

DOI: 10.12264/JFSC2020-0250

白藜芦醇生物学活性及其在水产动物中的应用

吴迪, 王连生

中国水产科学研究院黑龙江水产研究所, 黑龙江省水生动物病害与免疫重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150070

摘要: 白藜芦醇(resveratrol, RES)是一种多酚类防御素, 广泛存在于葡萄、虎杖及蓝莓等种植物之中。RES 因具有抗氧化、抗炎、抗细菌、免疫调节等生物学活性而被作为新型绿色饲料添加剂应用于水产行业中。本文综述了 RES 的理化性质、生物利用率、生物学活性及其调节机制, 并总结了 RES 在水产养殖中的应用。结果表明, 适宜浓度的 RES 对水产动物的生产性能、免疫健康及脂肪代谢调节均有良好地促进作用; 此外, RES 还可有效防控细菌病原体对水产动物的侵染。但基于目前的研究, RES 发挥生物学功能的相关机制尚未充分清楚, 针对不同水产动物的适宜剂量也缺乏基础性研究, 应尽快开展深入研究以期为进一步促进 RES 在水产动物中的应用提供参考。

关键词: 白藜芦醇; 生物学活性; 水产动物

中图分类号: S963

文献标志码: A

文章编号: 1005-8737-(2021)04-0528-12

白藜芦醇(resveratrol, RES)是一种具有芪类结构的非黄酮类多酚化合物, 广泛存在于葡萄、虎杖及蓝莓等植物中^[1]。RES 作为一种在植物受到胁迫时产生的防御素, 可以抵抗植物对恶劣环境及病原体攻击, 有效避免病原菌侵染及机械性损伤^[2]。RES 具有抗菌、抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢等多种生物学功能, 已成为近年来的研究热点。目前, RES 的生物学功能在动物生产中已有部分报道, 但多集中在畜牧及家禽动物上, 在水产动物方面的研究还相对较少, 这极大地制约了 RES 作为新型绿色饲料添加剂及疫病防治药物在水产动物中的应用。本文就 RES 在体内的吸收代谢、生物学功能以及在水产动物中的应用等方面进行综述, 以期 RES 在水产动物生产中的进一步研究应用提供参考。

1 白藜芦醇的结构与理化特性

RES 又名芪三酚, 化学名称为 3, 4, 5-三羟基-1,

2-二苯基乙烯, 分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$, 相对分子质量为 228.25, 无色、无味针状结晶^[3]。RES 易溶于甲醇、丙酮、乙醚、三氯甲烷等有机溶剂, 不溶于水^[4]。在光照及 pH>10 条件下稳定性较差, 一般于避光、低温及中性 pH 条件下保存。RES 在植物体内有顺、反两种结构(图 1), 顺式 RES 在紫外条件下易发生转变, 故通常以性质稳定的反式结构为主^[5]。目前检测 RES 含量和纯度的方法主要有红外光谱法、高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱/质谱法(GC/MS)和毛细管电泳法(CE)等。其

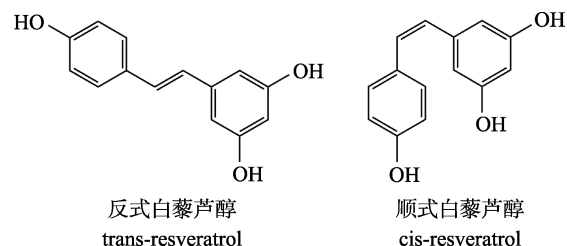


图 1 白藜芦醇的分子结构

Fig. 1 The molecular structure of resveratrol

收稿日期: 2020-08-04; 修订日期: 2020-09-01.

基金项目: 现代农业产业技术体系项目(CARS-45); 国家自然科学基金项目(31802305); 中国水产科学研究院基本科研业务费项目(2018HY-ZD0503); 黑龙江省应用技术与开发计划项目(GA18B202).

作者简介: 吴迪(1991-), 女, 硕士, 研究实习员, 主要从事水产动物营养与饲料资源开发利用研究. E-mail: wudi@hrfri.ac.cn

通信作者: 王连生(1984-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事水产动物营养与饲料资源开发利用研究. E-mail: wanglian-sheng@hrfri.ac.cn

中, HPLC 因具有灵敏度高、速度快等优点, 应用最为普遍^[6]。

2 白藜芦醇的合成与代谢

2.1 白藜芦醇的生物合成途径

RES 作为一种具有抗逆性的非黄酮类多酚化合物, 一般在逆境条件下由苯丙烷代谢途径生成^[7-8]。RES 在植物中的从头合成途径主要有两种^[9-10]: 以苯丙氨酸为底物进行生物合成或以酪氨酸为底物进行生物合成(图2)。合成过程大致为: (1)起始物质——苯丙氨酸或酪氨酸在苯丙氨酸解氨酶(PAL)和肉桂酸-4-羟化酶(C₄H)或酪氨酸解氨酶(TAL)的催化下形成代谢中枢物质——对香豆酸; (2)对香豆酸在同工酶对香豆酰辅酶A连接酶(4CL)的作用下生成对香豆酰辅酶A; 经不同的后续酶催化, 进入不同结构的代谢产物合成途径; (3)在白藜芦醇合酶(RS)催化作用下, 丙二酰辅酶A 和对香豆酰辅酶A 通过多步缩合反应, 最终形成 RES^[11]。

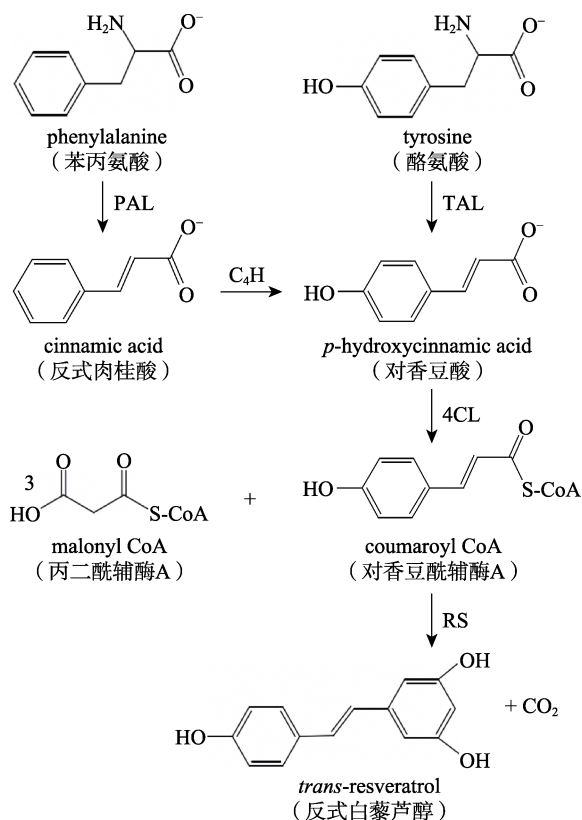


图2 白藜芦醇的生物合成途径^[11]

Fig. 2 The biosynthetic pathway of resveratrol

2.2 白藜芦醇的代谢

体外研究已经证实了 RES 作为“治疗剂”的潜力。体外细胞试验的结果表明, RES 对能量消耗、线粒体生物发生和细胞存活均具有积极作用^[12]。然而, 动物和临床试验却显示出不一致的结果, RES 在体内代谢消除的速度极快, 在人类和很多动物模型中的研究结果均表明 RES 的生物学利用率较低(在某些情况下低至 0%), 在体内容易很快被吸收、代谢和排泄, 在血液中难以保持治疗的相关水平, 代谢稳定性差^[13], 究其原因可能是由于其 II 期葡萄糖酸化和硫酸化新陈代谢的结果^[14]。通常条件下, RES 经胃肠道吸收, 可生成葡萄糖醛酸、硫酸盐和羟基化物。人体内的试验表明, RES 服用 2 h 后, 即可被代谢为 3, 4'-O-硫酸盐和 3-O-葡萄糖苷结合物^[15]。RES 的主要代谢器官是肝脏, 代谢产物一般经尿排出, 整个代谢周期较短^[16]。RES 在胃肠道被吸收后, 整个半衰期仅持续 135 min, 这意味着 RES 在生物体内消除速度较为快速, 不会在生物体内大量沉积^[17]。

受生物利用度限制, RES 往往无法实现预期有益效果, 这促使人们探索和提出 RES 利用的不同途径: (1)与其他植物化学物质的协同作用。将其他植物化学物质与 RES 结合使用, 可通过保护 RES 免受快速代谢的影响来提高 RES 的生物利用度^[18-19]; (2)利用 RES 的代谢物。RES 硫酸盐可以在体内更有效地将 RES 递送至靶组织, 其结合形式也更稳定。已经发现 RES-硫酸盐可在小鼠中再生 RES, 从而维持血浆和组织中的生理浓度^[20]; (3)利用天然 RES 类似物, 如白藜芦醇三甲醚^[21]、蕨类植物^[22]、氧白藜芦醇^[23]等。与 RES 相比, 其天然类似物具有吸收快, 清除速度慢的特点; (4)将 RES 制备成纳米粒、脂质体、胶囊剂和聚合物胶束等新剂型。研究表明, 将 RES 制成半乳糖修饰的脂质体后, 可显著提高药物在小鼠肝脏中的治疗指数, 减少药物疗效^[24]。此外, 利用薄膜分散法制备出的粒径约 52 nm 的 RES 聚合物胶束, 可提高聚合物胶束的包封率、载药量及稳定性, 并具有显著的药物缓释效果, 提高 RES 在生物体内的稳定性及利用度^[25-27]。

3 白藜芦醇的生物学功能

3.1 抗氧化功能及其作用机理

酚类化合物可以螯合某些金属离子,阻止芬顿反应并抑制铁离子介导的过氧化过程^[28]。RES作为一种酚类化合物,具有较强的抗氧化特性和清除自由基的能力。RES的抗氧化活性主要来自4'-酚羟基,该酚羟基是很好的氢或电子供体,具有潜在的电子传递效应,能够形成比较稳定的酚类游离基中间体,不会引发新的游离基或被迅速氧化,故具有良好的抗氧化特性^[29]。RES可通过与辅酶Q的竞争抑制作用,清除细胞内ROS产物^[30]。此外,RES也可清除线粒体内产生的超氧阴离子,抑制芬顿反应产生的脂质过氧化产物^[31]。

关于RES的抗氧化机制,目前主要有以下几种观点:(1)通过AMP活化蛋白激酶(AMPK)依赖性机制降低由NADPH氧化酶诱导的氧化应激^[32-33]。RES可通过AMPK-mTOR途径减少氧自由基的生成,或者通过AMPK依赖性机制诱导抗氧化酶表达,改善氧化应激损伤;(2)通过阻断ERK1/2/NF- κ B通路抑制氧化应激和炎症,降低H₂O₂含量^[34]。研究表明,RES即使在低浓度下也能促进ERK1和ERK2的磷酸化,对神经元样细胞起到生物学抗氧化作用^[35];(3)通过Sirt1途径改变线粒体功能,防止氧化应激^[36]。研究表明,RES可通过增强去乙酰化酶sirtuin-1(Sirt1)表达,提高大鼠原代脂肪细胞中超氧化物歧化酶(SOD)含量,抑制丙二醛(MDA)的产生,促进代谢活动,减轻氧化损伤^[37];(4)通过激活Nrf2信号传导途径,调节相关基因的表达^[38],Nrf2的表达受Keap1的控制,但该途径的调控与Keap1抑制Nrf2活性的机制仍有待充分考证。此外,RES可通过降解Keap1进而激活Nrf2,从而抑制细胞氧化应激。研究表明,RES是Nrf2的激活剂,可通过Nrf2信号通路调节下游SOD、谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCLC)、谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCLM)等抗氧化基因的转录,抑制机体的应激氧化^[39]。

动物机体氧化应激的产生还可导致其衰老与疾病的发生,RES作为一种具有抗氧化功能的酚类物质,同样具有抗衰老功能。研究人员以老龄

化小鼠为动物模型研究RES对老龄化小鼠氧化损伤的影响时发现,RES能够逆转老龄化小鼠的氧化损伤,增加其正常的生命周期,延长存活时间^[40]。Yuan等^[41]研究表明,RES能够有效改善老龄化大鼠的迟发性免疫应答,逆转老龄化大鼠肝、心脏、大脑中降低的GCLC基因及蛋白表达含量,保持细胞氧化还原状态。此外还有研究证实,RES能够延长线虫、果蝇、大鼠甚至是鱼类等动物的寿命^[42-44]。Valenzano等^[43]研究表明,在给一种寿命短、衰老进程快的模式动物——弗氏假鳃鲷(*Nothobranchius furzeri*)饲喂120~600 mg/kg RES后,弗氏假鳃鲷视神经上皮细胞衰老相关标志物的发生显著延迟,平均寿命和最大寿命显著延长,其中,平均寿命延长了56%,最大寿命延长了59%,同期死亡率也显著降低。此外,在雄性和雌性弗氏假鳃鲷中,RES均具有延长寿命的作用。综合上述试验结果不难发现,RES已经在体内和体外试验中显示出了良好的抗氧化特性,但目前,其延长模型生物寿命的机制尚未完全清楚,还需更进一步的研究去探讨触发RES抗衰老效应的分子机制。

3.2 抗炎功能及其作用机理

动物处于免疫应激状态时会激活自身免疫系统^[45]。抗炎是RES重要的生物学活性之一,RES可通过减少炎症细胞因子释放量,抑制炎症反应的发生,并且最可能与核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)蛋白的抑制有关^[46]。NF- κ B抑制性蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)和I κ B激酶复合体(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)参与NF- κ B的调节。当NF- κ B与I κ B结合时,NF- κ B不能进入细胞核中发挥转录活性;当受到脂多糖(LPS)或其他炎症诱导因子刺激时,I κ B磷酸化进而导致NF- κ B入核,调控炎症基因的表达,激发炎症反应^[47]。研究表明,RES可以通过NF- κ B抑制性蛋白激酶 α (I κ B α)磷酸化和降解,显著抑制NF- κ B通路活化,减少下游基因肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素8(IL-8)并上调白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子- β (TGF- β)的表达^[47]。Tan等^[48]研究表明,利用过量豆粕替代鱼粉可引起大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)的炎症反应,在饲料中添加0.05% RES

能显著提高大菱鲃肠道抗炎因子 TGF- β 的 mRNA 水平, 并抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 的表达, 减轻大菱鲃远端肠道炎症反应的发生。Zheng 等^[49]指出, 在饲料中添加 0.1 g/kg RES 可显著下调吉富罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)肝脏内 TNF- α 的表达, 同时上调 IL-10 的表达。Thiel 等^[50]在细胞水平上的研究表明, 经 RES 处理后的髓样细胞 U-937、淋巴样细胞 Jurkat 和上皮细胞 HeLa 和 H4 均可抑制 TNF- α 的表达并抑制染色质嵌入的 IL-8 启动子控制的报告基因的转录, 并通过介导 NF- κ B 信号通路, 抑制 I κ B 磷酸化与 IKK 活性, 达到抑制 NF- κ B 的活化的目的。

3.3 抗菌功能及其机制

作为一类非甾体激素类抗炎药物, RES 对细菌、真菌及病毒均具有抑制作用, 且 RES 的抗菌能力往往与其含量呈正相关。研究表明, RES 对灰色葡萄孢菌及金黄色葡萄球菌等均有明显的抑制作用, 并能通过影响胞内物质的合成, 干扰葡萄球菌体的正常代谢^[51-52]。RES 还能抑制变形杆菌的迁徙生长及致病因子的表达, 削弱变形杆菌感染上皮细胞的能力。此外, RES 对于产孢丝状真菌还具有明显的抑制作用, 对膜蛋白的功能性具有干扰作用, 可直接导致真菌细胞中氧含量减少^[53]。

关于 RES 对细菌及真菌的作用机制目前尚不明确, 其可能作用如下: (1) RES 可破坏细菌及真菌的细胞膜, 使细胞膜形成孔洞并进入细胞内, 干扰菌体内物质合成^[47,51]; (2) RES 可抑制细菌 ATP 的水解与合成, 影响菌体代谢, 进而抑制细菌的生长^[54-55]; (3) RES 可诱导细菌 DNA 片段化, 抑制细菌分裂关键蛋白合成, 抑制细菌隔膜生成和细胞分裂^[56]; (4) RES 可抑制细菌鞭毛合成, 减少菌体鞭毛数量, 延缓细菌运动特性的发生^[47]。

3.4 代谢调节及其机制

RES 作为 Sirt1 的天然激动剂, 在促进脂肪细胞凋亡、抑制脂肪前体细胞增殖分化中具有重要作用^[57]。研究表明, RES 可通过增加 Sirt1 基因的表达, 经由线粒体-半胱天冬氨酸酶(caspase)家族途径, 激活 caspase 家族蛋白, 通过促进线粒体内色素 C (Cyt C) 的释放, 导致脂肪细胞的凋亡。过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ)和 CCAAT

增强子结合蛋白 α (C/EBP α)是调节脂肪合成最主要的转录因子, Sirt1 可作为 PPAR γ 的底物, 调控脂肪细胞分化与表达^[58]。研究表明, RES 通过增加 Sirt1 基因表达抑制 PPAR γ 和 C/EBP α 表达来调控脂肪细胞的增殖分化^[59]。RES 可通过调控核转录因子(FoxO1)和细胞因子信号转导抑制因子(SOCS3)的基因表达, 抑制脂肪细胞增殖分化与脂肪沉积^[58]。此外, RES 作为抑制脂肪合成、氧化、转运过程中调控因子, 可显著降低生脂因子脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-coa carboxylase, ACC)的基因表达, 抑制脂肪酸代谢^[60]。Cantó 等^[61]提出, AMPK 和 Sirt1 是 RES 的两个关键分子靶标。其中, AMPK 是能量稳态的传感器, 可在机体中被 RES 磷酸化。Xie 等^[62]研究表明, NF- κ B 和 Sirt1 信号通路之间存在拮抗作用, Sirt1 能够激活 AMPK, 过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR α)和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC1 α), 并抑制 NF- κ B 信号, 进而抑制机体的炎症反应。此外, Duan 等^[63]通过将自噬相关蛋白 LC3-I 转化为自噬体相关的磷脂酰乙醇胺(PE)-偶联的 LC3-II 形式来评估自噬的发生, 研究证实, RES 可保护受到应激的小鼠腹膜巨噬细胞和 RAW 264.7 细胞吞噬能力及线粒体膜电位的降低; 此外, 添加 15 mg/kg RES 还可增强自噬相关蛋白 LC3-II 的积累, 诱导自噬效应蛋白 Beclin1 的表达升高, 并降低 LC3-I 含量。但研究结果表明 RES 通过上调 Sirt3 表达和 AMPK 的磷酸化来促进自噬。虽然 Sirt1 也参与了 RES 的保护机制, 但其对自噬的影响并不明显。

4 白藜芦醇在水产动物中的应用

4.1 白藜芦醇对生长性能的影响

RES 对水产动物生长性能的影响不尽相同。Wilson 等^[64]研究表明, 饲料日粮中添加 600 mg/kg RES 可使漠斑牙鲆(*Paralichthys lethostigma*)体长增长 9%, 体重增加 33%, 对生长具有积极作用。此外, 添加 RES 后可降低漠斑牙鲆肌肉组织中蛋白质羰基化和脂质过氧化物含量, 减少体内蛋白质的降解。而冉盖等^[65]以斑马鱼(*Barchydanio*

erio)为研究对象探讨 RES 对其生长性能的影响时发现,将斑马鱼置于浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 的 RES 水溶液每日干预 11 h 并进行 8 周试验后,RES 对斑马鱼体长、体重和肥满度均无显著影响。此外,许多学者的研究表明 RES 对水产动物的生长性能表现出一定的抑制作用。李开放等^[66]研究证实,饲料中添加 80~400 mg/kg RES 对松浦镜鲤(*Cyprinus carpio* var *Songpu mirror carp*)的增重率、肥满度和肝体指数无显著影响;然而,饲喂 240~320 mg/kg RES 后可降低松浦镜鲤饲料系数与脏体指数。在吉富罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)上的研究表明,饲料中添加 0.025%~0.1% RES 对吉富罗非鱼的生长作用出现较为明显的抑制^[67]。此外,RES 也可影响受到高脂胁迫的水产动物生长性能。闫亚楠等^[68]在研究高脂饲料中添加 RES 对团头鲂(*Megalobrama amblycephala*)生长性能的影响时发现,低剂量的 RES 对其特定生长率(SGR)及饲料系数(FCR)无显著差异;当添加量达到 1.08%时,RES 可导致团头鲂的 SGR 和日采食量显著降低,但对 FCR 的影响未见显著差异。Jia 等^[69]研究表明,在高脂饲料中添加 0.5%的 RES 与槲皮素协同作用后,可显著提高团头鲂 SGR;当 RES 添加量达到 1.0%后,团头鲂生长性能开始下降。综上所述,RES 对水产动物生长性能的影响不仅与水产养殖品种有关,还与不同品种是否受到胁迫及 RES 的添加量有关。但由于 RES 在水产动物上的研究还不充分,其对水产动物生产性能的作用机理还需进一步阐明。

4.2 白藜芦醇在细菌防控中的作用

集约化养殖导致了許多致病微生物的出现。致病菌的出现不仅危害着淡水养殖行业,还影响着人类的安全与健康。RES 可降低鱼体自身炎症反应。谭宏亮等^[70]在异育银鲫(*Carassius auratus gibelio*)上的人工感染试验表明,攻毒前 2 h 腹腔注射 RES 能显著抑制嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)的毒力。当注射剂量为 25~100 mg/kg 时,异育银鲫 TNF- α 和 II 型干扰素(IFN- γ)的 mRNA 表达量也显著下降,这意味着 RES 可避免嗜水气单胞菌对异育银鲫造成的感染,减缓炎症反应的发生,对感染病原菌的异育银鲫具有一定

保护作用。对于哈维氏弧菌(*Vibrio harveyi*),研究发现 RES 可以直接结合哈维氏弧菌产生的必需毒力因子——哈维氏弧菌溶血素(VHH)的活性中心,抑制 VHH 的溶血活性,并通过下调 VHH 基因的转录,抑制由哈维氏弧菌对东方红鲮鲃(*Takifugu rubripes*)损害,在间隔 12 h 肌肉注射相同剂量(100 mg/kg)的 RES 后观察东方红鲮鲃发现,鱼体缓游、食欲不振等症状得到缓解,同时在观察肾组织切片时发现,肾小管基底膜水肿及肾小球萎缩等现象出现明显缓解,有效减轻了由哈维氏弧菌引起的组织病理学损害^[71]。冯立芳等^[72]在研究了波罗的海希瓦氏菌(*Shewanella baltica*)的群体感应现象后发现,RES 具有抑制该菌群体感应的能力,可通过抑制细菌分泌信号分子 Cyclo-(L-Pro-L-Leu)和 Cyclo-(L-Pro-L-Phe),抑制该菌的腐败进程来实现对波罗的海希瓦氏菌的抑制效果。此外,Baldissera 等^[73]以草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)幼鱼为试验模型,评估在膳食中补充葡萄渣(GPF)是否能够减少试验性感染铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)的草鱼细胞能量稳态的损害。结果表明,在饲料中添加 300 mg/kg 的富含 RES 的葡萄渣能提高草鱼腮内肌酸激酶(CK)、丙酮酸激酶(PK),降低其乳酸脱氢酶(LDH)及氧化应激水平,有效缓解铜绿假单胞菌造成的草鱼感染。综合以上可知,RES 对不同细菌感染源造成的鱼体感染均有良好的抑制作用,但需进一步研究确定 RES 针对不同物种的饲喂方式及适宜剂量。

4.3 白藜芦醇对免疫及抗氧化功能的影响

目前已经发现 RES 对多种水产养殖品种均具有良好的抗氧化能力。高妍等^[74]在研究乌克兰鳞鲤(*Cyprinus carpio* var *ukraine scale carp*)时发现,饲喂 160 mg/kg RES 能提高鱼体肠道的消化能力及肝胰脏的抗氧化能力。李开放等^[66]在松浦镜鲤的研究中也得到了一致的结果。刘亭亭^[75]研究表明,在饲料中添加 200 mg/kg RES 可以显著提高贡氏假鳃鲃(*Nothobranchius guentheri*) CAT、SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性,显著降低 ROS 水平,增强贡氏假鳃鲃清除自由基的能力,提高其抗氧化酶活性。崔培等^[76]在对血鸚鵡(*Amphilophus labiatus* ♂ $\times$ *Cichlasoma synspilum* ♀)

的研究中发现,在饲料中添加 120 mg/kg RES 可在短期内显著增加肝脏 SOD 活力,提高血鸚鵡肝脏溶菌酶(LZM)活性,增强鱼体免疫及抗氧化功能。闫亚楠等^[68]研究表明发现,即使在高脂条件下,添加 0.04% RES 也可提高团头鲂血液中免疫蛋白含量及消化酶活性,提高团头鲂的免疫力。此外,富含 RES 的虎杖也可有效降低建鲤(*Cyprinus carpio* var. jian carp)肝细胞氧自由基和脂质过氧化物的产生,保护细胞膜结构与功能的完整抗氧化能力,提高建鲤肝细胞的抗氧化功能^[77]。此外,炎症是由于体内自由基过多造成的,RES 在提升机体抗氧化能力的同时也会提升机体免疫能力,减缓氧化损伤的发生。Abdel-Daim 等^[78]研究表明,50 mg/kg RES 可改善尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)中氧化锌纳米颗粒诱导的氧化应激。此外,RES 代谢物依然具有与 RES 相当的抗氧化特性。与感染的草鱼相比,使用 300 mg/kg 富含 RES 的 GPF 的饲料能够改善 LDH 的活性,饮食中添加 GPF 能够预防与疾病引起的氧化损伤有关的所有变化^[73]。

肠道菌群的稳定对于肠道健康和功能至关重要,RES 可以作为有效的饲料添加剂来改善水产动物的肠道健康。董婧等^[79]研究表明,经 RES 强化卤虫后饲喂斑马鱼,可有效增加斑马鱼绒毛高度及皱襞面积。此外,RES 还可通过降低 IL-1 β 、TNF- α 等炎性细胞因子的水平破坏欧洲鲈(*Dicentrarchus labrax* L.)的肠道完整性^[80]。Zheng 等^[81]在评估吉富罗非鱼的肠道菌群情况后发现,添加不同浓度 RES 可有效改善肠道菌群比例,随着浓度的升高,罗非鱼肠道内有益菌群的比例逐渐增大,而有害菌群的比例逐渐减少。在不影响罗非鱼肠道菌群的丰富性和多样性条件下,添加 0.025 g/kg RES 组的硬毛门细菌出现显著富集。另一研究发现,在饲料中添加 0.3 g/kg RES 不仅能导致罗非鱼肠道组织变形,造成杯状细胞出现不规则结构及细胞凋亡现象的发生,还能引起罗非鱼肝脏坏死、凋亡及表皮细胞变形等^[49]。由此可见,适宜剂量的 RES 可以促进肠道有益菌群的生长,但高剂量的 RES 经肠道后被吸收,会对鱼体肝脏和肠道组织造成损害。

Smith 等^[82]研究发现,大西洋鲑(*Salmo salar*)头部肾脏巨噬细胞经 LPS 刺激后,将细胞在含有 50 μ mol/L RES 的培养基中孵育 24 h 后,大西洋鲑巨噬细胞中 COX2、IL-1 β 、IL-8 和 sTLR5 的 mRNA 表达量显著降低,免疫调节活性显著增加。同样的结果在罗非鱼^[78]与大菱鲆^[48]上也得到了验证。此外,Castro 等^[83]研究表明,RES 作为髓过氧化物酶(MPO)活性和表达的有力抑制剂,可以有效降低大菱鲆肾白细胞 MPO 活性,阻断细胞迁移、呼吸爆发活性和蛋白合成,减少炎症反应的发生。此外,研究还发现,RES 以剂量依赖的方式抑制了大菱鲆肾白细胞中 MPO 的表达,在 25~50 μ mol/L 时,RES 下调大菱鲆肾白细胞 MPO 的 mRNA 水平,而在 100 μ mol/L 时,RES 可完全抑制 MPO 的基因表达,对大菱鲆炎症反应具有重要的调节作用。

4.4 白藜芦醇在糖脂代谢中的作用

目前,RES 对水产动物脂肪代谢的调节作用已有相关研究。研究表明,添加 20 μ mol/L RES 可有效预防由于过度喂饲引起的斑马鱼肝脏脂肪浸润与脂滴形成,显著提升自噬标志蛋白 LC3-I 的水平并上调鱼体 AMPK α 蛋白磷酸化水平与 Sirt1 蛋白表达水平,这意味着 RES 可通过 Sirt1 信号通路影响斑马鱼的脂代谢,防止肝脏脂肪变性^[65]。Liu 等^[84]研究表明,RES 可通过降低 NF- κ B 功能亚基 RelA/p65、Ac-RelA/p65 和 p-I κ B α 水平以及增加 Sirt1 与 RelA/p65 之间的相互作用来提高 Sirt1 表达,并抑制 NF- κ B,逆转由于鱼肠老化引起的肠上皮细胞(IEC)和肠干细胞(ISC)的下降。RES 和槲皮素单独作用或共同作用均可通过激活 Sirt1 表达,缓解团头鲂高脂胁迫下代谢异常的状态^[68]。Zhang 等^[85]为了探讨高脂饲料中添加 RES 对团头鲂糖脂代谢的影响,在高脂饲料中添加 0.04%~1.08%浓度不等的 RES,结果表明,RES 的补充可有效减少团头鲂全身脂肪和腹膜内脂肪的增加,并减缓肝脂肪变性的发生;同时 RES 还可通过介导 Sirt 通路的激活,上调团头鲂肝脏组织中脂肪甘油三酸酯脂酶(ATGL)、肉碱棕榈酰转移酶(CPT1a)和微粒体甘油三酸酯转移蛋白(MTTP)的表达,上调肝脏内脂肪酸的 β -氧化与脂质转运,

抑制脂肪酸的摄取与合成,减少脂肪沉积。RES 除了能在高脂条件下调节脂肪代谢外,还可在低脂条件下调节脂肪酸的生成。Torno 等^[86]研究表明,在饲料中添加 0.3% 的 RES 能够在缺乏鱼油条件下显著提升二十二碳六烯酸(22:6n-3, DHA)和二十碳五烯酸(20:5n-3, EPA)诱导虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)内源性脂肪酸合成,促使虹鳟肝脏内 omega-3 脂肪酸水平上升,影响脂肪酸代谢关键酶—— $\Delta 6$ -去饱和酶及 β -氧化转录调节因子——过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)活性。为了评估 RES 在大西洋鲑(*Atlantic salmon*)饲料中的潜在用途, Menoyo 等^[87]以低鱼油饮食作为对照,分别补充 0.5、1.5 和 2.5 g/kg RES 并探讨 RES 对大西洋鲑肝脏脂肪酸组成以及抗氧化剂信号传导、脂质过氧化和代谢相关蛋白质编码基因表达的影响。研究结果表明,饲喂 RES 不会影响肝脏中饱和脂肪酸和单不饱和脂肪酸的总含量,但会改变肝脏中某些脂肪酸的百分比。目前,对于 RES 对水产动物高糖影响的文章还较少,还需进行更加深入的研究去探讨高糖饲料中添加 RES 对各类水产养殖品种糖脂代谢的影响。Shi 等^[88]在研究 RES 对高糖饲料引起的糖脂代谢的影响时发现,在饲料中添加 0.04% 的 RES 可以通过激活 AMPK-SIRT1-PGC-1 α 网络来提高团头鲂饲喂高碳水化合物饮食的能量感应和糖脂代谢,从而上调葡萄糖转运、糖原生成和脂肪酸 β -氧化以及抑制脂肪生成。

5 小结与展望

随着中国水产养殖业的规模化发展与绿色养殖的推广,高效、绿色、安全的新型功能型饲料添加剂越发得到人们的重视。RES 作为一种天然的植物提取物,具有较高的生物学活性。RES 不仅能够提高营养物质利用率,改善水产动物肠道功能,还能促进脂肪代谢与调节,提高动物机体免疫功能。将 RES 作为饲料添加剂及水产动物疫病防治药物替代抗生素,可有效解决传统抗生素产生的耐药性与药物残留问题对人类健康造成的潜在危害,极具开发应用前景,这也将逐步成为未来研究的焦点与热点。其次,与大多数陆生动

物不同,鱼类将葡萄糖作为能源物质利用的能力十分有限,不同水产动物间利用碳水化合物的能力也不同,人们也还没有完全了解水产动物之间碳水化合物利用的代谢差异。目前,RES 对水产动物葡萄糖代谢作用的研究仍然较少,进一步深入研究 RES 对水产动物糖代谢的潜在机制,不仅能够节约水产动物对蛋白质的利用,也能够降低饲料成本,解决全球水产行业饲料原料短缺的问题。然而目前,RES 在水产动物中的最适添加剂量还没有统一的标准,RES 与其他水产动物饲料添加剂的协同或拮抗作用需进一步的探讨。相信随着对 RES 生物学效应和作用机理研究的日益深入,RES 在水产动物生产中的作用将不断提升,这也将为 RES 在水产动物中的应用提供理论基础,促进中国水产养殖业的绿色、高效与健康发展。

参考文献:

- [1] Kuršvietienė L, Stanevičienė I, Mongirdienė A, et al. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol[J]. Medicina, 2016, 52(3): 148-155.
- [2] Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, et al. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells[J]. American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology, 2008, 294(3): L478-L488.
- [3] Huang L F, Huang X R, Lin Y. Advances in the mechanism of resveratrol inhibiting cell proliferation[J]. Contemporary Medicine, 2012, 18(24): 13-14. [黄露芬, 黄秀榕, 林瑶. 白藜芦醇抑制细胞增殖作用机制的研究进展[J]. 当代医学, 2012, 18(24): 13-14.]
- [4] Huang D D, Shi G J, Jiang Y P, et al. A review on the potential of resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 125: 109767.
- [5] Ma Y J, He R X, Yang L, et al. The biological function of resveratrol and its application in animal production[J]. China Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2019, 46(11): 3234-3243. [马玉静, 何荣香, 杨玲, 等. 白藜芦醇的生物学功能及其在动物生产中的应用[J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(11): 3234-3243.]
- [6] Zhang G J, Yang T, Luo F J, et al. Progress on extracting techniques and detecting methods of resveratrol[J]. Food & Machinery, 2013, 29(2): 234-237. [张贵娟, 杨涛, 罗非君, 等. 白藜芦醇的提取与检测方法研究进展[J]. 食品与机械,

- 2013, 29(2): 234-237.]
- [7] Ferrer J L, Austin M B, Stewart C Jr, et al. Structure and function of enzymes involved in the biosynthesis of phenylpropanoids[J]. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2008, 46(3): 356-370.
- [8] Winkel B S J. Metabolic channeling in plants[J]. *Annual Review of Plant Biology*, 2004, 55: 85-107.
- [9] Donnez D, Jeandet P, Clément C, et al. Bioproduction of resveratrol and stilbene derivatives by plant cells and microorganisms[J]. *Trends in Biotechnology*, 2009, 27(12): 706-713.
- [10] Chong J L, Poutaraud A, Huguency P. Metabolism and roles of stilbenes in plants[J]. *Plant Science*, 2009, 177(3): 143-155.
- [11] Zhang E H. Fusion expression of the *4CL* and *RS* genes of anabolic key enzymes of resveratrol[D]. Beijing: Chinese Academy of Forestry, 2015. [张二浩. 白藜芦醇合成代谢关键酶基因 *4CL* 和 *RS* 融合表达研究[D]. 北京: 中国林业科学研究院, 2015.]
- [12] Bode L M, Bunzel D, Huch M, et al. In vivo and in vitro metabolism of *trans*-resveratrol by human gut microbiota[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2013, 97(2): 295-309.
- [13] Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of *trans*-resveratrol[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2005, 49(5): 472-481.
- [14] Walle T, Hsieh F, DeLegge M H, et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2004, 32(12): 1377-1382.
- [15] Patel K R, Brown V A, Jones D J L, et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(19): 7392-7399.
- [16] Liu Z L, Zeng C J, Wu M Q, et al. Research progress of resveratrol, piceogenol and hemcin[J]. *Herald of Medicine*, 2013, 32(8): 1043-1049. [刘芝兰, 曾春娇, 吴梅青, 等. 白藜芦醇与白皮杉醇及赤松素研究进展[J]. *医药导报*, 2013, 32(8): 1043-1049.]
- [17] Zhen Y G. Reverse HPLC method for the quantification of resveratrol in Beagle dog plasma and its application in pharmacokinetic study[J]. *Practical Journal of Medicine & Pharmacy*, 2017, 34(1): 52-54. [甄玉改. 反相 HPLC 法测定比格犬血浆中白藜芦醇含量及其药代动力学研究[J]. *实用医药杂志*, 2017, 34(1): 52-54.]
- [18] Johnson J J, Nihal M, Siddiqui I A, et al. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011, 55(8): 1169-1176.
- [19] Wightman E L, Reay J L, Haskell C F, et al. Effects of resveratrol alone or in combination with piperine on cerebral blood flow parameters and cognitive performance in human subjects: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over investigation[J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 112(2): 203-213.
- [20] Patel K R, Andreadi C, Britton R G, et al. Sulfate metabolites provide an intracellular pool for resveratrol generation and induce autophagy with senescence[J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(205): 205ra133.
- [21] Lin H S, Ho P C. Preclinical pharmacokinetic evaluation of resveratrol trimethyl ether in sprague-dawley rats: The impacts of aqueous solubility, dose escalation, food and repeated dosing on oral bioavailability[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 100(10): 4491-4500.
- [22] Choo Q Y, Yeo S C M, Ho P C, et al. Pterostilbene surpassed resveratrol for anti-inflammatory application: Potency consideration and pharmacokinetics perspective[J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 11: 352-362.
- [23] Chen W, Yeo S C M, Elhennawy M G A A, et al. Oxyresveratrol: A bioavailable dietary polyphenol[J]. *Journal of Functional Foods*, 2016, 22: 122-131.
- [24] Wang L, Zhang S Q, Gu Y. Liver-targeted resveratrol liposome[J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2006, 22(4): 241-245. [王莉, 张三奇, 顾宜. 具有肝脏靶向性的白藜芦醇脂质体[J]. *解放军药学报*, 2006, 22(4): 241-245.]
- [25] Zhou Y Q, Ji S P, Liu C, et al. Preparation and quality evaluation of resveratrol loaded polymeric micelles[J]. *Chinese Medicinal Biotechnology*, 2020, 15(1): 25-31. [周韵秋, 冀素平, 刘聪, 等. 白藜芦醇聚合物胶束的制备及质量评价[J]. *中国医药生物技术*, 2020, 15(1): 25-31.]
- [26] Xu J, Gong T. Research progress of resveratrol preparation[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2017, 29(1): 14-16. [徐娇, 龚涛. 白藜芦醇制剂研究进展[J]. *海峡药学*, 2017, 29(1): 14-16.]
- [27] Liu H. Preparation and pharmacokinetic study of resveratrol liposomes from *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc[D]. Wuhan: Hubei College of Traditional Chinese Medicine, 2008. [刘浩. 虎杖白藜芦醇脂质体的制备及其药代动力学研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.]
- [28] Litwinienko G, Ingold K U. Solvent effects on the rates and mechanisms of reaction of phenols with free radicals[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2007, 40(3): 222-230.
- [29] Fang J G, Lu M, Chen Z H, et al. Antioxidant effects of resveratrol and its analogues against the free-radical-induced peroxidation of linoleic acid in micelles[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2002, 8(18): 4191-4198.
- [30] Gan X Q, Huang S B, Yu Q, et al. Blockade of Drp1 rescues

- oxidative stress-induced osteoblast dysfunction[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 468(4): 719-725.
- [31] Tadolini B, Juliano C, Piu L, et al. Resveratrol inhibition of lipid peroxidation[J]. Free Radical Research, 2000, 33(1): 105-114.
- [32] Guo S, Yao Q, Ke Z Q, et al. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015, 412: 85-94.
- [33] Chiang M C, Nicol C J, Cheng Y C. Resveratrol activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced inflammation and oxidative stress[J]. Neurochemistry International, 2018, 115: 1-10.
- [34] Huang B Q, Zhang W G, Wei L T, et al. Resveratrol down-regulates endothelin type B receptors in vascular smooth muscle cells via Sirt1/ERK1/2/NF- κ B signaling pathways[J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 840: 44-49.
- [35] Miloso M, Bertelli A A E, Nicolini G, et al. Resveratrol-induced activation of the mitogen-activated protein kinases, ERK1 and ERK2, in human neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. Neuroscience Letters, 1999, 264(1-3): 141-144.
- [36] Brookins Danz E D, Skramsted J, Henry N, et al. Resveratrol prevents doxorubicin cardiotoxicity through mitochondrial stabilization and the Sirt1 pathway[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2009, 46(12): 1589-1597.
- [37] Chen S F, Xiao X C, Sun Y S, et al. Effect of resveratrol on antioxidant status and insulin sensitivity in rat primary adipocytes[J]. Food Science, 2010, 31(13): 263-266. [陈思凡, 肖新才, 孙延双, 等. 白藜芦醇对大鼠脂肪细胞抗氧化及胰岛素敏感性的影响[J]. 食品科学, 2010, 31(13): 263-266.]
- [38] Nguyen T, Nioi P, Pickett C B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress[J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(20): 13291-13295.
- [39] Csiszár A, Csiszar A, Pinto J T, et al. Resveratrol encapsulated in novel fusogenic liposomes activates Nrf2 and attenuates oxidative stress in cerebrovascular endothelial cells from aged rats[J]. The Journals of Gerontology: Series A, 2015, 70(3): 303-313.
- [40] Wong Y T, Gruber J, Jenner A M, et al. Chronic resveratrol intake reverses pro-inflammatory cytokine profile and oxidative DNA damage in ageing hybrid mice[J]. Age (Dordrecht, Netherlands), 2011, 33(3): 229-246.
- [41] Yuan J S, Lu L L, Zhang Z L, et al. Dietary intake of resveratrol enhances the adaptive immunity of aged rats[J]. Rejuvenation Research, 2012, 15(5): 507-515.
- [42] Yu F. Effects of resveratrol on fat metabolism in mice[D]. Tai'an: Shandong Agricultural University, 2015. [于飞. 白藜芦醇对小鼠脂肪代谢的影响研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2015.]
- [43] Valenzano D R, Terzibasi E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate[J]. Current Biology, 2006, 16(3): 296-300.
- [44] Bass T M, Weinkove D, Houthoofd K, et al. Effects of resveratrol on lifespan in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2007, 128(10): 546-552.
- [45] Zhang C, Geng Z Y, Zhao X H. Resveratrol: Biological functions and application in livestock and poultry production[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2017, 29(11): 3837-3843. [张成, 耿照玉, 赵晓惠. 白藜芦醇的生物学功能及其在畜禽生产中的应用[J]. 动物营养学报, 2017, 29(11): 3837-3843.]
- [46] Chen S F, Zhou N M, Zhang Z L, et al. Resveratrol induces cell apoptosis in adipocytes via AMPK activation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 457(4): 608-613.
- [47] Zhuang Y, Huang H J, Quan M M, et al. Biological properties and its mechanism of resveratrol[J]. Acta Laser Biology Sinica, 2019, 28(3): 212-218. [庄煜, 黄辉君, 全媚媚, 等. 白藜芦醇的生物活性及作用机制[J]. 激光生物学报, 2019, 28(3): 212-218.]
- [48] Tan C, Zhou H H, Wang X, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress and inflammatory response in turbot fed with soybean meal based diet[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2019, 91: 130-135.
- [49] Zheng Y, Zhao Z X, Wu W, et al. Effects of dietary resveratrol supplementation on hepatic and serum pro-/anti-inflammatory activity in juvenile GIFT tilapia, *Oreochromis niloticus*[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2017, 73: 220-228.
- [50] Thiel G, Ulrich M, Mukaida N, et al. Resveratrol stimulation induces interleukin-8 gene transcription via NF- κ B[J]. Pharmacological Research, 2018, 134: 238-245.
- [51] Li Y J, Li W W, Wang X, et al. Study of in vitro antibacterial activity of resveratrol[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2008, 12(1): 58-60. [李永军, 李巍巍, 王鑫, 等. 白藜芦醇对葡萄球菌抗菌活性研究[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(1): 58-60.]
- [52] Dang W, Wei Y H, Cao W. Advance in the research of resveratrol synthase[J]. Chinese Bulletin of Botany, 2003, 20(2):

- 152-159. [党尉, 尉亚辉, 曹炜. 白藜芦醇合酶的研究进展[J]. 植物学通报, 2003, 20(2): 152-159.]
- [53] Chan M M Y. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin[J]. Biochemical Pharmacology, 2002, 63(2): 99-104.
- [54] Dadi P K, Ahmad M, Ahmad Z. Inhibition of ATPase activity of *Escherichia coli* ATP synthase by polyphenols[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2009, 45(1): 72-79.
- [55] Henderson R C, Gao F, Jayanthi S, et al. Domain organization in the 54-kDa subunit of the chloroplast signal recognition particle[J]. Biophysical Journal, 2016, 111(6): 1151-1162.
- [56] Haranahalli K, Tong S, Ojima I. Recent advances in the discovery and development of antibacterial agents targeting the cell-division protein FtsZ[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016, 24(24): 6354-6369.
- [57] Chaudhary N, Pfluger P T. Metabolic benefits from Sirt1 and Sirt1 activators[J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2009, 12(4): 431-437.
- [58] Chen X L, Huang Z Q, Guo X L, et al. Regulation mechanism of resveratrol on lipid metabolism in livestock and poultry[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2012, 24(10): 1861-1865. [陈小玲, 黄志清, 郭秀兰, 等. 白藜芦醇调节畜禽脂质代谢的机制[J]. 动物营养学报, 2012, 24(10): 1861-1865.]
- [59] Cheng J R, Liu C, Hu K Q, et al. Ablation of systemic SIRT1 activity promotes nonalcoholic fatty liver disease by affecting liver-mesenteric adipose tissue fatty acid mobilization[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2017, 1863(11): 2783-2790.
- [60] Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation[J]. Developmental Cell, 2003, 4(1): 119-129.
- [61] Cantó C, Jiang L Q, Deshmukh A S, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle[J]. Cell Metabolism, 2010, 11(3): 213-219.
- [62] Xie J, Zhang X M, Zhang L. Negative regulation of inflammation by SIRT1[J]. Pharmacological Research, 2013, 67(1): 60-67.
- [63] Duan W J, Li Y F, Liu F L, et al. A SIRT3/AMPK/autophagy network orchestrates the protective effects of trans-resveratrol in stressed peritoneal macrophages and RAW 264.7 macrophages[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2016, 95: 230-242.
- [64] Wilson W N, Baumgarner B L, Watanabe W O, et al. Effects of resveratrol on growth and skeletal muscle physiology of juvenile southern flounder[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 2015, 183: 27-35.
- [65] Ran G, Ying L, Li L, et al. Resveratrol ameliorates the lipid metabolism in the diet-induced obese zebrafish[J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2016, 46(6): 413-417. [冉盖, 应力, 李琳, 等. 白藜芦醇改善饮食诱导肥胖斑马鱼脂代谢的研究[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(6): 413-417.]
- [66] Li K F, Xu Q Y. Effects of resveratrol on growth performance, intestinal digestive enzyme activities, liver antioxidant indices and serum biochemical indices of *Songpu* mirror carp[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2019, 31(4): 1833-1841. [李开放, 徐奇友. 白藜芦醇对松浦镜鲤生长性能、肠道消化酶活性、肝脏抗氧化指标和血清生化指标的影响[J]. 动物营养学报, 2019, 31(4): 1833-1841.]
- [67] Zhao Z X, Shi L L, Zhang C, et al. Effects of resveratrol on growth performance, immunity and liver microstructure of GIFT (*Oreochromis niloticus*)[J]. Chinese Agricultural Science Bulletin, 2018, 34(8): 111-117. [赵志祥, 史磊磊, 张聪, 等. 饲料添加白藜芦醇对吉富罗非鱼生长免疫和肝脏结构的影响[J]. 中国农学通报, 2018, 34(8): 111-117.]
- [68] Yan Y N, Xia S L, Tian H Y, et al. Effects of resveratrol supplementation on growth performance, immunity, antioxidant capability and disease resistance of blunt snout bream fed high-fat diet[J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2017, 41(1): 155-164. [闫亚楠, 夏斯蕾, 田红艳, 等. 白藜芦醇对高脂胁迫团头鲂抗氧化能力、非特异免疫机能和抗病力的影响[J]. 水生生物学报, 2017, 41(1): 155-164.]
- [69] Jia E T, Yan Y N, Zhou M, et al. Combined effects of dietary quercetin and resveratrol on growth performance, antioxidant capability and innate immunity of blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*)[J]. Animal Feed Science and Technology, 2019, 256: 114268.
- [70] Tan H L, Chen K, Xi B W, et al. Resveratrol inhibits growth, virulence and biofilm formation of *Aeromonas hydrophila*[J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2019, 43(4): 861-868. [谭宏亮, 陈凯, 习丙文, 等. 白藜芦醇抑制嗜水气单胞菌毒力作用研究[J]. 水生生物学报, 2019, 43(4): 861-868.]
- [71] Zhao X R, Guo Y, Ni P, et al. Resveratrol inhibits the virulence of *Vibrio harveyi* by reducing the activity of *Vibrio harveyi* hemolysin[J]. Aquaculture, 2020, 522: 735086.
- [72] Feng L F, Zhang Y W, Li X, et al. The inhibit effects of resveratrol on the quorum sensing of *Shewanella baltica*[EB/OL]. Beijing: Sciencepaper Online (2018-01-29). <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201801-192>. [冯立芳, 张宇薇, 李想, 等. 白藜芦醇对波罗的海希瓦氏菌的群体感应抑制作用[EB/OL]. 北京: 中国科技论文在

- 线(2018-01-29). <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201801-192>.]
- [73] Baldissiera M D, Souza C F, Descovi S N, et al. Grape pomace flour ameliorates *Pseudomonas aeruginosa*-induced bioenergetic dysfunction in gills of grass carp[J]. *Aquaculture*, 2019, 506: 359-366.
- [74] Gao Y, Fang Z Z, Zhu G X, et al. Effects of different levels of resveratrol on parts of biochemical indices of Ukraine carp (*Cyprinus carpio*)[J]. *Feed Industry*, 2015, 36(2): 25-29. [高妍, 方珍珍, 朱国霞, 等. 不同水平白藜芦醇对乌克兰鲤鲤部分生化指标的影响[J]. *饲料工业*, 2015, 36(2): 25-29.]
- [75] Liu T T. The effect of resveratrol on reactive oxygen species and oxidative damage of *Nothobranchius guentheri*[D]. Jinan: Shandong Normal University, 2014. [刘亭亭. 白藜芦醇对贡氏假鳃鳉活性氧和氧化损伤的影响[D]. 济南: 山东师范大学, 2014.]
- [76] Cui P, Fan Z, Li J, et al. Effects of dietary resveratrol levels on biochemical parameters in liver of blood parrot *Amphilophus labiatus* ♂ × *Cichlasoma synspilum* ♀[J]. *Journal of Dalian Ocean University*, 2015, 30(2): 203-206. [崔培, 范泽, 李建, 等. 饲料中添加白藜芦醇对血鹦鹅肝脏生化指标的影响[J]. *大连海洋大学学报*, 2015, 30(2): 203-206.]
- [77] Du J L, Jia R, Cao L P, et al. Effects of *Polygonum cuspidatum* extract on biochemical indexes of injured primary hepatocytes of Jian carp caused by CCl₄[J]. *Journal of Hunan Agricultural University (Natural Sciences)*, 2013, 39(4): 413-418. [杜金梁, 贾睿, 曹丽萍, 等. 虎杖提取物对 CCl₄ 诱导建鲤损伤肝细胞生化指标的影响[J]. *湖南农业大学学报(自然科学版)*, 2013, 39(4): 413-418.]
- [78] Abdel-Daim M M, Eissa I A M, Abdeen A, et al. Lycopene and resveratrol ameliorate zinc oxide nanoparticles-induced oxidative stress in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2019, 69: 44-50.
- [79] Dong J, Wang Y, Guo J X, et al. Effects of resveratrol enriched Artemia on intestinal morphology and anti-oxidative capacities of zebrafish (*Barchydanio rerio*)[J]. *Journal of Shenyang Agricultural University*, 2016, 47(4): 488-492. [董婧, 王洋, 郭锦晓, 等. 白藜芦醇强化卤虫对斑马鱼肠道的形态结构和抗氧化能力的影响[J]. *沈阳农业大学学报*, 2016, 47(4): 488-492.]
- [80] Arciuli M, Fiocco D, Fontana S, et al. Administration of a polyphenol-enriched feed to farmed sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.): Kidney melanomacrophages response[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2017, 68: 404-410.
- [81] Zheng Y, Wu W, Hu G D, et al. Gut microbiota analysis of juvenile genetically improved farmed tilapia (*Oreochromis niloticus*) by dietary supplementation of different resveratrol concentrations[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018, 77: 200-207.
- [82] Smith N C, Christian S L, Taylor R G, et al. Immune modulatory properties of 6-gingerol and resveratrol in Atlantic salmon macrophages[J]. *Molecular Immunology*, 2018, 95: 10-19.
- [83] Castro R, Lamas J, Morais P, et al. Resveratrol modulates innate and inflammatory responses in fish leucocytes[J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2008, 126(1-2): 9-19.
- [84] Liu S, Zheng Z D, Ji S H, et al. Resveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF-κB pathway in gut of the annual fish *Nothobranchius guentheri*[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018, 80: 473-479.
- [85] Zhang D D, Yan Y N, Tian H Y, et al. Resveratrol supplementation improves lipid and glucose metabolism in high-fat diet-fed blunt snout bream[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2018, 44(1): 163-173.
- [86] Torno C, Staats S, de Pascual-Teresa S, et al. Fatty acid profile is modulated by dietary resveratrol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Marine Drugs*, 2017, 15(8): 252.
- [87] Menoyo D, Kühn G, Ruiz-Lopez N, et al. Dietary resveratrol impairs body weight gain due to reduction of feed intake without affecting fatty acid composition in Atlantic salmon[J]. *Animal*, 2019, 13(1): 25-32.
- [88] Shi H J, Xu C, Liu M Y, et al. Resveratrol improves the energy sensing and glycolipid metabolism of blunt snout bream megalobrama amblycephala fed high-carbohydrate diets by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1α network[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 1258.

Resveratrol biological activities and its application in aquatic animals

WU Di, WANG Liansheng

Heilongjiang River Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Key Laboratory of Aquatic Animal Diseases and Immune Technology of Heilongjiang Province, Harbin 150070, China

Abstract: Resveratrol (RES) is a type of polyphenolic defense compound that is widely found in many plants, such as grapes, knotgrasses, and blueberries. RES has been used as a new green feed additive in the aquatic industry due to its biological activities, such as anti-oxidation, anti-inflammation, anti-bacteria, and immune regulation. The physicochemical properties, bioavailability, biological activities, and regulatory mechanism of RES are summarized in this article, and the application of RES in aquatic production is also summarized. The results showed that appropriate concentrations of RES were beneficial to the production performance, immune health, and fat metabolism regulation in aquatic animals. In addition, RES could effectively prevent bacterial pathogens from infecting aquatic animals. However, the mechanism underlying its biological activities is still not fully understood, and there is a lack of basic research on the appropriate dose for different aquatic animals. In-depth research should be carried out as soon as possible in order to provide reference for further promoting the application of RES to aquatic animals.

Key words: resveratrol; biological activity; aquatic animal

Corresponding author: WANG Liansheng. E-mail: wangliansheng@hrfri.ac.cn