

海马化学成分及药理活性研究进展

陈梦¹, 陈建真¹, 葛宇清², 石森林¹, 张光霁¹, 程汝滨^{1*}

1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311402

2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310006

摘要: 海马 *Hippocampus* 为我国名贵珍稀动物类药材, 其化学成分种类丰富, 含有氨基酸、活性多肽、甾体类、脂肪酸和微量元素等多种化学成分。海马为传统补益类药材, 药理作用广泛, 其主要的药理活性包括性激素样作用、抗炎、抗氧化、抗肿瘤和提高机体免疫力等。通过查阅近年来国内外的相关文献, 就海马的化学成分和药理作用等方面研究进展进行系统综述, 结合课题组前期的工作对海马药材的相关问题进行了讨论与展望, 以期对海马的临床应用和后续产品开发提供依据和参考。

关键词: 海马; 动物类药材; 补益药; 氨基酸; 多肽; 甾体类

中图分类号: R282.74 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)19-4089-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.029

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Hippocampus*

CHEN Meng¹, CHEN Jian-zhen¹, GE Yu-qing², SHI Sen-lin¹, ZHANG Guang-ji¹, CHENG Ru-bin¹

1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China

2. The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Abstract: *Hippocampus* has been widely used as a precious animal medicinal materials with long history in China. The major chemical constituents of *Hippocampus* contain amino acids, active polypeptides, steroids, fatty acids, and microelements, with extensive pharmacological properties, its pharmacological research mainly focused on the gonadotropic, anti-inflammatory, anti-oxidative, antineoplastic, and improving organic immunity activities. This paper reviews the advances on the chemical compositions and pharmacological activities of *Hippocampus*, and gives a brief discussion on the problems of *Hippocampus* in combination with previous results, which provides theoretical basis and references for its clinical applications and further developments.

Key words: *Hippocampus*; animal medicinal material; tonic; amino acid; polypeptide; steroids

海马 *Hippocampus* 别名马头鱼、龙落子鱼, 是我国传统的名贵中药材, 具有很高的药用和滋补保健价值。据《海洋中药》记载, 海马性温, 味甘、咸, 归肝、肾经, 有温肾壮阳、散结消肿的功效, 常用于肾阳不足所致诸证^[1]。《中国药典》2015年版收载海马的基原为线纹海马 *Hippocampus kelloggi* Jordan et Snyder、刺海马 *H. histrix* Kaup、大海马 *H. kuda* Bleeker、三斑海马 *H. trimaculatus* Leach 及小海马 *H. japonicus* Kaup 的干燥体。现代研究表明, 海马中富含氨基酸、活性肽、甾体类、脂肪酸和微量元素等多种化学成分, 在治疗性功能障碍、延缓机体衰老、抗疲劳、抗肿瘤等方面显示了良好的效果,

具有良好的应用和开发前景^[2]。本文就海马化学成分和药理作用的国内外研究进展进行了系统综述, 对海马的后续研究进行了展望, 以期对海马的进一步开发利用提供科学依据。

1 化学成分

海马中化学成分种类繁多, 研究较多的化学成分包括氨基酸、甾体类、脂肪酸、微量元素和磷脂等, 这些有效成分是海马发挥药理作用的重要化学基础。

1.1 氨基酸及多肽化合物

氨基酸尤其是必需氨基酸, 是一类重要的营养素, 作为蛋白质合成的物质基础, 在维持机体健康和基因调控方面具有重要功能^[3-4]。对机体而言, 8

收稿日期: 2017-04-19

基金项目: 公益性行业科研专项经费项目 (201507002)

作者简介: 陈梦 (1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药开发研究。

*通信作者 程汝滨 (1982—), 男, 副研究员, 研究方向为中药药理学和资源开发研究。Tel: (0571)61768180 E-mail: biotecheng@hotmail.com

种必需氨基酸为人体健康和生命所必需,必须由食物供应。迄今已从海马中分离发现23种氨基酸。岳雪莲等^[5]对刺海马和尖海龙 *Syngnathus acus* L. 的氨基酸成分进行了分析比较,发现刺海马含有16种氨基酸成分,包括缬氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸等7种人体必需氨基酸,其总氨基酸量和必需氨基酸量分别为64.79%和15.6%,均高于尖海龙。贾元印等^[6]通过对大海马和小海马的氨基酸成分进行分析,发现2种海马中均含22种氨基酸,包括赖氨酸、亮氨酸和苏氨酸等6种人体必需氨基酸,此外还在海马中鉴定出了药用价值很高的特殊氨基酸——牛磺酸。张朝晖等^[7]研究发现,海马类药材中氨基酸量很高,水解氨基酸的平均量可达64.2%,具有较好的营养价值。此外,多位学者对海马水提物和醇提物中的氨基酸成分及其量进行了分析,发现2种提取物均含有丰富的氨基酸成分,但是水提物中的氨基酸种类及其量明显高于醇提物,药理学研究也表明,海马的水提物增强免疫的效果要优于醇提物,提示氨基酸成分是海马提高机体免疫力的药效物质基础^[8-9]。

多肽类化合物是介于蛋白质与氨基酸之间的一类生化衍生物,研究发现其在机体的免疫调节和疾病预防方面发挥了重要的作用^[10]。研究人员已从海马中分离获得多种活性多肽类化合物,Ryu等^[11]从大海马的水解液中分离获得了多肽活性分子SHP-1,可通过核转录因子- κ B (NF- κ B)和p38信号通路抑制胶原酶1和胶原酶3的表达水平,降低一氧化氮(NO)的生物量,进而抑制胶原的释放,在关节炎治疗方面显示了良好的应用前景。此外,从大海马的水解液中还分离获得了一种相对分子质量为1800的包含14个氨基酸的线性多肽,可诱导人成骨细胞MG-63和软骨细胞SW-1353的分化,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和NF- κ B信号通路阻断佛波酯对金属蛋白酶(MMPs)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)等相关炎症因子的诱导作用,可作为关节炎的治疗药物用于后续的开发研究^[12]。Pangestuti等^[13]从三斑海马中分离获得了相对分子质量为906.4的小分子多肽化合物HTP-1,其氨基酸序列组成为Gly-Thr-Glu-Asp-Glu-Leu-Asp-Lys,HTP-1具有显著的神经细胞保护功能,可作为阿尔茨海默病等神经退行性疾病的潜在治疗药物用于后续研究。Sun等^[14]从大海马育儿袋的cDNA文库中鉴定获得了1个含

有55个氨基酸残基的基因序列,以此为基础,体外合成了富含甘氨酸的成熟分子肽段HKPLP,它由24个氨基酸残基组成,在低浓度下对革兰阳性菌和革兰阴性菌都显示了显著的抗菌活性,且具有良好的热稳定性。迄今已从海马中分离获得了多种活性多肽化合物,是海马发挥药效的重要物质基础之一。

1.2 甾体类化合物

甾体化合物广泛存在于动植物体内,在抗病毒、抗肿瘤和抗炎等方面作用显著,是一类非常具有研发价值的化合物^[15]。陈璐^[16]采用气相色谱-质谱联用技术对大海马、三斑海马、线纹海马等7种海马样品中的甾体化合物进行分析,共鉴定出16种甾体化合物,包括胆甾烷醇、胆固醇、胆甾-4-烯-3-酮和胆甾-4,6-二烯-3-酮等,虽然不同海马中甾醇的种类有较大差异,但均含有胆固醇和胆甾-4-烯-3-酮2种甾体化合物,且二者的量占甾体化合物总量的95%以上。许东晖等^[17]对雌性三斑海马活性成分进行系统的分离鉴定,在醋酸乙酯相中分离得到了谷甾-5,22-二烯-3-醇、胆甾-5-烯-3-醇-24-烯-亚丙基、胆甾-3,5-二烯和胆甾-5-烯-3-醇4种甾体化合物。张朝晖等^[18]采用毛细管气相色谱法测定了三斑海马、刺海马和小海马3种海马药材中胆甾-4-烯-3-酮和胆甾-3,6-二酮的量,为制定海马药材质量标准提供了参考依据。王强等^[19]从刺海马的脂溶性组分中分离得到了3种甾体类化合物,分别是胆甾5-烯-3 β ,7 α -二醇、胆固醇和胆固醇脂肪酸酯。此外,杨毅等^[20]采用乙醇提取和柱色谱分离等手段,对短刺海马的化学成分进行了较为系统的研究,从短刺海马乙醇提取物中分离得到9个化合物,其中包括胆固醇、胆甾-4-烯-3-酮和3 β ,5 α ,9 α -三羟基-(22E,24R)-麦角甾-7,22-二烯-6-酮等6种甾体类化合物。甾体类化合物是海马中的主要活性成分,但其化学组成和含量在不同海马品种中差异较大,且与海马的产地和采集时间有关。

1.3 脂肪酸类化合物

脂肪酸尤其是不饱和脂肪酸,在维持机体的健康和疾病治疗方面具有重要的作用^[21]。海马中不饱和脂肪酸的量丰富,许益民等^[22]采用气相色谱-质谱联用对克氏海马 *H. kelloggi* Jordan et Snyder、大海马和三斑海马等5种海马的脂肪酸成分进行了分析,发现这5种海马均含14种脂肪酸成分,主要包括十六酸、十八碳烯酸、十八碳二烯酸和二十二碳六烯酸(DHA)等,5种海马的不饱和脂肪酸的量占总

脂肪酸的 65.2%~76.2%，DHA 的量以克氏海马和刺海马最高。陈璐^[16]利用气相色谱-质谱联用技术对我国药材市场上常见的 7 种海马样品的脂肪酸成分进行了分析，从中共鉴定出 26 种脂肪酸化合物，不同品种的海马所含的脂肪酸的种类虽有一定差异，但所有的海马样品中均含有 9-十八碳烯酸、二十碳四烯酸（ARA）和 DHA 等不饱和脂肪酸，其中以刺海马所含不饱和脂肪酸的量最高，占总脂肪酸的 47.09%，此外还首次从海马药材中分离发现了一种芳香族脂肪酸——3,5-二（1,1-二甲基乙基）-4-羟基-苯丙酸甲酯。张朝晖等^[7]从线纹海马等 5 种海马药材中共鉴定出 14 种脂肪酸成分，其中不饱和脂肪酸 DHA、十八碳二烯酸和十八碳三烯酸占有较大的比例。岳雪莲等^[5]对刺海马和尖海龙的脂肪酸成分进行了比较分析，从海马药材中鉴定出了 19 种脂肪酸，包含十八碳烯酸在内的多种不饱和脂肪酸成分。张强等^[23]对日本海马 *H. japonicus* Kaup 的脂肪酸成分进行了提取和分离，共鉴定出 41 种脂肪酸化合物，其中不饱和脂肪酸 DHA 和 EPA 占总脂肪的 14.1%。EPA 和 DHA 均属于 ω -3 系列多不饱和脂肪酸，其中 EPA 可降低血液黏稠度、增进血液循环、提高组织供氧而消除疲劳、预防动脉粥样硬化^[24]。DHA 被誉为“脑黄金”，是神经系统细胞生长及维持的一种主要成分，也是大脑和视网膜的重要构成成分。除此之外，DHA 也是前列腺和精子的主要物质基础。海马药材富含的 DHA 和 EPA 等不饱和脂肪酸成分，是该类药材发挥保健和补肾壮阳作用的重要成分之一。

1.4 微量元素

微量元素对维持机体的健康具有重要的作用，如 Zn、Cu、Fe 和 Mn 在维持人体正常机能、提高机体免疫力和抗衰老方面起着重要作用，一旦摄入不平衡很容易导致疾病^[25]。海马中含有多种微量元素，陈维宁等^[9]对海马水提取物和海马醇提取物中的微量元素成分进行了分析，发现 2 种提取物中均含有大量的 Na、K，较多的 Ca、Mg 和少量的 Zn、Cu、Pb 和 Cr 等微量元素，海马水提液中含微量元素 438.48 mg/L，醇提液中含微量元素 504.06 mg/L，其中海马水提物中 Fe、Zn、Cu 和 Mn 等微量元素的量明显高于醇提物，而醇提物不含 Fe 和 Mn 这 2 种元素。张朝晖等^[7]利用电感耦合等离子体发射光谱法检测了 5 种海马体内的 24 种微量元素，发现海马体内质量分数在 100 mg/g 以上的元素包括 Ca、P、K、Na 和 Mg，其余元素的量均在微克级，量相对较高

的微量元素包括 Mn 和 Zn，这与海马的补肾壮阳作用相吻合。岳雪莲等^[5]对刺海马和尖海龙中的 20 种微量元素成分进行了分析，发现刺海马中量较高的微量元素包括 Ca、K、Mg、Na、P、S 和 Fe，其中 Mn、Se、Ba 和 S 在刺海马中的量为尖海龙中的 2 倍。贾元印等^[6]利用等离子法和原子吸收法对大海马和小海马体内的微量元素进行了分析，结果发现二者体内均含 12 种微量元素，其中大海马和小海马中微量元素的质量分数分别为 84 873 $\mu\text{g/g}$ 和 81 955 $\mu\text{g/g}$ ，量较多的元素包括 Ca、Mg、K、Na、Fe、Zn、Mn 和 Cu 等，其中小海马中的 Fe、Mg、K、Na、Mn、Cr、Co 和 Pb 的量明显高于大海马，而大海马中 Zn 的量略高，其他元素的量两者基本相近。

1.5 其他化学成分

除上述主要的化学成分外，海马中磷脂成分、鸟嘌呤、腺嘌呤和丹皮酚等化学成分也有相关的研究和报道。磷脂是维持生命活动的基础物质，对于维持新陈代谢和增强免疫力起着非常重要的作用，具有重要的医用及营养学价值^[26]。许益民等^[22]采用薄层扫描分析了克氏海马、大海马、三斑海马、刺海马和日本海马所含的磷脂成分，结果显示这 5 种海马均含有磷脂酰胆碱（PC）、磷脂酰乙醇胺（PE）、神经鞘磷脂（SM）和溶血磷脂酰胆碱（LPC），不同海马的总磷脂量在 3.28~7.82 mg/g，以刺海马中的总磷脂量最高。盛琳等^[27]采用总磷脂钼蓝比色法对不同提取物中的总磷脂量进行分析比较，发现海马乙醇提取液中总磷脂的量明显高于水煎液，其中 75%乙醇提取液总磷脂的量为 2.874 9 mg/g，而水煎液总磷脂的量仅为 0.487 9 mg/g。此外，杨毅等^[20]对短刺海马 *H. erinaceus* 的化学成分进行了系统分析，首次从中发现了鸟嘌呤、腺嘌呤和肌酸酐等物质，为其合理利用和后续的产品开发奠定了物质基础。赵晓莉等^[28]利用 HPLC 技术建立了海马中次黄嘌呤、黄嘌呤定量测定的方法，为海马药材的质量控制提供了有效的方法。Zheng 等^[29]采用 HPLC-DAD/MS-DPPH 方法对海马体内的抗氧化活性成分进行了快速的检测和分析，发现次黄嘌呤为海马中的主要抗氧化物质，这种方法为海马类药材中的抗氧化活性物质的利用和开发提供了技术支撑。Su 等^[30]对海马中糖蛋白的提取工艺进行了优化研究，利用 Box-Behnken 设计结合超声提取法从大海马中获得糖蛋白粗提物，经柱色谱纯化后成功获得了 HG-11 和 HG-21 两种糖蛋白，其质量分数分

别为 56.797 5%和 39.479%,为海马糖蛋白的后续应用奠定了基础。Li 等^[31]从大海马中分离获得了邻苯二甲酸二 (2-乙基庚基) 酯,另外还获得了 3 种新的邻苯二甲酸衍生物,分别是邻苯二甲酸 (11-甲基-2,12-乙基十六烷基,11-甲基-2-乙基十六烷基) 酯、邻苯二甲酸 (2-乙基十一烷基,2-乙基癸烷基) 酯、

邻苯二甲酸二(2-乙基十二烷基) 酯,4 种化合物对组织蛋白酶 B 的活性均具有抑制作用。目前从海马中发现的化学成分还包括丹皮酚和 1-(2-羟基-5-溴-甲氧苯基) 乙酮^[32]。

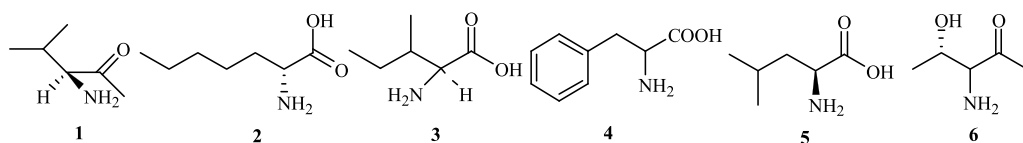
海马所含具体化学成分见表 1,主要化合物结构式见图 1。

表 1 海马中主要化学成分

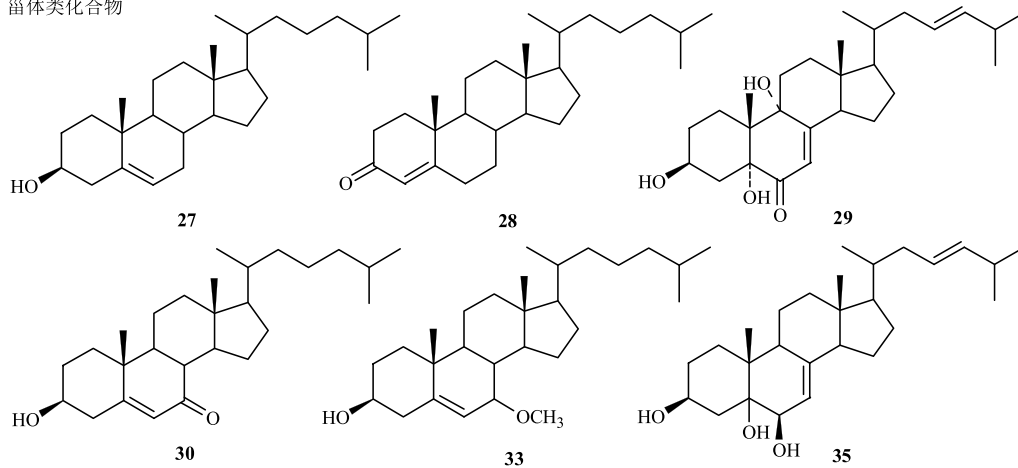
Table 1 Main chemical constituents in *Hippocampus*

序号	化合物名称	文献	序号	化合物名称	文献
必需氨基酸			38	胆甾-5-烯-3 β ,7 α -二醇	19
1	缬氨酸 (Val)	5-6,8-9	39	雄甾-5,7-二烯-3-醇	16
2	赖氨酸 (Lys)	5-6,8-9	40	胆固醇脂肪酸酯	19
3	异亮氨酸 (Ile)	5-6,8	41	胆甾-5-烯-3-醇-24-烯-亚丙基	17
4	苯丙氨酸 (Phe)	5-6,8-9	脂肪酸类		
5	亮氨酸 (Leu)	5-6,9	42	十四酸	22
6	苏氨酸 (Thr)	5-6,8-9	43	十六酸	5,22-23
7	甲硫氨酸 (Met)	6	44	十八酸	5,22-23
8	色氨酸 (Trp)	5	45	二十酸	5,22-23
9	蛋氨酸 (Met)	6	46	二十二酸	22-23
非必需氨基酸			47	6-十六碳烯酸	22-23
10	组氨酸 (His)	5-6	48	6,9-十六二烯酸	22-23
11	精氨酸 (Arg)	6	49	9-十八碳烯酸	22-23
12	甘氨酸 (Gly)	5-6	50	8,11-十八碳二烯酸	22-23
13	丙氨酸 (Ala)	5-6	51	6,9,12-十八碳三烯酸	5,22
14	丝氨酸 (Ser)	5-6	52	11-二十碳烯酸	22-23
15	半胱氨酸 (Cys)	5	53	5,8,11,14-二十碳四烯酸	16,22
16	天冬氨酸 (Asp)	5-6	54	EPA	24
17	谷氨酸 (Glu)	5-6	55	13-二十二碳烯酸	22-23
18	脯氨酸 (Pro)	5-6	56	DHA	22
19	酪氨酸 (Tyr)	6	57	3,5-二 (1,1-二甲基乙基)-4-羟基-苯丙酸甲酯	16
20	羟脯氨酸 (Hypro)	6	核酸类		
特殊氨基酸			58	鸟嘌呤	20
21	胱氨酸 (Cya)	6	59	腺嘌呤	20
22	鸟氨酸 (Orn)	6	60	黄嘌呤	28
23	牛磺酸 (Tau)	6	61	次黄嘌呤	28
多肽化合物			糖蛋白		
24	SHP-1	11	62	HG-11	30
25	HTP-1	14	63	HG-21	30
26	HKPLP	15	其他化学成分		
甾体化合物			64	邻苯二甲酸二 (2-乙基庚基) 酯	31
27	胆固醇	18-20	65	邻苯二甲酸 (11-甲基-2,12-乙基十六烷基, 11-甲基-2-乙基十六烷基) 酯	31
28	胆甾-4-烯-3-酮	16,18	66	邻苯二甲酸 (2-乙基十一烷基,2-乙基癸烷基) 酯	31
29	3 β ,5 α ,9 α -三羟基-(22E,24R)-麦角甾-7,22-二烯-6-酮	20	67	邻苯二甲酸二 (2-乙基十二烷基) 酯	31
30	3 β -羟基-胆甾-5-烯-7-酮	20	68	PC	22
31	胆甾-3,6-二酮	16,18	69	PE	22
32	雄甾-4-烯-3,17-二酮	16	70	SM	22
33	3 β -羟基-7-甲氧基-胆甾-5-烯	20	71	LPC	22
34	胆甾-3,5-二烯	17	72	肌酸酐	20
35	24-甲基-5 α -胆甾-7,22-二烯-3 β ,5,6 β -三醇	20	73	丹皮酚	32
36	胆甾-5-烯-3-醇	17	74	1-(2-羟基-5-溴-甲氧苯基) 乙酮	32
37	谷甾-5,22-二烯-3-醇	16-17			

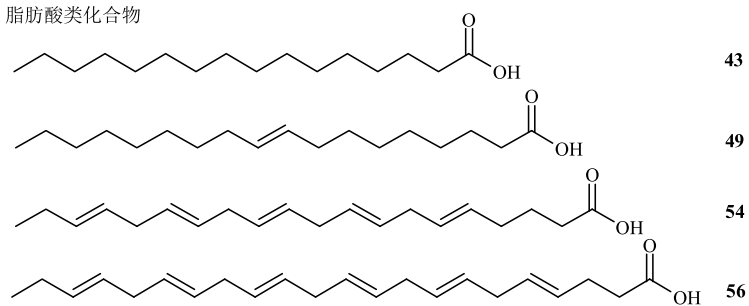
氨基酸



甾体类化合物



脂肪酸类化合物



其他化学成分

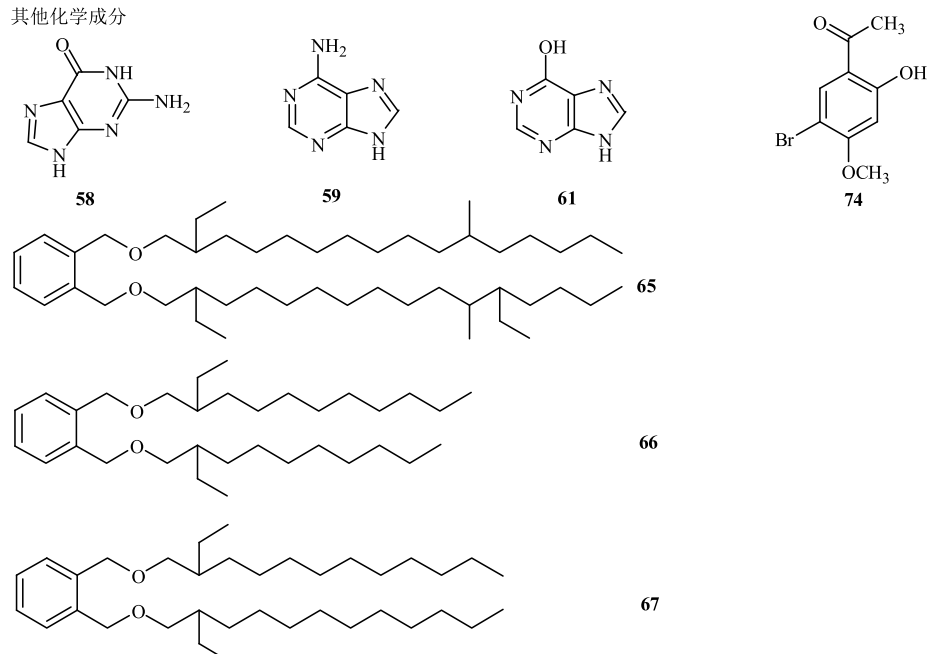


图 1 海马中主要成分化学结构

Fig. 1 Structures of main chemical constituents in *Hippocampus*

2 药理作用

海马为补虚类中药,具有强身健体、补肾壮阳、舒筋活络、消炎止痛、镇静安神、止咳平喘等功能,民间有“南方海马、北方人参”之说,为我国传统的名贵中药材^[33]。现代研究表明,海马药材药理作用广泛,在抗炎、抗氧化、抗疲劳、抗肿瘤、性激素样作用和提高机体免疫力等方面疗效显著。海马除作为药材使用外,还可作为食材直接服用补肾健体,海马相关的产品众多,目前市场上有海马胶囊、海马追风膏、海马粉、海马酒和养生液等一系列药物及保健品。

2.1 性激素样作用

《本草纲目》中记载海马有“暖水脏、壮阳道”之功效,临床上用海马干燥体治疗肾阳虚亏所致的阳痿早泄、腰酸不育和跌打损伤等病症^[34]。陈素红等^[35]观察了海马不同提取物对雌二醇致肾阳虚小鼠的影响,对各受试药组给予相应的 0.10 g/mL 海马提取物,给药剂量为 0.01 mL/g,每日 1 次,连续给药 15 d,实验结果表明海马水提物、正丁醇提取物、醋酸乙酯提取物及石油醚提取物均能改善肾阳虚小鼠体征,升高精囊腺指数和血液中红细胞数量、血红蛋白浓度和血小板数量,降低血清中尿素水平,其中海马水提物和石油醚提取物的疗效较好,该研究进一步证实海马可用于改善肾阳虚所引起的性欲衰退、腰膝酸软等症状。吕圭源等^[36]研究结果表明,海马等“甘温归肝肾经”中药能不同程度改善性激素致肾阳虚大鼠的血液流变学,可能与其温补入肝肾从而“养血行血”有关。张洪等^[37]检测了日本海马对雄性大鼠附性器官及垂体——性腺轴的影响,切除睾丸大鼠及正常大鼠均 ig 给予海马混悬液,给药剂量为 0.02 mL/g,每日 1 次,连续给药 20 d 后,观察结果显示日本海马可显著提高切除睾丸大鼠和正常大鼠血浆中睾丸酮的量,增加前列腺及精囊质量。Xu 等^[38]研究了海马提取物对良性前列腺增生和少精症的影响,发现海马提取物能明显改善良性前列腺增生导致的组织病理学改变,增加阴茎中一氧化氮合酶的活性,提高附睾精子活性,该研究表明海马可作为良性前列腺增生和少精症的候选药物用于后续的开发。孟学强等^[39]对前列腺增生大鼠动物模型每天 ig 给予海马胶囊药液,给药剂量为 0.01 mL/g,连续给药 60 d 后取血,结果表明海马胶囊可降低良性前列腺增生大鼠前列腺腹叶和精囊腺质量,降低血清酸性磷酸酶(ACP)

和锌水平,并升高大鼠前列腺组织中的 NO 水平,对良性前列腺增生有明显的治疗效果。许东晖等^[40]研究了不同剂量的海马胶囊药液对大鼠性功能的影响,结果证明海马胶囊能明显提高雄性大鼠的交配能力,缩短合笼后雄鼠扑捉雌鼠及射精的潜伏期,明显提高雄鼠的扑捉率、交配率及射精次数,该结果证明海马胶囊可显著提高机体的性功能。陆茵等^[41]对海马壮阳软胶囊温肾壮阳的药理学基础进行了研究,发现海马壮阳软胶囊可以显著缩短大剂量氢化可的松造成的肾虚模型小鼠的阴茎勃起潜伏期;可以提高去势大鼠的包皮腺系数、前列腺+精液囊系数、提肛肌系数,可明显增强正常雄鼠的交配能力,实验证明海马壮阳软胶囊对肾虚动物模型有补肾壮阳的作用。海马在补肾壮阳方面具有很高的价值,可通过提高机体的性激素水平,改善和提高性功能,在性功能药品和保健产品的开发领域具有广阔的市场前景。

2.2 抗炎作用

炎症与许多疾病的发生发展密切相关,如肿瘤、糖尿病和神经退行性疾病等,目前的甾体和非甾体抗炎药物由于其副作用严重,限制了其进一步的临床应用,从传统的中医药资源中开发新型抗炎药物是研究的热点之一^[42-43]。Himaya 等^[44]研究发现,从大海马中分离获得的丹皮酚体外显示了良好的抗炎效果,其可通过调节 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,抑制脂多糖(LPS)诱导的 iNOX 和 COX-2 基因的活化,降低 NO、前列腺素 E₂(PGE₂)和白细胞介素-6(IL-6)等促炎性细胞因子的释放,该研究结果表明海马中分离获得的丹皮酚可作为神经炎症的潜在药物用于后续开发。同样,Himaya 等^[32]从大海马中分离得到的 1-(2-羟基-5-溴-甲氧苯基)乙酮也能在体外通过 NF- κ B 和 MAPK 信号通路抑制 LPS 诱导的炎症反应。Chen 等^[45]从三斑海马石油醚提取物中分离得到的脂类物质体外抗炎效果明显,结果表明中性脂质(NL)、糖脂(GL)和磷脂(PL)均可抑制巨噬细胞 RAW264.7 中 LPS 诱导的促炎细胞因子的释放,其中 GL 的抑制效果最明显。大海马经过酶水解法能够得到低相对分子质量的多肽物质,Ryu 等^[11]从大海马的水解物中分离获得了 1 种新型的多肽 SHP-1,可有效降低软骨细胞 SW-1353 和成骨细胞 MG-63 中蛋白和胶原的释放水平,100 μ g/mL 的 SHP-1 在 2 种细胞中的抑制率分别为 59.95%和 85.82%,进一步的研究表明,SHP-1 可通过 NF- κ B/

p38 信号通路抑制胶原酶 1 和胶原酶 3 的表达水平,降低 NO 的生物量,进而抑制 12-*O*-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯 (TPA) 诱导的胶原的释放。同年, Ryu 等^[12]从大海马中分离获得了 1 种相对分子质量为 1 800 的活性多肽,可激活 MG-63 和 SW-1353 细胞中 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,抑制 TPA 诱导的 MMPs、iNOS 和 COX-2 等炎症介质的释放,诱导细胞的分化,提示海马多肽类化合物可作为关节炎的潜在治疗药物用于后续的开发。

2.3 抗氧化作用

现代研究揭示,机体氧化反应所产生的自由基具有强氧化性,可损害机体的组织和细胞,引起慢性疾病及衰老效应,抗氧化的药品和保健品开发是当前的热门领域之一。陈成波等^[46]对三斑海马液化蛋白的抗氧化活性进行评价,结果显示三斑海马液化蛋白清除 DPPH 自由基的半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 0.07 mg/mL,比维生素 C 的抗氧化性强 4.73 倍,该研究证明三斑海马提取物在抗氧化产品研发方面具有很大的开发价值。Qian 等^[47]通过多种抗氧化实验研究了大海马不同提取物的抗氧化活性,发现海马甲醇提取物的抗氧化活性最高,能有效清除 DPPH 等多种氧自由基及烷基自由基,并能抑制细胞内的活性氧 (ROS) 及髓过氧化物酶 (MPO) 活性。此外, Qian 等^[48]从大海马中分离获得了 3 种邻苯二甲酸衍生物,体外显示了良好的抗氧化活性,其中化合物邻苯二甲酸 (11-甲基-2,12-乙基十六烷基,11-甲基-2-乙基十六烷基) 酯的体外抗氧化活性和对细胞内 ROS 的抑制能力最强。Zheng 等^[29]对大海马体内所含的抗氧化物进行了定量分析,发现次黄嘌呤是大海马的主要抗氧化活性物质。Perera 等^[49]克隆获得了海马体内的铜锌超氧化物歧化酶基因 HaCuZnSOD,该基因编码的重组蛋白在体外具有较强的抗氧化能力,提示该基因参与了海马的抗氧化防御过程,该研究为人们认识海马抗氧化活性的物质基础提供了一定的借鉴和参考。此外,李文立等^[50]发现海马养生液能显著延长果蝇的平均寿命,降低大鼠血清中脂质过氧化降解产物丙二醛 (MDA) 水平,提高血清超氧化物歧化酶 (SOD) 活力。余敏等^[51]研究显示,大海马提取物能抑制单胺氧化酶的活性;降低健康成年小鼠肝组织过氧化脂质水平,该结果提示大海马提取物具有延缓衰老的作用,海马在老年性疾病防治和老年保健方面具有一定的开发前景。

2.4 抗肿瘤作用

随着全球恶性肿瘤发病率的持续升高和常规化疗手段弊端的日益凸显,从传统的中医药中寻找和开发新的肿瘤治疗药物和方法是当前的研究热点^[52-53]。研究表明海马提取物在体内外可抑制多种肿瘤细胞增殖,提高化疗药物的敏感性。韩凤娟等^[54]发现海马生髓丸在体内能够抑制 S₁₈₀ 荷瘤鼠的肿瘤生长,明显增强化疗药物顺铂对 SKOV3 卵巢癌模型鼠的治疗效果,促进肿瘤细胞的凋亡,该研究为海马生髓丸在抗肿瘤中的应用与开发奠定了基础;此外,还发现海马生髓丸可以明显增强放、化疗抑制鼠的 T 淋巴细胞转化功能,调节改善 T 细胞亚群,增强外周血 IL-2 的水平,恢复受抑制的骨髓造血干细胞的造血功能,改善骨髓细胞增殖,提示海马生髓丸可通过改善免疫系统发挥抗肿瘤作用。李文琪等^[55]观察了线纹海马对小鼠 S₁₈₀ 实体性肿瘤的影响,结果发现海马能显著抑制肿瘤的形成,延长肿瘤的潜伏时间,其抗肿瘤作用可能与其对免疫功能的促进作用有关。徐凯等^[56]对海马犀黄颗粒治疗非小细胞肺癌的临床药效进行监测,化疗失败的 IIIB、IV 期患者以海马犀黄颗粒进行治疗,每次 4 粒,一日 3 次,连服 3 个月,发现用药后患者的临床症状明显缓解,海马犀黄颗粒可作为 IIIB、IV 期非小细胞肺癌化疗失败后的补救治疗药物,该药物能提高患者的生存质量。陈芳等^[57]以肿瘤发生发展中的关键信号分子肌醇磷脂激酶 (PI4-K) 为筛选靶点,从海马提取物中筛选出了对 PI4-K 与抗体活性亲和力具有上调或下调作用的 2 种不同组分,该结果提示上述 2 种组分中可能有调节 PI4-K 的化合物,可用于治疗肿瘤的后续药物开发。

2.5 调节免疫力与抗疲劳作用

随着人们生活节奏的加快和工作压力的不断增强,疲劳成为影响人们生活质量的重要因素,具有抗疲劳和调节机体免疫力的产品日益受到青睐。研究发现,海马及其相关制剂在调节机体免疫力和抗疲劳方面疗效显著。李文立等^[50]观察了海洋天然保健品海马养生液对小鼠免疫功能的影响,结果表明海马养生液能显著增强刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化反应,提高小鼠血清溶血素水平,提高小鼠的碳廓清能力,说明海马养生液具有免疫调节作用,可作为滋补保健品用于后续的开发研究。朱爱民研究了海马乙醇提取物的药理作用,结果表明海马乙醇提取物 (10、20 mL/kg) 能

增强小鼠巨噬细胞的吞噬能力,具有一定的免疫调节作用^[58]。黄炳权等^[59]研究表明,复方海马药酒主要活性成分为多种微量元素和氨基酸等,其能提高小鼠血清溶血素水平和巨噬细胞的巨噬能力,促进脾淋巴细胞转化,提高机体免疫力;此外,还发现复方海马药酒能参与 ATP 合成,增加机体耐力与运动强度,具有极高的营养和保健价值。

剧烈运动后乳酸堆积会引起肌肉酸痛,是导致运动性疲劳的主要原因,胡建英等^[60]监测了三斑海马对小鼠血乳酸水平的影响,实验表明三斑海马能有效减少小鼠游泳后血乳酸量,延长小鼠的游泳时间,减少乳酸生成并加速乳酸代谢,海马药材具有推迟运动性疲劳出现和促进疲劳恢复的作用。鄢顺琴^[61]研究了人参配伍海马的补益作用,采用氢化可的松处理小鼠造成“虚证”模型,每日给予人参海马制剂 0.1 mL,连续给药 10 d 后,观察发现小鼠游泳持续时间明显延长,并可对抗氢化可的松引起的小鼠胸腺萎缩的不良影响,提示海马制剂可作为补益类药物用于后续开发。彭汶铎等^[62]研究发现,对于运动疲劳模型小鼠,海马酶解提取物(EEH)可以有效减少其运动时乳酸、尿素氮和过氧化物的产生,且疲劳程度越大,EEH 的效果越强;对于正常小鼠,EEH 可延长其在寒冷、缺氧或者寒冷合并缺氧条件下的生存时间,延长游泳时间。陆茵等^[41]也发现,海马壮阳软胶囊可使大剂量氢化可的松造成的肾阳虚模型小鼠体质量下降减少,自主活动增多,延长游泳时间。

2.6 其他作用

海马的药用价值极高,除上述的药理活性外,在抗菌、抗血栓、镇静、治疗骨质疏松等方面也有相关报道。研究发现,海马体内的特殊酶类物质具有显著的抗菌效果,可作为抗菌和抗感染药物用于后续开发。Sun 等^[13]以大海马的基因序列为基础,人工合成了抗菌肽 HKPLP,发现其能够抑制低浓度革兰阳性菌和革兰阴性菌的活性,并且在体外具有热稳定性。Godahewa 等^[63]研究发现,膨腹海马 *H. abdominalis* Lesson 中 1-半胱氨酸过氧化物酶(Prx6)基因编码的 HaPrx6 蛋白,其表达水平和分布与细菌感染密切相关,提示 HaPrx6 蛋白在膨腹海马抵抗微生物感染的免疫反应中起着重要作用。膨腹海马体内的溶菌酶 ShLysG 具有抗革兰阴性菌和革兰阳性菌的作用,对外源微生物入侵具有潜在的防御作用^[64]。许东晖等^[65]研究证明海马甲醇提取

物可抑制血小板黏附和聚集,对实验大鼠颈动脉血栓的形成和大鼠脑血栓的形成具有显著的抑制作用。张朝晖等^[66]将 5 种海马类药材分别制备成 0.5 g/mL 的水提液和醇提液,并将不同剂量的提取液注入 L-谷氨酸致大鼠神经元钙内流模型中,发现海马的水提物及醇提物均对 L-谷氨酸致大鼠神经元钙内流有明显的抑制作用,其中大海马的抑制作用最强,日本海马作用最弱,该研究为海马的镇静安神作用提供了实验依据。王晓钰^[67]对海马抗骨质疏松方面的活性进行了研究,系统评价了不同海马提取物对成骨细胞和破骨细胞的影响,结果显示海马提取物可促进成骨细胞诱导骨结节的形成,并抑制破骨细胞的增殖,其中大海马水提部位对破骨细胞的抑制作用最强,该研究为海马抗骨质疏松药物的后续开发奠定了基础。此外,Pangestuti 等^[12]从三斑海马中分离得到的化合物 HTP-1 具有明显的神经细胞保护作用,可作为阿尔茨海默病等神经退行疾病的潜在治疗药物。

海马中的化学成分复杂,药理作用广泛,其发挥药效的过程是多成分、多途径、多靶点协同发挥作用,这符合中医药的整体观的思维。海马在补肾壮阳、提高机体免疫力和改善不良反应方面疗效确切,优势独特,在相关的药品和保健品开发方面具有广阔的应用前景。

3 结语与展望

海马为名贵的中药材,具有较高的药用、食补和观赏价值,其主要化学成分包括氨基酸、活性多肽、甾体类化合物、脂肪酸和多种微量元素。海马药理作用广泛,临床疗效确切,在多种中成药和滋补保健品中应用广泛,开发前景广阔^[68]。但关于海马化学成分和药理作用的研究尚处于初级阶段,虽有部分的研究结果,但其研究的深度和广度不够。海马发挥药效功能的物质基础不明确,化学成分和药效评价研究脱节,二者之间缺乏对应性,有效成分的作用机制未能揭示,海马的质量评价也缺乏有效的指标性成分,这些问题都有待后续的深入研究。

我国是世界上最大的海马消费国,每年入药干品超过 200 t,其中 70%以上须依赖进口导致了海马药材来源的多样性。《中国药典》2015 年版收载海马的基原为线纹海马、三斑海马或小海马的干燥体,但市场上除药典收录的正品海马外,还存在棘海马 *H. spinosissimus* Weber、太平洋海马 *H. ingens* Girard、鲍氏海马 *H. barbouri* Jordan et Richardson、

虎尾海马 *H. comes* Cantor 和吻海马 *H. reidi* Ginsburg 等多种伪品。目前我国的海马中药材市场伪品和混淆品繁多,不宜辨别,不同来源的海马品种在化学成分和药理作用方面均有显著差异,使海马的药材质量难以控制,为临床的药材使用和后续产品带来了严重的安全隐患。为保证海马中药材临床应用安全、准确、有效,规范海马中药材市场,本课题组采用 DNA 条形码技术对海马药材进行了分类和鉴定研究,建立了基于线粒体全基因组的海马中药材及其混伪品的系统发育树,评价了以 COI 为主体 DNA 分子条形码组合在海马药材鉴定中的成功率和准确性,制定了中药材海马及其市场常见混伪品的 DNA 条形码分子鉴定技术规范,为海马的药材鉴别提供了新的方法,为规范海马中药材市场提供了技术保证^[69-70],也为我国海马资源的合理开发和利用奠定了基础。近年来,海马在治疗性功能障碍和提高机体免疫力等领域的研究正在深入开展,虽然机制尚未明确,但是随着科学技术的进步,将进一步阐明其发挥药效的作用靶点和作用机制,为后续的药物开发奠定基础,扩大海马的临床应用范围,提高其药用价值。随着海马基础研究工作的不断深入和新的活性成分与药理作用的挖掘,将加速海马有效部位新药研发工作的进程,加快海马养殖及加工技术的进度,促进海马上下游产业链的延伸,使海马的开发和应用前景更加广阔。

参考文献

- [1] 郭雪申,李毅. 海洋中药 [M]. 北京: 科学出版社, 2003.
- [2] 姜素芬,吉爱国,梁浩,等. 我国海马的研究进展 [J]. 中药材, 2007, 30(7): 884-887.
- [3] Bruhat A, Chérasse Y, Chaveroux C, et al. Amino acids as regulators of gene expression in mammals: Molecular mechanisms [J]. *Biofactors*, 2009, 35(3): 249-257.
- [4] Wu G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition [J]. *Amino acids*, 2009, 37(1): 1-17.
- [5] 岳雪莲,杨天文. 海龙、海马中微量元素及氨基酸的比较 [J]. 时珍国药研究, 1996, 7(1): 18-19.
- [6] 贾元印,姚乾元. 海蛆与大海马微量元素和氨基酸的比较分析 [J]. 中国海洋药物, 1990, 9(2): 13-15.
- [7] 张朝晖,徐国钧. 海龙科药用动物的理化分析 [J]. 中药材, 1997, 20(3): 140-144.
- [8] 朱炎坤,余幸嘉,方飞. 海马提取物中氨基酸种类分析 [J]. 仪器仪表与分析监测, 2005(2): 30-31.
- [9] 陈维宁,于淑敏. 海马提取物中氨基酸和微量元素含量分析 [J]. 潍坊医学院学报, 1997, 19(1): 25-26.
- [10] Korhonen H, Pihlanto A. Bioactive peptides: Production and functionality [J]. *Int Dairy J*, 2006, 16(9): 945-960.
- [11] Ryu B M, Qian Z J, Kim S K. SHP-1, a novel peptide isolated from seahorse inhibits collagen release through the suppression of collagenases 1 and 3, nitric oxide products regulated by NF-kappaB/p38 kinase [J]. *Peptides*, 2010, 31(1): 79-87.
- [12] Ryu B M, Qian Z J, Kim S K. Purification of a peptide from seahorse, that inhibits TPA-induced MMP, iNOS and COX-2 expression through MAPK and NF-kappaB activation, and induces human osteoblastic and chondrocytic differentiation [J]. *Chem-Biol Interact*, 2010, 184(3): 413-422.
- [13] Pangestuti R, Ryu B M, Himaya S W A, et al. Optimization of hydrolysis conditions, isolation, and identification of neuroprotective peptides derived from seahorse *Hippocampus trimaculatus* [J]. *Amino Acids*, 2013, 45(2): 369-381.
- [14] Sun D, Wu S, Jing C, et al. Identification, synthesis and characterization of a novel antimicrobial peptide HKPLP derived from *Hippocampus kuda* Bleeker [J]. *J Antibiot*, 2012, 65(3): 117-121.
- [15] 吴靖娜,刘智禹,潘南,等. 海洋来源甾体化合物的生物活性研究进展 [J]. 福建水产, 2015, 37(4): 325-337.
- [16] 陈璐. 中药海马的鉴别与质量标准研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [17] 许东晖,王丽红,王朝禾. 三斑海马活性成分鉴定及对 II 型甾体 5 α -还原酶的药理作用研究 [A] // 中国药理学学会中药药理专业委员会编. 第 9 届全国中药药理学术交流会论文集 [C]. 广州: 南方医科大学出版社, 2005.
- [18] 张朝晖,徐国钧,徐珞珊,等. 毛细管气相色谱法测定海龙、海马类药材中甾体类成分 [J]. 中药材, 1998, 21(2): 81-83.
- [19] 王强,张朝晖,臧学新,等. 刺海马化学成分研究 [J]. 中国药科大学学报, 1998, 29(1): 24-25.
- [20] 杨毅,王真,顾艳玲,等. 短刺海马的化学成分研究 [J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1780-1782.
- [21] Crowe F L, Allen N E, Appleby P N, et al. Fatty acid composition of plasma phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(3): 1353-1363.
- [22] 许益民,陈建伟. 海马和海龙中磷脂成分与脂肪酸的分析研究 [J]. 中国海洋药物, 1994, 13(1): 14-18.
- [23] 张强,王永利. 尖海龙与日本海马脂肪的提取和分

- 析 [J]. 分析化学, 1996, 24(2): 139-143.
- [24] Dyall S C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7(53): 52.
- [25] 钟秀倩, 钟俊辉. 微量元素与人体健康 [J]. 现代预防医学, 2007, 34(1): 61-63.
- [26] 殷涌光, 陈玉江, 刘 瑜, 等. 磷脂功能性质及其生产应用的研究进展 [J]. 食品与机械, 2009, 25(3): 120-124.
- [27] 盛 琳, 罗海燕, 张俊清, 等. 海马制剂处理方法的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(2): 55-57.
- [28] 赵晓莉, 崔小兵, 狄留庆, 等. HPLC 法测定海马中次黄嘌呤, 黄嘌呤的含量 [J]. 中药材, 2002, 25(10): 716-717.
- [29] Zheng L, Chen J, Zhao H, *et al.* Rapid finding and quantification of the major antioxidant in water extracts of three marine drug organisms from China by online HPLC-DAD/MS-DPPH [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(9): 873-877.
- [30] Su Y, Xu Y. Study on the extraction and purification of glycoprotein from the yellow seahorse, *Hippocampus kuda* Bleeker [J]. *Food Sci Nutr*, 2015, 3(4): 302-312.
- [31] Li Y, Qian Z J, Kim S K. Cathepsin B inhibitory activities of three new phthalate derivatives isolated from seahorse, *Hippocampus kuda* Bleeler [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(23): 6130-6134.
- [32] Himaya S W A, Ryu B M, Qian Z J, *et al.* 1-(5-bromo-2-hydroxy-4-methoxyphenyl) ethanone [SE1] suppresses pro-inflammatory responses by blocking NF- κ B and MAPK signaling pathways in activated microglia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670(2/3): 608-616.
- [33] 刘庆营. 海马的人工繁殖技术 [J]. 齐鲁渔业, 2007, 24(12): 5.
- [34] 许实波, 许东晖, 吕军仪, 等. 我国海马中药材的研究开发前景 [J]. 中草药, 2002, 33(1): 80-82.
- [35] 陈素红, 吕圭源, 范 景, 等. 海马不同提取物对雌二醇致肾阳虚小鼠的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 258-262.
- [36] 吕圭源, 陈素红, 王 辉, 等. 四味甘温归肝肾经中药对性激素致肾阳虚大鼠血流变的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(6): 719-722.
- [37] 张 洪, 罗 毅, 罗顺德. 日本海马对雄性大鼠附性器官及垂体——性腺轴的影响 [J]. 中国海洋药物, 2001, 20(2): 39-41.
- [38] Xu D H, Wang L H, Mei X T, *et al.* Protective effects of seahorse extracts in a rat castration and testosterone-induced benign prostatic hyperplasia model and mouse oligospermism model [J]. *Envir Toxicol Pharmacol*, 2014, 37(2): 679-688.
- [39] 孟学强, 许东晖, 梅雪婷, 等. 海马胶囊治疗实验性前列腺增生的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(3): 190-193.
- [40] 许东晖, 梅雪婷, 李秉记, 等. 海马胶囊提高大鼠性功能的药理作用 [J]. 中药材, 2003, 26(11): 807-808.
- [41] 陆 茵, 陈文星, 华永庆, 等. 海马壮阳软胶囊温肾壮阳的实验药理学研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(2): 99-101.
- [42] Libby P. Inflammatory mechanisms: The molecular basis of inflammation and disease [J]. *Nutrit Rev*, 2007, 65(Suppl 3): S140-S146.
- [43] 傅得兴, 封宇飞. 非甾体类抗炎药的安全性研究 [J]. 中国全科医学, 2008, 11(2): 136-138.
- [44] Himaya S W, Ryu B, Qian Z J, *et al.* Paeonol from *Hippocampus kuda* Bleeler suppressed the neuro-inflammatory responses *in vitro* via NF-kappaB and MAPK signaling pathways [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(6): 878-887.
- [45] Chen L P, Shen X R, Chen G H, *et al.* A Comparative study of the effects upon LPS induced macrophage RAW264. 7 inflammation *in vitro* of the lipids of *Hippocampus trimaculatus* Leach [J]. *J Oleo Sci*, 2015, 64(12): 1273-1281.
- [46] 陈成波, 袁学会, 陈 政, 等. 三斑海马液化蛋白的提取及抗氧化研究 [J]. 中国热带医学, 2011, 11(3): 329-331.
- [47] Qian Z J, Ryu B M, Kim M M, *et al.* Free radical and reactive oxygen species scavenging activities of the extracts from seahorse, *Hippocampus kuda* Bleeler [J]. *Biotechnol Biop Eng*, 2008, 13(6): 705-715.
- [48] Qian Z J, Kang K H, Kim S K. Isolation and antioxidant activity evaluation of two new phthalate derivatives from seahorse, *Hippocampus kuda* Bleeler [J]. *Biotechnol Biop Eng*, 2012, 17(5): 1031-1040.
- [49] Perera N C, Godahewa G I, Lee J. Copper-zinc-superoxide dismutase (CuZnSOD), an antioxidant gene from seahorse (*Hippocampus abdominalis*); molecular cloning, sequence characterization, antioxidant activity and potential peroxidation function of its recombinant protein [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 57: 386-399.
- [50] 李文立, 黄俊明, 陈壁锋, 等. 海马养生液抗衰老和免疫调节作用的研究 [A] // 2003 年全国免疫毒理学学术交流会议论文集 [C]. 北京: 中国毒理学会, 2003.
- [51] 余 敏, 何耕兴, 陈 辉, 等. 五种海洋生物抗衰老相

- 关活性的实验研究 [J]. 中国海洋药物, 1995, 14(2): 30-34.
- [52] Xu H, Zhao X, Liu X, *et al.* Antitumor effects of traditional Chinese medicine targeting the cellular apoptotic pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2735-2744.
- [53] Ge Y, Yang B, Xu X, *et al.* Cryptotanshinone acts synergistically with imatinib to induce apoptosis of human chronic myeloid leukemia cells [J]. *Leuk Lymphom*, 2015, 56(3): 730-738.
- [54] 韩凤娟. 海马生髓丸对妇科恶性肿瘤减毒增效、抗肿瘤免疫机理的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2001.
- [55] 李文琪, 倪庆桂, 赵振全, 等. 海马对小鼠 S180 实体肿瘤的抑制作用 [J]. 安徽医学, 1999, 20(6): 6-7.
- [56] 徐 凯, 陈达灿, 李柳宁, 等. 海马犀黄颗粒治疗化疗失败 IIIB、IV 期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 湖北中医杂志, 2003, 25(5): 12-13.
- [57] 陈 芳, 张 璠, 吕会田, 等. 海马提取物调控 PI4-K 激酶活性 [J]. 基础医学与临床, 2006, 26(11): 1210-1212.
- [58] 朱爱民. 海马乙醇提取物药理作用的研究 [J]. 中国药事, 2005, 19(1): 23-25.
- [59] 黄炳权, 艾长荣. 复方海马药酒的研制及其保健价值 [J]. 中国海洋药物, 1997, 16(4): 44-49.
- [60] 胡建英, 李志军. 八种海洋生物药抗疲劳作用的初步研究 [J]. 中国海洋药物, 2000, 19(2): 56-58.
- [61] 鄢顺琴. 人参配海马补益作用的实验研究 [J]. 安徽中医学院学报, 1987, 6(3): 49-52.
- [62] 彭汶铎, 陈启亮. 海马酶法提取物的抗疲劳作用 [J]. 中国食品卫生杂志, 2005, 17(5): 404-407.
- [63] Godahewa G I, Perera N C N, Elvitigala D A S, *et al.* Characterization of a l-cysteine peroxiredoxin from big-belly seahorse (*Hippocampus abdominalis*); insights into host antioxidant defense, molecular profiling and its expressional response to septic conditions [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 57: 186-197.
- [64] Ko J, Wan Q, Bathige S D, *et al.* Molecular characterization, transcriptional profiling, and antibacterial potential of G-type lysozyme from seahorse (*Hippocampus abdominalis*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 58: 622-630.
- [65] 许东晖, 许实波. 斑海马提取物抗血栓药理研究 [J]. 中药材, 1995, 18(11): 573-574.
- [66] 张朝晖, 徐国钧, 徐珞珊. 五种海马提取物对 L-谷氨酸大鼠神经元钙内流的拮抗作用 [J]. 中国海洋药物, 1994, 52(4): 6-9.
- [67] 王晓钰. 中药海马的鉴定及抗骨质疏松活性研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [68] 原鲜玲. 我国海马类药材的研究概况 [A] // 中华中医药学会中药基础理论分会第二届临床中药学学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2009.
- [69] Cheng R, Liao G, Ge Y, *et al.* Complete mitochondrial genome of the great seahorse *Hippocampus kelloggi* Jordan & Snyder, 1901 (Gasterosteiformes: Syngnathidae) [J]. *Mitochondrial DNA*, 2015, doi: 10.3109/19401736.2015.1115853.
- [70] Wang Z, Ge Y, Cheng R, *et al.* Sequencing and analysis of the complete mitochondrial genome of *Hippocampus spinosissimus* Weber, 1913 (Gasterosteiformes: Syngnathidae) [J]. *Mitochondrial DNA*, 2015, doi: 10.3109/19401736.2015.1118088.