

蒿属植物活性成分对哺乳动物乳房炎的影响及作用机制

胡耀^{1,2} 宋洁^{1,2} 王丽芳^{1*} 敖长金²

(1.内蒙古自治区农牧业科学院,农业农村部农产品质量安全风险评估实验室(呼和浩特),呼和浩特 010031;

2.内蒙古农业大学动物科学学院,内蒙古自治区高校动物营养与饲料科学重点实验室,呼和浩特 010018)

摘要: 长期以来,动物乳房炎对全世界畜牧业造成了巨量的经济损失,随着抗生素在全世界范围内逐渐被禁用,人们开始致力于寻找低毒副作用、高性价比的天然植物源替代物防治动物乳房炎。蒿属植物在我国有着悠久的药用历史,来源广泛,在诸多替代物中备受青睐。本文综述了近年来国内外关于蒿属植物活性成分对哺乳动物乳房炎的影响及其作用机制的研究成果,旨在为蒿属植物在畜牧业的应用及其进一步开发提供参考。

关键词: 乳房炎;蒿属植物;抗炎;抗氧化;抗菌

中图分类号: S823

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2021)04-1936-08

乳房炎是奶牛、奶山羊等家畜常见的疾病之一,病因有营养平衡、环境卫生、管理措施、自身(如遗传)等多方面因素。从传染性病原微生物引起的乳房炎角度出发,动物先天免疫系统的相互配合能防止病原体的渗透并抑制大多数细菌的生长,而后天免疫系统则高效地、特异性地杀灭病原菌。两者共同组成了多样化且高度协调的免疫机制网络以抵御病原菌的侵入^[1]。从非传染性病因引发的乳房炎角度出发,动物体内的氧自由基稳态失衡主导的氧化应激、炎症反应以及免疫失衡三方联动反应是导致乳房炎发病的主要诱因,大量临床研究表明,3个系统相互交织重叠,应视作整体进行讨论。对此,卢德勋^[2-3]首次提出由自由基稳态失衡造成的氧化应激-炎症反应-免疫失衡链的系统整体联动反应新概念,认为以氧自由基稳态失衡为主导的三方联动效应是一个闭合的路径圈,包含了许多共同的细胞因子、信号通路以及化学介质,任一方都有可能引发整个体系的联动反应,甚至呈现叠加效果,从而引起乳房炎发病。关于动物健康问题营养技术策略应结合上述观点进

行系统化、整体化论述,这对于动物乳房炎的防治具有极大的参考价值。由于目前国内外关于蒿属植物对乳房炎动物机体影响的报道较少,本文从蒿属植物对乳房炎家畜炎症反应、抗氧化功能及对病原微生物结构影响3个方面进行综述。

蒿属植物属于双子叶植物纲,菊科。人们熟知的蒿属植物有沙蒿、青蒿、艾蒿、猪毛蒿及苦蒿等^[4-5]。蒿属植物多数是草本,仅有少数为亚灌木或小灌木,大部分皆可入药或作为食物^[6]。蒿属植物种类丰富,广泛分布于世界各地,其生命力顽强,在高海拔以及极干旱的地区仍有蒿属植物生存。蒿属植物提取物中的主要活性物质有多糖类、精油、有机酸、萜类、类黄酮等,具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤、抗菌和抗凝等作用^[5-6]。邵华^[7]对茎绢蒿、中亚苦蒿、大籽蒿等蒿属植物的挥发油成分进行了化学分析,鉴定出桉叶油素、侧柏酮、樟脑、月桂烯等单萜及倍半萜类化合物。黄花蒿的活性成分主要是萜类化合物(特别是倍半萜内酯)、黄酮类化合物、香豆素和其他莽草酸酯代谢物^[8]。Olennikov等^[9]从12种西伯利亚蒿属植物

收稿日期:2020-08-14

基金项目:国家自然科学基金(31860663);内蒙古农牧业创新基金(2020CXJMJ12);内蒙古农牧业青年创新基金(2020QNJMJ02)

作者简介:胡耀(1996—),男,云南昭通人,硕士研究生,从事动物营养与饲料科学研究。E-mail: 1162572929@qq.com

*通信作者:王丽芳,研究员,E-mail: wanglifang100008@163.com

中鉴定出了 112 种酚类化合物,其中黄酮类化合物和香豆素类化合物含量较高。

随着抗生素的逐渐禁用,国内外学者都将目光投向寻找天然植物提取物作为抗生素替代物,蒿属植物以其显著的抗炎抗氧化以及抗寄生虫等生物学作用颇受青睐。本文综述了近年来国内外关于蒿属植物活性成分对哺乳动物乳房炎的影响及其作用机制的研究成果,旨在为蒿属植物在畜牧业的应用以其进一步开发提供参考。

1 蒿属植物活性成分对乳房炎家畜抗炎功能的影响

乳房炎是乳腺的炎症反应。前人研究发现,多糖类、类黄酮、萜类、挥发油等是蒿属植物中主要的抗炎以及免疫调节的活性物质,能修复乳房炎引发的机体损伤,降低细胞炎症因子水平,从而有效地治愈家畜乳房炎。蒿属植物及其提取物对降低乳房炎动物机体内细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2(IL-2)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子含量的影响显著。侯昆等^[10]在患隐性乳房炎的奶牛饲料中添加竹叶黄酮与青蒿提取物,结果发现奶牛奶率率和第 14 天乳蛋白率显著提高,且第 14 天竹叶黄酮组与青蒿素提取物组奶牛血清 IL-1 β 、TNF- α 含量以及乳中体细胞数显著降低。蒿属植物在临床防治动物乳房炎饲料配方中被广泛使用,如有专利发明了一种由中草药(艾草、蒲公英等)、消化道微生态调节剂、硫辛酸等配比而成的组合物,该组合物有改善乳房炎奶牛免疫性能,降低乳中体细胞数等作用,从而抑制奶牛乳房炎发病率^[11]。也有专利发明了一种包括艾草、蒲公英、金银花等天然植物的动物乳房炎防治配方,该配方有治愈率高、复发率低、且在防治奶牛乳房炎过程中不诱发内毒素血症等优点^[12]。由此可见,蒿属植物能够改善乳房炎动物的生产性能以及免疫功能,从而降低患病动物带来的不利影响,具备一定替代抗生素治疗动物乳房炎的潜力。

核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)均被证实为动物机体炎症信号通路,除此之外,机体中与免疫相关的信号传导通路还有一氧化氮(NO)、微粒体前列腺素 E 合酶-1(microsomal prostaglandin E synthase, mPGS-1)和过氧化

酶增殖因子活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 信号通路^[13]。蒿属植物活性成分通过调控这些通路下游蛋白的表达或 mRNA 转录水平,调节免疫细胞活性和免疫因子分泌,从而增强乳房炎家畜机体免疫力,有效地抑制炎症反应。

Zhang 等^[14]研究发现,从艾蒿中提取的一种倍半萜内酯可通过介导炎症细胞因子如 NO、前列腺素 E2(PGE2)、IL-1 β 和 TNF- α 降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)的蛋白表达量,以及抑制 NF- κ B 通路。艾蒿多糖也能抑制平足蛋白(PDPN)活性和肿瘤细胞诱导的血小板聚集^[15]。Ryu 等^[16]研究发现,猪毛蒿丁醇提取物显著抑制了由 2,4-二硝基氟苯诱导的小鼠炎症损伤模型组的血清 5-羟色胺、免疫球蛋白 E(IgE)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、TNF- α 、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)含量;其他研究也指出,猪毛蒿提取物在小鼠炎症模型中具有显著的抗炎、镇痛和退热作用^[5]。苦艾能调节机体的免疫反应,包括使血清免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)和干扰素- γ (IFN- γ)含量降低,血液白细胞数量和血清皮质醇含量减少^[17]。Mizumachi 等^[18]认为,苦艾可能直接影响胃肠道微生物的组成,并可能通过调节肠道微生物而影响全身免疫应答。综上所述,诸多蒿属植物及其提取物都具有调节动物机体免疫因子、改善抗炎机制的作用。

Wang 等^[19]研究表明,桑黄素和黄芩苷抑制了 Toll 样受体 4(TLR4)介导的 NF- κ B 和 MAPKs 通路的激活,因此导致 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症细胞因子含量减少。桑黄素和黄芩苷均是黄酮类植物提取物,由此推断,黄酮类物质可能通过抑制 NF- κ B 和 MAPKs 通路而抑制了脂多糖(LPS)诱导的牛乳腺上皮细胞炎症。马国强^[20]研究发现,黑沙蒿多糖提取物可提高 IL-1、IL-6、NO 等相关免疫因子的蛋白表达量,除多糖以外,黑沙蒿提取物中还含有黄酮类、多酚、精油等多种抗炎活性物质。张永胜^[21]研究发现,在绒山羊饲料中添加黑沙蒿可使血清 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-2、NO 含量显著上升,同时抑制 NF- κ B 通路相关蛋白的基因表达量。通常炎症是从急性炎症开始,急性炎症本是机体对于外界某些刺激引发的一种防御反应,同时也属于机体对外界刺激造成损伤的一种

自愈机制;但是炎症反应过于剧烈或维持太久就会使急性炎症转化为慢性炎症,炎症反应由防御反应转变为致病机制。此时机体只有启动抗炎机制,释放抗炎细胞因子对炎症反应进行牵制和调节,才能使机体既能有效抵御致病因素的侵袭,又能使炎症反应不会过度强烈而损伤机体的正常功能。同时,炎症反应、细菌感染均会导致大量自由基产生造成氧化应激。因此,关于蒿属植物对乳房炎炎症反应抵御效果的研究结论不应抛开机体抗氧化、抗炎、免疫系统之间的相互联系,需结合氧自由基稳衡和免疫失衡相关指标进行系统化、动态化的讨论。

2 蒿属植物活性成分对乳房炎家畜抗氧化功能的影响

动物抗氧化机制、免疫机制以及抗炎机制联系密切、相辅相成。往往动物机体产生免疫应激的同时会伴随着抗炎、抗氧化系统的失衡。氧自由基在动物体内产生途径多种多样且大量存在,在氧化应激-炎症反应-免疫失衡联动效应体系中,氧自由基失衡是源头引爆点,并主导三方联动效应最终结局。因此,氧化应激是造成非传染性乳房炎的主要原因。这对于开发蒿属植物活性成分防治乳房炎的药物具有决定性的指导作用。

正常家畜体内活性氧自由基(ROS)和抗氧化防御机制相互对抗而形成动态稳衡,这种自然稳态会被如疾病、环境等很多因素破坏,其中较为常见的就是乳房炎。蒿属植物含有天然的抗氧化剂,蒿属植物及其提取物可通过影响机体过氧化产物[丙二醛(MDA)]含量和抗氧化酶[超氧化物歧化酶(SOD)等]活性,以及抑制机体氧化应激相关通路如NF- κ B、MAPKs通路等的激活增强乳房炎动物抗氧化能力,降低机体氧化损伤^[10,19]。据报道,纯中药制剂(含蒲公英、金银花等)可显著降低患乳房炎奶牛血清中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD活性,同时抑制血清中MDA含量和一氧化氮合酶(NOS)活性,因此提高了机体自由基清除能力,有效增强动物抗氧化机制^[22]。相关研究表明,蒲公英结合其他中草药具有杀菌、抗氧化、抗炎、提高生产性能等作用,对乳房炎防治效果显著^[23-24]。目前,国内外关于蒿属植物对动物乳房炎抗氧化功能影响的报道较少,但蒲公英、蒿属植物同为菊科,因此进一步探究蒿属植物

对乳房炎动物抗氧化机制的影响仍有一定的参考意义。

黄酮类物质是黄花蒿提取物中的主要抗氧化活性物质,它可能通过清除羟基自由基、过氧自由基等呈现抗氧化活性^[25-26]。据报道,猪毛蒿提取物的植物挥发油对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)、羟基自由基和过氧化氢均有较强的清除能力,该植物挥发油抗氧化活性物质主要为 β -月桂烯(β -myrcene)和对伞花烃(*p*-cymene)2种单萜^[27]。Khan等^[28]对猪毛蒿的14种溶剂提取物进行了生物学分析和活性物质鉴定,发现猪毛蒿乙醇提取物对DPPH有显著的清除作用,其中,东莨菪碱具有极高的抗氧化活性,其他主要活性成分有没食子酸和槲皮素等酚类物质。另外,野艾蒿,黑沙蒿等蒿属植物的提取物均能增强动物清除ROS的能力和提升血清中抗氧化酶活性,从而促进动物抗氧化机制^[25-29]。综上所述,大部分蒿属植物作为抗氧化药物效果显著,人们可以通过提取蒿属植物中主要的抗氧化活性物质以深入探讨更高效抗氧化药物的开发。

黑沙蒿能上调核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, *Nrf2*)基因的表达量,硫氧还蛋白还原酶是一种关键的抗氧化酶,该酶的抗氧化活性与*Nrf2*基因的表达呈正相关关系^[21]。青蒿提取物同样能提高*Nrf2*的蛋白表达量从而正性调控Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(epoxy chloropropane Kelch sample related protein-1, Keap1)和*Nrf2*-抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路。但是,Zhang等^[30]使用以双氢青蒿素醚衍生物(DHA)为基础的阳离子铋金配合物进行细胞毒性和选择性试验,结果表明,DHA显著抑制了*Nrf2*的转录。*Nrf2*在免疫反应、抗氧化应激和诱导抗氧化机制相关蛋白的表达方面有着重要的作用,它能够激活一些抗氧化信号传导通路如MAPKs和*Nrf2*-ARE信号通路。*Nrf2*抗氧化反应通路通过调控解毒酶和抗氧化酶[如血红素氧合酶-1(*HO-1*)、醌氧化还原酶-1(*NQO-1*)、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -GCS)]的基础表达和诱导表达,以保护动物机体免受药物毒性和应激性疾病等方面的侵扰,从而调控机体抗氧化机制^[31-33]。Keap1和*Nrf2*-ARE信号通路被认为是机体抵御氧化应激和机体损伤最重要的内源性信号通路,Keap1能作为泛素

化连接酶促进 Nrf2 泛素化的活性进行负调控^[33]。除上述信号通路外, NF- κ B 信号通路也是机体抗氧化信号传导通路之一。几种信号通路之间相互作用以共同调控动物机体抗氧化机制且由此可见, 炎症反应和氧化应激存在共同信号通路, 那么蒿属植物活性成分调控乳房炎抗炎和抗氧化机制是否存在共用信号通路, 有待进一步具体研究。

3 蒿属植物活性成分对乳房炎病原菌的影响

针对病原微生物引起的传染性乳房炎, 蒿属植物提取物除了能通过降低动物机体炎症反应、提高抗氧化水平等方面进行调控, 还能直接通过改变乳房炎致病菌本身结构和功能发挥作用。大肠杆菌、链球菌、葡萄球菌、支原体等是常见的病原菌^[34]。Pirbalouti 等^[35]发现苦艾和标准抗生素(氨苄西林)有相似的抗菌活性, 但不能降低 DPPH 自由基水平, 不具有显著的抗菌活性, 苦艾的主要抗菌活性物质有蒿酮、菊油环酮、樟脑、1,8-桉油精等。Ramezani 等^[36]研究发现, 滨蒿对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌有抑制作用, 但对大肠杆菌和铜绿假单胞菌不表现抑菌活性。黄花蒿提取物对枯草芽孢杆菌、产气荚膜杆菌、大肠杆菌、伤寒沙门氏菌、金黄色葡萄球菌等多种细菌均有抗菌作用, 其中的主要类黄酮成分去甲金腰素对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌具有显著的抑制作用, 最低抑菌浓度(MIC)在 250 ~ 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[37-39]。Stojanović 等^[40]使用不同有机溶剂粗提的黄花蒿提取物对金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌均有一定的抑菌活性, 提取物中主要以链烷烃、香豆素为主。Mobili 等^[41]在大肠杆菌、金黄色葡萄球菌污染的水溶液中添加黄花蒿提取物, 结果表明, 黄花蒿提取物对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌没有抑菌活性, 这可能与溶液 pH 和不同细菌间的共生关系有关。综上所述, 部分蒿属植物提取物中多种活性成分对乳房炎致病菌具有不同程度的抑菌活性, 因此能有效缓解动物乳房炎, 并为进一步开展蒿属植物活性成分对乳房炎动物治愈能力相关临床试验提供了参考。

蒿属植物的抑菌机制依赖于其酚类、黄酮类、萜类、挥发油等活性成分。黄酮类提取物通过抑制金黄色葡萄球菌被膜生长和菌黄素生成而呈现抗菌活性^[42]。槲皮素和芹菜素均是黄酮类化合物

昔元的结构主体之一。秦晓蓉等^[43]研究发现, 当槲皮素浓度为 0.006 1 $\mu\text{mol}/\text{mL}$ 时就对金黄色葡萄球菌表现出灭菌活性, 槲皮素对大肠杆菌的 MIC 为 0.024 2 $\mu\text{mol}/\text{mL}$, 也有较为显著的抑菌活性。据报道, 芹菜素对抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌具有抑制作用, MIC 为 64 ~ 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[44]。秦汝兰等^[45]使用柳蒿多糖对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌进行抗菌试验, 结果表明当柳蒿多糖浓度不低于 5 mg/mL 时对 2 种病原菌均有抑菌作用。周金沙等^[46]研究发现, 褐苞蒿全草精油对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌等具有一定的抑制作用, 其中主要的精油成分为桉油醇(11.30%)、樟脑(8.21%)和 4-萜烯醇(7.32%)等。因此, 不同蒿属植物活性成分对动物机体的抗菌作用有着积极效果, 同时也为探讨结合不同蒿属植物活性物质能否发挥更显著的抑菌活性奠定了基础。

另外, 蒿属植物活性成分也通过影响致病菌菌体结构以及毒力因子基因表达呈现抑菌作用。毛跟年等^[47]研究野艾蒿提取物对金黄色葡萄球菌的抑菌机制, 发现野艾蒿提取物不仅影响金黄色葡萄球菌细胞壁和细胞膜通透性, 同时还会与该菌 DNA 紧密结合, 从而发挥抑菌作用。超氧压力反应相关基因(*soxS*)在调控细菌耐药性相关蛋白合成方面有着重要的作用, 据报道, 双氢青蒿素与头孢呋辛联用能破坏大肠杆菌细胞膜和减少细菌可溶性总蛋白含量, 以及显著抑制 *soxS* 的表达^[48]。目前, 国内外关于蒿属植物对乳房炎致病菌毒力基因作用机制的报道较少, 需进一步研究。

综上所述, 对于营养代谢失衡诱发的乳房炎, 蒿属植物提取物可以通过降低动物机体炎症反应、提高抗氧化水平以降低乳房炎的发病率, 对于传染性微生物引起的乳房炎, 蒿属植物提取物能通过改变乳房炎致病菌菌体结构和毒力基因的表达、抑制致病菌定植和扩散等防控乳房炎。因此, 将抵御病原菌感染和氧化应激-炎症反应-免疫失衡三方联动反应理论进行有机整合, 有利于动态化、系统化的防治动物乳房炎以及其他疾病。

4 小 结

蒿属植物在我国有着悠久的食用以及药用历史, 随着近年来对天然植物替代抗生素的探索, 人们对于蒿属植物的认识和研究进一步加深。前人

致力于开发蒿属植物活性物质防治动物乳房炎的天然、无毒副作用新药物,以氧自由基失衡为主导的氧化应激-炎症反应-免疫失衡三方联动效应理论的提出无疑为其提供了理论依据和指导。但蒿属植物活性物质抗炎、抑菌、抗氧化等生物学作用的相关机制以及相互联系尚不明确,需要大量的基础试验和临床试验进行补充。

参考文献:

- [1] SORDILLO L M. Mammary gland immunobiology and resistance to mastitis [J]. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 2018, 34 (3) : 507-523.
- [2] 卢德勋.健康养殖的营养技术策略的系统观[J].饲料工业, 2019, 40 (2) : 1-5.
LU D X. The systemic concept on a nutritional strategy for healthy animal production [J]. Feed Industry, 2019, 40 (2) : 1-5. (in Chinese)
- [3] 卢德勋.营养活性物质组学产品研发和应用的理论和实践[J].饲料工业, 2018, 39 (1) : 2-6.
LU D X. Theory and practice of research and develop of nutraceuticals products [J]. Feed Industry, 2018, 39 (1) : 2-6. (in Chinese)
- [4] 殷国梅, 杨永峰, 魏晓斌, 等.内蒙古鄂尔多斯市蒿属植物资源调查[J].畜牧与饲料科学, 2020, 41 (1) : 61-65.
YIN G M, YANG Y F, WEI X B. Preliminary investigate on *Artemisia* plant resources in Ordos city [J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2020, 41 (1) : 61-65. (in Chinese)
- [5] HABIB M, WAHEED I. Evaluation of anti-nociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities of *Artemisia scoparia* hydromethanolic extract [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 145 (1) : 18-24.
- [6] DIB I, EL ALAOUI-FARIS F E. *Artemisia campestris* L.: review on taxonomical aspects, cytogeography, biological activities and bioactive compounds [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 109: 1884-1906.
- [7] 邵华.新疆几种蒿属植物挥发油的化学成分分析及化感活性检测[C]//中国第九届植物化感作用学术研讨会论文摘要集. 杨凌: 中国植物保护学会植物化感作用专业委员会, 2019: 28.
SHAO H. Chemical composition analysis and allelopathic activity detection of volatile oils from several *Artemisia* plants in Xinjiang [C]//abstracts of papers from the 9th symposium on allelopathy of plants. Yan-
- gling: Professional Committee of Allelopathy of Plants of the Chinese Plant Protection Society, 2019: 28. (in Chinese)
- [8] BROWN G D. The biosynthesis of *Artemisinin* (*Qinghaosu*) and the phytochemistry of *Artemisia annua* L. (*Qinghao*) [J]. Molecules, 2010, 15 (11) : 7603-7698.
- [9] OLENNIKOV D N, CHIRIKOVA N K, KASHCHENKO N I, et al. Bioactive phenolics of the genus *Artemisia* (Asteraceae): HPLC-DAD-ESI-TQ-MS/MS profile of the siberian species and their inhibitory potential against α -amylase and α -glucosidase [J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 756.
- [10] 侯昆, 童津津, 楚康康, 等. 竹叶黄酮与青蒿提取物对患隐性乳房炎奶牛产奶性能、乳中体细胞数及血清免疫和抗氧化相关指标的影响[J]. 动物营养学报, 2019, 31 (9) : 4286-4295.
HOU K, TONG J J, CHU K K, et al. Effects of bamboo leaf flavonoids and *Artemisia annua* extract on milk performance, milk somatic cell count and serum immune and antioxidant related indexes of dairy cows with subclinical mastitis [J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2019, 31 (9) : 4286-4295. (in Chinese)
- [11] 佛山市南海东方澳龙制药有限公司. 用于防治动物乳房炎的组合物及其制备方法和应用: CN, 201811440065.2 [P]. 2019-03-19.
Foshan Nanhai Oriental Aolong Pharmaceutical Co., Ltd.. Composition for the prevention and treatment of animal mastitis and its preparation and application. CN201811440065.2 [P]. 2019-03-19. (in Chinese)
- [12] 广西吉朋投资有限公司. 一种奶牛乳房炎的防治药物及其制备方法: CN, 201711058516.1 [P]. 2018-02-02.
Guangxi Gipeng Investment Co. Ltd.. The invention relates to a prevention and treatment drug for cow mastitis and a preparation method thereof. CN201711058516.1 [P]. 2018-02-02. (in Chinese)
- [13] MAIONE F, CASILLO G M, RAUCCI F, et al. The functional link between microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) in the onset of inflammation [J]. Pharmacological Research, 2020, 157: 104807.
- [14] ZHANG L B, ZHU H H, GUO L M, et al. Artemarginolide E, a new sesquiterpene lactone from *Artemisia argyi* inhibits inflammatory responses via down-regulating NF- κ B signaling pathway [J]. Phytochemistry

- Letters, 2020, 36: 17–23.
- [15] TSENG C P, HUANG Y L, CHANG Y W, et al. Polysaccharide-containing fraction from *Artemisia argyi* inhibits tumor cell-induced platelet aggregation by blocking interaction of podoplanin with C-type lectin-like receptor 2 [J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2020, 28(1): 115–123.
- [16] RYU K J, YOOU M S, SEO Y, et al. Therapeutic effects of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kitaib in a murine model of atopic dermatitis [J]. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2018, 43(7): 798–805.
- [17] CHU G M, SONG Y M. Effect of dietary addition of wormwood (*Artemisia montana* Pampan) on performance of fattening pigs and selected hematological and immunological indices [J]. *Livestock Science*, 2012, 147(1/2/3): 188–191.
- [18] MIZUMACHI K, AOKI R, OHMORI H, et al. Effect of fermented liquid diet prepared with *Lactobacillus plantarum* Q80 on the immune response in weaning pigs [J]. *Animal*, 2009, 3(5): 670–676.
- [19] WANG J J, GUO C M, WEI Z K, et al. Morin suppresses inflammatory cytokine expression by downregulation of nuclear factor- κ B and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated primary bovine mammary epithelial cells [J]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(4): 3016–3022.
- [20] 马国强. 黑沙蒿及其多糖对绒山羊瘤胃发酵参数、营养物质消化、血液抗氧化与免疫指标的影响 [D]. 硕士学位论文. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2019.
- MA G Q. Effects of *Artemisia ordosica* and its polysaccharides on ruminal fermentation, nutrient digestibility, serum antioxidant and immune parameters of cashmere goats [D]. Master's Thesis. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2019. (in Chinese)
- [21] 张永胜. 黑沙蒿对内蒙古白绒山羊抗氧化及免疫功能的影响 [D]. 硕士学位论文. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2018.
- ZHNAG Y S. Effects of *Artemisia rodosica krasch* on antioxidant and immune function in Inner Mongolia white cashmere goats [D]. Master's Thesis. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2018. (in Chinese)
- [22] 翟向和, 李清艳, 弓素梅. 中药“乳炎消”对临床型乳房炎奶牛抗氧化功能的影响 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017(1): 212–214.
- DI X H, LI Q Y, GONG S M. Effect of traditional Chinese medicine “*Ruyan Xiao*” on antioxidant function of dairy cows with clinical mastitis [J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2017(1): 212–214. (in Chinese)
- [23] 白东东, 李新圃, 杨峰, 等. 中药治疗奶牛乳房炎临床效果及作用机制研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2018, 39(10): 91–95.
- BAI D, LI X P, YANG F, et al. Progress on treatment effect and mechanism of dairy cow mastitis with traditional Chinese medicine [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2018, 39(10): 91–95. (in Chinese)
- [24] 宋洁, 王丽芳, 张腾龙, 等. 复合植物提取物对乳腺炎奶牛生产性能、乳品质和免疫机能的影响 [J]. *动物营养学报*, 2020, 32(12): 5725–5732.
- SONG J, WANG L F, ZHANG T L, et al. Effects of compound plant extracts on performance, milk quality and immune function of dairy cows with mastitis [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(12): 5725–5732.
- [25] 杨国恩, 宝丽, 张晓琦, 等. 黄花蒿中的黄酮化合物及其抗氧化活性研究 [J]. *中药材*, 2009, 32(11): 1683–1686.
- YANG G E, BAO L, ZHANG X Q, et al. Studies on flavonoids and their antioxidant activities of *Artemisia annua* [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2009, 32(11): 1683–1686. (in Chinese)
- [26] 熊利芝, 李子唯, 欧阳文, 等. 超声醇提黄花蒿残渣总黄酮的工艺优化及抗氧化活性 [J]. *精细化工*, 2013, 30(11): 1223–1228.
- XIONG L Z, LI Z W, OUYANG W, et al. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of flavonoids from *Artemisia annua* L. residue and their antioxidant activity. *fine chemicals* [J]. *Fine Chemicals*, 2013, 30(11): 1223–1228. (in Chinese)
- [27] PAL SINGH H, KAUR S, MITTAL S, et al. *In vitro* screening of essential oil from young and mature leaves of *Artemisia scoparia* compared to its major constituents for free radical scavenging activity [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48(4): 1040–1044.
- [28] KHAN K, FATIMA H, TAQI M M, et al. Phytochemical and *in vitro* biological evaluation of *Artemisia scoparia* Waldst. & Kit for enhanced extraction of commercially significant bioactive compounds [J]. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 2015, 2(3): 77–86.
- [29] 熊子文. 野艾蒿的化学组成及抗氧化、抑菌活性研究 [D]. 硕士学位论文. 南昌: 南昌大学, 2011.

- XIONG Z W. Chemical composition, antioxidant and bacteriostatic activity of *Artemisia lavandulaefolia* [D]. Master, s Thesis. Nanchang: Nanchang University, 2011. (in Chinese)
- [30] ZHANG C, FORTIN P Y, BARNOIN G, et al. An *Artemisinin*-derivative-(NHC) gold (I) hybrid with enhanced cytotoxicity through inhibition of NRF2 transcriptional activity [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 132 (29) : 12062–12068.
- [31] TKACHEV V O, MENSCHIKOVA E B, ZENKOV N K. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system [J]. *Biochemistry*, 2011, 76 (4) : 407–422.
- [32] WANG W, CHEN S R, ZHOU Z P, et al. Aspirin suppresses neuronal apoptosis, reduces tissue inflammation, and restrains astrocyte activation by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2018, 29 (7) : 524–531.
- [33] 胡流芳, 王迎, 任汝静, 等. Keap1-Nrf2/ARE 信号通路的抗氧化应激作用及其调控机制 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43 (1) : 146–152, 166.
- HU L F, WANG Y, REN R J, et al. Anti-oxidative stress actions and regulation mechanisms of Keap1-Nrf2/ARE signal pathway [J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2016, 43 (1) : 146 – 152, 166. (in Chinese)
- [34] LAVON Y, LEITNER G, KRESSEL Y, et al. Comparing effects of bovine *Streptococcus* and *Escherichia coli* mastitis on impaired reproductive performance [J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102 (11) : 10587–10598.
- [35] PIRBALOUTI A G, FIROZNEZHAD M, CRAKER L, et al. Essential oil compositions, antibacterial and antioxidant activities of various populations of *Artemisia chamaemelifolia* at two phenological stages [J]. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2013, 23 (6) : 861–869.
- [36] RAMEZANI M, FAZLI-BAZZAZ B S, SAGHAFI-KHADEM F, et al. Antimicrobial activity of four *Artemisia* species of Iran [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75 (2) : 201–203.
- [37] LING T J, LING W W, CHEN Y J, et al. Antiseptic activity and phenolic constituents of the aerial parts of *Vitex negundo* var. *Cannabifolia* [J]. *Molecules*, 2010, 15 (11) : 8469–8477.
- [38] ENGBERG R M, GREVSEN K, IVARSEN E, et al. The effect of *Artemisia annua* on broiler performance, on intestinal microbiota and on the course of a *Clostridium perfringens* infection applying a necrotic enteritis disease model [J]. *Avian Pathology*, 2012, 41 (4) : 369–376.
- [39] ČAVAR S, MAKSIMOVIĆ M, VIDIC D, et al. Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of essential oil of *Artemisia annua* L. from Bosnia [J]. *Industrial Crops and Products*, 2012, 37 (1) : 479–485.
- [40] STOJANOVIĆ G S, ICKOVSKI J D, DORDEVIĆ A S, et al. The first report on chemical composition and antimicrobial activity of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. extracts [J]. *Natural Product Communications*, 2020, doi: 10.1177/1934578X20915034.
- [41] MOBILI O B, NOLA M, NOUGANG M. Assessment of the effect of *Artemisia annua* leave extract infusion pH under dark conditions on *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi* and *Escherichia coli* [J]. *Journal of Applied Biosciences*, 2013, 62 : 45–95.
- [42] 曹雅琦, 魏丹丹, 张森, 等. 苦参异戊烯基黄酮与甘草黄酮联用体外抑菌活性评价及抗小鼠乳腺炎作用研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36 (3) : 331–338.
- CAO Y Q, WEI D D, ZHANG S, et al. Bacteriostasis of prenylated flavonoids from *Sophora flavescens* and flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* alone and their combination on *Staphylococcus aureus* and experimental mastitis [J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 36 (3) : 331–338. (in Chinese)
- [43] 秦晓蓉, 张铭金, 高绪娜, 等. 槲皮素抗菌活性的研究 [J]. *化学与生物工程*, 2009, 26 (4) : 55–57, 78.
- QIN X R, ZHANG M J, GAO X N, et al. Study on the antibacterial activity of quercetin [J]. *Chemistry & Bioengineering*, 2009, 26 (4) : 55–57, 78. (in Chinese)
- [44] 张新娟, 左国营, 张云玲, 等. 芹菜素联合抗生素的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32 (10) : 755–758.
- ZHANG X J, ZUO G Y, ZHANG Y L, et al. Research on joint anti-MRSA activity of apigenin *in vitro* [J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2012, 32 (10) : 755–758. (in Chinese)
- [45] 秦汝兰, 赵颖, 姜瑞平. 柳蒿多糖的提取及抑菌作用研究 [J]. *通化师范学院学报*, 2017, 38 (4) : 12–15.
- QIN R L, ZHAO Y, JIANG R P. Study on the extraction and antibacterial activity of polysaccharides from *Artemisia integrifolia* L [J]. *Journal of Tonghua Normal University*, 2017, 38 (4) : 12–15. (in Chinese)

- [46] 周金沙,朱良,李乐,等.褐苞蒿挥发油成分及其抗菌活性研究[J].食品与机械,2014,30(2):152-155,254.
ZHOU J S,ZHU L,LI L,et al.Chemical composition and antimicrobial activities of volatile oil from *Artemisia phaeolepis*[J].Food & Machinery,2014,30(2):152-155,254.(in Chinese)
- [47] 毛跟年,胡家欢,刘艺秀.野艾蒿提取物对金黄色葡萄球菌的抑菌机制研究[J].食品科技,2019,44(5):242-247.
MAO G N,HU J H,LIU Y X.Antibacterial mechanism of *Artemisia argyi* extract against *Staphylococcus aureus*[J].Food Science and Technology,2019,44(5):242-247.(in Chinese)
- [48] 黄梅,罗俊,沈建英.双氢青蒿素与头孢呋辛对大肠杆菌的协同抗菌作用及机制研究[J].中国中药杂志,2020,45(12):2975-2981.
HUANG M,LUO J,SHEN J Y.Synergistic antibacterial effect and mechanisms of dihydroartemisinin and cefuroxime in combination[J].China Journal of Chinese Materia Medica,2020,45(12):2975-2981.(in Chinese)

Effects of Bioactive Compounds in *Artemisia* plants on Mammalian Mastitis and Mechanism

HU Yao^{1,2} SONG Jie^{1,2} WANG Lifang^{1*} AO Changjin²

(1. Laboratory of Quality&Safety Risk Assessment for Agricultural Products (Hohhot), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Inner Mongolia Academy of Agricultural and Animal Husbandry Sciences, Hohhot 010031, China; 2. Inner Mongolia Key Laboratory of Animal Nutrition and Feed Science, College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;)

Abstract: For a long time, animal mastitis has caused a huge amount of economic loss in livestock industry all over the world, and as antibiotics are gradually banned around the world, people are trying to find natural alternatives with low toxicity and high cost performance to prevent and cure animal mastitis. *Artemisia* plants have a long history of medicinal use in China, and are widely used in many substitutes. This paper summarized the research results of effects of the bioactive compounds in *Artemisia* plants on mammitis in mammals and their mechanism of action in recent years, aiming to provide reference for the application and further development of *Artemisia* plants extracted products in animal husbandry. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2021, 33 (4):1936-1943]

Key words: mastitis; *Artemisia* plants; anti-inflammatory; antioxidant; antibacterial