

岩藻多糖的药理作用研究进展

唐欢欢¹, 李琪^{1,2,3}, 周向东^{1,2,3*}

1. 海南医学院第一附属医院 呼吸内科, 海南 海口 570102

2. 国家卫生健康委员会热带病防治重点实验室, 海南 海口 571199

3. 海南省呼吸疾病临床医学中心, 海南 海口 571199

摘要: 岩藻多糖是从褐藻细胞壁和细胞间质中分离得到的一类天然硫酸化杂多糖。岩藻多糖具有多样的生物活性, 如抗炎、抗肿瘤、神经保护、抗凝、调节肠道菌群、调节血脂、抗病毒作用。对岩藻多糖的药理作用进行了总结, 以期为进一步开发利用岩藻多糖提供参考。

关键词: 岩藻多糖; 抗炎; 抗肿瘤; 神经保护; 抗凝; 调节肠道菌群; 调节血脂; 抗病毒作用

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1786-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.041

Research progress on pharmacological effects of fucoidan

TANG Huan-huan¹, LI Qi^{1,2,3}, ZHOU Xiang-dong^{1,2,3}

1. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

2. National Health Commission Key Laboratory of Tropical Disease Control, Haikou 571199, China

3. Hainan Respiratory Disease Clinical Medical Center, Haikou 571199, China

Abstract: Fucoidan is a type of natural sulfated heteropolysaccharides isolated from the cell wall and intercellular matrix of brown algae. Fucoidan has various biological activities, such as anti-inflammatory, anti-tumor, neuroprotection, anticoagulation, regulation of intestinal flora, regulation of blood lipids, and antiviral effect. This article introduces the functions of fucoidan, hoping to provide reference for further development and utilization of fucoidan.

Key words: fucoidan; anti-inflammatory; anti-tumor; neuroprotection; anticoagulation; regulation of intestinal flora; regulation of blood lipids; antiviral effect

岩藻多糖又称岩藻多糖硫酸酯, 是从褐藻细胞壁和细胞间质中分离得到的一类天然硫酸化杂多糖^[1]。其结构包含了 *L*-岩藻糖和硫酸盐基团组成的核心骨架, 以及由葡萄糖、半乳糖、木糖、甘露糖和葡萄糖醛酸残基等组成的分支结构^[2] (图 1), 这些结构作为细胞壁的支撑结构和“亲水涂层”, 不仅能够使细胞维持在一个湿润的环境, 还能抵御由过度光照对藻体带来的破坏^[3]。随着研究的深入, 岩藻多糖因具有丰富的硫酸基和独特的多糖结构使其具有多样的生物活性, 如抗炎、抗肿瘤、神经保护、抗凝、调节肠道菌群、调节血脂、抗病毒等作

用, 因此本文对岩藻多糖的药理作用进行了总结, 以期为进一步开发利用岩藻多糖提供参考。

1 抗炎

在哮喘病中, 其免疫机制与辅助性 T 细胞(Th)关系密切。其中 Th1 细胞可分泌 γ 干扰素 (IFN- γ), Th2 细胞可分泌白细胞介素 (IL)-4、IL-10^[4]。Th1 细胞可抑制 Th2 细胞的分化, 有效降低 Th2 诱导的哮喘反应, 但 Th1 细胞释放过多的 IFN- γ 也会引起气道炎症。因此, Th1/Th2 比值的失衡被认为在哮喘炎症反应中起关键作用。在 1 项临床试验中招募了 30 例哮喘患者和 15 例健康患者, 分别收集他们

收稿日期: 2023-05-19

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2305004); 国家自然科学基金资助项目 (82260001, 82160012); 海南省重大科技专项

(ZDKJ2021036); 海南省重点研发项目 (ZDYF2020223); 海南省重点研发计划国际科技合作项目 (GHYF2022011); 海南省创新团队项目 (820CXTD448)

作者简介: 唐欢欢, 女, 硕士研究生, 研究方向为气道慢性炎症。E-mail: 403081217@qq.com

*通信作者: 周向东, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 气道慢性炎症。E-mail: zxd999@263.net

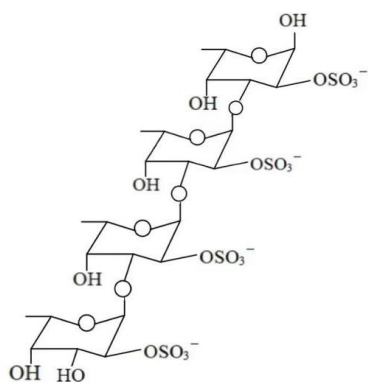


图 1 岩藻多糖结构式

Fig. 1 Structure of fucoidan

的外周血单核细胞,使用岩藻多糖(100 或 500 $\mu\text{g/mL}$)处理 48 h 后检测 Th1、Th2 细胞和其他炎症因子分泌情况^[5]。结果哮喘组患者的 Th1 细胞比例和 IFN- γ 水平明显低于健康组患者,但给予岩藻多糖处理后 Th1 细胞和 IFN- γ 水平均增加,但两组增加的幅度无显著差异,且 Th2 细胞水平并无变化,提示岩藻多糖可能通过不过度增加 Th1 水平来改善 Th1/Th2 水平以减少气道炎症反应的发生。二手烟的危害之一是一种名为丙烯醛的有毒醛,它存在于烟草烟雾中,可上调人支气管上皮细胞系 NCI-H5 中黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和炎症因子的表达。Pokharel 等^[6]使用 30 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖可以减少 NCI-H292 细胞中 MUC5AC 表达,其机制可能是通过下调由丙烯醛刺激的 NCI-H292 细胞中 MUC5AC mRNA 表达,同时抑制 MUC5AC 表达所依赖的激活蛋白 1 (AP-1) 的活化。

Ni 等^[7]使用 3.125、6.25、12.5、25 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖处理 RAW1.6 巨噬细胞 1 h,再使用 1 $\mu\text{g/mL}$ 脂多糖 (LPS) 刺激 24 h 建立炎症反应,结果发现岩藻多糖不影响巨噬细胞的增殖活性。LPS 刺激使巨噬细胞中的一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平过度升高诱发炎症反应,而岩藻多糖以剂量相关性的方式显著降低了炎症因子的产生,提示在 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞炎症反应中,岩藻多糖具有较好的对促炎细胞因子表达的抑制作用。对于呼吸道炎症,使用颗粒药物载体的肺输送系统是当前治疗哮喘、肺部感染、慢性阻塞性肺疾病等气道疾病的一种方式。岩藻多糖本身已具有较好的抗炎活性,如果能与纳米颗粒结合,再加载常规抗炎平喘药物,使用雾化吸入的方式给药,不仅可以减少常规药物的剂量,还能够

提高岩藻多糖的局部生物利用度,有效抑制气道炎症反应。

岩藻多糖除了在呼吸道炎症具有独特的抗炎作用外,还能降低炎症性肠病中的氧化应激反应和炎症反应。Ahmad 等^[8]给小鼠喂食葡聚糖硫酸钠建立小鼠炎症性肠病模型,实验组喂食岩藻多糖 400 mg/kg 治疗 7 d。发现与对照组小鼠相比,实验组小鼠的活性氧 (ROS) 和炎症因子 IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-9、TNF- α 水平显著降低,并改善了整体组织的病理学评分。在针对人结肠上皮细胞 (NCM460) 炎症损伤模型的实验中,岩藻多糖 50、100、200 $\mu\text{g/L}$ 干预 24 h 后显著降低由 LPS 刺激产生的细胞高表达炎症因子 IL-6、TNF- α ,且作用呈浓度相关性,此作用可能与干预 Notch-1 信号通路有关^[9]。

综上所述,岩藻多糖无论在体外细胞还是动物实验中已被验证具有一定的抗炎作用,但不同疾病涉及的通路存在差异,且有效干预剂量范围、不良反应尚未明确,值得进一步深入研究探讨。

2 抗肿瘤

肿瘤是严重影响人类健康的一类疾病,且恶性肿瘤死亡率高、预后差,多疗程的放化疗药物不良反应大,患者不易耐受,而昂贵的靶向药物给患者带来巨大的经济负担。因此,寻找具有协助抑癌减轻治疗疗程的药物或不良反应小的天然抗癌药物也是癌症治疗的途径之一。岩藻多糖作为一种海洋来源成分在抗癌方面发挥了协助抑癌的作用。半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶-3 (caspase-3) 是细胞凋亡中一种不可替代的蛋白酶,常用化疗药物顺铂的抗癌机制之一即刺激 caspase-3 的活化、诱导癌细胞 DNA 损伤。当先采用顺铂 (5 $\mu\text{mol/L}$) 处理肺癌 LLC1 细胞 24 h,再用 6.25、12.5、25、50 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖处理 48 h,发现癌细胞活力下降程度与仅用顺铂处理组相比更明显,其中 50 $\mu\text{g/mL}$ 组作用更显著,其机制与促进 caspase-3 活化有关^[10]。在移植了 Lewis 肺癌的 C57BL/6 小鼠实验中,顺铂联合岩藻多糖治疗小鼠 21 d 后,其肿瘤体积均小于顺铂单独治疗组和岩藻多糖单独治疗组,说明顺铂联合岩藻多糖的抑癌疗效大于单药治疗^[10]。

干预癌细胞的生长周期、上调促凋亡蛋白或下调抑凋亡蛋白也是抑癌的一种手段。当使用岩藻多糖 (50、100 $\mu\text{g/mL}$) 作用于结肠癌细胞 HT29 24 h 后,癌细胞的分裂在 G₀/G₁ 期被阻止,且 100 $\mu\text{g/mL}$ 组作用更明显^[11],此作用可能与激活蛋白激酶 B

(Akt) 信号通路有关。Arumugam 等^[12]用 500 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖作用于肝癌 HepG-2 细胞 48 h, 发现其可阻滞细胞周期 G₁ 期进程, 显著抑制癌细胞增殖, 表现出良好的抗癌活性。Zhang 等^[13]使用 200 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖处理乳腺癌 MDA-MB-1 和 MCF-231 细胞 48 h, 结果发现与对照组相比, 实验组中的抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和 Mcl-7 的表达下降, 而凋亡蛋白 Bax 表达增加, 以此达到抑制癌细胞增殖的作用。

肿瘤细胞的恶性除了无限增殖能力外, 还体现在具有较强的侵袭能力, 瘤细胞通过破坏周围组织、浸润正常细胞达到转移的目的。肿瘤细胞迁移的能力与基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达有关, MMP 参与细胞外基质 (ECM) 的分解, 协助癌细胞达到侵袭周围组织的目的^[14]。Lee 等^[15]在体外细胞研究中发现, 分别给予肺癌 A549 细胞 50、100、200 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖处理 48 h 后发现, MMP-2 的活性分别降低了 36%、53%、72%, 相应组别的癌细胞迁移程度抑制率分别为 25%、46%、57%, 说明岩藻多糖可以通过降低 MMP-2 的表达来抑制癌细胞迁移。

岩藻多糖的抑癌剂量在不同实验中并不一致, 这可能与癌细胞的敏感度有关, 也与岩藻多糖的吸收利用程度不同有关。岩藻多糖作为一种水溶性化合物, 其口服生物利用度可能易受胃部酸性环境的影响而降低, 因此提高药物的利用率极为重要。Pinheiro 等^[16]通过使用壳聚糖纳米材料包裹岩藻多糖可以降低多糖受胃部酸性环境的影响, 这可能是水溶性化合物的前瞻性药物递送方法之一。在异种移植骨肉瘤小鼠模型中, 实验组小鼠每天 ig 100 mg/kg 纳米-岩藻多糖颗粒 28 d, 对照组的小鼠仅用水处理。与对照组相比, 实验组小鼠的肿瘤体积显著减少, 说明纳米-岩藻多糖颗粒具有更高的生物活性和卓越的生物利用度, 比口服普通岩藻多糖更有效^[17]。Pawar 等^[18]将岩藻多糖与阳离子聚乙烯亚胺静电组装, 负载抗癌药物多柔比星, 形成免疫治疗纳米颗粒, 治疗荷瘤 BALB/c 小鼠 26 d (负载药物多柔比星 4 mg/kg), 与单纯多柔比星或岩藻多糖治疗相比, 纳米结合颗粒显示出更强的抑瘤功效。

另外, 癌症常导致机体抵抗力降低, 易出现关节炎疼痛、发烧等不适症状, 影响患者的生活质量。在日本的 1 项前瞻性临床研究中, 给予 20 名晚期转移癌患者每日口服 400 mL 岩藻糖胶 (10 mg/mL 岩藻多糖), 至少 4 周, 与治疗前相比, 治

疗后的患者体内 IL-6、IL-1 β 等促炎因子水平显著降低, 其关节疼痛程度也减轻^[19]。

综上所述, 岩藻多糖也许不仅可以作为一种辅助抑癌的药物, 也许也能作为一种药膳改善癌症晚期患者的生活质量。

3 神经保护

脑的神经元损伤最常见于缺血性脑卒中, 缺血性脑卒中引起缺氧缺血/再灌注 (OGD/RP) 损伤, 这是导致患者长期致残的主要原因。有学者在建立大鼠 PC12 细胞 OGD/RP 模型前先给予 1 $\mu\text{mol/L}$ 岩藻多糖处理 24 h, 实验发现 OGD/RP 会抑制细胞的活力、提高细胞内 ROS 水平和促进 PC12 细胞凋亡, 与对照组相比, 岩藻多糖预处理组的 ROS 水平显著降低, 且超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 这些具有预防氧化应激作用的因子表达水平显著增加, 表明岩藻多糖能通过抑制细胞凋亡和促进抗氧化酶表达保护神经元免受 OGD/RP 引起的损伤, 这可能与抑制 JAK/STAT 信号通路有关^[20]。在短暂性脑缺血模型中, Kim 等^[21]预先 ip 岩藻多糖 25 mg/kg, 1 次/d, 持续 5 d。结果发现岩藻多糖预处理组能够较好地抑制缺血区域中星形胶质细胞和小胶质细胞的活化, 降低超氧阴离子自由基的产生, 显著增加 SOD 的表达, 说明岩藻多糖可以通过减弱活化的神经胶质细胞、增加 SOD 的产生来减少氧化应激, 从而有效地保护神经元免受缺血事件的影响。阿尔茨海默病是最常见的一种痴呆类型疾病, 其病理学特征之一是神经细胞外老年斑的堆积, 主要成分淀粉样蛋白对神经元细胞具有毒性。在阿尔茨海默病的体外实验中, 采用 100 $\mu\text{g/mL}$ 岩藻多糖处理神经元 PC12 细胞 24 h, 发现它能够抑制淀粉样蛋白的形成及其对神经元的毒性作用^[22]。

除了具有脑神经元的保护作用外, 岩藻多糖对于周围神经也具有改善作用。糖尿病患者因长期血糖控制不佳, 易患有末梢周围神经功能减退, 进而引起如肢体麻木、味觉敏感性降低的情况发生。在 1 项临床试验中, 在糖尿病患者常规治疗的基础上每日口服岩藻糖胶 60 mL (约含有 1 620 mg 岩藻多糖), 治疗 12 周, 发现这些患者的甜、咸、苦和鲜味的阈值较治疗前显著降低 (敏感性增强), 说明岩藻多糖可以在一定程度上改善长期高血糖引起的周围神经病变^[23]。

可见岩藻多糖可以进一步开发作为神经保护

剂药物,但对于脑神经保护来说仍需要进行论证,主要是在体内实验中穿透血脑屏障是一项考验。当前关于穿透血脑屏障的研究尚缺,未来可进一步深入研究岩藻多糖的递送系统,增加其穿透性和延长药物半衰期也许能更好地发挥作用。

4 抗凝

通过静脉注射重组组织纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓是对急性血栓形成阻塞的血管进行再通的最常见干预性治疗,但 rtPA 静脉给药后会被循环 PA 抑制剂-1 (PAI-1) 迅速中和而降低疗效。因此,阻断抑制途径或直接增加游离 rtPA 都能导致溶栓增强。在 1 项联合研究中发现,对血栓闭塞 30 min 的小鼠模型在常规溶栓治疗的基础上尾静脉注射岩藻多糖 100 mg/kg,观察 3 h,发现岩藻多糖组能够解离 rtPA/PAI-1 复合物,释放出游离 rtPA,发挥更好的溶栓作用^[24]。P-Selectin 是一种在活化的内皮细胞和血小板上表达的细胞黏附分子,而岩藻多糖对血栓中活化血小板表达的 P-Selectin 具有较好的亲和性。将岩藻多糖掺入纳米颗粒中,同时加载 rtPA,利用岩藻多糖和 P-Selectin 的亲合性,使得这样的靶向溶栓药物作用点更准确^[25]。

Bonnard 等^[26]将普鲁兰 (9 g)、右旋糖酐 (3 g) 和 FITC-右旋糖聚糖 (100 mg) 溶解在 40 mL 纯化水中,再添加 1.2 g 岩藻多糖制备成混合物,构建成为一种新的单光子发射计算机断层成像术 (SPECT) 诊断工具 (由 ^{99m}Tc 和岩藻多糖组合而成),实验发现此类混合物在进行 SPECT 检查时发现血栓的灵敏度较高,定位也更准确。利用葡聚糖包被的超顺磁性氧化铁纳米颗粒 SPION 常被用作 MRI 造影剂,但 SPION 容易透过网状内皮系统而在循环中被快速去除。当加入适量的岩藻多糖后能阻止 SPION 被摄取到网状内皮系统中,将 SPION 的半衰期从 37.4 min 延长到 150 min,使得 MRI 检查能更好地发现动脉瘤血栓或其他血管病变^[27]。

综上所述,岩藻多糖在一定程度上具有放大抗凝的作用,而适当浓度的岩藻多糖与血栓造影药物结合还能辅助更好地发现血管血栓病变,但岩藻多糖不同作用的浓度范围需要进一步的实验确定,以减少不良反应的发生。

5 调节肠道菌群

哺乳动物的肠道定殖着数万亿的微生物,正常情况下,肠道菌群与机体免疫系统处于动态平衡状态,有利于人体健康。但当各种因素过度刺激,可

导致菌群数量或种类发生显著变化时,微生态平衡被打破,机体代谢发生紊乱,促使炎症以及相关代谢类疾病和免疫类疾病的发生^[28-29]。因此,通过调控这些微生物也许能够直接或间接辅助消化复杂的膳食营养素、抵御病原体感染、抗炎和维持免疫系统^[30-31]。

研究发现,岩藻多糖也具有调节肠道菌群的作用。Xue 等^[32]每天喂食乳腺癌大鼠岩藻多糖 200、400 mg/kg,持续 16 周,观察肠道情况。结果发现乳腺癌大鼠的肠道菌群比例失调、肠壁受到损伤,当给予岩藻多糖干预后可以改善肠道微生物组成,进而修复肠道屏障功能,使肠道绒毛逐渐恢复,效果以 400 mg/kg 组明显。在环磷酸腺苷构建的免疫低下小鼠模型前,每日给予岩藻多糖 (50 mg/kg) 喂食 28 d,发现模型组小鼠肠道结构破坏严重,而拟杆菌门含量的过度升高扰乱肠道功能。当给予岩藻多糖干预后,失调的菌群结构得到很大程度的恢复,特别是有益肠道的乳酸杆菌的数量显著增加,说明岩藻多糖可以通过调节肠道菌群的结构来缓解肠道炎症^[33]。

幽门螺杆菌是一种革兰阴性菌,在严酷的胃酸环境中具有很强的生存能力,其感染常引起消化性溃疡疾病。有研究发现,幽门螺杆菌感染可导致肠道菌群紊乱,甚至进而影响原有疾病的治疗^[34]。在 1 项动物实验中,小鼠每天 ig 40 g/L 岩藻多糖 3 mL,持续 2 周,后 3 周给予幽门螺杆菌菌悬液 3 mL ig 建立幽门螺杆菌感染模型。通过分析小鼠粪便发现,与未干预组相比较,干预组中有害菌群显著减少,双歧杆菌、粪便杆菌等有益菌显著增加,说明岩藻多糖可以调节幽门螺杆菌感染小鼠的肠道菌群紊乱^[35]。

以上结果提示岩藻多糖具有调节肠道菌群的功能,但仍需要进一步探究此功能可能涉及的机制,以及对不同菌群的影响程度,这将有利于后续开发成为肠道微生物调节剂或功能性食品。

6 调节血脂

血脂是细胞基础代谢的必需物质,主要成分有总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和三酰甘油 (TG)。正常情况下,血脂参与人体能量代谢,但当血脂水平异常时则成为冠心病、糖尿病、冠心病、脑卒中、肾病等疾病的危险因素,不利于原有疾病的治疗。

在酒精性肝病小鼠早期病变模型中,每天给予

300 mg/kg 岩藻多糖干预 8 周, 发现与未干预组相比, 干预组明显降低小鼠血清 TC、LDL-C、TG 水平^[36]。说明岩藻多糖可以改善酒精性肝病中的肝脏脂质代谢紊乱, 同时降低肝脏脂质毒性。黄金莉^[37]通过喂食小鼠高脂饲料建立肥胖相关高脂模型, 干预组同时每天给予 50、250 mg/kg 岩藻多糖治疗 5 周, 结果发现, 与模型组相比, 干预组小鼠体质量增加程度减少, 且 TC、TG、LDL-C 水平得到明显改善, 效果以 250 mg/kg 组岩藻多糖较明显。说明岩藻多糖可以改善肥胖相关的高血脂情况。Eo 等^[38]给高脂小鼠模型喂食岩藻多糖 250 mg/kg, 每周 5 次, 持续 12 周, 结果发现与对照组相比, 岩藻多糖干预能够显著降低高脂饮食诱导的脂肪组织质量、血脂、肝脏脂肪沉积等。

以上结果表明岩藻多糖具有开发成为调脂的功能食品, 但仍需获得大样本的数据评估其作用的浓度范围。

7 抗病毒作用

岩藻多糖在抗病毒方面也具有一定的作用。甲型流感病毒是常见的呼吸道病原体, 具有高度传染性, 曾引起疾病大流行, 危害健康^[39]。因此, 开发新型、毒性低的抗甲型流感病毒药物是治疗的途径之一。Wang 等^[40]利用 31.25、62.5、125、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 岩藻多糖干预经过甲型流感病毒感染的 A549 细胞, 结果发现当岩藻多糖质量浓度大于 62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时能够显著降低病毒滴度, 并提高细胞活力, 作用呈浓度相关性。人嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型 (HTLV-1) 是一种单链 RNA 反转录病毒, 可引起 HTLV-1 相关脊髓病/热带痉挛性下肢轻瘫 (HAM/TSP) 和成人 T 细胞白血病 (ATL)^[41]。在 1 项单中心、开放、标签试验中, 13 名 HAM/TSP 患者每天接受 6 g 岩藻多糖治疗, 持续 6~13 个月, 发现岩藻多糖可使细胞 HTLV-1 病毒载量降低 4.1%, 并且不影响宿主免疫细胞, 这些患者在治疗期间, 病情没有恶化^[42]。口腔疱疹疾病常与疱疹病毒感染有关, 使用含有 4% 岩藻多糖的乳膏对疱疹病毒也具有出色的抑制活性能力, 能够有效地治疗口腔疱疹^[43]。

8 结语与展望

岩藻多糖本身的广谱生物活性不仅可以作为单独的药物治疗, 还能用作各种药物配方中的辅助剂。当其与纳米颗粒、脂质体组合开发成为药物载体时, 不仅可以保护负载药物的活性, 还可以增加其利用率, 并提高治疗效果。海洋来源的成分虽具

有天然性、独特性等优点, 但也存在着部分缺点。首先就是海洋环境的污染会影响岩藻多糖来源的物种, 导致提取的岩藻多糖成分不佳。此问题可以通过人工模拟海洋环境大规模饲养褐藻解决环境污染的问题, 但需要论证人工饲养褐藻提取的岩藻多糖的生物活性。其次岩藻多糖作为辅佐剂虽然能够发挥作用, 但其单独与抗肿瘤药物、抗炎药物等之间的具体药物相互作用的信息尚不清楚, 仍需要更多的研究来探索。最后就是岩藻多糖商业化并不容易, 虽然在实验中体现了广泛的生物活性, 但其作为药物的不良反应和危害剂量尚未完全明确, 监管部门也会加强对该类药物的监管, 不使其泛滥使用。总而言之, 岩藻多糖作为海洋来源的、具有广泛生物活性的成分在医学和制药工业中将发挥更大的作用, 需要更多的实验研究来探索其在各种治疗中所涉及的机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cuong H D, Thuy T T T, Huong T T, et al. Structure and hypolipidaemic activity of fucoidan extracted from brown seaweed *Sargassum henslowianum* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 29(5): 411-415.
- [2] Cui Y, Zhu L, Li Y, et al. Structure of a laminarin-type β -(1 $\rightarrow$ 3)-glucan from brown algae *Sargassum henslowianum* and its potential on regulating gut microbiota [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 255: 117389.
- [3] Tsirigoti A, Beakes G W, Hervé C, et al. Attachment, penetration and early host defense mechanisms during the infection of filamentous brown algae by *Eurychasma dicksonii* [J]. *Protoplasma*, 2015, 252(3): 845-856.
- [4] Qin L, Hu C, Feng J, et al. Activation of lymphocytes induced by bronchial epithelial cells with prolonged RSV infection [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e27113.
- [5] Yang C, Tian J, Ko W, et al. Oligo-fucoidan improved unbalance the Th1/Th2 and Treg/Th17 ratios in asthmatic patients: An ex vivo study [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 17(1): 3-10.
- [6] Pokharel Y R, Yoon S Y, Kim S K, et al. Inhibition of acrolein-stimulated MUC5AC production by fucoidan in human bronchial epithelial cells [J]. *Die Pharmazie*, 2008, 63(10): 757-759.
- [7] Ni L, Wang L, Fu X, et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory activities of a fucose-rich fucoidan isolated from *Saccharina japonica* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 156(1): 717-729.

- [8] Ahmad T, Ishaq M, Karpinić S, *et al.* Oral macrocystis pyrifera fucoidan administration exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties and improves DSS-induced colitis in C57BL/6J mice [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2383.
- [9] 林媛. 基于 Notch 信号探讨岩藻多糖对人结肠上皮细胞炎症损伤的保护作用 [D]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [10] Hsu H, Lin T, Hu C, *et al.* Fucoidan upregulates TLR4/CHOP-mediated caspase-3 and PARP activation to enhance cisplatin-induced cytotoxicity in human lung cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 432: 112-120.
- [11] Chantree P, Na-bangchang K, Martviset P. Anticancer activity of fucoidan via apoptosis and cell cycle arrest on cholangiocarcinoma cell [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(1): 209-217.
- [12] Arumugam P, Arunkumar K, Sivakumar L, *et al.* Anticancer effect of fucoidan on cell proliferation, cell cycle progression, genetic damage and apoptotic cell death in HepG2 cancer cells [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 556-563.
- [13] Zhang Z, Teruya K, Yoshida T, *et al.* Fucoidan extract enhances the anti-cancer activity of chemotherapeutic agents in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11(1): 81-98.
- [14] Song Z, Wang J, Su Q, *et al.* The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2019, 87(5): 521-528.
- [15] Lee H, Kim J, Kim E. Fucoidan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits migration and invasion of human lung cancer cell via PI3K-Akt-mTOR pathways [J]. *PloS One*, 2012, 7(11): e50624.
- [16] Pinheiro A C, Bourbon A I, Cerqueira M A, *et al.* Chitosan/fucoidan multilayer nanocapsules as a vehicle for controlled release of bioactive compounds [J]. *Carbohydr Polym*, 2015: 115: 1-9.
- [17] Kimura R, Rokkaku T, Takeda S, *et al.* Cytotoxic effects of fucoidan nanoparticles against osteosarcoma [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11(11): 4267-4278.
- [18] Pawar V K, Singh Y, Shama K, *et al.* Improved chemotherapy against breast cancer through immunotherapeutic activity of fucoidan decorated electrostatically assembled nanoparticles bearing doxorubicin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 122: 1100-1114.
- [19] Takahashi H, Kawaguchi M, Kitamura K, *et al.* An exploratory study on the anti-inflammatory effects of fucoidan in relation to quality of life in advanced cancer patients [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(2): 282-291.
- [20] 巨虎, 刘川川, 王虎, 等. 岩藻多糖调节 JAK2/STAT3 信号通路保护神经元免受缺氧缺糖/再灌注损伤 [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2022, 43(1): 7-17.
- [21] Kim H, Ahn J H, Song M, *et al.* Pretreated fucoidan confers neuroprotection against transient global cerebral ischemic injury in the gerbil hippocampal CA1 area via reducing of glial cell activation and oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1718-1727.
- [22] Alghazwi M, Smid S, Karpinić S, *et al.* Comparative study on neuroprotective activities of fucoidans from *Fucus vesiculosus* and *Undaria pinnatifida* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 122: 255-264.
- [23] Sakai C, Abe S, Kouzuki M, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of an oral preparation of high molecular weight fucoidan in patients with type 2 diabetes with evaluation of taste sensitivity [J]. *Yonago Acta Med*, 2019, 62(1): 14-23.
- [24] Choi Y, Min S, Usoltseva R, *et al.* Thrombolytic fucoidans inhibit the tPA-PAI1 complex, indicating activation of plasma tissue-type plasminogen activator is a mechanism of fucoidan-mediated thrombolysis in a mouse thrombosis model [J]. *Throm Res*, 2017, 161: 22-25.
- [25] Juenet M, Aid-launais R, Li B, *et al.* Thrombolytic therapy based on fucoidan-functionalized polymer nanoparticles targeting P-selectin [J]. *Biomaterials*, 2017, 156: 204-216.
- [26] Bonnard T, Yang G, Petiet A, *et al.* Abdominal aortic aneurysms targeted by functionalized polysaccharide microparticles: A new tool for SPECT imaging [J]. *Theranostics*, 2014, 4(6): 592-603.
- [27] Abdollah M R A, Carter T J, Jones C, *et al.* Fucoidan prolongs the circulation time of dextran-coated iron oxide nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1156-1169.
- [28] Jordan S, Tung N, Casanova-acebes M, *et al.* Dietary intake regulates the circulating inflammatory monocyte pool [J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1102-1114.e17.
- [29] Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, *et al.* Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease [J]. *ISME J*, 2008, 2(7): 716-727.
- [30] Bisanz J E, Soto-perez P, Noecker C, *et al.* A Genomic toolkit for the mechanistic dissection of intractable human gut bacteria [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6): 1001-1013.e9.
- [31] 陈燕, 李旭, 郝迪, 等. 消炎汤调节肠道微生态改善大鼠慢性盆腔炎的研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 849-853.
- [32] Xue M, Ji X, Li W. The effect of fucoidan on intestinal flora and intestinal barrier function in rats with breast cancer [J]. *Food Funct*, 2018, 9(2): 1214-1223.
- [33] 黄娟, 黄金莉, 孙佳悦, 等. 岩藻多糖对免疫低下小鼠

- 模型免疫功能和肠道菌群的调节作用 [J]. 中国食品学报, 2022, 22(5): 92-102.
- [34] Fujimori S. Progress in elucidating the relationship between *Helicobacter pylori* infection and intestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(47): 8040-8046.
- [35] 张雪琳, 蒋晨, 徐珊, 等. 岩藻多糖对幽门螺杆菌感染后小鼠肠道菌群紊乱的调节作用 [J]. 精准医学杂志, 2021, 36(3): 222-226.
- [36] 杨佳, 党凯, 薛美兰, 等. 岩藻多糖对酒精暴露小鼠肝损伤的保护作用及机制 [J]. 食品科学, 2023, 44(3): 137-145.
- [37] 黄金莉. 岩藻多糖对饮食诱导 ICR 小鼠肥胖相关高脂血症的预防及其肠道菌群调节作用的研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [38] Eo H, Jeon Y, Lee M, *et al.* Brown alga *Ecklonia cava* polyphenol extract ameliorates hepatic lipogenesis, oxidative stress, and inflammation by activation of AMPK and SIRT1 in high-fat diet-induced obese mice [J]. *J Agr Food Chem*, 2015, 63(1): 349-359.
- [39] Yandrapalli S, Aronow W S, Frishman W H. Readmissions in adult patients following hospitalization for influenza: A nationwide cohort study [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(16): 318.
- [40] Wang W, Wu J, Zhang X, *et al.* Inhibition of influenza A virus infection by fucoidan targeting viral neuraminidase and cellular EGFR pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40760.
- [41] Yamada K, Miyoshi H, Yoshida N, *et al.* Human T-cell lymphotropic virus HBZ and tax mRNA expression are associated with specific clinicopathological features in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *Mod Pathol*, 2021, 34(2): 314-326.
- [42] Araya N, Takahashi K, Sato T, *et al.* Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-1-associated neurological disease [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(1): 89-98.
- [43] Tsubura S, Suzuki A. Case report using 4% fucoidan cream for recurrent oral herpes labialis: Patient symptoms markedly improved in terms of time to healing and time to loss of discomfort [J]. *Dent Open*, 2018, 5(1): 6-10.

【责任编辑 解学星】