活的肺炎链球菌数量<sup>[63]</sup>。

**2.2.5 黄酮类化合物治疗肺炎克雷伯菌感染** 肺炎克雷伯菌是一种革兰氏阴性菌,兼性厌氧菌,感染机体后可引起急性损伤,导致包括肺炎和败血症在内的严重感染。肺炎克雷伯菌感染后肺组织出现水肿、炎性细胞大量聚集和肺泡出血,NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路激活,p38、ERK、JNK 以及 I $\kappa$ B 和 NF- $\kappa$ B p65 的磷酸化水平升高,炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 PGE2 水平显著升高,氧化应激指标髓过氧化物酶(MPO)和丙二醛(MDA)水平显著增加,超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)水平下降<sup>[64]</sup>。研究发现从百蕊草中分离的紫云英苷(kaempferol-3-O-glucoside, KA)可以通过抑制一氧化氮合成酶(iNOS)合成来发挥抗炎活性,在感染肺炎克雷伯菌前 1 h 按 50、100、200  $\mu$ g/kg 的 KA 剂量腹腔注射小鼠,与对照组相比,KA 处理小鼠中性粒细胞和巨噬细胞数量减少,NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路被抑制,随着 KA 剂量的升高,p38、ERK、I $\kappa$ B 和 NF- $\kappa$ B p65 的磷酸化逐渐被抑制,炎性细胞因子的水平逐渐降低。并且氧化应激被抑制,MPO 和 MDA 水平降低,SOD、GSH 水平升高<sup>[65]</sup>。

### 3 黄酮类化合物应用前景

细菌抗生素耐药性对全世界人类和动物的健康构成了严重的威胁,植物中含有许多天然化合物,可作为抗菌药物和替代药物,如黄酮类、生物碱等,许多研究将天然化合物作为抗生素的替代物,这些化合物易分离且对机体几乎无害<sup>[66]</sup>。黄酮类化合物通过不同的机制发挥抑菌作用。可以直接抑制细菌活性,以及联合抗生素来抑制细菌活性,能够增加耐药菌株的敏感性,并且可以减少抗生素的剂量,还可以通过调控宿主细胞的免疫反应间接抑制细菌诱导的炎症。这将为今后探索替代抗生

素药物或者减少抗生素剂量提供新的思路。

然而,动物机体对黄酮类化合物的生物利用率较低,大部分被机体吸收后迅速被代谢排出体外,需要在维持活性不变的基础上提高黄酮类化合物的水溶性,并进行结构修饰,使其具有针对性和高效性<sup>[67]</sup>。因此,有必要提高并优化黄酮类化合物的提取技术,形成一套完整高效的提取工艺流程,为今后新药物的研发奠定基础。

#### 参考文献:

- [1] Sultan I, Rahman S, Jan A T, et al. Antibiotics, resistance and resistance mechanisms: a bacterial perspective [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2066.
- [2] Sousa C F, Coimbra J T S, Gomes I, et al. The binding of free and copper-complexed fluoroquinolones to OmpF porins: an experimental and molecular docking study [J]. *RSC Advances*, 2017, 7 (17): 10009 - 10019.
- [3] Golkar T, Bassenden A V, Maiti K, et al. Structural basis for plazomicin antibiotic action and resistance [J]. *Communications Biology*, 2021, 4(1): 729.
- [4] Maleki S J, Crespo J F, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids [J]. *Food Chemistry*, 2019, 299: 125124.
- [5] Navrátilová A, Nešuta O, Vančatová I, et al. C-geranylated flavonoids from *Paulownia tomentosa* fruits with antimicrobial potential and synergistic activity with antibiotics [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2016, 54(8): 1398 - 1407.
- [6] Shamsudin N F, Ahmed Q U, Mahmood S, et al. Antibacterial effects of flavonoids and their structure-activity relationship study: a comparative interpretation [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1149.
- [7] Nag D, Dastidar D G, Chakrabarti G. Natural flavonoid morin showed anti-bacterial activity against *Vibrio cholera* after binding with cell division protein FtsA near ATP binding site [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2021, 1865(8): 129931.
- [8] Jiang F, Guan H N, Liu D Y, et al. Flavonoids from sea buckthorn inhibit the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages through the MAPK and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Food & Function*, 2017, 8(3): 1313 - 1322.
- [9] Santos-Buelga C, Feliciano A S. Flavonoids: from structure to health issues [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 477.
- [10] Shen N, Wang T F, Gan Q, et al. Plant flavonoids: classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity [J]. *Food Chemistry*, 2022, 383: 132531.
- [11] Veloz J J, Alvear M, Salazar L A. Antimicrobial and antibiofilm activity against *Streptococcus mutans* of individual and mixtures of the main polyphenolic compounds found in Chilean *Propolis* [J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 7602343.
- [12] 闻永举, 申秀丽. 柚皮苷半合成芹菜素的研究 [J]. *江苏农业科学*, 2012, 40(5): 252 - 253.
- [13] Guo Y R, Liu Y, Zhang Z H, et al. The antibacterial activity and mechanism of action of luteolin against *Trueperella pyogenes* [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2020, 13: 1697 - 1711.
- [14] Singla R K, Dubey A K, Garg A, et al. Natural polyphenols: chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures [J]. *Journal of AOAC International*, 2019, 102 (5): 1397 - 1400.
- [15] Moodi Z, Bagherzade G, Peters J. Quercetin as a precursor for the synthesis of novel nanoscale Cu(II) complex as a catalyst for alcohol oxidation with high antibacterial activity [J]. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2021, 2021: 8818452.
- [16] 徐海瑛, 郝红英, 陈青阁, 等. 鱼腥草活性成分槲皮素及其金属配合物的抗菌活性 [J]. *江苏农业科学*, 2018, 46(21): 218 - 220.
- [17] Wang T T, Zhang P, Lv H F, et al. A natural dietary flavone myricetin as an  $\alpha$ -hemolysin inhibitor for controlling *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 330.
- [18] Zhang Y N, Yin H M, Zhang Y, et al. Cocrystals of kaempferol, quercetin and myricetin with 4,4'-bipyridine: crystal structures, analyses of intermolecular interactions and antibacterial properties [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2017, 1130: 199 - 207.
- [19] Barreca D, Gattuso G, Bellocco E, et al. Flavanones: *Citrus* phytochemical with health-promoting properties [J]. *BioFactors*, 2017, 43(4): 495 - 506.
- [20] Yue J X, Yang H Y, Liu S Y, et al. Influence of naringenin on the biofilm formation of *Streptococcus mutans* [J]. *Journal of Dentistry*, 2018, 76: 24 - 31.
- [21] 岳嘉曦, 刘思颖, 杨宏业, 等. 柚皮素对变形链球菌生物膜形成的抑制作用 [C]//中华口腔医学会口腔修复学专业委员会第十次全国口腔修复学术大会论文集. 杭州, 2016: 231 - 232.
- [22] Zhang L, Han Z S, Granato D. Polyphenols in foods: classification, methods of identification, and nutritional aspects in human health [J]. *Advances in Food and Nutrition Research*, 2021, 98: 1 - 33.
- [23] 黄仁术, 易凡. 金荞麦(-)表儿茶素类活性物质体外抑菌试验 [J]. *江苏农业科学*, 2015, 43(1): 308 - 310.
- [24] Zhang G F, Tan Y, Yu T S, et al. Synergistic antibacterial effects of reuterin and catechin against *Streptococcus mutans* [J]. *LWT - Food Science and Technology*, 2021, 139: 110527.
- [25] Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, et al. Isoflavones [J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1076.
- [26] 顾和平, 陈新, 陈华涛, 等. 大豆异黄酮药理效应研究进展 [J]. *江苏农业科学*, 2012, 40(9): 19 - 22.
- [27] Vázquez L, Flórez A B, Guadamuro L, et al. Effect of soy isoflavones on growth of representative bacterial species from the human gut [J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): 727.
- [28] Doerge D R, Sheehan D M. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110 (S3): 349 - 353.
- [29] Genskowsky E, Puente L A, Pérez-Álvarez J A, et al. Determination of polyphenolic profile, antioxidant activity and antibacterial properties of maqui [*Aristotelia chilensis* (Molina) Stuntz] a Chilean blackberry [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2016, 96(12): 4235 - 4242.

- [30] Li L L, Zhou P, Wang Y D, et al. Antimicrobial activity of cyanidin - 3 - O - glucoside - lauric acid ester against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *Food Chemistry*, 2022, 383 : 132410.
- [31] Tammela P, Laitinen L, Galkin A, et al. Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco - 2 cells and in phospholipid vesicles [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004, 425 (2) : 193 - 199.
- [32] 吴 婷. 基于膜交互作用的黄酮类化合物抑制大肠杆菌的机理及定量构效关系研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- [33] Wen Q H, Wang R, Zhao S Q, et al. Inhibition of biofilm formation of foodborne *Staphylococcus aureus* by the Citrus flavonoid naringenin [J]. *Foods*, 2021, 10 (11) : 2614.
- [34] Eumkeb G, Chukrathok S. Synergistic activity and mechanism of action of ceftazidime and apigenin combination against ceftazidime - resistant *Enterobacter cloacae* [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20 (3/4) : 262 - 269.
- [35] Chinnam N, Dadi P K, Sabri S A, et al. Dietary bioflavonoids inhibit *Escherichia coli* ATP synthase in a differential manner [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2010, 46 (5) : 478 - 486.
- [36] Denny W A. Inhibitors of F<sub>1</sub>F<sub>0</sub> - ATP synthase enzymes for the treatment of tuberculosis and cancer [J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2021, 13 (10) : 911 - 926.
- [37] Gledhill J R, Montgomery M G, Leslie A G, et al. Mechanism of inhibition of bovine F<sub>1</sub> - ATPase by resveratrol and related polyphenols [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104 (34) : 13632 - 13637.
- [38] Plaper A, Golob M, Hafner I, et al. Characterization of quercetin binding site on DNA gyrase [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 306 (2) : 530 - 536.
- [39] Weidner - Wells M A, Altom J, Fernandez J, et al. DNA gyrase inhibitory activity of ellagic acid derivatives [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1998, 8 (1) : 97 - 100.
- [40] He J, Qiao W L, An Q, et al. Dihydrofolate reductase inhibitors for use as antimicrobial agents [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 195 : 112268.
- [41] Khan N, Niazi Z R, Rehman F U, et al. Hyaluronidases: a therapeutic enzyme [J]. *Protein and Peptide Letters*, 2018, 25 (7) : 663 - 676.
- [42] Disbanchong P, Punmanee W, Srithanasuwan A, et al. Immunomodulatory effects of herbal compounds quercetin and curcumin on cellular and molecular functions of bovine - milk - isolated neutrophils toward *Streptococcus agalactiae* infection [J]. *Animals*, 2021, 11 (11) : 3286.
- [43] Zuo A R, Dong H H, Yu Y Y, et al. The antityrosinase and antioxidant activities of flavonoids dominated by the number and location of phenolic hydroxyl groups [J]. *Chinese Medicine*, 2018, 13 (1) : 51.
- [44] Fathima A, Rao J R. Selective toxicity of Catechin—a natural flavonoid towards bacteria [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100 (14) : 6395 - 6402.
- [45] Zhang S P, Hu B, Xu J F, et al. Baicalin suppress growth and virulence - related factors of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in vivo* [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 139 : 103899.
- [46] 尹良军, 周振旗, 绍 元, 等. 盐酸小檗碱、人参皂苷 Rb1、黄芩苷及绿原酸对大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌的抑菌作用研究 [J]. *医学综述*, 2016, 22 (24) : 4969 - 4972.
- [47] Taylor P W. Interactions of tea - derived catechin gallates with bacterial pathogens [J]. *Molecules*, 2020, 25 (8) : 1986.
- [48] Chang E H, Giaquinto P, Huang J, et al. Epigallocatechin gallate inhibits leukotoxin release by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* by promoting association with the bacterial membrane [J]. *Molecular Oral Microbiology*, 2020, 35 (1) : 29 - 39.
- [49] Górniak I, Bartoszewski R, Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids [J]. *Phytochemistry Reviews*, 2019, 18 (1) : 241 - 272.
- [50] Li R, Lu J Y, Duan H B, et al. Biofilm inhibition and mode of action of epigallocatechin gallate against *Vibrio mimicus* [J]. *Food Control*, 2020, 113 : 107148.
- [51] Brown A K, Papaemmanouil A, Bhowruth V, et al. Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in *Mycobacterium tuberculosis* fatty acid synthase II [J]. *Microbiology*, 2007, 153 (10) : 3314 - 3322.
- [52] Yi R K, Wang F B, Tan F, et al. Intervention effects of lotus leaf flavonoids on gastric mucosal lesions in mice infected with *Helicobacter pylori* [J]. *RSC Advances*, 2020, 10 (40) : 23510 - 23521.
- [53] Skiba M A, Szendzielorz K, Mazur B, et al. The inhibitory effect of flavonoids on interleukin - 8 release by human gastric adenocarcinoma (AGS) cells infected with cag PAI (+) *Helicobacter pylori* [J]. *Central - European Journal of Immunology*, 2016, 41 (3) : 229 - 235.
- [54] González A, Casado J, Lanás Á. Fighting the antibiotic crisis: flavonoids as promising antibacterial drugs against *Helicobacter pylori* infection [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11 : 709749.
- [55] Wang Y C, Huang K M. *In vitro* anti - inflammatory effect of apigenin in the *Helicobacter pylori* - infected gastric adenocarcinoma cells [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 53 : 376 - 383.
- [56] Markandey M, Bajaj A, Ilott N E, et al. Gut microbiota: sculptors of the intestinal stem cell niche in health and inflammatory bowel disease [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1) : 1990827.
- [57] Li B L, Du P L, Du Y, et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats [J]. *Life Sciences*, 2021, 269 : 119008.
- [58] Polewski M A, Esquivel - Alvarado D, Wedde N S, et al. Isolation and characterization of blueberry polyphenolic components and their effects on gut barrier dysfunction [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68 (10) : 2940 - 2947.
- [59] Chen C R, Wang J J, Chen J F, et al. Morusin alleviates *Mycoplasma pneumoniae* via the inhibition of Wnt/ $\beta$  - catenin and NF -  $\kappa$ B signaling [J]. *Bioscience Reports*, 2019, 39 (6) : BSR20190190.
- [60] Zou M, Yang L, Niu L, et al. Baicalin ameliorates *Mycoplasma gallisepticum* - induced lung inflammation in chicken by inhibiting

艾福轲,雍 宸,张 洋,等. 生物降解农用地膜发展现状及其环境影响和经济效益的综述[J]. 江苏农业科学,2023,51(1):8-15.  
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2023.01.002

# 生物降解农用地膜发展现状及其环境影响和经济效益的综述

艾福轲<sup>1,2,3</sup>, 雍 宸<sup>2</sup>, 张 洋<sup>1</sup>, 范小妮<sup>1</sup>, 张浩睿<sup>1,2,3</sup>, 焦映钢<sup>1</sup>, 李亚猛<sup>1</sup>, 张全国<sup>1</sup>, 黄红英<sup>2,3</sup>,  
李连豪<sup>1</sup>, 张志萍<sup>1</sup>

(1. 河南农业大学/农业农村部可再生能源新材料与装备重点实验室, 河南郑州 450002;

2. 江苏省农业科学院农业资源与环境研究所, 江苏南京 210014; 3. 江苏省固体有机废弃物资源化利用协同创新中心, 江苏南京 210014)

**摘要:**生物降解农用地膜通过微生物直接降解而减少塑料废弃物,是替代传统塑料农用地膜的合理材料。如何从环境影响和经济效益双重因素考虑,提高生物降解农用地膜的应用性能和推广力度是亟待解决的问题。本文在介绍生物降解农用地膜分类的基础上,根据国际上近几年生物降解农用地膜的发展现状及趋势,系统介绍了生物降解农用地膜的各个种类,包括活体植物覆盖农用地膜、农业废弃物地膜、糖基及其衍生物农用地膜、多肽类农用地膜、纸基农用地膜、液态农用地膜,总结了不同材料生物降解农用地膜在环境影响、降解性能、经济效益等方面的差异性。生物降解农用地膜的降解性能与其材料的关联性较强,多数生物降解农用地膜的增产效果明显,但相较于塑料地膜没有成本优势。最后阐述了生物降解农用地膜所面临的挑战,并展望其未来的发展趋势,生物降解农用地膜的发展需要从科研、企业、用户、政策等多方面推进,作为传统塑料地膜的替代品,其研发与应用影响深远,对环境保护及经济发展有着不可小觑的作用。

**关键词:**地膜;材料;生物降解;环境;经济效益;挑战

**中图分类号:**S223.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2023)01-0008-08

## 农用地膜覆盖具有提高地温、防害虫、抑制杂草、减轻土壤污染、减少耕地水土流失等作用<sup>[1-4]</sup>。

应用农用地膜覆盖技术改变了作物生长环境,极大地促进了农业发展,为粮食生产以及食品安全提供了保障。20世纪中叶,日本科学家首次将聚乙烯塑料薄膜用于农用地膜栽培试验,证实了农用地膜可以有效促进作物生长并提高产量<sup>[5]</sup>。20世纪60年代末,意大利、苏联、美国等开始将地膜用于经济作物和农作物的栽培<sup>[6]</sup>。随着塑料加工技术的进步及其成本的降低,塑料薄膜作为地膜开始广泛应用于世界各国的农业生产。

收稿日期:2022-03-28

基金项目:国家重点研发计划(编号:2018YFE0206600);国家自然科学基金青年科学基金(编号:21808093);江苏省农业科技自主创新资金[编号:CX(19)2003];江苏省重点研发计划(编号:BE2020335);河南省科技攻关项目(编号:212102110235)。

作者简介:艾福轲(1999—),男,河南安阳人,硕士研究生,主要从事农业工程方面的研究。E-mail:ak954649553@163.com。

通信作者:张志萍,博士,教授,主要从事农业废弃物资源化利用研究。E-mail:zhangzhiping715@163.com。

TLR6-mediated NF- $\kappa$ B signalling[J]. British Poultry Science, 2021,62(2):199-210.

[61]王 博,王晓溪,徐慧星,等. 黄芩苷对肺炎支原体感染肺上皮细胞增殖的影响[J]. 中国中医药科技,2021,28(4):557-560.

[62]Grienke U, Richter M, Walther E, et al. Discovery of prenylated flavonoids with dual activity against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*[J]. Scientific Reports,2016,6:27156.

[63]Zampini I C, Villena J, Salva S, et al. Potentiality of standardized extract and isolated flavonoids from *Zuccagnia punctata* for the treatment of respiratory infections by *Streptococcus pneumoniae*; *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Journal of Ethnopharmacology,2012,140(2):287-292.

[64]张国荣,刘 楠,刘 莉. 肺炎克雷伯菌肺炎对小鼠 NLRP3 炎症通路的影响[J]. 世界临床药物,2019,40(2):95-100.

[65]Sun Z J, Li Q, Hou R R, et al. Kaempferol-3-O-glucorhamnoside inhibits inflammatory responses via MAPK and NF- $\kappa$ B pathways *in vitro* and *in vivo*[J]. Toxicology and Applied Pharmacology,2019,364:22-28.

[66]王月华,王变变,尹旭升,等. 中国蜂胶水提物抗肿瘤活性功效成分研究[J]. 江苏农业科学,2018,46(12):153-156.

[67]Cisneros J A, Robertson M J, Mercado B Q, et al. Systematic study of effects of structural modifications on the aqueous solubility of drug-like molecules[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters,2017,8(1):124-127.