

鱼类免疫促进剂研究进展

Progress on the studies of fish immunostimulants

姜因萍, 吴后波, 何毛贤

(中国科学院 南海海洋研究所 LED 实验室, 广东 广州 510301)

中图分类号:S942.5

文献标识码:A

文章编号:1000-3096(2006)07-0086-05

免疫促进剂主要是促进鱼的机体免疫应答反应,它包括非特异性和特异性免疫二种,但免疫促进剂更多地增强非特异性免疫机制,它主要通过活化鱼自身的免疫机能从而达到防御效果,具有作用广泛、安全性高等特点。免疫促进剂可激活鱼的嗜中性粒细胞及吞噬细胞的吞噬作用、杀伤作用、趋化作用,激活淋巴细胞并使其分泌淋巴因子以协调体液免疫和细胞免疫,并刺激抗体产生和补体生成等。巨噬细胞的主要功能包括分解各种异物并与之相互作用、刺激和增进淋巴细胞的免疫活性,作为免疫应答的调节者,在各种刺激的作用下,巨噬细胞的形态、生化和功能上发生一系列较大的改变,从而使其吞噬能力、粘附能力、扩散能力及抗微生物和细胞毒等能力都有明显的增强。激活的巨噬细胞通过多种机制杀伤靶细胞,一种是氧依赖系统,其抗微生物活性是因为触发氧爆发产物及释放溶菌酶等活性蛋白所致,巨噬细胞的氧爆发反应可能与其吞噬颗粒时引起的膜紊乱有关,另一种是氧不依赖的系统,溶菌酶等属于该系统产物,这个系统也参与杀灭微生物作用^[1]。被免疫促进剂激活的巨噬细胞不仅有吞噬作用,而且还有分泌作用,它分泌的可溶性因子达数十种之多,而其中主要起作用的有补体成分,溶菌酶, H_2O_2 , O_2 , 白细胞介素, 肿瘤坏死因子(TNF), 精氨酸酶, 中性蛋白酶等^[2]。

目前用于鱼的免疫促进剂有如下几类:(1)人工合成的化学药品:左旋咪唑、FK—565;(2)细菌真菌细胞组成:多聚糖、FCA、MDP、LPS;(3)动植物提取物:几丁质、脱乙酰几丁质、HDE、EF203、甘草甜素、大豆蛋白;(4)营养物质:维生素 C、维

生素 E;(5)激素、细胞因子。

1 人工合成的化学药品

1.1 左旋咪唑(Levamisole)

左旋咪唑为四咪唑的左旋体,它有免疫促进剂作用,能使受抑制的巨噬细胞和 T 细胞功能恢复正常,这可能与激活环核苷酸二酯酶从而降低淋巴细胞和吞噬细胞内 CAMP 含量有关。左旋咪唑可以增强嗜中性白细胞的变形能力和吞噬活性及提高血清中吞噬细胞和白血球、溶菌酶的含量。Jeney 等^[3]把经沙门氏菌脂多糖 LPS 疫苗浸浴的虹鳟放在左旋咪唑中浸浴 30 min,可提高虹鳟体液中的抗体浓度和吞噬细胞的活性。如果给虹鳟注射高剂量的左旋咪唑($5 \mu\text{g/g}$),鱼肾脏中的白血球并没有显示出较高活性^[4]。Siwicki 等^[5]报道,以 $5 \mu\text{g/g}$ 的剂量给虹鳟注射左旋咪唑则其肾中的白血球无发光现象产生,这是因为高剂量的左旋咪唑抑制虹鳟免疫系统的作用,而以 0.1 、 $0.5 \mu\text{g/g}$ 的左旋咪唑给虹鳟注射则其白血球化学发光反应产生。在体外用左旋咪唑免疫鱼的肾细胞,则可使其吞噬作用提高。虽然左旋咪唑作为免疫促进剂

收稿日期:2003-11-16;修回日期:2004-02-26

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371106);国家 863 计划资助项目(2003AA622050);中国科学院知识创新工程资助项目(KSCX2-1-04)

作者简介:姜因萍(1969-),女,安徽阜阳人,在读硕士,研究方向为海洋生物学;吴后波,通讯作者,副研究员,硕士生导师,研究方向为海洋生物病害学,电话:020-89023162,E-mail:wuhoubo@scsio.ac.cn



的作用已经被证明,但注射大剂量的左旋咪唑的安全问题仍未解决,因此,一些国家对左旋咪唑在水产养殖上的安全性提出质疑,甚至有些国家已禁止把左旋咪唑应用在水产养殖上。

1.2 FK—565

FK—565 是从链霉菌属 (*Olivaceogriseus*) 中分离的乳酰四肽,其具有使动物提高抗微生物感染的能力。给虹鳟注射 FK-565 后增强了虹鳟对杀鲑气单胞菌 (*Aeromonas salmonicida*) 的抵抗,特别是虹鳟的吞噬细胞的活性被激活。用与鲑气单胞菌的脂多糖疫苗混合的 FK-565 处理虹鳟时,会刺激虹鳟脾脏中淋巴细胞产生更多抗体^[6]。

2 来源于细菌细胞的免疫促进剂

2.1 胞壁酰二肽 (MDP)

胞壁酰二肽是从结核菌中提取出来的低分子肽,这种二肽作为免疫促进剂可以激活巨噬细胞和 B 淋巴细胞及补体途径,它与 5-HT 结合于巨噬细胞的同一受体位点上,通过酪氨酸激酶或蛋白激酶 c 途径触发并激活单核细胞的吞噬、合成及分泌功能。巨噬细胞正是通过内吞和分泌一系列效应分子而发挥作用^[7]。MDP 能够显著促进大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF,而这种物质是巨噬细胞发挥细胞毒作用最主要的效应分子。给虹鳟在腹腔内注射 MDP 可以增强巨噬细胞活性及肾白血球的呼吸爆发和转移活性,同时也增强了虹鳟对鲑气单胞菌的抵抗力^[8]。

2.2 弗氏完全佐剂 (FCA)

弗氏完全佐剂是含有灭活的分支丁酸梭菌的矿物油佐剂,能够增强鱼的免疫效应力。Adam 等^[9]报道,注射了 FCA 的虹鳟对弧菌病和红嘴病等的抵抗力增强。Kajita 等^[10]则证实注射了 FCA 的虹鳟受鳃弧菌 (*Vibrio anguillarum*) 感染时,其呼吸爆发,吞噬细胞、自然杀伤细胞、淋巴细胞活性都增强。

2.3 脂多糖 (LPS)

脂多糖 (LPS) 是位于革兰氏阴性细菌细胞壁外膜的一种由类脂和多糖链组成的物质,具有毒性和免疫学活性。在免疫学活性方面,LPS 具有诱发对感染的非特异性、吞噬细胞激活、佐剂活性、有丝分裂原活性、肿瘤坏死活性和诱导白细胞介素、肿瘤坏死因子及干扰素等细胞因子的活性^[11]。研究表明 LPS 可刺激 B 细胞增生。给鳃鱼注射 LPS 可增强其巨噬细胞活性^[12]。Neumann^[13]则发现给金鱼服用 LPS

后,其吞噬细胞的吞噬作用增强。

2.4 丁酸梭菌 (*Clostridium butyricum*)

丁酸梭菌能够抑制人的肠道内有害菌的生长,但不影响有益菌在消化道内的增长,临床上用于治疗腹泻、消化不良等。作为免疫促进剂,丁酸梭菌则可以激活吞噬细胞、自然杀伤细胞。给虹鳟口服适量丁酸梭菌后,可增强虹鳟对弧菌病的抵抗力^[14],这是因为丁酸梭菌刺激了虹鳟吞噬细胞使吞噬细胞活性增强,产生超氧化物阴离子增多的缘故。

2.5 多聚糖

能促进鱼类免疫能力的多聚糖常见的有 β -1,3 葡聚糖、肽聚糖、酵母葡聚糖。水生动物机体内吞噬细胞的表面上存在着一个 β -葡聚糖的受体,当 β -葡聚糖与吞噬细胞结合后,激活吞噬细胞的活性,继而诱发一系列的免疫反应,从而使机体通过吞噬作用吸收、破坏和清除体内的病原微生物,进而提高水产动物的免疫功能。研究表明在鳊鱼饲料中添加 0.06%~0.01% 葡聚糖,可使鳊鱼肠炎发病率降低 30%~50%,同时也能刺激鳊鱼食欲,促进生长。对于冷水性的大西洋鲑鱼,挪威水产养殖研究中西中心于 1990 年报告中指出,饲喂 β -葡聚糖可使感染冷水性弧菌病的大西洋鲑的成活率由 17% 左右提高到 70% 左右,同疫苗联合使用,则可使感染冷水弧菌病的大西洋鲑的成活率提高到 90%^[15]。虹鳟注射酵母葡聚糖后,其溶菌酶的活性、补体、吞噬细胞的杀菌作用都明显增强^[16]。同时葡聚糖促进剂还可促进吞噬细胞产生大量超氧化物及促进血液中白血球数量增加。肽聚糖能激活免疫系统的吞噬细胞,使其分泌多种具有重要免疫调节功能的因子以及重要介质。给鼠腹腔注射双歧杆菌的肽聚糖可刺激吞噬细胞产生更多 cGMP^[17]。肽聚糖作为促进剂给虹鳟注射,可以帮助虹鳟减少弧菌病的发生^[18]。

3 来源动植物的免疫促进剂

3.1 几丁质和脱乙酰几丁质

几丁质 (chitin) 是来源于甲壳类和昆虫外骨骼或某些真菌类的细胞壁的一种多糖,给虹鳟注射几丁质后激活巨噬细胞活性,增强其抗鳃弧菌 (*Vibrio anguillarum*) 的感染力^[19]。给黄尾鲈注射几丁质可增强其抗鱼害巴斯德菌 (*Pasteurella piscicida*) 的感染能力,但给鼠和猪注射几丁质却没有增加非特异性免疫机制活性^[20]。脱乙酰几丁质 (Chitosan) 也具



有免疫刺激物的作用,给虹鳟注射、口服或浸浴脱乙胺几丁质可增强虹鳟对蛙气单胞菌感染的抵抗力^[21]。Anderson^[3]报道,注射了脱乙胺几丁质的虹鳟因体液中抗体浓度提高及吞噬细胞杀菌能力增强而增加了抗线虫感染能力。

3.2 HDE

HDE 是一种从鲍鱼体内提取的糖蛋白,给虹鳟注射 HDE 后,其吞噬细胞和自然杀伤细胞活性增强,抗鳃弧菌感染力提高^[22]。从荧光乌贼(*Watasenia scintillans*)中提取的 HDE 也可以刺激虹鳟的吞噬细胞产生超氧化物,提高吞噬细胞杀菌作用及淋巴细胞活性。

3.3 甘草甜素

甘草甜素具有抗消炎和抗肿瘤作用,可以作为免疫促进剂。给黄尾鲢口服甘草甜素可增强抗大肠杆菌(*Escherichia coli*)感染的能力,但黄尾鲢血液中的溶菌酶和巨噬细胞的活性并没有增强^[23,24]。然而,给虹鳟以甘草甜素,则可以刺激其吞噬细胞的呼吸爆发和淋巴细胞增殖^[25]。

3.4 EF203

EF203 是从发酵的鸡蛋中提取的,给虹鳟鱼口服 EF203 会激活它的白细胞的吞噬作用和化学发光反应,并提高其对链球菌抵抗力^[26]。Sakai^[14]研究表明,给被鲑鱼肾杆菌(*Renibacterium salmoninarum*)免疫过的虹鳟服用 EF203 后其肾白细胞的吞噬作用提高,而且鱼成活数量高于没有服用 EF203 的鱼。

3.5 其他免疫促进剂

给虹鳟口服大豆蛋白发现其白血球的吞噬作用、杀菌作用增强,而且白血球在刺激物作用下产生大量的超氧化物^[27]。皂苷(saponins)是存在于植物界的一类比较复杂的苷类化合物,具有抗氧化、抗自由基、降低过氧化脂质含量的生理活性和广泛应用价值的天然生物活性物质,并且已将其应用于药品、食品、化妆品等。给黄尾鲢口服皂苷可增强其白细胞的转移活性^[28]。

4 维生素 C、维生素 E

维生素 C 是一种较好的抗病免疫调节剂,它不仅能提高抗体水平影响特异性体液反应外,还能通过补体系统增强免疫保护力。在青石斑鱼的饲料中添加维生素 C 可以明显提高补体的抗体依赖性溶血活动,同样大西洋鲑血清补体的溶血活性也随饵料维生素 C

含量的增加而明显地提高^[29]。研究表明给鱼服用高剂量的维生素 C 能够促进鱼血清中溶血性补体的活性、免疫细胞的增殖、吞噬作用、信号物质释放和抗体产生。而维生素 E 可防止过氧化阴离子和过氧化物在吞噬细胞中的极度活性,从而延长了细胞的寿命,此外,维生素 E 还可防止机体由后病素造成的免疫抑制。在抗坏血酸的协助下,维生素 E 具有增强免疫反应的功能,是免疫系统发挥最佳功能所必需的。给鲈鱼喂食高剂量的维生素 E 可刺激其淋巴细胞产生超氧化阴离子并增强吞噬细胞的吞噬作用^[30],还可减少脂类过氧化物的数量。

5 激素和细胞因子

5.1 生长素和催乳素

生长素和催乳素会影响巨噬细胞、淋巴细胞、自然杀伤细胞的功能。外源生长素也有内源激素的作用,可以激活淋巴细胞和自然杀伤细胞^[31]。给虹鳟注射外源生长素可促使虹鳟的白血球产生超氧化阴离子,并增强了虹鳟抗鳃弧菌的感染能力^[32]。催乳素也具有免疫促进剂的作用,它可促使虹鳟的白血球产生超氧化阴离子。

5.2 乳铁蛋白

乳铁蛋白是一种广泛分布于家畜乳液中的铁结合糖蛋白,其分子质量为 87 ku,由一条肽链构成,有两个铁结合位点,是一种抗氧化剂,有助于身体更好地运用铁质,调节铁吸收和吞噬细胞生长^[33]。其抗病机制同其铁结合特性有关,因为病原菌的毒性与从环境中所获取的铁离子有关,铁离子对细菌中生物氧化酶是必须的,而乳铁蛋白通过竞争 Fe^{3+} 抑制病原菌生长。实验证实,乳铁蛋白对大肠杆菌、菌链球菌、肺炎杆菌、枯草杆菌、葡萄球菌等均有抑制作用^[34]。它能刺激鱼的巨噬细胞产生 OH^- 和提高粒细胞、嗜中性白细胞的活性。给虹鳟口服牛的乳铁蛋白后,其巨噬细胞的吞噬作用增强,产生的超氧化物阴离子增多,抗鳃弧菌的感染能力提高^[35]。

免疫促进剂作用还受投喂方式的影响,注射给药的方式对体质量小于 15 g 的鱼效果不好,而口服和浸浴的给药途径则不受鱼体大小影响。所以通常以口服和浸浴方式给药。实验证明,口服给予免疫促进剂可以增强虹鳟白血球功能,从而保护虹鳟免受如疝病、弧菌病等危害。把虹鳟浸浴在葡聚糖或脱乙胺几丁质溶液中,3 d 后发现虹鳟抗鳃弧菌的感染力明显



增强,但这种情况持续很短,在浸浴后第 14 d 虹鳟的抗鲑气单胞菌的能力不再存在。如果用伴佐剂葡聚糖的 Levamisole 免疫剂浸浴虹鳟 30 min,发现虹鳟的白血球吞噬作用和体液中的抗鲑气单胞菌的抗体浓度提高。另外,免疫刺激物的用量与刺激反应不存在正相关的关系,某些免疫促进剂使用的时限和最大效果,也可能会由于剂量不同而发生变化。免疫促进剂的使用剂量对虹鳟的免疫力也有影响,给虹鳟注射 0.1 或 0.15 $\mu\text{g/g}$ 的 Levamisole 可以增强其吞噬细胞活性,但如果给予 5 $\mu\text{g/g}$ 的 Levamisole,则 Levamisole 不显示其免疫促进剂作用。免疫促进剂除了可以单独使用增强鱼类的抗病菌感染能力外,还可以作为佐剂以辅助疫苗给鱼类接种。免疫促进剂也可以与抗菌素一起使用防止鱼类感染各种疾病,因为当体内的免疫机制受到免疫促进剂激活时,入侵的病菌便会在激活的免疫机制和抗菌素的共同作用下受到遏制。所以在疾病初期或需要使用抗生素之前,应将免疫促进剂与抗生素同时使用^[30]。

虽然还有许多免疫促进剂的作用机制尚未弄清,但免疫促进剂已被广泛应用在渔业生产上的事实是无庸质疑的。利用天然的生物免疫促进剂或人工合成的化合物免疫促进剂增强鱼的非特异免疫力,可代替疫苗或作为佐剂保护鱼类抵抗病菌的侵害^[36]。在实际应用中,免疫促进剂的作用效果不比疫苗和化学药品差。在水产养殖上,由于抗生素的使用使细菌抗药性增加已是世界公认的问题,使用化学药物又会导致对环境的污染和对人体的危害,而使用疫苗不能防治鱼类的所有疾病,免疫促进剂则可以弥补疫苗和化学药物的不足。由于许多免疫促进剂是从动植物中提取的,其污染小,加之,一些免疫促进剂如几丁质、葡聚糖、维生素 C 和 E 等可直接添加在饲料中使用。而且与抗菌素和疫苗的研制开发相比,免疫促进剂还具有开发成本低,应用范围广,使用安全,副作用小的特点,所以免疫促进剂在鱼类的疾病防治上具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 刘志恒. 现代微生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2000. 892-893.
- [2] 王重庆. 分子免疫学基础[M]. 北京: 北京大学出版社, 1997. 8-12.
- [3] Anderson D P, Siwicki A K. Injection or immersion delivery of selected immunostimulants to trout demonstrate enhancement of nonspecific defense mechanisms and protective immunity [J]. **Diseases in Asian Aquaculture**, 1995, 11:413-426.
- [4] Kajita Y, Sakai M. The immunomodulatory effects of levamisole on rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* [J]. **Fish Pathol**, 1990, 25: 93-98.
- [5] Siwicki A K, Anderson D P, Dixon O W. In vitro immunostimulation of rainbow trout spleen cells with levamisole[J]. **Immunol**, 1990, 14: 231-237.
- [6] Kitao T, Yoshida T. Immunostimulation of antibody-producing cells and humoral antibody to fish bacterins by a biological response modifier [J]. **Fish Biol**, 1987, 31: 87-91.
- [7] 王晓宇, 范清宇, 郝新保, 等. 胞壁酰二肽激活大鼠巨噬细胞免疫效应的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1999, 15 (3):193-195.
- [8] Kdama H, Hirota Y. Activation of rainbow trout phagocytes by muramyl dipeptide [J]. **Immunol**, 1993, 17: 129-140.
- [9] Adams A, Auchincloss N. The potency of adjuvanted injected vaccines in rainbow trout and bath vaccines in *Atlantic salmon* against furunculosis [J]. **Aquaculture**, 1988, 69:15-26.
- [10] Kajita Y, Sakai M, Atsuta S. Immunopotentiating activity of Freund's complete adjuvant in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* [J]. **Nippon suisan Gakkaishi**, 1992, 58: 433-437.
- [11] 孙虎山, 李光友. 脂多糖对节孔扇贝血清和血细胞中 7 种酶活力的影响[J]. 海洋科学, 1999, 23 (4):54-57.
- [12] Salati F, Hamauchi M, Kusuda R. Immune response of red sea bream to *Edwardsiella tarda* antigens [J]. **Fish Pathol**, 1987, 22: 93-98.
- [13] Neumann N F, Fagan D, Belosevics M. Macrophage activator secreted by mitogen stimulated goldfish kidney leucocytes with bacterial lipopolysaccharide to induce nitric oxide production in teleost macrophages [J]. **Immunol**, 1995, 19:475-482.
- [14] Sakai M, Yoshida T, Kobayashi M. Influence of the immunostimulant, EF203, on the immune responses of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, to *Renibacterium salmoninarum* [J]. **Aquaculture**, 1995, 138: 61-67.
- [15] 朱旺明. β -葡聚糖在水产养殖中的应用前景[J]. 饲料工

- 业, 2000, **21** (11):38–39.
- [16] Engstad R E, Robertsen B, Frivold E. Yeast glucan increase in activity of lysozyme and complement-mediated haemolytic activity in *Atlantic salmon* blood[J]. **Fish shellfish Immunol**, 1992, 2: 287–297.
- [17] 王立生,潘令嘉,孙永,等. 双歧杆菌的完整肽聚糖对 LPS 激活小鼠腹腔巨噬细胞的影响[J]. 中华微生物学和免疫学, 2000, **20** (1):5–6.
- [18] Matsuo K, Miyazano I. The influence of long-term administration of peptidoglycan on disease resistance and growth of juvenile rainbow trout [J]. **Nippon suisan Gakkaishi**, 1993, 59:377–379.
- [19] Sakai M, Kamiya H, Isbii S, et al. The immunostimulating effects of chitin in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* [J]. **Diseases in Asian Aquaculture**, 1992, 1: 413–417.
- [20] Kawakami H, Shinohara N, Sakai M. The non-specific immunostimulation and adjuvant effects of *Vibrio anguillarum* bacterin, M-glucan, chitin or Freund's complete adjuvant in yellowtail *Seriola quinqueradiata* to *Pasteurella piscicida* infection[J]. **Fish Pathol**, 1998, 33: 287–292.
- [21] Anderson D P, Siwicki A K. Duration of protection against *Aeromonas salmonicida* in brook trout immunostimulated with glucan or chitosan by injection or immersion [J]. **Prog Fishcult**, 1994, 56: 258–261.
- [22] Sakai M, Kamiya H, Atsuta S, et al. Immunodulatory effects on rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, injected with the extract of abalone, *Haliotis discus hannai* [J]. **Appl Ichthyol**, 1991, 7: 54–59.
- [23] Eda Hiro T, Hamoguchi M, Kusuda R. Effect of glycyrhizine against streptococcal infection of young yellowtail, *Seriola quinqueradiata*[J]. **Suisanzoshoku**, 1990, 38:239–243.
- [24] Eda Hiro T, Hamoguchi M, Kusuda R. Suppressing effect of glycyrhizine against streptococcal infection promoted by feeding oxidized lipids to yellowtail, *Seriola quinqueradiata* [J]. **Suisanzoshoku**, 1991, 39: 21–27.
- [25] Jang S I, Marsden M I, Kim Y G, et al. The effect of glycyrhizine on rainbow trout, *Oncorhynchus Mykiss*, Leucocytic responses[J]. **Fish Dis**, 1995, 18: 307–315.
- [26] Yashida T, Sakai M, Kitao T, et al. Immunodulatory effects of the fermented products of chicken egg, EF203, on rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*[J]. **Aquaculture**, 1993, 109: 207–214.
- [27] Rumsey G L, Siwicki A K, Anderson D P. Effect of soybean protein on serological response, non-specific defense mechanisms, growth and protein utilization in rainbow trout [J]. **Immunol immunopathol**, 1994, 14: 323–339.
- [28] Ninomiya M, Hatta H, Fujiki M. Enhancement of chemotactic activity of yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) leucocytes by oral administration of quillaja saponin[J]. **Fish Shellfish Immunol**, 1995, 5: 325–328.
- [29] 秦启伟, 吴灶和, 周永灿, 等. 饲料维生素 c 对青石斑鱼的非特异性免疫调节作用[J]. 热带海洋, 2000, **19**(1):58–62.
- [30] 程园. 免疫刺激物防治家畜和鱼类疾病的作用[J]. 贵州大学学报, 2001, **18** (4):300–305.
- [31] Kajita Y, Sakai M, Kobayashi M, et al. Enhancement of non-specific cytotoxic activity of leucocytes in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* injected with growth hormone [J]. **Fish Shellfish immunol**, 1992, 2: 155–157.
- [32] Sakai M, Kajita Y, Kobayashi M, et al. Increase in haemolytic activity of serum from rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* injected with exogenous growth hormone[J]. **Fish shellfish Immunol**, 1996, 6: 615–617.
- [33] Ambruso D R, Johnston R B. Lactoferrin enhances Hydroxyl radical production by human neutrophils, neutrophil particulate and an enzymatic generating system[J]. **Clin Invest**, 1981, 67: 352–360.
- [34] 王永, 龙虎, 刘鲁蜀, 等. 乳中乳铁蛋白及其水解产物的抗菌作用研究进展[J]. 畜禽业, 1998, 7:21.
- [35] Sakai M, Otubo T, Atsuta S, et al. Enhancement of resistance to bacterial infection in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) by oral administration of bovine lactoferrin [J]. **Fish Dis**, 1993, 16: 239–247.
- [36] 莫照兰, 李会荣, 俞勇, 等. 细菌糖蛋白对鳖虾免疫因子的影响[J]. 中国水产科学, 2000, 7 (3):28–32.

(本文编辑：刘珊珊)