

天然植物抗假丝酵母菌活性成分的研究

赵诗景¹, 应泽茜¹, 何小稳^{1,2*}

¹海南医学院, 海口 571199; ²河北医科大学, 石家庄 050017

摘要: 临床真菌感染的发病率和死亡率逐年上升, 其中以假丝酵母菌为代表的侵袭性真菌感染尤为严重, 目前主要抗真菌药物的耐药性日趋严重, 且多数具有毒副作用, 寻找安全有效的新型抗真菌药物迫在眉睫。天然植物中抗真菌活性成分来源广泛, 具有低毒、广谱、作用途径多样化等优点, 成为新型抗真菌药物的一个重要研究方向。本文主要综述了近年来从天然植物中筛选抗假丝酵母菌活性成分的研究。

关键词: 天然植物; 抗真菌; 假丝酵母菌; 活性成分

中图分类号: R282. 71; R978. 5

文献标识码: A

DOI: 10. 16333/j. 1001-6880. 2017. 4. 029

Research Progress of Active Constituents from Natural Plants Against *Candida* spp.

ZHAO Shi-jing¹, YING Ze-xi¹, HE Xiao-wen^{1,2*}

¹Hainan Medical University, Haikou 571199, China; ²Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: The incidence of clinical fungal infections has increased dramatically, causing high morbidity and mortality. Currently, with extensive application of broad-spectrum antifungal agents, there has been a notable increase in drug resistance. In addition, lots of antifungal agents used have different degrees of side effects. Therefore, the development of new and effective antifungal agents is of paramount importance. Recently, studies on active constituents from natural plants have received more and more attention, due to its properties of abundance, low toxicity, broad spectrum and diverse ways of action. In this study, the study on screening active constituents from natural plants in recent years is reviewed.

Key words: natural plants; antifungal; *Candida*; active constituents

假丝酵母菌 (*Candida* spp.) 亦称念珠菌, 属于条件性致病真菌, 主要侵犯皮肤、粘膜和内脏, 大多为继发性感染^[1,2]。假丝酵母菌中白假丝酵母菌 (*C. albicans*) 是引起假丝酵母菌感染的主要种群, 但近年来非白假丝酵母菌的分离率也逐渐升高, 例如热带假丝酵母菌 (*C. tropicalis*)、克柔假丝酵母菌 (*C. krusei*)、光滑假丝酵母菌 (*C. glabrata*)、近平滑假丝酵母菌 (*C. parapsilosis*) 等^[3,4]。近年来随着广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂、抗肿瘤药物的广泛应用和各种导管介入、器官移植的不断开展, 尤其是艾滋病患者的增多, 假丝酵母菌的感染率和病死率逐年上升。

目前, 临床常用抗真菌药物主要是氟康唑 (fluconazole, FLZ) 为代表的唑类药物、氟胞嘧啶、两性霉素 B。因氟胞嘧啶单用易产生快速耐药性, 两性霉素 B 长期大量使用易引起明显肾毒性和输液相关毒性, 且呈剂量依赖性, 在临床上的使用被大大限制, 因此, 唑类药物仍是目前临床治疗侵袭性真菌感染的一线药物。唑类药物中酮康唑抗真菌活性强, 但因其明显的肝毒性限制了其临床应用。伊曲康唑抗菌谱相对较广, 但存在口服生物利用度不稳定的问题。FLZ 凭借其具有广谱、生物利用度高、组织穿透力强、疗效显著且不良反应少等多种优点成为目前临床上治疗假丝酵母菌感染的首选药物, 但由于 FLZ 在临床上的广泛使用, 使得真菌的耐药性大大增加, 给临床治疗带来了很大困难^[5-7]。因此, 寻找高效、低毒、广谱的新抗真菌药物成为研究热点, 天然植物中抗真菌活性成分具有来源广泛、效果好、毒性低、较少出现耐药性等诸多优点, 且随着提取、分离和结构鉴定技术的迅速发展, 从天然植物中筛选

收稿日期: 2016-10-24 接受日期: 2016-12-29

基金项目: 海南省自然科学基金 (20163076); 海南医学院科研培育基金 (HY2015-15); 国家级大学生创新训练计划 (201611810068); 海南医学院大学生创新训练计划 (HYCX2015013)

* 通讯作者 Tel: 86-01530898214; E-mail: xiaowen_he@126.com

抗真菌活性成分的研究意义深远^[8-10]。本文主要综述了近年来从天然植物中筛选抗假丝酵母菌活性成分包括挥发油、生物碱、黄酮类、糖苷类等的研究进展。

1 挥发油

挥发油是具有挥发性、可随水蒸气蒸馏、与水不混溶的油状液体的总称,存在于菊科、芸香科、伞形科、唇形科、樟科、木兰科等植物中,现代药理学研究表明挥发油具有镇痛、平喘、抗菌、抗炎、抗肿瘤等功效^[11]。以往已有大量文献报道了天然植物挥发油具有抗假丝酵母菌活性,例如玫瑰^[12]、竹叶^[13]、八角茴香^[14]、肉桂^[15]、丁香^[16]、莪术^[17,18]等挥发油成分均对假丝酵母菌有抑制作用。近年来,聂小妮等^[19]采用连续2倍梯度液体稀释法、液体转染法测定土荆芥挥发油对 *C. albicans* 的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC/MFC),其中MIC和MBC分别是3.91 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 和7.81 $\mu\text{L}/\text{mL}$,证明土荆芥挥发油对 *C. albicans* 具有明显的抑制作用。曾红^[20]采用微量稀释法测定茛苳子挥发油对假丝酵母菌的MIC,并进一步用甲基四氮盐(XTT)法测定茛苳子挥发油对假丝酵母菌生物膜形成的抑制作用,结果表明茛苳子挥发油对假丝酵母菌具有较强抑制作用,MIC为0.312~0.625 $\mu\text{L}/\text{mL}$;茛苳子挥发油在浓度为1.25~2.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 范围内能完全抑制假丝酵母菌生长;当茛苳子挥发油浓度大于0.312 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 能抑制假丝酵母菌生物膜的形成。王刚生等^[21]采用试管药基法,将3种中药单体成分:肉桂挥发油主要抑菌成分桂皮醛、丁香油主要活性成分丁香酚、广藿香挥发油主要抗菌成分广藿香酮对深部真菌感染占首位的假丝酵母菌进行了体外抗菌活性实验,结果表明3种中药单体成分对 *C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. krusei* 均有较强的抗菌活性,其中桂皮醛对3种菌株的MIC和MFC均值是0.0260 $\mu\text{L}/\text{mL}$ 和0.0521 $\mu\text{L}/\text{mL}$,在3种中药单体成分中均值最低,抗菌作用最强。黎玉翠^[22]采用微量液基稀释法测定广藿香油中含量较高的化学成分广藿香酮和广藿香醇对临床假丝酵母菌属的影响,并通过测定 *C. albicans* 的生长曲线、生物被膜活性,结果表明广藿香酮可显著抑制 *C. albicans* 成熟生物被膜的生长,并提示了抑制生物膜的生长和形成可能是广藿香酮抗耐药白色念珠菌的作用机制之一。梁青等^[23]通过琼脂平板稀释法测定山苍子油对 *C. albi-*

cans 的MIC和MFC均为1.25 $\mu\text{L}/\text{mL}$,同时利用扫描电子显微镜和透射电子显微镜观察山茶子油对 *C. albicans* 细胞超微结构的影响,结果显示山茶子油易破坏正在出芽的细胞,其杀菌的原理可能是破坏细胞壁和细胞膜,使细胞裂解最终死亡。Kazemi M等^[24]从伊朗欧蓍草属 *A. wilhelmsii* 中提取精油研究了其对假丝酵母菌属的抑菌试验,发现其对 *C. albicans* 的MIC和MFC均为1.0 \pm 0.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$,对 *C. parapsilosis* 的MIC和MFC均为3.5 \pm 0.5 $\mu\text{L}/\text{mL}$,说明了欧蓍草精油对假丝酵母菌具有较强的抑制活性。Musthafa KS等^[25]研究丁香精油中乙酸丁香酚酯(EA)对临床分离的 *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. glabrata* 的抑菌效果,测得其对4种假丝酵母菌的MIC在0.1%~0.4% (v/v),随后进行的斑点试验证实了EA在MIC浓度时对菌株的抑制作用。光镜和扫描电镜观察发现EA可使4种菌株细胞形态发生改变,提示了EA的杀菌原理可能是通过破坏细胞进而使细胞死亡。芽管试验结果表明0.0125% (v/v)的EA对 *C. albicans* 芽管形成具有一定的抑制作用,EA能抑制生物膜形成以及降低细胞粘附,还可增强机体巨噬细胞的吞噬活性,从而达到抑菌或杀菌的作用。

由此可见,研究报道的大多数具有抗假丝酵母菌活性的挥发油抑菌效果较好,抑菌浓度较低,这对挥发油研究开发为抗真菌药物具有更深远的意义。

2 生物碱类

生物碱是源于生物界(主要是植物界)的一类重要的天然含氮有机化合物,多呈碱性,且具有显著的生理活性,许多常见科属植物中的有效成分都含生物碱,如:毛茛科黄连、乌头,豆科苦参,麻黄科麻黄,茄科洋金花、莨菪等,相关研究表明生物碱主要有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、镇痛、杀虫等功效^[26,27],已有文献报道了天然植物中生物碱具有抗假丝酵母菌活性,例如苦参^[28-30]、黄连^[31]、茄子^[32]、血水草^[33]等生物碱成分均对假丝酵母菌有抑制作用。白鲜碱主要存在于芸香科植物白鲜根、竹叶椒根等植物中,施琳俊等^[34]通过微量稀释法测定白鲜碱对 *C. albicans* 的MIC为312.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,采用XTT减低法测定白鲜碱抑制 *C. albicans* 生长50%的药物浓度(SMIC₅₀)为1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$,进一步采用流式细胞仪检测白鲜碱对 *C. albican* 细胞周期的影响,结果表明白鲜碱可使 *C. albican* 生长停滞。张爱君等^[35]采

用试管二倍稀释法测定甜菜碱对 *C. albicans* 的 MIC 为 25 mg/mL, 表明甜菜碱对白色念珠菌具有一定的抑菌作用。孙惠峰等^[36] 用倍比稀释法测定青刺果总生物碱对 *C. albicans* 的 MIC 和 MBC 分别为 2.5 mg/mL 和 5.0 mg/mL, 提示了青刺果总生物碱对 *C. albicans* 具有较好的抑菌作用。汪承英等^[37] 采用微量稀释法测定黄连碱、黄藤素、药根碱的 MIC, 并通过棋盘式微量稀释法测定黄连碱、黄藤素、药根碱与氟康唑对 *C. albicans* 的联合抑制作用, 黄连碱、黄藤素、药根碱对 *C. albicans* 的 MIC 分别为 128、256、512 $\mu\text{g/mL}$, 单用抗白色念珠菌作用微弱, 但与氟康唑联用后可显著增加氟康唑对耐药 *C. albicans* 的敏感性。

综上所述, 生物碱类化合物对 *C. albicans* 虽具有一定的抑菌活性, 但抑菌浓度多在 mg/mL 的范围, 单用抗菌作用较弱, 而联合氟康唑后抑菌效果明显增加, 因此除了研究天然植物中生物碱成分的抗假丝酵母菌作用外, 还可以考虑与现有药物联合用药以提高抗菌活性, 降低真菌耐药性。

3 黄酮类

黄酮类化合物是一类在植物中的多酚类天然产物, 大多呈黄色或淡黄色, 且分子中多含酮基, 其是以游离态或与糖结合为苷的形式存在, 不仅数量种类繁多, 而且结构类型复杂多样, 表现出多种多样的生物活性, 如对冠心病的治疗作用、保肝作用、抗炎抑菌、抗氧化、抗肿瘤等^[38]。随着研究的不断深入, 黄酮类化合物对假丝酵母菌的抑制活性也受到了越来越多的关注, 例如黄芩^[39,40]、沙棘^[41]、大豆^[42] 等黄酮成分。近年来, 张美玲^[43] 等通过微量稀释法测定黄芩苷元对 134 株假丝酵母菌的 MIC, 结果显示 *C. albicans*、*C. glabrata*、葡萄牙假丝酵母菌 (*Portugal C.*)、*C. tropicalis*、*C. krusei*、丛生丝孢假丝酵母菌 (*C. trichosporon*) 的 MIC 分别是 0.956 $\mu\text{g/mL}$ 、1.047 $\mu\text{g/mL}$ 、1.138 $\mu\text{g/mL}$ 、1.138 $\mu\text{g/mL}$ 、1.411 $\mu\text{g/mL}$ 和 1.411 $\mu\text{g/mL}$, 说明了黄芩苷元具有明显的抗假丝酵母菌的作用。张春红等^[44] 采用琼脂扩散滤纸片法测定野生软枣猕猴桃总黄酮对 *C. tropicalis* 的抑菌圈直径, 并采用菌落直接观察法测定其 MIC, 结果显示 *C. tropicalis* 的抑菌圈直径为 9.6 mm, MIC 为 25 mg/mL, 说明了野生软枣猕猴桃总黄酮对 *C. tropicalis* 具有一定的抑制作用。Peralta MA 等^[45] 从 *Dalea elegans* 中提取得到一个异戊烯基黄酮类化合

物 2',4'-dihydroxy-5'-(1'',1'''-dimethylallyl)-8-prenylpinocembrin (8PP), 通过细胞应激和抗氧化反应研究其对 *C. albicans* 的抑制作用, 使用共聚焦激光扫描显微镜观察 8PP 对 *C. albicans* 的细胞膜的影响。结果表明 8PP 对氟康唑敏感和唑类耐药的 *C. albicans* 的 SMIC₈₀ 均为 100 μM , 8PP 能提高活性氧和活性氮中间体水平, 导致超氧化物歧化酶和过氧化氢酶显著增加, 通过比较 8PP 对氟康唑敏感和唑类耐药的 *C. albicans* 的氧化应激能力, 发现其可能对生物膜相关的假丝酵母菌感染的治疗具有一定的作用。

黄酮类化合物在自然界广泛存在, 目前研究发现具有假丝酵母菌活性的黄酮类成分也较多, 但一般只测定了其抑菌浓度, 仅 Peralta MA 等对 8PP 的研究涉及了一部分作用途径研究, 所以对黄酮类化合物的研究深度还有待进一步提高。

4 糖苷类

糖苷类化合物是广泛存在于动植物体内和微生物细胞中的一类大分子物质, 其具有抗肿瘤、降血糖、抗微生物、抗衰老等广泛的生物学活性^[46-48]。在糖苷类的抗假丝酵母菌活性方面, 周智兴等^[49] 运用流式细胞术、分光光度法检测黄芩苷对 *C. albicans* 细胞周期和钙镁 ATP 酶活力, 结果说明黄芩苷具有明显的抗 *C. albicans* 作用, 能抑制其增殖, 降低 *C. albicans* 钙镁 ATP 酶的活力。王莉等^[50] 采用微量二倍连续梯度稀释法测定小丛红景天多糖对 *C. albicans* 的 MIC, 同时采用平板转种法测定其 MBC, 结果得到 MIC 为 9.7 mg/mL, MBC 为 12.32 mg/mL, 提示了小丛景天多糖对 *C. albicans* 有较好的抑菌作用。陆灿^[51] 等采用牛津杯法测定燕麦皂苷对 *C. albicans* 的抑菌活性, 其中燕麦皂苷 A 抑菌活性最强, 对 *C. albicans* 的 MIC 为 6.4 mg/mL, 燕麦皂苷 B 和燕麦皂苷 C 对 *C. albicans* MIC 为 6.4 mg/mL。于莲^[52] 通过纸片法对山药多糖进行抗菌活性研究, 实验表明山药多糖对 *C. albicans* 的抑菌圈直径为 12.2 \pm 0.16 mm, 具有一定的抑菌效果。

目前相对于天然植物中挥发油、生物碱和黄酮类成分, 对糖苷类化合物在抗假丝酵母菌方面的研究报道还相对较少、较浅, 这可能跟糖苷类自身的作用有关, 但随着分离、提取、鉴别技术的发展, 对糖苷类成分的发现、研究及其抗菌作用研究可能会更加深入。

5 萜类

萜类化合物是指存在自然界中、分子式为异戊二烯单位的倍数的烃类及其含氧衍生物,藻类、菌类、地衣类、苔藓类、裸子植物及被子植物中均有萜类的存在,其主要的生物活性有抗凝血、抗哮喘、抗病原微生物、抗肿瘤等作用^[53-56]。许多文献报道了天然植物萜类化合物具有抗假丝酵母菌活性,如从金钱松根皮中分离出来的主要成分之一土槿乙酸^[57]为二萜类化合物,具有抗 *C. albicans* 的作用。萜类成分中关于穿心莲中主要有效成分之一穿心莲内酯的抗假丝酵母菌研究较为系统、深入。汪长中等^[58]在前期研究基础上,采用 XTT 减低法评价穿心莲内酯对 *C. albicans* 生物膜及其黏附性的影响,得到 SMIC₅₀ 和 SMIC₈₀ 分别为 250 μg/mL、1000 μg/mL、1000 μg/mL、100 μg/mL 的穿心莲内酯对 *C. albicans* 细胞黏附均有明显抑制作用,提示其对 *C. albicans* 生物膜的发育有明显的干预作用;镜下观察了其对于 *C. albicans* 生物膜的形态学影响,发现一定浓度的穿心莲内酯能影响 *C. albicans* 的菌丝形成进而抑制生物膜的形成,最后进行了穿心莲内酯的细胞毒性试验较常用的抗真菌药物之一两性霉素 B 较弱。汪长中等^[59]进一步探讨穿心莲内酯对 *C. albicans* 生物膜分散细胞凋亡的影响,对穿心莲内酯深入研究,采用荧光显微镜检测发现 1000、100 μmol/L 的穿心莲内酯能诱导 *C. albicans* 生物膜细胞核固缩、浓染致密,通过流式细胞仪检测到 1000、100、10 μmol/L 的穿心莲内酯能降低 *C. albicans* 生物膜线粒体膜电位,提高细胞内活性氧水平,提示了一定浓度的穿心莲内酯可诱导 *C. albicans* 生物膜分散细胞凋亡。该课题组^[60]为了继续考察穿心莲内酯能否诱导 *C. albicans* 生物膜分散,通过体外构建 *C. albicans* 生物膜以不同浓度的穿心莲内酯干预后不同时间段检测细胞膜分散细胞的活性,然后对导管片上残余生物膜的 CFU 计数并观察其形态结构,发现 1000、500、250 mg/mL 的穿心莲内酯能剂量依赖性地诱导 *C. albicans* 生物膜的分散且分散出的细胞以酵母相为主。采用实时荧光定量 PCR 法检测穿心莲内酯对 *C. albicans* 生物膜分散相关基因表达,进一步探讨作用机制,结果发现穿心莲内酯干预后,促分散基因—HSP90 上调,抗分散基因—UME6 下调,二者均有利于酵母相细胞从生物膜分散,但促分散基因—PES1 下调,但综合而言促分散基因超过

抗分散基因。因生物膜的形成涉及群感效应,而已发现 *C. albicans* 的群感效应分子研究最多的有法尼醇和酪醇,该课题组^[61]进一步通过气相色谱-质谱联用仪检测穿心莲内酯干预 *C. albicans* 不同时间后法尼醇和酪醇的含量变化来探究穿心莲内酯对 *C. albicans* 群感效应,采用实时荧光定量 PCR 法检测穿心莲内酯对 *C. albicans* 生物膜相关毒力基因的影响,发现一定浓度的穿心莲内酯可以下调群感效应相关毒力基因 CHK1 与 PBS2 的表达,并可能以此抑制 *C. albicans* 毒力。朴英兰等^[62]采用棋盘微量稀释法测定单用五环三萜类柴胡皂苷单体 Bp3、伊曲康唑及两者联合使用时对 20 株伊曲康唑耐药 *C. albicans* 的 MIC,计算部分抑菌浓度指数 FIC,判定两药相互作用。结果发现,单独用药时 Bp3 和伊曲康唑对耐药菌株 MIC 的范围分别为 64 ~ 128 μg/mL 和 2 ~ 32 μg/mL,联合用药时 Bp3 和伊曲康唑的 MIC 范围分别降低为 8 ~ 32 μg/mL 和 0.5 ~ 8 μg/mL,表明五环三萜类单体 Bp3 对 *C. albicans* 伊曲康唑耐药株有一定的抑制作用,且与伊曲康唑有协同或相加作用。

在诸多报道中,研究萜类化合物抗假丝酵母菌活性的研究虽不多,但其中有很系统深入的,从有效成分的提取分离与鉴定、到 MIC 和 MFC 的测定、再到抗菌机理的研究以及与抗菌药物的协同效果研究等。目前天然植物成分开发成新药的例子还较少,因此可以在已有研究基础上从体外研究扩展到体内研究,并将其制成制剂再做后续研究,以开发成为新的抗真菌制剂用于临床。

6 其他

天然植物其他成分如大黄的有效成分之一蒽醌类物质大黄酚^[63]、苔藓植物地钱中提取分离得到的双联苜类化合物羽苔素^[64]均对 *C. albicans* 具有一定的抑制作用。东莨菪素又名东莨菪内酯,属于简单香豆素类化合物,夏玉玲等^[65]采用生长速率法初步测定了东莨菪素对 *C. albicans* 的体外抗菌活性,经过酶标仪测定,东莨菪素抗 *C. albicans* 的 MIC 为 7.81 μg/mL,表明东莨菪素对 *C. albicans* 有一定的抑制作用。近年来,研究发现五倍子鞣质提取物^[66]对 *C. albicans* 的 MIC 为 10.76 mg/mL, MBC 为 21.52 mg/mL,并利用显微镜观察得到五倍子鞣质提取物可导致 *C. albicans* 细胞变形,形态结构改变,最终导致其死亡;同时抑制细胞发芽和假菌丝的形

成,为五倍子的开发为临床抗感染用药提供研究基础。鱼腥草素钠是以鱼腥草为主要成分制成的中成药,许颖等^[67]采用噻唑蓝(MTT)法测定了鱼腥草素钠对 *C. albicans* 生物膜的抑菌效果与浓度正相关,采用实时定量 PCR 对毒力因子 PLB1、PLB2 表达过程有明显的抑制作用,对 PLC1 的表影响较小。刘洋等^[68]运用琼脂扩散法测定了青黛煎剂、青黛混悬液、青黛浸液对 *C. albicans* 的抑菌效果,结果发现青黛煎剂对 *C. albicans* 无抑菌作用,青黛混悬液、青黛浸液对 *C. albicans* 的抑菌圈直径分别为 27.75 ± 0.85 mm、 27.42 ± 1.79 mm。采用试管稀释法测定青黛悬浊液对 *C. albicans* 的 MIC 和 MBC 均为 62.5 mg/mL,说明了青黛悬浊液对 *C. albicans* 有较明显的抑制与杀菌作用。

具有抗假丝酵母菌活性的天然植物成分多种多样,但有些只停留在抑菌浓度的测定研究,并未采用新的分离、分析、鉴定技术例如色谱质谱联用技术、色谱核磁联用技术等确定其具体成分,对天然产物的分离、分析、结构鉴定和抗菌机制方面的研究还需加强。

7 结论与展望

目前,临床上用于治疗真菌感染的药物主要是 FLZ 为代表的唑类药物、氟胞嘧啶、两性霉素 B。因氟胞嘧啶单用易产生快速耐药性,两性霉素 B 长期使用易引起明显肾毒性和输液相关毒性,且呈剂量依赖性,在临床上的使用被大大限制,但治疗真菌感染的一线药物 FLZ 因其耐药性的增加,成为临床治疗失败的主要原因。因此,从天然植物中提取分离低毒、广谱、高效的抗真菌成分具有广阔的发展前景。本文综述了近年来从天然植物中筛选抗假丝酵母菌活性成分的研究,主要有挥发油、生物碱、黄酮、糖苷、萜类等成分,也有的植物提取物尚未确定具体成分,其中大多数挥发油的抑菌浓度较低,抑菌效果更好。目前在天然植物成分抗假丝酵母菌方面的研究已慢慢从单纯的体外研究扩展到体内研究,对作用机制及协同抗耐药菌的研究也越来越多,例如对广藿香酮、葶苈子挥发油、穿心莲内酯等的研究较深入,但是距离开发为抗真菌的新药还有一定的距离。在今后的研究中需加强天然植物提取、分离、纯化及确定其有效成分工艺的研究,加强体内研究,在有效成分的抗菌机理、协同作用、构效关系等方面开展深入研究,为从天然植物中开发抗假丝酵母菌

活性成分的研究和应用奠定理论基础。

参考文献

- Falagas ME, et al. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp. among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: A systematic review. *Int J Infect Dis*, 2010, 14: 954-966.
- Yi GH(易国辉), et al. Epidemiology of oral yeast colonization and drug resistance of the involved fungi. *J Hainan Med Univ*(海南医学院学报), 2010, 16: 1536-1538.
- Sónia S, et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36: 288-305.
- Wang HM, et al. Patterns of Human Oral Yeast Species Distribution on Hainan Island in China. *Mycopathologia*, 2013, 176: 359-368.
- Sachin CD, et al. Non albicans *Candida* species: its isolation pattern, species distribution, virulence factors and antifungal susceptibility profile. *Int J Med Sci Public Health*, 2013, 2: 533-538.
- Córdoba S, et al. Species distribution and susceptibility profile of yeasts isolated from blood cultures: results of a multicenter active laboratory-based surveillance study in Argentina. *Rev Argent microbiol*, 2011, 43: 176-185.
- Nweze EI, et al. Oral *Candida* isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 44: 172-177.
- Yao XS(姚新生), et al. *Medicinal Chemistry of Natural Products*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003. 258.
- Di N(邸娜), et al. The extraction of plant natural ingredients-flavonoids. *J Anhui Agric*(安徽农业科学), 2014, 42: 11888-11889.
- Ye CL(叶陈丽), et al. Research progress in new technologies for extraction and separation of Chinese materiamedica. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2015, 46: 457-464.
- Yang SL(杨世林), et al. *Medicinal Chemistry of Natural Products*. Beijing: Science Press, 2010. 285-286.
- Li XQ(李晓晴), et al. Study on anti-candidal activity of the essential oil from *Rosa rugosain vitro* and the difference between macro and micro dilution methods. *Chin J DermVenereol*(中国皮肤性病杂志), 2006, 20: 321-323.
- He YJ(何跃君). Chemical components and biological activities of essential oils from the bamboo leaves. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences(中国林业科学研究院), PhD. 2009.

- 14 Zhao JL(赵俊丽), *et al.* *In vitro* Anti-candidal activity of the essential oil of *Illicium verum*. *Chin J Dermatol* (中华皮肤科杂志), 2004, 37:475-477.
- 15 Zhang WP(张文平), *et al.* Resistant induction of *Candida albicans* to cinnamaldehyde *in vitro*. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2006, 10:148-150.
- 16 Zhao CX(赵晨曦), *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils from Clove. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2006, 18:381-385.
- 17 Wei YP(魏玉平), *et al.* Study on anticandida activity of *Curcuma zedoaria* volatile oil *in vitro*. *China J Lepr Skin Dis* (中国麻风皮肤病杂志), 2005, 21:524-525.
- 18 Zhou XL(周晓黎), *et al.* Impact on antifungal sensitivity of a combination of *Zedoray Turmeric Oil* with fluconazole against vaginal *Candida in vitro*. *China J Lepr Skin Dis* (中国麻风病杂志), 2010, 26:468-470.
- 19 Nie XN(聂小妮), *et al.* Chemical constituents and antibacterial activities of essential oils from *Chenopodium ambrosioides* L. *J Northwest A& F Univ* (西北农林科技大学学报), 2011, 38:151-155.
- 20 Zeng H(曾红). Antifungal activity and mechanism of essential oil from the seeds of *Anethum graveolens* L. Wuhan: Huazhong Agricultural University(华中农业大学), PhD. 2011.
- 21 Wang GS(王刚生), *et al.* Anti-fungal activity of three kinds of Chinese herbal monomers against pulmonary *Candida*. *Chin J Inform TCM* (中国中医药信息杂志), 2013, 20(6):41-43.
- 22 Li YC(黎玉翠). Metabolism, anti-inflammatory and antifungal activities of pogostone and patchouli alcohol. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine(广州中医药大学), PhD. 2013.
- 23 Liang Q(梁青), *et al.* Antifungal activity of *Litsea cubeba* oil against *Candida albicans*. *Biotechnol Bull* (生物技术通报), 2015, 31:205-210.
- 24 Kazemi M, *et al.* Chemical composition and biological activities of Iranian *Achillea wilhelmsii* L. essential oil: a high effectiveness against *Candida* spp. and *Escherichia* strains. *Nat Prod Res*, 2015, 29:286-288.
- 25 Musthafa KS, *et al.* Antifungal potential of eugenyl acetate against clinical isolates of *Candida* species. *Microbial Pathogenesis*, 2016, 99:19-22.
- 26 Li Y(李杨), *et al.* Advances in studies on antimicrobial activities of alkaloids. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2010, 41:1006-1014.
- 27 Wang H(王欢), *et al.* Research progress of alkaloids from *Lycoris*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24:691-697.
- 28 Wang CZ(汪长中), *et al.* *In vitro* activity of matrine against *Candida albicans* biofilms. *Chin J Public Health Dec* (中国公共卫生), 2008, 24:1491-1492.
- 29 Wu L(吴岚), *et al.* *In vitro* activity of matrine against *Candida albicans* biofilms. *Shanghai J Stomatol* (上海口腔医学), 2009, 18:415-418.
- 30 Gui SH(桂蜀华), *et al.* Studies on antifungal activity of matrine *in vitro*. *Tradit Chin Drugs Clin Pharm* (中药新药与临床药理), 2011, 22:382-385.
- 31 Zhao M(赵民), *et al.* Study on antifungal activities of hydrochloric berberine against oral *Candida* and the inhibitory effects on growth of human tongue carcinoma cells Tca8113 *in vitro*. *J Pract Stomatol* (实用口腔医学杂志), 2009, 25:193-196.
- 32 Ding YW(丁昱文), *et al.* Study on antimicrobial activities of alkaloid extract from eggplant fruits. *Food Sic* (食品科学), 2009, 30(7):95-98.
- 33 Sun WX(孙文霞), *et al.* Study on bacteriostasis of eomeconchionanthaloids and sanguinarine. *Pract Prev Med* (实用预防医学), 2010, 17:1864-1865.
- 34 Shi LJ(施琳俊), *et al.* *In vitro* antifungal activity of dictamine against *Candida albicans*. *J Clin Stomatol* (临床口腔医学杂志), 2011, 27:654-656.
- 35 Zhang AJ(张爱君), *et al.* Study on antimicrobial activity of matrine and oxymatrine *in vitro*. *Ningxia Med J* (宁夏医学杂志), 2011, 33:1146-1147.
- 36 Sun HF(孙惠峰), *et al.* Antimicrobial activity of alkaloids in *Prinsepia utilis* Royle. *J Kunming Med Univ* (昆明医科大学学报), 2014, 35(10):12-14.
- 37 Wang CY(汪承英), *et al.* Synergistic activity of three alkaloids and fluconazole against *Candida albicans in vitro*. *Pharm J Chin PLA* (解放军药理学学报), 2015, 31:310-316.
- 38 Yang SL(杨世林), *et al.* Medicinal chemistry of natural products. Beijing: Science Press, 2010:218-220.
- 39 Liu XH(刘秀红). Effect of the baicalin zinc on expression of *Candida* mycodelmasecretory phospholipase and antifungal spectrum *in vitro*. Kunming: Kunming Medical University(昆明医学院), MSc. 2009.
- 40 Huang B(黄彬). Mechanism study of baicalein against *Candida albicans*. Shanghai: The Second Military Medical University(第二军医大学), PhD. 2009.
- 41 Zhang LM(张立明), *et al.* Antimicrobial test research *in vitro* of total flavones in *Fructus Hippophae* on four kinds of *Candida* spp. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2010, 30:1355-1357.
- 42 Wang HT(王海涛). Anti-microorganism activity and antimicrobial mechanism of soybean isoflavone. Shenyang: Liaoning

- Normal University(辽宁师范大学), MSc. 2009.
- 43 Zhang ML(张美玲), *et al.* Inhibitory effects *in vitro* of baicalin in *Radix Scutellariae* of Cansu on *Candida*. *Int J Lab Med* (国际检验医学杂志), 2013, 34:780-781.
- 44 Zhang CH(张春红), *et al.* A study on antimicrobial activities of *Actinidia arguta* total flavones. *Food Ind* (食品工业), 2012, 1:113-114.
- 45 Peralta MA, *et al.* Antifungal activity of a prenylated flavonoid from *Dalea elegans* against *Candida albicans* biofilms. *Phytome*, 2015, 22:975-980.
- 46 Ren MP(任美萍), *et al.* Antitumor activity of *Astragalus Polysaccharides*. *Chin New Drug J* (中国新药杂志), 2010, 19:221-224.
- 47 Li CH(李朝晖), *et al.* Experimental study on hypoglycemic effect of wolfberry polysaccharide. *J Chin Med Mater* (中药材), 2012, 35:124-127.
- 48 Wu J(武剑). Effects of *Bupleurum* polysaccharides on the immunologic function and TLR4 signaling pathway of macrophages. Shanghai: Fudan University(复旦大学), MSc. 2012.
- 49 Zhou ZX(周智兴), *et al.* Effect of baicalin on the cell cycle of *Candida albicans* and the enzyme activity of calcium and magnesium ATP. *Med J Shandong* (山东医药), 2007, 47(33):34-36.
- 50 Wang L(王莉), *et al.* Quantification and Bioactivity Investigation of *Rhodiola dumulosa* Polysaccharide. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2013, 25:1536-1540.
- 51 Lu C(陆灿), *et al.* Research on the isolation, identification and activity of *Avenacoside*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2013, 25:68-70.
- 52 Yu L(于莲), *et al.* Optimization of polysaccharide extraction from yam and its antibiotic activity. *Tradit Chin Med Pat Pre* (中成药), 2014, 36:1194-1198.
- 53 Zhang XL(张小丽), *et al.* Inhibitional effect of ginkgolide B on platelet activation. *Clin Educat Gen Pract* (全科医学临床与教育), 2015, 13:135-143.
- 54 Sa BH(萨百汗). Study on andrographolide compounds in rats with allergic asthma. Kaifeng: Henan University(河南大学), MSc. 2014.
- 55 Du FL(杜芳黎), *et al.* Research progress on iridoids from *Lonicera* Linn. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2015, 27:1296-1307.
- 56 Yuan J(袁佳), *et al.* Research on the antitumor activity of paclitaxel. *Strait Pharm J* (海峡药学), 2014, 26:108-109.
- 57 Dong XQ(董小青), *et al.* Antifungal susceptibility of PLAB to *Candida albicans*: a broth microdilution tests and electron microscopy. *Tianjin Pharm* (天津药学), 2008, 20(2):1-3.
- 58 Wang CZ(汪长中), *et al.* *In vitro* activity of andrographolide against *Candida albicans* biofilms. *Chin J Mycol* (中国真菌学杂志), 2008, 3:134-137.
- 59 Wang CZ(汪长中), *et al.* Study on dispersed cell apoptosis *Candida albicans* biofilm induced by andrographolide. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2012, 37:362-365.
- 60 Shi GX(施高翔), *et al.* Effect of andrographolide *Candida albicans* biofilm dispersion. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2014, 39:3339-3343.
- 61 Yan YY(严园园), *et al.* Effect of andrographolide on quorum sensing and relevant virulence genes of *Candida albicans*. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2015, 40:292-297.
- 62 Piao YL(朴英兰), *et al.* Effect of monomers (pentaacyclitriterpenoids of saikosaponines) from *Bupleurum kunmingense* against itraconazole-resistant *Candida albicans* strains. *Chin J Mycol* (中国真菌学杂志), 2012, 7(1):8-11.
- 63 Wang CZ(汪长中), *et al.* Study on the activity of chrysophanol against *Candida albicans* biofilms *in vitro*. *Chin J Micro* (中国微生态杂志), 2008, 20:570-572.
- 64 Wu XZ(吴秀祯). Antifungal Mechanism of Plagiogchin E, an antifungal active Bis (bibenzyls), against *Candida albicans*. Jinan: Shandong University(山东大学), MSc. 2010.
- 65 Xia YL(夏玉玲), *et al.* *In vitro* anti-candida activity of Mulberry scopoletin. *Jilin Agric* (吉林农业), 2011, 11:75-76.
- 66 Xiang L(向丽), *et al.* Study of antifungal activity of tannins extracted from *Galla Chinensis* against *Candida albicans*. *J Mod Med Health* (现代医药卫生), 2012, 28:1785-1788.
- 67 Xu Y(许颖), *et al.* Effect of Sodium Houltuyfonate on *Candida Albicans Phospholipase in vitro*. *J Oral Sci Res* (口腔医学研究), 2014, 30:396-402.
- 68 Liu Y(刘洋), *et al.* Determination of minimum bactericidal concentration of indigo naturalis minimal inhibitory concentrations (mic) on white candida. *Guiding J Tradit Chin Med Pharm* (中医药导报), 2015, 21(1):48-52.