

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.02.10

中草药提取物对多重耐药猪胸膜肺炎放线杆菌体外抑菌效果研究

李海利¹, 方剑玉¹, 游一¹, 郎利敏¹, 张立宪¹, 张青娴¹, 朱文豪¹, 焦文强¹,
王治方¹, 徐引弟¹, 许峰¹, 王克领¹, 冯丽丽²

(1. 河南省农业科学院, 畜牧兽医研究所, 郑州 450002; 2 河南省农业科学院农业经济与信息研究所, 郑州 450002)

[收稿日期] 2021-08-12 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 02-0070-08 [中图分类号] S853.72

[摘要] 为筛选对猪接触传染性胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株有较好抑菌作用的中草药, 挑选穿心莲、黄芩、苦参、白头翁、芒果叶和百里香 6 种中草药, 采用水提取和 65% 乙醇提取相结合的方法制备单剂中草药的提取液, 然后浓缩至含原生药物 1 g/mL。采用二倍稀释法分别测定这 6 种中草药对传染性胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株的最小抑菌浓度 (minimal inhibition concentration, MIC) 和最小杀菌浓度 (minimal bacteriocidal concentration, MBC), 以筛选出体外抑菌效果较好的中草药。结果表明, 胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株抑菌圈最大的是百里香和芒果叶, 其抑菌圈直径分别为 40 mm 和 35 mm, 其次为白头翁、黄芩、穿心莲和苦参, 其抑菌圈直径在 8~16 mm 之间。百里香、芒果叶、白头翁、黄芩、穿心莲和苦参的最小抑菌浓度分别为 0.198、0.198、0.396、0.396、25、25 mg/mL。百里香、芒果叶、白头翁、黄芩、穿心莲和苦参的最小杀菌浓度分别为 0.396、0.396、0.792、0.792、50、50 mg/mL。除穿心莲和苦参外, 其余 4 种中草药对胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株有很多好的抑菌和杀菌效果, 其中百里香和芒果叶效果最佳。本结果为由传染性胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌引起的猪接触传染性胸膜肺炎的防控和治疗奠定了基础, 为开发中草药相关无抗产品以及防治由多重耐药菌引起的猪接触传染性胸膜肺炎提供了参考。

[关键词] 中草药; 猪接触传染性胸膜肺炎; 放线杆菌; 多重耐药菌; 体外抑菌; 最小抑菌浓度; 最小杀菌浓度

In vitro Antibacterial Experiment and Antibacterial Effect of Chinese Herbal Medicine Extracts on Multi-drug Resistant *Actinobacillus pleuropneumoniae* of Pigs

LI Hai-li¹, FANG Jian-yu¹, YOU Yi¹, LANG Li-min¹, ZHANG Li-xian¹, ZHANG Qing-xian¹,
ZHU Wen-hao¹, JIAO Wen-qiang¹, WANG Zhi-fang¹, XU Yin-di¹, XU Feng¹, WANG Ke-ling¹, FENG Li-li²

基金项目: 河南省农业科学院自主创新项目(210221013)

作者简介: 李海利, 博士, 副研究员, 从事动物疫病防控和临床兽医工作, E-mail: haili8693@sina.com

(1. Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou 450002, China;

2. Institute of Agricultural Economics and Information, Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: The objective of this study was to screen Chinese herbal medicine which had good antibacterial effect on multi – drug resistant strains of infectious *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs. Six kinds of Chinese herbs, including *Andrographis paniculata*, *Scutellaria baicalensis*, *Sophora flavescens*, *Pulsatilla chinensis*, *Mango* leaf and *Thyme*, were selected. The extraction solution of single dose of Chinese herbs was prepared by the method of water extraction and 65% ethanol extraction, and then concentrated to 1 g/mL of native drugs. The minimal inhibition concentration (MIC) and minimal bacteriocidal concentration (MBC) of these 6 kinds of Chinese herbal medicines against multi – drug resistant strains of *Actinobacillus pleuropneumoniae* was determined by double dilution method. To screen out the Chinese herbal medicine with good bacteriostatic effect *in vitro*. The results showed that *Thyme* and *Mango* leaves had the largest inhibitory zone with diameters of 40 mm and 35 mm, respectively, followed by *Pulsatilla chinensis*, *Scutellaria baicalensis*, *Andrographis paniculata* and *Sophora flavescens* with diameters of 8 ~ 16 mm. The minimum inhibitory concentrations of *Thyme*, *Mango* leaf, *Pulsatilla chinensis*, *Scutellaria baicalensis*, *Andrographis paniculata* and *Sophora flavescens* were 0.198, 0.198, 0.396, 0.396, 25 and 25 mg/mL, respectively. The minimum bactericidal concentrations of *Thyme*, *Mango* leaf, *Pulsatilla chinensis*, *Scutellaria baicalensis*, *Andrographis paniculata* and *Sophora flavescens* were 0.396, 0.396, 0.792, 0.792, 50 and 50 mg/mL, respectively. These results indicated that the other four Chinese herbal medicines had many good bacteriostatic and bactericidal effects on multi – drug resistant *Actinobacillus pleuropneumoniae* strains except *Androandrosis* and *Sophora flavescens*, among which *Thyme* and *Mango* leaves had the best bactericidal and bactericidal effects. These results laid a foundation for the prevention and control of infectious pleuropneumonia caused by multi – drug resistant *Actinobacillus pleuropneumoniae*, and provided a reference for the development of non – resistant products related to Chinese herbal medicine and the prevention and control of infectious pleuropneumonia caused by multi – drug resistant bacteria.

Key words: Chinese herbal medicine; exposure to infectious pleuropneumonia in pigs; *Actinobacillus*; multidrug – resistant bacteria; *in vitro* bacteriostasis; minimum inhibitory concentration; minimum bactericidal concentration

猪接触传染性胸膜肺炎 (porcine contagious pleuropneumonia, PCP) 又称坏死性胸膜肺炎,是由胸膜肺炎放线杆菌 (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, APP) 引起的一种急性呼吸道传染病,以急性出血性纤维素性肺炎和慢性纤维素性坏死性胸膜肺炎为主要特征。急性者病死率高。慢性者常能耐过。其典型病理变化为两侧性肺炎,胸膜粘连,肺炎区色暗质脆^[1-3]。猪接触传染性胸膜肺炎是危害养猪产业生产的重大细菌性疾病之一^[4-5]。为控制

该病的发生和流行,以及发病后的治疗,养殖户首选应用抗生素,由于抗生素的普遍应用,甚至超量使用和滥用,导致多重耐药菌株和超级耐药菌株的出现,给临床治疗和防控带来了挑战^[6-9]。前期研究表明,临床分离的胸膜肺炎放线杆菌对多种抗生素表现耐药性,而且耐药率在不断增强,出现交叉耐药胸膜肺炎放线杆菌,使该病的治疗变得愈加困难^[10-11]。

由于抗生素、化学药物的超量使用,会在动物

产品和代谢物中的残留,产生较为严重的食品安全和公共卫生安全问题,这与我国畜牧业发展导向和供给侧结构改革及向安全、绿色、健康、无抗发展方向相违背。在无抗养殖、动物疫病防控和食品安全的多重压力下,研发和筛选高效、低毒、安全、无抗的兽用抗菌药物越来越迫切。所以从天然药物或中草药中筛选毒副作用小的高效抑菌中草药及其有效成分的复配物刻不容缓。中药是我国的“天然医药宝库”,具有多成分、多途径、多靶点、不易产生耐药性等优点^[12-15]。中草药中含有复杂抑菌成分,如多糖、生物碱、氨基酸、酚类、肽类等天然活性成分,中药不但具有广谱抗病毒、抗菌、抗氧化、清除自由基、抗寄生虫、抗肿瘤、促进动物生长、提高机体免疫力、增强抗病力的功效,而且对提高机体的免疫功能有奇效,还具有抗菌谱广、不易产生耐药性、可以联合应用等优点^[16-19]。本研究在前期大量研究的基础上,以穿心莲、黄芩、苦参、白头翁、芒果叶和百里香 6 种中草药对猪接触传染性胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株的体外抑菌试验,旨在筛选对多重耐药菌株具有较好抑菌效果的中草药,为动物专用新型抗菌药物研发、无抗养殖和临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 药材和菌种 穿心莲、黄芩、苦参、白头翁和百里香购自张仲景大药房,芒果叶采自海南岛芒果树,经过晾晒的干品。多重耐药胸膜肺炎放线杆菌菌株由河南省农业科学院畜牧兽医研究所畜禽传染病研究室提供,6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌菌株对磺胺类药物、四环素类药物和氨基糖苷类药物耐药^[10-11,20-21]。

1.1.2 仪器与试剂 纯水系统(Milli-Q)、生物安全柜(美国 Forma 全排 B2 型)、PCR 扩增仪(Eppendorf)、凝胶成像仪、真空 DNA 浓缩仪(Eppendorf, Concentrator 5301)、超净工作台、小型低温高速离心机(Heraeus)、CO₂ 培养箱(美国 Forma)、立式高速离心机(美国 Beckman)、台式大容量冷冻离心机(德国 Eppendorf)、微量离心机(德国 Eppendorf)、

紫外分光光度计(岛津 UV265, RF540)、大型恒温摇床(上海智诚 ZHWY-211B)、超声波破碎仪(Vibra Cell, VCX750)、-80℃超低温冰箱(美国 Thermo Forma)、荧光显微镜(日本 Nikon)、自动酶标光度仪(美国 Bio-Rad)、荧光定量 PCR 仪(美国 ABI)、梯度 PCR 仪(美国 Bio-Rad)、核酸电泳系统(美国 Bio-Rad)、核酸蛋白定量仪(美国 Bio-Rad)、图像扫描分析系统(美国 Bio-Rad)、移液枪、打孔器。试验所需试剂蛋白胨、大豆酪蛋白琼脂培养基、大豆酪蛋白培养基、牛肉膏、琼脂粉均为国产分析纯(宝生物工程(大连)有限公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 药液的煎制 采用水提取和 65%乙醇提取相结合的提取方法制备单剂中草药的提取液。称取所需药材的量,将药材放入粉碎机中粉碎,使其成 200 目。加入 8 倍量的水浸泡 3 h,然后放入提取锅中加热煎煮提取 1 h,用纱布过滤,滤渣再用 8 倍量的 65%乙醇提取 1 h,用纱布过滤。合并两次提取液,用旋转蒸发仪回收乙醇和浓缩提取液,浓缩至使药液浓度含原生药材为 1 g/mL,放入 4℃冰箱保存备用。

1.2.2 菌种活化剂浓度测定 试验前将低温冻干保存的菌种接种于大豆酪蛋白培养基(含 5%的胎牛血清和 0.1%的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)使其活化,在 5%的二氧化碳培养箱中 37℃培养 24 h,用微量移液器吸取 100 μL 菌液加入 500 μL 大豆酪蛋白培养基(含 5%的胎牛血清和 0.1%的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)中进行扩培,在 5%的二氧化碳培养箱中 37℃培养 24 h,然后用比浊管比浊法进行活菌计数,测定后配制成 1 × 10⁹ cfu/mL 的菌液。

1.2.3 中药提取液体外抑菌试验 对 6 种中草药的提取液进行琼脂扩散抑菌试验。在超净工作台内无菌操作,用移液枪吸取 50 μL 1 × 10⁹ cfu/mL 的菌液均匀涂布于大豆酪蛋白琼脂培养基表面上,再用直径为 6 mm 的打孔器在琼脂培养基上等距离打孔,每个平板打四个孔,加入对应的无菌中药提取液 100 μL,每个平板用一孔加入 0.9%生理盐水

作为对照,置二氧化碳培养箱中 37 ℃ 培养 24 h,观察有无抑菌圈,并测量其直径。每种中药提取液对多重耐药菌株均做 3 个平行试验,抑菌圈大小取 3 次结果的平均值。抑菌效果判定按照如下标准:抑菌圈 ≥ 20 mm 为敏感,10 ~ 20 mm 为中敏, ≤ 10 为耐药。

1.2.4 中药提取液最小抑菌浓度和最小杀菌浓度的测定 采用试管倍比稀释法测定中草药提取液对胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株的最小抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)。在无菌条件下,将 6 种中药提取液分别倍比稀释成含药量为 1、0.5、0.25、0.125、0.063、0.031、0.016、0.008、0.004、0.002、0.001 g/mL 的药液,然后分别加入扩培好的 50 μ L 菌液,并设置相应的对照组,置二氧化碳培养箱中 37 ℃ 培养 24 h,通过观察试管内浑浊情况来判断细菌的生长情况。为了避免中草药提取液颜色对结果判定的影响,再将各试管内的培养液接种至大豆酪蛋白琼脂培养基平板上,置二氧

化碳培养箱中 37 ℃ 培养 24 h,通过观察细菌在培养基上的生长情况来判定最小抑菌浓度和最小杀菌浓度。培养基上有少量细菌生长即为该种药物对该菌株的最小抑菌浓度(MIC),培养基上没有细菌生长即为该种药物对该菌株的最小杀菌浓度(MBC)。

2 结果与分析

2.1 中药提取液体外抑菌试验 六种中草药提取液体外抑菌试验结果如表 1 所示,百里香和芒果叶提取液抑菌效果较好,其抑菌圈直径分别为 40 mm 和 35 mm,其次为白头翁、黄芩、穿心莲和苦参,其抑菌圈直径在 8 ~ 16 mm。从表 1 可以看出,穿心莲对 6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌耐药,有三株对黄芩耐药,苦参对 6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌中敏,白头翁对 6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌中敏,芒果叶和百里香对 6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌高敏。

表 1 抑菌圈测定结果 (mm)

Tab 1 Results of bacteriostasis zone (mm)

| 中草药提取液 | 放线杆菌 01 | 放线杆菌 02 | 放线杆菌 03 | 放线杆菌 04 | 放线杆菌 05 | 放线杆菌 06 |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 穿心莲 | 8 | 9 | 8 | 10 | 9 | 8 |
| 黄芩 | 10 | 9 | 11 | 9 | 10 | 11 |
| 苦参 | 11 | 12 | 13 | 13 | 12 | 11 |
| 白头翁 | 14 | 15 | 14 | 16 | 15 | 14 |
| 芒果叶 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 | 35 |
| 百里香 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |

2.2 中药提取液最小抑菌浓度和最小杀菌浓度的测定 六种中草药最小抑菌浓度测定结果(表 2)可知,六种中草药提取液对 6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌均有一定的抑菌活性,其中最小的抑菌活性为芒果叶和百里香 0.198 mg/mL,最大的抑菌活性为穿心莲和苦参 25 mg/mL,黄芩和白头翁为 0.396 mg/mL。六种中草药最小杀菌浓度测定结果

(表 3)可知,百里香、芒果叶、白头翁、黄芩、穿心莲和苦参的最小杀菌浓度分别为 0.396、0.396、0.792、0.792、50、50 mg/mL。说明除穿心莲和苦参外,其余 4 种中草药对胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株有很多好的抑菌和杀菌效果,其中百里香和芒果叶效果最佳。

表 2 最小抑菌浓度测定结果 (mg/mL)

Tab 2 Determination results of minimum inhibitory concentration (mg/mL)

| 中草药提取液 | 放线杆菌 01 | 放线杆菌 02 | 放线杆菌 03 | 放线杆菌 04 | 放线杆菌 05 | 放线杆菌 06 |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 穿心莲 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 黄芩 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 |
| 苦参 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 白头翁 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 |
| 芒果叶 | 0.198 | 0.198 | 0.198 | 0.198 | 0.198 | 0.198 |
| 百里香 | 0.198 | 0.198 | 0.198 | 0.198 | 0.198 | 0.198 |

表 3 最小杀菌浓度测定结果 (mg/mL)

Tab 3 Determination results of minimum bactericidal concentration (mg/mL)

| 中草药提取液 | 放线杆菌 01 | 放线杆菌 02 | 放线杆菌 03 | 放线杆菌 04 | 放线杆菌 05 | 放线杆菌 06 |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 穿心莲 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 黄芩 | 0.792 | 0.792 | 0.792 | 0.792 | 0.792 | 0.792 |
| 苦参 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 白头翁 | 0.792 | 0.792 | 0.792 | 0.792 | 0.792 | 0.792 |
| 芒果叶 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 |
| 百里香 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 | 0.396 |

3 讨论与结论

APP 为条件性致病菌,是一种革兰氏阴性小球杆菌、线状或丝状杆菌,有荚膜和菌毛,不形成芽孢,能产生毒素。APP 至今报道的有 20 多个血清型,各血清型之间的交叉免疫力能力差,所以该病的疫苗预防效果不理想。在选用疫苗前,最好做血清型鉴定,选用与本场血清型一致的疫苗,效果才好^[22-25]。近年来,由于抗菌药物的不合理使用或者滥用,导致大量耐药菌的出现,出现多重耐药菌株或者超级耐药菌株,严重影响临床疗效和动物健康。

中草药是我国传统医学的瑰宝和宝贵遗产,是天然药物,天然污染小,资源丰富,价格低廉,易降解,具有高安全性、低毒性,含有多种活性成分,无残留、毒副作用小,过敏反应少,具有广谱抗菌作用且不易产生耐药性,不会造成环境重大污染等特点。中草药具有潜在的可开发成安全、环保、无抗、动物专用抗菌药物的价值,其抗菌效果的研究已经成为国内外关注的焦点和愈加受到科研工作者的重视^[26-29]。中草药的抑菌、杀菌效果与其含有的

抗菌有效成分和种类密切相关,中草药的有效活性成分主要包括生物碱类、香豆素类、醌类、木质素类、有机酸类、强心甘类、黄酮类、皂苷类、鞣质类、挥发油类、活性多糖类、环烯醚萜类、氨基酸、蛋白质和酶类、鞣质类等^[30-33]。有的中草药虽然本身不具有抗菌特性,但其有效成分能够调节机体平衡和具有诱食作用,诱生多种细胞因子、免疫因子及通过激活补体和 T、B 淋巴细胞的活性等途径来调节和增强动物的免疫功能,提高非特异性和特异性免疫应答,从整体上强化机体的免疫应答,提高抗病能力,从而对疾病有所控制,达到清热解毒和抗感染治疗的效果^[34-35]。从中药具有提高动物的生产能力,提高免疫力,增强抗病力及治未病等方面,是抗生素、化学药物无法比拟的。但是抗生素的大量应用,给公共卫生安全和食品安全带来了极大隐患。因此,需找天然药物,为养殖业提供安全、无毒、高效、促进动物生产性能、不易产生耐药性的天然动物专用的抗菌药物迫在眉睫。

百里香 (Thyme sp.) 又名地椒、麝香草,为唇形科百里香属的多年生矮小灌木状草本,全株具有浓

郁香味、可入药,是一种广泛应用的香料植物。百里香全草均含挥发油,以花盛时含量最高,其主要成分有,百里香酚(Thymo1)、对-聚伞花素(p-Cymo1)、芳樟醇(Linalool)、香芹酚(carvacrol)和龙脑等多种化合物^[36]。百里香酚是一种单萜类化合物,抗炎作用是其多种药理活性之一,是百里香的主要成分。在多种药典和本草典中还记载百里香具有消炎止痛、温中散寒、健脾消食等药用作用。其抗菌功能与其含有的酚类物质密切相关,本研究发现百里香提取物具有较好的抑菌和杀菌功能,其有望作为替代抗生素的绿色饲料添加剂。其抗多重耐药菌的机制有待进一步研究。

芒果(*Mangifera indica* L.)系漆树科(*Anacardiaceae*)芒果属植物,广泛分布于热带和亚热带地区。芒果叶是常用中药,可用于治疗小儿疳积、气胀、热滞腹痛、消渴等症。研究表明,芒果叶中,含有大量的酚类化合物,如酚酸类、黄酮类、二苯甲酮类等,并具有多种生物活性,如抗氧化、抗糖尿病、抗炎、抗微生物、免疫调节、解热镇痛等。现代药理学研究表明,芒果叶提取物具有平喘、止咳、祛痰、免疫调节、抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗肿瘤及治疗糖尿病等作用^[37-38]。本研究通过对芒果叶提取物对多重耐药胸膜肺炎放线杆菌的抑菌和杀菌试验表明,芒果叶提取物具有较好的杀菌和抑菌作用,其抑菌作用与其含有的酚类化合物密切相关,但其抑菌和杀菌机制有待进一步研究。由于其较好的抗菌作用,可以作为替代抗生素的绿色饲料添加剂应用于畜牧业生产和保障动物健康养殖。

综上所述,百里香和芒果叶对 6 株胸膜肺炎放线杆菌多重耐药菌株具有较好的抑制作用,高度敏感,其抑菌圈直径分别为 40 mm 和 35 mm,最小抑菌浓度分别为 0.198、0.198 mg/mL,最小杀菌浓度分别为 0.396、0.396 mg/mL;白头翁和苦参对 6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌中敏,6 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌对穿心莲耐药,有 3 株多重耐药胸膜肺炎放线杆菌对黄芩耐药。

参考文献:

- [1] Dao H T, Do V T, Truong Q L, *et al.* Enhancement of Apx Toxin Production in *Actinobacillus pleuropneumoniae* Serotypes 1, 2, and 5 by Optimizing Culture Condition [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(7):1037-1043.
- [2] Gottschalk M, Lacouture S, Blackwell T, *et al.* Long-chain LPS-based enzyme-linked immunosorbent assay to detect swine herds infected by *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 17 [J]. *Can Vet J*, 2021, 62(1):62-65.
- [3] Lacouture S, Gottschalk M. Distribution of *Actinobacillus pleuropneumoniae* (from 2015 to June 2020) and *Glaesserella parasuis* (from 2017 to June 2020) serotypes isolated from diseased pigs in Quebec [J]. *Can Vet J*, 2020, 61(12):1261-1263.
- [4] To H, Teshima K, Kon M, *et al.* Characterization of nontypeable *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates [J]. *J Vet Diagn Invest*, 2020, 32(4):581-584.
- [5] Zhang Y, Yang T, Huang F, *et al.* Caspase-1 inhibitor reduced the lung injury in a mouse model of pleuropneumonia caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. *Pol J Vet Sci*, 2020, 23(4):605-610.
- [6] Al-Bayssari C, Nawfal Dagher T, El Hamoui S, *et al.* Carbapenem and colistin-resistant bacteria in North Lebanon: Coexistence of *mcr-1* and *NDM-4* genes in *Escherichia coli* [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2021, 15(7):934-342.
- [7] Requena S D, Vasquez C Y, Gil T A, *et al.* [Phenotypic and genotypic detection of the production of carbapenemases type NDM-1 and KPC in isolated Enterobacteriaceae in a clinical laboratory in Maracay, Venezuela] [J]. *Rev Chilena Infectol*, 2021, 38(2):197-203.
- [8] Tanriverdi Cayci Y, Biyik I, Korkmaz F, *et al.* Investigation of NDM, VIM, KPC and OXA-48 genes, blue-carba and CIM in carbapenem resistant Enterobacteriales isolates [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2021, 15(5):696-703.
- [9] Tumskiy R S, Tumskaia A V, Pylaev T E, *et al.* Docking and antibacterial activity of novel nontoxic 5-arylidene-pyrimidine-triones as inhibitors of NDM-1 and MetAP-1 [J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(12):1041-1055.
- [10] Li H L, Feng L L, Wang Y H, *et al.* (2020). Detection of aminoglycoside antibiotic resistance genes in porcine infectious *actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. *Henan Agricultural Sciences*, 2020, 49(11):141-146.
- [11] Li H L, Xu Y D, Song Y M, *et al.* Molecular identification and drug sensitivity test of serotype 3 of *actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. *Chinese Animal Husbandry and Veterinary Medicine*,

- 2016,43(1):53-57.
- [12] Sun Y, Ai Q, Lu Z, *et al.* The complete chloroplast genome of *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. (Aristolochiaceae), a traditional Chinese medicine herb [J]. *Mitochondrial DNA B Resour*, 2021, 6(9):2536-2537.
- [13] Niu K, Li Y, Guan H, *et al.* Optimization of traditional Chinese medicine rolling manipulation and pressure attenuation[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7):7654-7666.
- [14] Yang J S, Wang Y Y. [Great physician with absolute sincerity and carrying forward acupuncture and moxibustion; commemorating the 100th anniversary of the birth of academician CHENG Xin-nong, master of traditional Chinese medicine] [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2021, 41(8):841-844.
- [15] Huang L X. [Masterpiece of reconstruction of theoretical system of traditional Chinese medicine - revelation of LOU Ying's Yi Xue Gang Mu (An Outline of Medicine)] [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2021, 41(8):823-833.
- [16] He M, Wang Q, Liu L, *et al.* Traditional Chinese patent medicine for bile reflux gastritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7):7721-7735.
- [17] Zhao F, Yang Z, Wang N, *et al.* Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Share Similar Philosophical Approaches to Fight COVID-19[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(5):1162-1168.
- [18] Xi C, Li F, Cheng W, *et al.* Application of traditional Chinese and Western medicine combined with chronic disease management in pulmonary rehabilitation and evaluation of efficacy[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6372-6381.
- [19] Gao X, Yang C J, Tian J H, *et al.* [Analysis of pathogen monitoring results of infectious diarrhea in Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2016 to 2019] [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2021, 55(7):879-883.
- [20] Li H L, Deng L Z Y, Xu Y D, *et al.* Detection of sulfanilamide resistance genes in infectious *actinobacillus* pleuropneumoniae of pigs [J]. *Henan Agricultural Sciences*, 2016, 45(5):135-139.
- [21] Li H L, Lang L M, Xu Y D, *et al.* Isolation, identification and drug sensitivity test of porcine infectious *actinobacillus* pleuropneumoniae [J]. *Heilongjiang Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2015, 32:126-135.
- [22] Dao H T, Do V T, Truong Q L, *et al.* Enhancement of Apx Toxin Production in *Actinobacillus* pleuropneumoniae Serotypes 1, 2, and 5 by Optimizing Culture Condition[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(7):1037-1043.
- [23] Budde I, Litschko C, Fuhring J I, *et al.* An enzyme-based protocol for cell-free synthesis of nature-identical capsular oligosaccharides from *Actinobacillus* pleuropneumoniae serotype 1 [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(17):5771-5784.
- [24] Cao Y, Gao L, Zhang L, *et al.* Genome-wide screening of lipoproteins in *Actinobacillus* pleuropneumoniae identifies three antigens that confer protection against virulent challenge [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):2343.
- [25] Dong Z, Zhou X Z, Sun J C, *et al.* Efficacy of enteric-coated tilmicosin granules in pigs artificially infected with *Actinobacillus* pleuropneumoniae serotype 2 [J]. *Vet Med Sci*, 2020, 6(1):105-113.
- [26] Wang Q, Mei J, Wang C, *et al.* [Meta analysis on the treatment of coronavirus disease 2019 by traditional Chinese and Western medicine] [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2021, 33(6):714-720.
- [27] Chen X, Gong D, Huang H, *et al.* Expert consensus and operational guidelines on exercise rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease with integrating traditional Chinese medicine and Western medicine [J]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(6):3323-3346.
- [28] Xu M, Zhang H, Tang T, *et al.* Potential and applications of capillary electrophoresis for analyzing traditional Chinese medicine: a critical review [J]. *Analyst*, 2021, 146(15):4724-4736.
- [29] Duan Y, Xu Z, Lin Y, *et al.* A Scoping Review of Cross-Sectional Studies on Traditional Chinese Medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(6):1275-1296.
- [30] Xu H, Zhang Y, Wang P, *et al.* A comprehensive review of integrative pharmacology-based investigation: A paradigm shift in traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6):1379-1399.
- [31] Yu Y, Yao C, Guo D A. Insight into chemical basis of traditional Chinese medicine based on the state-of-the-art techniques of liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6):1469-1492.
- [32] Zhou W, Chen Z, Sun X, *et al.* Application of Traditional Chinese Medicine and Systems Pharmacology in Drug Prevention and Treatment against COVID-19 [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(5):1045-1061.
- [33] Zhong W, Chen J, Li Y, *et al.* Efficacy and safety of traditional Chinese medicine rehabilitation program in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial protocol [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6):6909-6918.

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.02.11

我国兽药行业科技成果转化及思考

张广川,郭晔,李倩,王彬,刘业兵*

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2021-11-24 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 02-0077-05 [中图分类号] S859.79

[摘要] 基于我国 2016-2020 年批准的兽药产品数据,从新兽药种类、新兽药研发及转化主体、新兽药成果转化方式等方面进行分析。结合国家当前科技成果转化政策及兽药行业政策,本文分析了我国兽药科技成果转化过程中存在的问题,提出进一步促进我国兽药行业科技成果转化对策建议,以期为兽药行业科研发展、科技成果转化提供参考。

[关键词] 兽药;科技成果转化

Thinking of Technology Transformation in Veterinary Drug Industry

ZHANG Guang-chuan, GUO Ye, LI Qian, WANG Bin, LIU Ye-bing*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Corresponding author: LIU Ye-bing, E-mail: zjsliuyebing@163.com

Abstract: Based on the data of China approved veterinary drug products from 2016 to 2020, this paper analyzes the types of new veterinary drug, the main body of research and development and transformation of new veterinary drug, the transformation patterns of new veterinary drug, etc. Combining with current national policies on transformation

作者简介: 张广川,高级兽医师,曾长期从事兽药成果管理及转化方面工作;郭晔,博士,正高级兽医师,从事兽药科技管理及转化方面工作。二人为共同第一作者。

通讯作者: 刘业兵。E-mail: zjsliuyebing@163.com

(上接 76 页)

[34] Wang Y, Shi X, Li L, *et al.* The Impact of Artificial Intelligence on Traditional Chinese Medicine [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49 (6):1297-1314.

[35] Hung H H, Lai J N, Chen W C, *et al.* Evaluation of the efficacy of traditional Chinese medicine for the reproductive and pregnancy outcomes in women with endometriosis: A nationwide population-based study [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021, 60(4):685-689.

[36] Siatis N G, Kimbaris A C, Pappas C S, *et al.* Rapid method for simultaneous quantitative determination of four major essential oil components from oregano (*Oreganumsp.*) and thyme (*Thymus sp.*) using FT-Raman spectroscopy [J]. *J Agric Food Chem*,

2005, 53(2):202-206.

[37] Karar H, Bashir M A, Alajmi R A, *et al.* Farmers' knowledge, perception and management of mango mealy bug, *Drosicha mangiferae* Green (Hemiptera: Monophlebidae), on *Mangifera indica* in Punjab, Pakistan [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(7):3936-3942.

[38] Lastra Ripoll S E, Quintana Martinez S E, Garcia Zapateiro L A. Rheological and Microstructural Properties of Xanthan Gum-Based Coating Solutions Enriched with Phenolic Mango (*Mangifera indica*) Peel Extracts [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(24):16119-16128.

(编辑:侯向辉)