

蔓越莓制品对斑马鱼抗感染及炎症的抑制作用

付式杰¹, 李爱民², 吴晓磊², 李子杰^{1*}

(1. 江南大学生物工程学院, 江苏无锡 214122) (2. 国珍健康科技(北京)有限公司, 北京 102206)

摘要: 为研究蔓越莓果汁粉(MYMFA)、蔓越莓全果粉(MYMFB)、蔓越莓提取物粉(MYMFC)与市售的高浓度蔓越莓精华(High Strength Cranberry)等四种蔓越莓制品的抑菌与抗炎作用, 该研究以三金片作为阳性对照, 首先确定了三金片与4种蔓越莓制品对斑马鱼的无可见有害作用水平(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)分别为1000 μg/mL和2000 μg/mL。以此为根据, 分别选取低、中、高三个浓度对被感染P菌毛阳性大肠杆菌的转基因中性粒细胞荧光斑马鱼进行饲养试验, 根据肠腔中细菌的平均荧光强度和中性粒细胞数量评价上述蔓越莓制品抑菌和抗炎能力。结果表明: 三金片与四种待测品在高浓度时对斑马鱼的细菌感染和炎症反应均有极显著的抑制作用(** $p < 0.001$)。其中MYMFC的抑制效果最好, 在高浓度下其抑菌率达到60.38%, 炎症消除率达到51.16%, 均超过三金片的抑菌率(53.84%)和炎症消除率(46.51%)。以上结果表明, 蔓越莓制品具有较好的抑菌抗炎效果, 且MYMFC在保证安全性的同时显示出比三金片更加优越的抑菌抗炎能力。

关键词: 蔓越莓; 斑马鱼; 抗感染; 炎症抑制

文章篇号: 1673-9078(2022)04-28-33

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2022.4.0847

Anti-infection and Anti-inflammatory Effects of Cranberry Products on Zebrafish

FU Shijie¹, LI Aimin², WU Xiaolei², LI Zijie^{1*}

(1. School of Biotechnology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

(2. Guozhen Health Science and Technology (Beijing) Co. Ltd., Beijing 102206, China)

Abstract: The antibacterial and anti-inflammatory effects of four types of cranberry products, including cranberry juice powder, cranberry whole fruit powder, cranberry extract powder (MYMFC), and commercially available concentrated cranberry extract (high-strength cranberry) was evaluate. Sanjin tablets, a commercially available Chinese medicine, was used as a positive control. First, the No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL) of the Sanjin tablets and four cranberry products on zebrafish were determined as 1000 and 2000 μg/mL, respectively. Next, low, medium, and high concentrations of these products were used for feeding experiments using transgenic zebrafish with neutrophil fluorescence infected with P fimbriae-positive *Escherichia. coli*. The antibacterial and anti-inflammatory effects of the cranberry products were determined by measuring the average fluorescence intensity of bacteria in the intestinal lumen and number of neutrophils. The results showed that Sanjin tablets and the four tested cranberry products at high concentrations had extremely significant inhibitory effects (** $p < 0.001$) on bacterial infection and inflammation in zebrafish, with MYMFC showing the strongest effect. At high concentrations, its bacterial inhibition rate reaches 60.38%, and the inflammation inhibition rate reached 51.16%; these values exceed those of Sanjin tablets (53.84% and 46.51%, respectively). These results demonstrate that cranberry products are safe and have strong antibacterial and anti-inflammatory effects, with MYMFC showing superior antibacterial and anti-inflammatory capabilities compared to those of Sanjin tablets.

Key words: cranberry; zebrafish; anti-infection; anti-inflammation

引文格式:

付式杰, 李爱民, 吴晓磊, 等. 蔓越莓制品对斑马鱼抗感染及炎症的抑制作用[J]. 现代食品科技, 2022, 38(4): 28-33, +170

FU Shijie, LI Aimin, WU Xiaolei, et al. Anti-infection and anti-inflammatory effects of cranberry products on zebrafish [J]. Modern Food Science and Technology, 2022, 38(4): 28-33, +170

收稿日期: 2021-08-04

作者简介: 付式杰(1997-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 功能食品, E-mail: 1813610566@qq.com

通讯作者: 李子杰(1984-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 功能食品, E-mail: lizijie@jiangnan.edu.cn

蔓越莓为常绿小灌木矮蔓藤植物, 主要生长于北半球凉爽地带的酸性土壤中, 表皮鲜红, 口感酸甜清爽, 目前已获得人们的青睐^[1]。蔓越莓中具有较高含量的花青素、原花青素、花青苷、黄酮醇类以及酚酸类物质, 其中原花青素具有极强的清除人体内自由基^[2]、抑菌^[3]和抗炎活性^[4], 在国际上受到了广泛关注。由于蔓越莓中含有大量具有生理活性的天然化学成分, 其功能也被越来越多的学者进行研究。有研究表明, P 菌毛阳性大肠杆菌是导致尿路感染主要毒力因子之一^[5], 甚至是导致急性肾盂肾炎的罪魁祸首^[6], 然而, 服用蔓越莓汁可显著降低儿童患尿路感染的风险^[7]。Liu 等^[8]通过热力学方法计算并比较吉布斯自由能和界面张力的变化, 也证明了当 P 菌毛阳性大肠杆菌暴露在蔓越莓汁中时, 其粘附性将会降低。詹凡等^[9]的研究表明, 是蔓越莓中大量活性成分使其具有较好的抗尿路感染的功能, 并有研究通过 UHPLC-DAD-MS/MS 筛选出蔓越莓汁中的生物活性成分, 发现其对多种致病菌均有较好的抗菌活性^[10]。

另外, 蔓越莓的抗炎功能也引起了国内外学者的广泛关注。Mary 等^[11]的研究表明野生蔓越莓中的总酚和原花青素含量均高于野生蓝莓, 且能对 RAW 264.7 细胞因脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 刺激而分泌的 IL-1 β 产生剂量依赖性抑制, 且用蔓越莓提取物处理人单核细胞系 THP-1 并用 LPS 进行刺激, 发现经过蔓越莓提取物处理的细胞肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α) 含量显著低于对照组, 且一些炎症相关基因的表达也被显著下调^[12], 表明蔓越莓提取物中的生物活性成分具有较好的抗炎效果。为获得生物活性较高的蔓越莓制品, 本文比较评价了市售和从新时代健康产业(集团)有限公司获得的三种蔓越莓制品。其中包括市售的高浓度蔓越莓精华 (High Strength Cranberry); 将蔓越莓压榨后, 取其果汁冻干, 制成的蔓越莓果汁粉 (MYMFA); 压榨后取其果汁与全果冻干得到的蔓越莓全果粉 (MYMFB) 和对蔓越莓中的原花青素进行提取, 制成蔓越莓提取物粉 (MYMFC) 四种蔓越莓制品。

目前常用的炎症动物模型包括二甲苯致小鼠耳肿胀模型、大鼠足趾肿胀增加模型等^[13]。然而由于啮齿动物模型周期长, 成本高, 若大量使用很难满足伦理要求。而斑马鱼模型由于具有繁殖快、成本低, 身体透明且免疫细胞类型与人类相同等优点, 已被广泛应用于细菌或病毒感染性模型中^[14,15]。因此本文选用转基因中性粒细胞荧光斑马鱼, 构建 P 菌毛阳性大肠杆菌感染模型, 从而评价三种蔓越莓制品的抑菌与抗炎能力。

1 材料与方法

1.1 实验动物

转基因中性粒细胞荧光斑马鱼, 以自然成对交配繁殖方式进行。年龄为受精后 4 d (4 day post-fertilization, 4 dpf), 共 900 尾用于进行浓度摸索实验, 每实验组为 30 尾; 共 480 尾用于抗感染作用评价实验, 每实验组为 30 尾。

斑马鱼饲养于 28 °C 的养鱼用水中 (水质: 每 1 L 反渗透水中加入 200 mg 速溶海盐, 电导率为 480~510 μ S/cm; pH 为 6.9~7.2; 硬度为 53.7~71.6 mg/L CaCO₃), 由杭州环特生物科技股份有限公司养鱼中心繁殖提供, 实验动物使用许可证号为: SYXK(浙)2012-0171。饲养管理符合国际 AAALAC 认证的要求。

1.2 材料与试剂

三金片, 绿色薄膜衣片, 0.29 g/片, 实验前用超纯水配制成 100 mg/mL 的母液, -20 °C 保存; “MYMFA”, 暗红色粉末, 现配现用。“MYMFB”, 暗红色粉末, 现配现用。“MYMFC”, 暗红色粉末, 现配现用, 上述药品均由新时代健康产业(集团)有限公司提供; “High Strength Cranberry” (市售, SWISS 公司), 红棕色胶囊, 25 g/颗, 除去胶囊壳, 取其内部粉末, 现配现用。

1.3 仪器与设备

SMZ645 解剖显微镜, Nikon 公司; 6 孔板, Nest Biotech; CP214 精密电子天平, 奥豪斯; IM-300 显微注射仪, Narishige; PC-10 拉针仪, 日本 Narishige; AZ100 电动聚焦连续变倍荧光显微镜, Nikon 公司。

1.4 方法

1.4.1 蔓越莓制品无可见有害作用水平 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 的确定

随机选取 4 dpf 转基因中性粒细胞荧光斑马鱼, 用养鱼用水分别水溶给予检测浓度为 100、500、1000、1500 和 2000 μ g/mL 的三金片、High Strength Cranberry、MYMFA、MYMFB、MYMFC, 同时设置正常对照组 (即养鱼用水处理斑马鱼), 每实验组为 30 尾斑马鱼, 置于 28 °C 培养箱中培养至 5 dpf。在实验过程中, 每天观察记录斑马鱼的死亡情况并移除死亡的斑马鱼。待测制品处理结束后, 统计各实验组的斑马鱼死亡数量, 确定三金片与四种蔓越莓制品对斑马鱼的 NOAEL。

1.4.2 蔓越莓制品抗感染作用评价实验

1.4.2.1 蔓越莓制品评价浓度的确定

根据三金片与4种蔓越莓制品 NOAEL 摸索实验的结果, 选取 NOAEL 及其浓度的 1/3、1/9 作为后续实验中三金片与4种蔓越莓制品的给药浓度。

1.4.2.2 造模

将培养好的P菌毛阳性大肠杆菌, 使用荧光染料 CM-Dil 标记后, 以吞咽的方式移植到4 dpf 转基因中性粒细胞荧光斑马鱼肠腔内, 建立斑马鱼细菌感染模型, 并根据斑马鱼肠腔内是否带有荧光判别是否造模成功。

1.4.2.3 蔓越莓制品抗感染效果的评价

通过将三金片与4种蔓越莓制品溶于养鱼水中分别对造模成功的斑马鱼进行给药, 给药浓度以 1.4.2.1 确定的浓度为准, 每个实验组为 30 尾斑马鱼, 置于 28 °C 培养箱中培养。另外对造模成功的 30 尾斑马鱼不进行给药处理, 在相同条件下培养, 作为模型对照组。培养至 5 dpf 时, 每个实验组随机选择 10 尾斑马鱼在荧光显微镜下进行观察、拍照并保存图片; 利用尼康 NIS-Elements D 3.10 高级图像处理软件进行图像分析, 计算斑马鱼肠腔内细菌的荧光强度 (S) 和中性粒细胞个数 (N), 分别定量评价 5 个样品对细菌感染斑马鱼的抗菌消炎作用。

蔓越莓制品抑菌率和炎症消退率计算公式如下:

$$\text{抑菌率}/\% = \left(1 - \frac{S(\text{供试品组})}{S(\text{模型对照组})}\right) \times 100\%$$

$$\text{炎症消退率}/\% = \frac{N(\text{模型对照组}) - N(\text{供试品组})}{N(\text{模型对照组})} \times 100\%$$

1.5 统计学方法

使用 SPSS 通过 Dunnett's T-检验进行统计学分析, $p < 0.05$ 为具有统计学差异, $p < 0.01$ 为具有显著性差异, $p < 0.001$ 为具有极显著差异; 使用 GraphPad Prism 8 绘图。

2 结果与讨论

2.1 三金片和蔓越莓制品 NOAEL 水平的确定

本研究将每个实验组的 30 尾 4 dpf 转基因中性粒细胞荧光斑马鱼, 分别通过养鱼用水, 水溶给予检测浓度为 100、500、1000、1500 和 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的三金片、High Strength Cranberry、MYMFA、MYMFB、MYMFC 后, 置于 28 °C 培养箱中培养至 5 dpf。在此过程中, 斑马鱼在正常对照组和给予 100、500、1000、1500、2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度 4 种蔓越莓制品的实验组中均未出现死亡的情况; 三金片在检测浓度为 100、500

和 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的实验组中斑马鱼亦未出现死亡情况; 而在 1500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度组斑马鱼死亡 13 尾, 死亡率为 43.33%; 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度组斑马鱼死亡 19 尾, 死亡率为 63.33% (详见表 1)。

根据上述结果, 确定三金片对斑马鱼的 NOAEL 为 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 4 种蔓越莓制品的 NOAEL 均为 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。另外, 斑马鱼在三金片浓度为 1500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时均出现死亡, 且浓度越高, 死亡率越高, 表明高浓度的三金片对斑马鱼具有毒副作用, 而 4 种蔓越莓制品在相同浓度下并未并对斑马鱼的活力产生影响, 与三金片相比, 四种蔓越莓制品均具有更高的安全性。

表 1 不同实验组中的斑马鱼在不同给药浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 下的死亡率对照表

Table 1 Mortality of zebrafish after given different concentrations ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of different sample

组别	100	500	1000	1500	2000
三金片	0	0	0	43.33%	63.33%
High Strength Cranberry	0	0	0	0	0
MYMFA	0	0	0	0	0
MYMFB	0	0	0	0	0
MYMFC	0	0	0	0	0

2.2 蔓越莓制品抗感染效果的评价

2.2.1 给药浓度的选取

在之前研究的基础上分别选取斑马鱼对不同样品的 NOAEL 及其 1/3、1/9 的浓度进行给药, 由此评价蔓越莓制品的抗感染效果。最终确定, 三金片给药的低、中、高剂量分别为 111、333 和 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 4 种蔓越莓制品给药的低、中、高剂量分别为 222、667 和 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.2.2 抑菌作用效果评价

对通过吞咽方式移植 P 菌毛阳性大肠杆菌的转基因中性粒细胞斑马鱼分别给予三金片和 4 种蔓越莓制品后, 斑马鱼体内的荧光情况及荧光强度如图 1、图 2 所示。图中橙色荧光标记为 P 菌毛阳性大肠杆菌, 绿色为中性粒细胞, 白色虚线部分为斑马鱼的肠道区域, 此区域为分析细菌感染和炎症的主要区域。由图 2 可知, 相对于模型组, 经过三金片和 4 种蔓越莓制品给药的斑马鱼肠腔内部荧光强度均有所降低, 并且在给予低浓度 (222 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的 MYMFB 与 MYMFC 样品后, 肠腔内部荧光强度分别降至 11919 和 11432 像素, 与模型组相比呈现极显著差异 ($***p < 0.001$), 且降低程度随着给药浓度的增加而增加, 体现出了较好的剂量依赖关系。



图 1 中性粒细胞及斑马鱼肠腔内细菌荧光情况

Fig.1 Fluorescence of neutrophils and bacteria in the intestinal lumen of zebrafish

注：图中橙色荧光标记为 P 菌阳性大肠杆菌，绿色为中性粒细胞，白色虚线部分为斑马鱼的肠道区域。

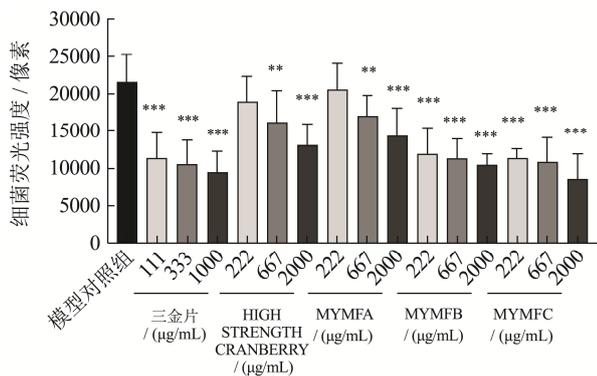


图 2 各实验组斑马鱼肠腔内细菌荧光强度

Fig.2 Fluorescence intensity of the bacteria in zebrafish intestine

注： $p < 0.05$ 为具有统计学差异 (*)； $p < 0.01$ 为具有显著性差异 (**)； $p < 0.001$ 为具有极显著差异 (***)。下同。

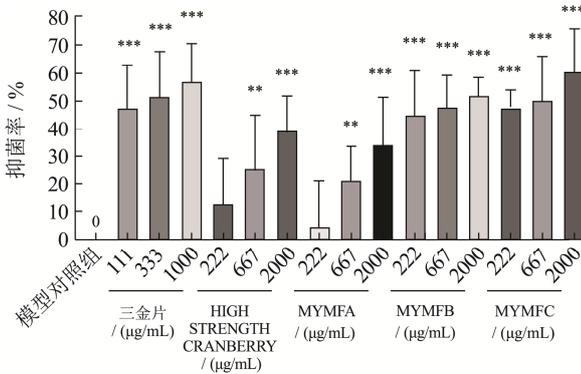


图 3 五种样品对斑马鱼肠腔内细菌的抑菌率

Fig.3 Inhibitory effects of five kinds of samples on bacteria in zebrafish intestine

经过分析，三金片与 4 种蔓越莓制品的抑菌率如图 3 所示，5 种样品均具有一定的抑菌能力，且抑菌

能力呈现剂量依赖性。其中三金片的抑菌能力较好，在以高剂量（1000 $\mu\text{g/mL}$ ）进行给药时，抑菌率可以达到 53.84%。然而，MYMFC 在以相同 NOVEL 水平进行给药时，抑菌率达到了 60.38%，高于三金片、High Strength Cranberry 与 MYMFA，表现出极强的抑菌能力。Rodríguez 等^[16]将蔓越莓中的活性物质提取后，发现其具有极强的抑菌作用，并在进行分离纯化后证明原花青素 A 二聚体是其中抑菌活性最强的组分，可有效降低细菌粘附，其生物膜形成率和表面疏水性分别达到了 3.52%和 91%。Alejo 等^[17]研究了不同浓度的原花青素的抑菌效果并发现当其浓度为 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 时，对大肠杆菌生物膜形成的抑制率可达到 30%。Silvan 等^[18]的研究表明，原花青素对幽门螺杆菌的生长有极强的抑制作用，与本研究中，含有最高原花青素含量的 MYMFC 具有最强的抑菌活性相符。因此，MYMFC 极强的抑菌能力可能与其中高含量的原花青素有关。

2.2.3 蔓越莓制品炎症消退作用效果的评价

中性粒细胞在炎症过程中将迁移并聚集在炎症部位，激活单核细胞和巨噬细胞，从而激活炎症小体^[19]，并释放大量炎症因子及活性氧^[20]，是参与组织炎症损伤的主要细胞之一，其数量的变化是用来评估个体炎症反应的重要依据。本研究通过比较不同实验组斑马鱼肠道区域中性粒细胞的数量评价蔓越莓制品的抗炎效果。

给予不同药品及药量的斑马鱼体内的中性粒细胞数量如图 4 所示。结果表明，在给予低、中、高浓度的 High Strength Cranberry 与 MYMFA 后，斑马鱼体

内的平均中性粒细胞数量分别 39、37、30 和 40、38、31 个，均小于模型对照组（43 个），但均大于给予三金片、MYMFB 和 MYMFC 后的平均中性粒细胞数量。其中斑马鱼在被给予高剂量的三金片后，其体内的中性粒细胞平均数量降至 23 个，与模型组相比呈现出极显著差异 (** $p < 0.001$)。MYMFB 虽然在高浓度给药后，将斑马鱼中性粒细胞数量降至 25 个，稍高于三金片给药组，但在中、低浓度给药时均使斑马鱼中性粒细胞数量低于相同水平的三金片给药组，展现出良好的抗炎能力。而 MYMFC 在各个浓度上的抗炎表现都优于同 NOAEL 水平的三金片，在高剂量给药后使中性粒细胞平均数量降至 21 个。

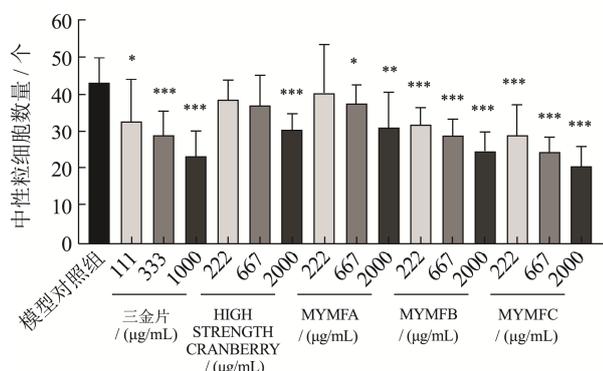


图 4 各实验组中斑马鱼中性粒细胞数量

Fig.4 Neutrophils numbers of zebrafish in different group

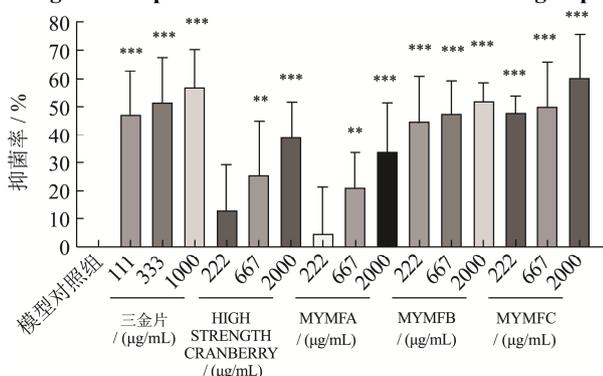


图 5 各组斑马鱼炎症消退率

Fig.5 Anti-inflammation effect of zebrafish in each group

此外，四种样品对斑马鱼的炎症消退率如图 5 所示，由图可知三金片与 4 种蔓越莓制品均呈现出较好的炎症消退作用，其炎症消退率呈剂量依赖性。其中，三金片依然具有极显著的炎症消退作用 (** $p < 0.001$)，在给药浓度为 1000 μg/mL 时，炎症消退率达到 46.51%；而在高、中、低三个剂量组中，MYMFB 的炎症消退率只在 2000 μg/mL 时略逊于同 NOAEL 水平的三金片 (46.51%)，明显高于 MYMFA (27.91%) 与 High Strength Cranberry (30.23%)；MYMFC 样品在各个给药浓度均呈现出比同 NOAEL 水平的三金片更好的炎症消退效果，当给药剂量为

2000 μg/mL 时炎症消退率更是达到了 51.16%。目前，多个研究已表明原花青素中的各种成分均具有较好的抗炎作用。Wang 等^[21]证明了原花青素 A2 可通过靶向核因子-κB、丝裂原活化蛋白激酶和 NF-E2 相关因子 2 通路抑制 LPS 诱导的炎症和氧化应激。Tian 等^[22]的研究证明了原花青素 B2 可通过激活 PPAR γ 调节巨噬细胞 M2 极化从而发挥其抗炎作用。在本文中，MYMFC 由于具有最高含量的原花青素含量，故具有最为优秀的炎症消退能力，与已有的研究结果相符。而 MYMFB 虽然在抑菌方面表现一般，但却具有三金片相仿的炎症消退能力，其原因可能同样归结于原花青素。与 MYMFA 相比，MYMFB 添加了蔓越莓原果压榨后的果渣，有研究表明，原花青素与细胞壁多糖结合后可大大减缓其降解速率^[23]，也正是因此，MYMFB 的抗炎能力与 MYMFA 相比有了及其明显的提高。

3 结论

3.1 本研究通过使用不同浓度的三金片和四种蔓越莓制品对 4 dpf 的斑马鱼进行给药，并将其培养至 5 dpf。在此过程中，给予斑马鱼 1500 和 2000 μg/mL 三金片后出现死亡现象，而被给予蔓越莓制品的斑马鱼活力正常，未出现死亡现象，表明三金片具有毒副作用，而蔓越莓制品相比于三金片，具有极高的安全性。

3.2 此外相比于模型对照组，在经过三金片与 4 种蔓越莓制品的给药后，P 菌毛阳性大肠杆菌感染的斑马鱼体内的大肠杆菌与中性粒细胞荧光均有所减少，表明三金片与四种蔓越莓制品均具有显著的抑菌与炎症抑制作用 (** $p < 0.001$)。其中原花青素含量最高的 MYMFC 的抑菌率和炎症消退率最高，高于三金片和市售的 High Strength Cranberry 产品，表现出极佳的抗炎抑菌能力。相比于 MYMFA，添加了原果的 MYMFB 明显具有更好的抗炎抑菌活性，这可能得益于原花青素与蔓越莓原果细胞壁的结合，这种结合延缓了原花青素的降解。

3.3 综上所述，蔓越莓制品具有良好的抗炎抑菌活性，且原花青素可能在其中起到了关键性作用，但具体机制仍需更深入的研究。

参考文献

[1] 孙琦.蔓越莓提取物对 *Staphylococcus aureus* 的抑菌作用及对熟肉品质的影响[D].哈尔滨:东北农业大学,2019
SUN Qi. The antibacterial effect of cranberry extract on *Staphylococcus aureus* and its effect on the quality of cooked meat [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2019

- [2] 魏燕.富含 A 型原花青素的蔓越莓浓缩物体内延缓衰老功能研究[D].杭州:浙江大学,2017
WEI Yan. Study on the anti-aging function of cranberry concentrate rich in type A proanthocyanidins [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017
- [3] Wang J, Bie M, Zhou W, et al. Interaction between carboxymethylpachyman and lotus seedpod oligomeric procyanidins with superior synergistic antibacterial activity [J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 212: 11-20
- [4] Han S, Gao H, Chen S, et al. Procyanidin A1 alleviates inflammatory response induced by LPS through NF- κ B, MAPK, and Nrf2/HO-1 pathways in RAW264.7 cells [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 15087
- [5] Ribic, Rosana, Mestrovic, et al. Effective anti-adhesives of uropathogenic *Escherichia coli* [J]. Actapharmaceutica, 2018, 68(1): 1-18
- [6] Lane M C, Mobley H. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney [J]. Kidney International, 2007, 72(1): 19-25
- [7] 李冰.蔓越莓汁可用于预防小儿尿路感染[J].中国医药指南, 2015,13(10):220
LI Bing. Cranberry juice can be used to prevent urinary tract infections in children [J]. Guide to Chinese Medicine, 2015, 13(10): 220
- [8] Liu Y, Gallardo-Moreno A M, Pinzon-Arango P A, et al. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *Escherichia coli* and adhesion with uroepithelial cells [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2008, 65(1): 35-42
- [9] 詹凡,肖翠蓉.蔓越橘预防尿路感染机制及营养食品的开发[J].食品安全质量检测学报,2016,7(9):3597-3601
ZHAN Fan, XIAO Cuirong. The mechanism of cranberry preventing urinary tract infection and the development of nutritious food [J]. Journal of Food Safety and Quality Inspection, 2016, 7(9): 3597-3601
- [10] Dpi A, Dzt B, Lps B, et al. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* L.) fruit juice from Serbia: UHPLC-DAD-MS/MS characterization, antibacterial and antioxidant activities - Science Direct [J]. Food Science and Technology, 2021, 146: 111399
- [11] Mary H Grace, Debora Esposito, Kriya L Dunlap, et al. Comparative analysis of phenolic content and profile, antioxidant capacity, and anti-inflammatory bioactivity in wild Alaskan and commercial *Vaccinium berries* [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(18): 4007-4017
- [12] D B Hannon, Thompson J T, Khoo C, et al. Effects of cranberry extracts on gene expression in THP-1 cells [J]. Food Science & Nutrition, 2017, 5(1): 148-159
- [13] 但成丽,张艳焱,张永萍,等.基于转基因斑马鱼炎症模型的血人参提取物抗炎活性筛选研究[J].时珍国医国药,2016, 27(11):2617-2620
DAN Chengli, ZHANG Yanyan, ZHANG Yongping, et al. Screening study on anti-inflammatory activity of blood ginseng extract based on transgenic zebrafish inflammation model [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2016, 27(11): 2617-2620
- [14] 倪立颖,邹娅雪,付晓婷,等.利用 LPS 诱导胚胎期斑马鱼炎症模型研究羊栖菜多酚抗炎机制[J].食品工业科技,2019, 40(21):279-285
NI Liying, ZOU Yaxue, FU Xiaoting, et al. Using LPS-induced embryonic zebrafish inflammation model to study the anti-inflammatory mechanism of hijiki polyphenols [J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(21): 279-285
- [15] 刘东依.斑马鱼内毒素炎症模型在中药抗炎活性筛选中的应用[D].广州:南方医科大学,2020
LIU Dongyi. Application of zebrafish endotoxin inflammation model in the screening of anti-inflammatory activity of traditional Chinese medicine [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020
- [16] Rodríguez-Pérez C, Quirantes-Piné R, Uberos J, et al. Antibacterial activity of isolated phenolic compounds from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) against *Escherichia coli* [J]. Food & Function, 2016, 7(3): 1564-1573
- [17] Alejo-Armijo A, Glibota N, Frías M P, et al. Synthesis and evaluation of antimicrobial and antibiofilm properties of A-type procyanidin analogues against resistant bacteria in food [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(9): 2151-2158
- [18] Silvan J M, Gutiérrez-Docio A, Moreno-Fernandez S, et al. Procyanidin-rich extract from grape seeds as a putative tool against helicobacter pylori [J]. Foods, 2020, 9(10): 1370
- [19] 李莎,焦周光,苏铎,等.中性粒细胞在蓖麻毒素肺中毒小鼠肺脏炎症发展中的作用研究[J].军事医学,2021,45(6):426-430
LI Sha, JIAO Zhouguang, SU Duo, et al. The role of neutrophils in the development of lung inflammation in mice with ricin pulmonary poisoning [J]. Military Medicine, 2021, 45(6): 426-430