

## 海洋来源药食同源品开发利用研究进展

高 玥<sup>1</sup>, 许倩楠<sup>1</sup>, 蔡明刚<sup>2</sup>, 胡贤陈<sup>3</sup>, 田文静<sup>1\*</sup>, 陈海峰<sup>1\*</sup>

1. 厦门大学药学院, 福建 厦门 361102
2. 厦门大学海洋与地球学院, 福建 厦门 361102
3. 福建中益制药有限公司, 福建 泉州 362000

**摘要:** 海洋蕴含着丰富的生物资源, 是药食同源品研究与开发的重要宝库。近年来, 以虾青素及海藻多糖为代表的海洋活性成分成为健康领域的关注热点, 体现了海洋来源药食同源品的独特应用潜力。以目前研究较多的几类海洋来源脂质、多糖、多肽及皂苷类药食同源品为例, 分别介绍其来源、结构、生物活性、开发利用潜力等方面的研究概况, 以期海洋来源药食同源品的深入开发和利用提供参考。

**关键词:** 海洋药食同源品; 虾青素; 海藻多糖; 开发利用; 多糖; 多肽; 皂苷

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)17-5455-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.037

## Development and utilization of marine-derived medicine and food homologous products

GAO Yue<sup>1</sup>, XU Qian-nan<sup>1</sup>, CAI Ming-gang<sup>2</sup>, HU Xian-chen<sup>3</sup>, TIAN Wen-jing<sup>1</sup>, CHEN Hai-feng<sup>1</sup>

1. College of Pharmaceutical Science, Xiamen University, Xiamen 361102, China
2. College of Oceanic and Earth, Xiamen University, Xiamen 361102, China
3. Fujian Zhongyi Pharmaceutical Co., Ltd., Quanzhou 362000, China

**Abstract:** The ocean contains rich biological resources and is an important treasure house for the research and development of homologous products of medicine and food. In recent years, the marine derived active ingredients represented by astaxanthin and seaweed polysaccharides have been a hotspot in the field of health, which reflects the unique application potential of marine-derived medicinal and food homologous products. This paper takes several marine-derived medicine and food homologous products as examples and introduced their origin, structure, biological activity, development as well as utilization potential, in order to provide reference for the further development and utilization of marine medicinal and edible homologous products.

**Key words:** marine-derived medicine and food homologous products; astaxanthin; seaweed polysaccharides; development and utilization; polysaccharides; polypeptides; saponins

地球上海洋占地面积约为 70%, 具有丰富的生物资源。海洋作为天然的“蓝色粮仓”, 为人类提供

了众多药食同源活性物质的来源。海洋中的生物生长环境与陆地有所差异, 海洋中生命所必须的碳氮

收稿日期: 2021-07-18

基金项目: 福建省海洋经济发展专项资金项目 (FJHJF-L-2021-5)

作者简介: 高 玥, 硕士研究生, 天然药物化学专业。E-mail: gyue0625@163.com

\*通信作者: 田文静, 女, 2015 年于沈阳药科大学获天然药物化学专业博士学位, 助理教授, 硕士生导师, 主要从事中药与天然产物活性成分及作用机制研究工作。E-mail: tianwj@xmu.edu.cn

陈海峰, 男, 沈阳药科大学 63 期中药制药专业校友, 教授, 博士生导师。主要从事中药及天然药物活性物质及其作用机制以及中药二次研究开发工作。厦门大学药学院党委委员、院长助理 (分管项目产业合作)、仪器分析测试中心主任。现任厦门市药学会副理事长、中国老年学和老年医学学会中西医结合分会常务委员、中国仪器仪表学会药物质量分析与过程控制分会常务理事、中国医师协会临床精准医疗专委会青年委员、福建省药械不良反应/事件监测评价专家委员会委员、福建省食品安全促进会专家组成员及福建省经贸委省级工商发展资金项目评审专家。获福建省高校新世纪优秀人才及厦门市高层次引进人才计划支持。主持国家自然科学基金面上项目、福建省区域重大专项、福建省自然科学基金、厦门市重大科技计划项目及企业合作项目等各类科研课题 30 余项。E-mail: haifeng@xmu.edu.cn

元素含量较少, 高压、缺少光照以及弱碱性的环境使生活在海洋中的生物能够产生独特的次生代谢产物, 为药品及功能食品的开发, 提供更为多样的选择。关注来源于藻类、海洋微生物以及动物的脂质、多糖、多肽、皂苷、等海洋药食同源品的功能, 可以为以海洋资源为基础的创新药物、保健食品、功能性食品的开发和利用提供参考。

## 1 海洋脂质类药食同源品

### 1.1 虾青素及其衍生物

近年来, 作为可以食用虾青素唯一来源的雨生红球藻也备受关注。雨生红球藻是自然界中天然虾青素含量最高的藻类, 其虾青素含量可以达到自身干质量的 3.8%~5.0%<sup>[1]</sup>。我国在 2010 年 10 月 29 日由国家卫生计生委食品安全标准与检测评估司发布的 2010 年第 17 号文件中 (<http://www.nhfp.gov.cn/sps/>), 正式批准雨生红球藻成为我国的新资源食品。同时, 雨生红球藻也是美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准可以食用虾青素提取的来源之一。进一步为雨生红球藻来源的天然虾青素在药物及功能食品的开发方面提供了政策依据。

虾青素有 2 个手性或不对称中心, 由于两端的羟基旋光性原因, 虾青素主要有 3 种立体构型 3*S*, 3'*S*、3*R*, 3'*S*、3*R*, 3'*R* (也称为左旋、内消旋、右旋), 见图 1<sup>[2]</sup>。目前, 只有雨生红球藻来源的虾青素才可用于食品及药品消费市场, 其虾青素主要以左旋 (3*S*, 3'*S*) 的形式存在<sup>[3]</sup>。

虾青素含有 13 个共轭双键, 而叶黄素、忒黄素

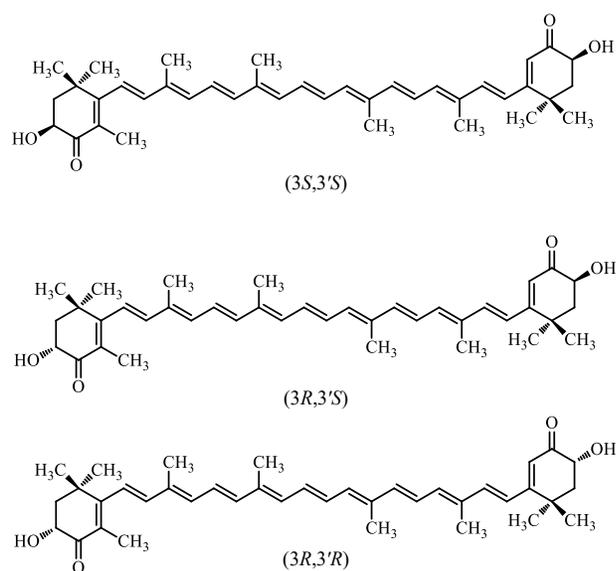


图 1 虾青素的 3 种构型

Fig. 1 Three configurations of astaxanthin

和番茄红素分别含有 10、11、11 个共轭双键, 这使虾青素比其他类胡萝卜素有更强大的抗氧化作用。除此之外, 虾青素还具有羟基和酮基, 环末端的羟基和不饱和酮基构成了  $\alpha$ -羟基酮, 使得虾青素具有亲油性和亲水性。虾青素结构中间的共轭双键使其具有强氧化性, 可通过提供电子和自由基反应, 使其成为更稳定的产物, 并终止自由基在各种生物体中的链式反应<sup>[4]</sup>。研究表明 3 种构型的虾青素均能抑制亚油酸的氧化, 其抗氧化作用强度为左旋 > 右旋 > 混合型<sup>[5]</sup>。

虾青素结构中的不饱和双键存在一方面增加了虾青素的抗氧化活性, 但也使它的性质极不稳定, 在提取和储存过程中容易降解和氧化。徐学名等<sup>[6]</sup>发现, 可见光能造成虾青素等类胡萝卜素的降解。此外, 温度的变化也会破坏虾青素的结构。研究表明, 虾青素降解速度随环境温度升高而增加, 在较低的温度以及避免光照条件下, 可以使虾青素的保存时间更久<sup>[7]</sup>。

虾青素作为一种安全的添加剂加入到食品中并无副作用。FDA 已允许在动物饲料中使用虾青素作为食品着色剂, 而欧洲委员会已经批准使用天然虾青素作为食品色素<sup>[8]</sup>。使用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取法从雨生红球藻中提取的虾青素已经被 FDA 授予“GRAS”地位, 意味着雨生红球藻来源的虾青素可以用作食品成分、饲料添加剂和营养补充成分。虾青素被摄入后能否发挥其生物活性取决于其吸收速率, 这可能与虾青素的存在形式及胃肠道中酶的水平有关。大鼠口服虾青素后, 体内超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶水平显著升高, 且在大鼠的眼部可观察到虾青素的积累, 未见毒性作用<sup>[9-11]</sup>。

范文彤等<sup>[12]</sup>通过对小鼠和大鼠的灌胃实验考察了海藻多糖的急性毒性。结果表明海藻多糖对试验动物的中枢神经系统、心血管系统及呼吸系统无明显毒性影响。研究人员对虾青素的生物利用度和体内药效动力学研究发现, 来自雨生红球藻中的虾青素口服后可通过被动扩散的方式进入人体肠细胞, 在摄入后 7~21 h 可以达到最大浓度, 范围约为 0.055~1.300 mg/mL。虾青素在体内的半衰期约为 16 h, 餐后服用虾青素的生物利用度较高, 这可能是由于餐后肝脏胆汁分泌和胆固醇脂肪酶的刺激, 加速了虾青素酯的水解和吸收<sup>[13]</sup>。

虾青素具有优异的抗炎、抗氧化、抗光损伤作

用,可抑制色素沉着、黑色素合成、抑制光老化和减少皱纹等,在皮肤保健方面具有重要的开发利用价值。从雨生红球藻中提取的虾青素可通过口服和外用治疗相结合,改善角质细胞层、表皮层、基底层和真皮层等各层皮肤状况<sup>[14]</sup>。Komatsu等<sup>[15]</sup>研究发现在饲料中添加虾青素可以显著抑制小鼠经皮失水和背侧皮肤皱纹增加等光老化特征。

虾青素的抗光损伤作用原理主要是其降低了UVA辐射对表皮聚丝蛋白代谢和成纤维细胞外基质代谢产生的影响,并且可以通过氧化应激级联反应的几个不同步骤,改善皮肤健康,同时抑制炎症介质。Ito等<sup>[16]</sup>研究了在膳食中补充雨生红球藻来源的虾青素对紫外线诱导的皮肤恶化的影响,以出现最小红斑剂量(minimum erythema dose, MED)为评价标准,与安慰剂相比,虾青素组MED增加,在紫外辐射区域的皮肤水分流失减少,皮肤粗糙的症状从主观上得以改善。以上研究证明了虾青素能防止紫外线引起的皮肤状况恶化,并且有助于保持健康的皮肤状态。最近的一项研究表明,连续4周口服虾青素可以使皮肤表面残留成分(residual components on skin surface, RCSS)的变化与抗衰老过程一致,并且降低系统性氧化应激的生物标志物丙二醛含量。对RCSS样本的分析结果显示,在研究结束时,受试者角质细胞剥离程度和微生物存在水平下降<sup>[17]</sup>。

此外,核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)途径是哺乳动物细胞修复受损DNA的关键机制。Santocono等<sup>[18]</sup>证明了玉米黄质、虾青素、叶黄素等类胡萝卜素能够最小化DNA损伤并增强DNA修复动力。当大鼠上皮细胞暴露于UVA辐射2min时,类胡萝卜素的存在减少了DNA损伤。目前,尚没有研究评估虾青素对核苷酸切除修复通路的影响,其具体的作用机制,仍有待进一步研究。

虾青素具有显著的抗氧化作用,被赞誉为“超级维生素E”,是一种高级保健食品。Wu等<sup>[19]</sup>的数据分析表明,虾青素可以有效降低氧化应激作用,其作用原理是虾青素可以有效降低特异性脂质过氧化作用,降低丙二醛的含量,同时提高血浆抗氧化能力,并提高特异性抗氧化酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量。是细胞膜脂质中过氧化物多不饱和脂肪酸的分解产物。丙二醛含量是反映机体抗氧化潜在能力的重要参数,也是

评价氧化应激作用最广泛的临床试验指标。Tripathi等<sup>[20-21]</sup>报告了虾青素对环磷酰胺(cyclophosphamide, CP)诱导的雄性小鼠生殖细胞毒性的保护作用,证实虾青素是一种有效的抗氧化剂,可减轻环磷酰胺诱导产生的大鼠氧化应激、DNA损伤、细胞死亡和早期肝癌。

虾青素可降低动脉粥样硬化和心血管疾病的发生率,在预防和治疗心血管疾病方面表现出巨大的应用潜力。Fassett等<sup>[22]</sup>研究表明健康受试者口服虾青素(剂量范围为每天1.8~100mg,持续2年)后,在没有基础疾病的受试者中,脂肪酸和低密度脂蛋白氧化程度降低,提示虾青素可能降低动脉粥样硬化和心血管疾病的发生率。在动物模型中,虾青素表现出显著的降低心血管疾病(如卒中和心肌梗死)的作用,对于虾青素是否可能有效治疗慢性动脉粥样硬化和心血管疾病患者的氧化应激水平升高,还没有定论,有待进一步研究<sup>[23]</sup>。Preuss等<sup>[24]</sup>研究表明虾青素在大鼠模型中显示了良好的降血压效果,其效果与阳性药卡托普利相当。作用机制研究表明虾青素主要是通过抑制血管紧张素转换酶来发挥降压作用。

慢性肾脏疾病是导致肾衰竭的主要原因之一。肾脏通过控制电解质平衡、维生素D代谢、废物排泄、促红细胞生成素产生和血压调节等几个重要功能来维持人体健康。但慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者,特别是病因不明的患者可使用的治疗药物有限。虾青素在肾脏保护方面具有巨大的应用价值。Qiu等<sup>[25]</sup>使用阿霉素诱导的局灶性和节段性肾小球硬化小鼠模型考察虾青素的肾脏保护作用,每天对小鼠ig给药50mg/kg的虾青素,结果显示小鼠的肾功能参数如肌酐清除率、尿蛋白、血清白蛋白、脂质过氧化、抗氧化酶活性和Nrf2表达等得到了显著的改善。Liu等<sup>[26]</sup>报道了在阿霉素诱导的局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)小鼠中,使用虾青素治疗可通过促进核转录相关因子Nrf2表达来发挥抗炎和抗氧化作用。

虾青素对肝纤维化、非酒精性脂肪肝、肝癌、药物及缺血诱导的肝损伤具有较好的预防和治疗作用,其机制与抗氧化、抗炎活性及调节多种信号通路有关。Islam等<sup>[27]</sup>证实虾青素能够恢复四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠体内过氧化氢酶(catalase, CAT)和SOD的活性,并通过抑制脂质过氧化和刺

激细胞抗氧化来预防 CCL<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化。Shao 等<sup>[28]</sup>研究表明,在体内及体外模型中,虾青素均能抑制肝癌细胞增殖,促进细胞凋亡,细胞周期被阻滞在 G<sub>2</sub> 期。虾青素还可调节核苷二磷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, NPK),有利于细胞骨架的正确组装和 T 蛋白的信号传递,从而抑制肝肿瘤的发生<sup>[29]</sup>。研究表明<sup>[30]</sup>,经过虾青素预处理能够显著降低脓毒症小鼠的死亡率,其作用机制是通过抑制炎症因子的释放从而抑制脓毒症时的炎症反应,进而减轻各组织器官的功能损伤,对体内重要器官产生保护作用。

Li 等<sup>[31]</sup>研究表明,在小鼠体内,虾青素先通过抑制炎症因子的释放,从而减轻血清肝酶和肝脏病理损伤,其次通过下调肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 介导的 JNK/p-JNK 通路,降低 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白的磷酸化,进而发挥其抗凋亡作用,从而对伴刀豆球蛋白 A (concanavalin A, ConA) 诱发的自身免疫性肝炎起到一定的保护作用。Zhang 等<sup>[32]</sup>报道了虾青素对乙酰氨基酚所致的小鼠肝损伤具有明显保护作用,其作用机制可能是虾青素能够抑制大剂量的对乙酰氨基酚引起的炎症反应,修复受损细胞膜,降低肝细胞膜通透性,减少转氨酶的含量。同时,其还能抑制脂质过氧化反应以及提高体内 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) 等酶活性从而起到保护肝脏的作用<sup>[33]</sup>。

虾青素在预防和治疗神经退行性疾病方面也表现出巨大的潜力。在 APP/PSEN1 (APP/PS1) 双转基因小鼠中,通过给药化学途径合成的二十二碳六烯酸酰化虾青素二酯(AST-DHA)可调节氧化应激参数并且抑制神经炎症,从而减轻认知障碍<sup>[34]</sup>。而经二十二碳六烯酸(docosahexenoic acid, DHA)酰化的虾青素还可通过 JNK 和 P38 MAPK 通路对多巴胺能神经元凋亡起到抑制作用。在预防氧化应激方面经 DHA 酯化的虾青素优于虾青素单体,这为神经退行性疾病的预防和治疗提供了参考<sup>[35]</sup>。

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,由胰岛素分泌缺陷、胰岛素信号传导缺陷或两者兼有引起,氧化应激和慢性炎症是导致糖尿病发病的潜在因素。雨生红球藻提取的虾青素能够通过清除活性氧和抑制脂质过氧化来减轻细胞内氧化应激和炎症反应。在糖尿病的发生和发展中具有重要的预防作用。在临床研究中,2 型糖尿病患者口服虾青素(8 mg/d, 连

续 8 周)可显著降低血清果糖胺和血糖浓度。虾青素还能改善 2 型糖尿病患者的糖代谢并降低血压<sup>[36]</sup>。最近一项随机对照试验的分析表明虾青素(剂量为 4~20 mg/d)对人体有轻微的降血糖作用<sup>[37]</sup>。其作用机制可能与改善乙酰胆碱诱导的主动脉环内皮依赖性舒张、减轻内质网应激、降低氧化应激水平或减少炎症有关<sup>[38]</sup>。虾青素治疗可显著提高人体对葡萄糖的耐受性并且缓解胰岛  $\beta$  细胞功能,抑制血脂异常和氧化应激反应,增加抗氧化酶的活性,并最终改善糖尿病的症状<sup>[39]</sup>。

幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 的感染是胃肠道疾病的一个重要诱因,它刺激活性氧的产生,导致胃肠道组织中炎症介质的表达增加。幽门螺旋杆菌激活 NADPH 氧化酶,增加活性氧(active oxygen, ROS),诱导胃上皮细胞核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的活化和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的表达。在人胃上皮细胞中,虾青素可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ),抑制幽门螺杆菌诱导的线粒体功能障碍<sup>[40]</sup>。在 BALB/cA 模型小鼠中,从雨生红球藻粉中提取的虾青素对幽门螺杆菌生长有抑制作用,并减轻炎症症状<sup>[41]</sup>。从虾头部提取的虾青素通过增加  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-10 和 IL-2 的表达来影响被幽门螺杆菌感染的小鼠脾细胞中细胞因子的释放<sup>[42]</sup>。因此,虾青素有助于预防幽门螺杆菌感染所致的胃部炎症。

虾青素在体内外可通过阻止活化细胞的分化转移、抑制活化细胞增殖及促进活化细胞凋亡,改善体内肺泡结构,减轻胶原沉积,缓解或阻止肺纤维化<sup>[43]</sup>。在裸鼠实验中,虾青素通过介导 Bcl-2 基因、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl2-associated X, Bax)及血管内皮生长因子相关蛋白(vascular endothelial growth factor related protein, VEGF-C) 的表达,控制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞转移、引起肿瘤细胞凋亡,从而增强机体的抗肿瘤作用。中、高剂量的虾青素对人源肺癌 A549 裸鼠移植瘤具有治疗效果,且以虾青素高剂量治疗效果最佳<sup>[44]</sup>。在小鼠模型中,虾青素可以通过调节促炎性因子、抗炎因子的释放以及拮抗氧化应激,对脂多糖所致的小鼠急性肺损伤产生保护作用。虾青素可显著减轻盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture, CLP) 导致的小鼠急性肺损伤,其机制可能与虾青素抑制炎症反应、氧化应激、肺细胞凋亡有关<sup>[45]</sup>。因此,虾青素在肺部保

护方面也具有重要的应用价值。

## 1.2 $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸 (ficosapentenoic acid, EPA)、DHA

海洋生物与陆地生物的脂质组成不同,从金枪鱼、鲑鱼和鲱鱼等富含脂肪的鱼类中提取到的鱼油已被广泛用于目前在婴幼儿食品、各类营养保健品中。天然鱼油中含有大量的多不饱和脂肪酸,根据双键的位置可以分为 $\omega$ -3系脂肪酸和 $\omega$ -6系脂肪酸。其中 $\omega$ -3系脂肪酸主要有 $\alpha$ -亚麻酸、EPA、DHA,其结构见图2。

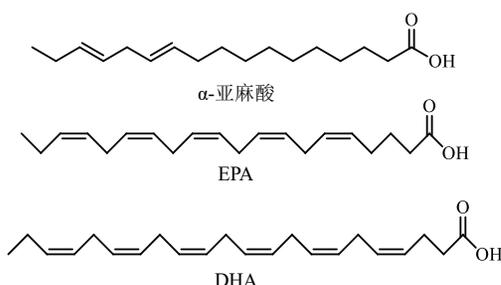


图2  $\alpha$ -亚麻酸、EPA和DHA的结构

Fig. 2 Structure of  $\alpha$ -linolenic acid, EPA and DHA

植物油中含有丰富的 $\alpha$ -亚麻酸,是人体必需脂肪酸,只能通过膳食获得,DHA和EPA则多存在于海洋动物中,最初存在于微藻等浮游生物中,当鱼类食用微藻时,它们会在组织中积累EPA和DHA。研究表明,服用含有鱼油的胶囊可以升高II型糖尿病患者高密度脂蛋白,降低总胆固醇水平,并能降低糖尿病患者C反应蛋白和IL-6水平<sup>[46]</sup>。Zhang等<sup>[47]</sup>通过小鼠模型研究了鱼油和多不饱和脂肪酸的氧化应激作用和抗衰老作用,结果表明,摄入具有生物活性的脂类后,小鼠肝脏和心脏中的SOD活性增强,且海洋生物来源的鱼油的抗衰老效果优于合成不饱和脂肪酸。

南瑛等<sup>[48]</sup>研究了 $\alpha$ -亚麻酸对缺血性心衰的保护作用及其对TNF- $\alpha$ 、IL-6和炎症小体NLRP3 (pyrin domain containing 3)等炎症介质的影响。通过结扎冠状动脉建立大鼠心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型,给予 $\alpha$ -亚麻酸或其对照,补充 $\alpha$ -亚麻酸不仅显著降低了大鼠心肌梗死后1周和2周血清中TNF- $\alpha$ 和IL-6水平,而且减少心肌梗死后1周心肌组织中的NLRP3含量,进而降低了IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 含量,减少了中性粒细胞在心肌组织中的浸润,改善了大鼠的心脏功能。

解现星等<sup>[49]</sup>研究了在 $\alpha$ -亚麻酸干预后,胰岛素

抵抗Hep G2 (insulin resistance Hep G2, IR-Hep G2)细胞模型脂类合成关键基因表达水平的变化。 $\alpha$ -亚麻酸组细胞内三酰甘油(triglyceride, TG)水平显著降低,表明0.05 mmol/L  $\alpha$ -亚麻酸干预IR-Hep G2细胞后,通过提升胰岛素诱导基因蛋白的表达,抑制固醇调节元件结合蛋白从内质网到高尔基体的剪切成熟活化,并且抑制脂肪酸合酶表达,从而抑制了TG/血清总胆固醇(total cholesterol, TC)的合成,以改善由胰岛素抵抗引起的脂质代谢紊乱。

长链多不饱和脂肪酸在神经发育中也有重要作用,DHA是脑磷脂的主要成分,将鱼油作为膳食补充剂可以提高脑磷脂中 $\omega$ -3比例,及有助于调节脑葡萄糖的摄取、离子传输、信号传输、神经递质释放(和/或摄取)和隔离自由基,防止氧化应激<sup>[50]</sup>。在饮食中添加外源性DHA可以延缓脑组织中损失的DHA,从而提高脑的认知功能,维持神经元膜的完整性和功能,有助于预防大脑灌注不足<sup>[51]</sup>。由于DHA在神经发育中不可或缺的作用,已作为食品添加剂广泛用于各类保健食品中。CFDA批准的以EPA和DHA为标志性成分的部分保健食品数量逐年增长。目前市场上出售的强化DHA的配方奶粉和保健食品,可满足婴儿大脑发育的需求,帮助缓解老人的记忆退化。

## 2 海洋多糖类药食同源品

### 2.1 海藻多糖

海藻多糖主要来源于海藻,海藻是一种富含多种营养物质的食物来源,包括纤维、多不饱和脂肪酸、维生素、矿物质和其它生物活性化合物。根据海藻中含有的不同色素和活性物质可将其分为褐藻门(Phaeophyta)、红藻门(Rhodophyta)、绿藻门(Chlorophyta)、蓝藻门(Cyanophyta)等。褐藻酸盐和岩藻糖胶是褐藻中独特的多糖成分,这2种多糖在褐藻的进化中发挥重要作用<sup>[52]</sup>。海藻多糖是由糖苷键将多个单糖基相连,且可溶于水的大分子杂多糖,化学性质相对稳定。但由于藻类细胞壁的特殊结构,高温作用于细胞可以造成质壁分离,因此在提取及保存的过程中,应注意温度对海藻多糖的影响。除温度外,强酸强碱也可造成多糖的水解,破坏多糖的结构,使其失去活性<sup>[53]</sup>。

我国自主研发的第1个海洋多糖类药物藻酸双酯钠来源于褐藻,提取后经化学修饰成为聚阴离子化合物,目前已开发出多种剂型用于临床治疗<sup>[54]</sup>。藻酸双酯钠在褐藻酸钠分子的羟基和羧基上分别引

入磺酰基和丙二醇基而成的治疗高脂血症的海洋药物。经静脉滴注后可以明显降低 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平, 用于治疗高甘油三酯血症, 疗效确切, 疗程短, 副作用少, 患者易于接受<sup>[55]</sup>。此外, 研究表明藻酸双酯钠与黄芪注射液联用, 可以提高血浆组织中 cAMP 的含量, 增强免疫功能, 具有利尿、降压、消除实验性肾炎蛋白尿及保肾的作用。

范文彤等<sup>[56]</sup>通过对小鼠和大鼠的灌胃实验考察了海藻多糖的急性毒性, 结果表明海藻多糖对试验动物的中枢神经系统、心血管系统及呼吸系统无明显毒性影响。研究表明, 海藻多糖表现出显著的抗氧化活性, 具有重要的研究开发价值。邵平等<sup>[57]</sup>以裂片石莼、亨氏马尾藻和海萝 3 种海藻为原料, 采用超声波辅助提取、分离得到 7 种组分粗多糖, 利用径向流色谱分离纯化粗多糖, 测定超氧阴离子、羟基自由基和 ABTS 3 种自由基体系下其抗氧化能力。结果表明, 7 种海藻多糖组分均具有抗氧化活性, 均随多糖浓度的增加而增加。其中抗氧化活性最高组对超氧阴离子自由基和羟基自由基清除率分别为 74.34%、71.84%。

同种海藻的中等相对分子质量多糖组分的抗氧化活性较强<sup>[57]</sup>。岩藻聚糖是褐藻多糖的一种主要存在形式, 研究表明其也具有肝脏保护作用。岩藻聚糖不仅可以降低肝脏中丙二醛和 NO 浓度, 升高谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平, 而且还能降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) mRNA 的表达, 抑制肝脏中活性氧的生成, 从而缓解非酒精性脂肪肝的发展<sup>[58]</sup>。近年来利用海藻提取物治疗糖尿病成为热门的研究领域。从褐藻中提取的岩藻多糖作为一种治疗糖尿病和其他类型代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 的药物, 是一种  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂, 能够治疗糖尿病。在其他研究中, 岩藻糖脂被认为可通过抑制 VEGF 信号传导来减轻糖尿病视网膜病变<sup>[59]</sup>。

## 2.2 螺旋藻多糖

螺旋藻 *Arthrospira platensis* 是较早研究开发的一种药食同源的藻类产品。其含有的酚类、藻青素、多糖等功能性化合物, 具有调血脂、降血糖和降压、抗氧化、抗炎和免疫刺激作用<sup>[60]</sup>而受到广泛关注。从螺旋藻中提取的螺旋藻多糖, 是由 D-葡萄糖、D-甘露糖、L-鼠李糖、D-半乳糖、D-阿拉伯糖和葡萄

糖醛酸等组成的杂多糖<sup>[61]</sup>。螺旋藻多糖与机体糖代谢机制的改善有关, 食用螺旋藻后胰岛素敏感性增加, 原理是螺旋藻多糖造成了 IL-6 水平的降低, IL-6 抑制胰岛素受体等胰岛素信号分子, 最终抑制 4 型葡萄糖转运体 (glucose transporter type 4, GLUT-4) 向细胞表面的转运, 从而降低肌肉和脂肪组织吸收葡萄糖<sup>[62]</sup>。

## 2.3 紫菜多糖

紫菜是常见的一类可用于食用的海藻, 研究发现紫菜多糖能有效降低羟磷灰石对 A7R5 细胞的损伤。在紫菜多糖的保护下, 细胞活力增加, 乳酸脱氢酶升高、活性氧含量降低, 细胞坏死率降低。并且低相对分子质量紫菜多糖的保护效果优于高相对分子质量。表明紫菜多糖具有良好的调血脂、抗凝、抑制血栓生成的功能, 对于动脉粥样硬化、心肌梗死等疾病的防治具有重要意义<sup>[63]</sup>。

## 3 海洋多肽类药食同源品

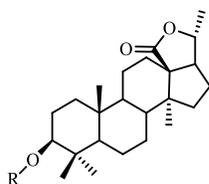
海洋来源的活性肽种类繁多, 功能多样, 从海洋生物中提取分离的多肽表现出优异的药理活性, 这些多肽通常包含 3~20 个氨基酸残基, 不同分子大小、氨基酸的组成和排列产生不同生理活性, 如抗高血压、抗血栓形成、抗氧化、抗癌和抗菌活性、免疫调节活性等。海洋中的无脊椎动物, 如牡蛎、贻贝、蛤、扇贝、水母、鱿鱼、对虾、海参和海鞘等, 这些可食用的无脊椎动物是生物活性肽的主要来源<sup>[64]</sup>。近年来, 牡蛎中的海洋多肽备受关注。例如, 从牡蛎中提取的牡蛎多肽能显著抑制小鼠肉瘤 S<sub>180</sub> 生长, 对兔角膜 VX2 肉瘤诱生的新生血管有明显抑制作用, 表明牡蛎多肽有可能通过抗血管生成进而抑制肿瘤生长。未来可作为一种新型高效、安全的海洋抗肿瘤药物<sup>[65]</sup>。刘红丹等<sup>[66]</sup>从牡蛎中提取 HIV-1 蛋白酶抑制肽, 该 HIV 抑制肽通过模拟 HIV 病毒裂解过渡期蛋白酶的自然底物而干扰正常病毒的合成, 产生无侵染性的病毒颗粒, 以应对一些抗逆转录病毒的药物出现的显著毒性和耐药性。其中活性最高的肽相对分子质量在 643 左右, 质量浓度为 1000  $\mu\text{g/mL}$  时, 它对 HIV-1 蛋白酶的抑制率可达 81.95%。

除牡蛎多肽外, 一些海洋生物在受到感染时可分泌出抗菌肽, 保护自身不被周围环境污染<sup>[67]</sup>。抗菌肽 (AMPs) 作为先天免疫的重要组成部分, 在一定程度上可作为抗生素替代品。从西班牙近海岸黑背岩鱼中分离得到的抗菌肽通过直接破坏微生物

膜,在体外对常见水生病原体具有广谱抗菌活性,且在5~40 μmol/L的浓度下对小鼠肝细胞无细胞毒性<sup>[68]</sup>。总之,来源于海洋的活性肽种类功能繁多,多数活性肽来源于海洋生物的副产品,对人体毒副作用小,易于吸收,极大程度地丰富了海洋生物的资源利用。近年来已成为热门的研究领域。

#### 4 海洋皂苷类药食同源品

皂苷是一类具有良好生理药理活性的糖苷,多数存在于海洋部分动物和陆地上的高等植物中。海洋生物中蕴含丰富的皂苷,是海星和海参的特征性代谢物,皂苷在海绵、软珊瑚和小型鱼类中也偶有发现。迄今为止已发现了超过1000种海洋皂苷,具有抗肿瘤、调血脂、改善非酒精性脂肪肝、抑制脂肪积累、抗高尿酸血症、促进骨髓造血、降低血压等多种生物学特性。世界上海参种类有近1400种,可食用的约有40种,海参具有多种活性物质,包括多糖、皂苷、多肽、蛋白质、脂质等,具有很高的食用和药用价值<sup>[69]</sup>。海参皂苷因其来源丰富、毒性低、疗效好、不良反应少而备受关注<sup>[70]</sup>。海参皂苷可以帮助移动缓慢的海参用来攻击猎物或防御捕食者。大部分海参皂苷都有着良好的溶血作用,具体作用机制是苷元中的氧化酮基、羟基硫酸酯化和末端的3-O-甲基葡萄糖可明显减弱溶血作用<sup>[71]</sup>。海参皂苷分为海参烷型海参皂苷和非海参烷型海参皂苷。海参烷型海参皂苷结构较为常见,见图3。



R=xylopyranose, glucose, quinose, 3-methyl xylose, 3-methyl glucose

图3 海参烷型海参皂苷母核结构

Fig. 3 Structure of holostane type saponins from sea cucumber

研究表明,脱糖基化是肠道菌群介导的海参皂苷主要代谢途径,海参皂苷和脱糖基化代谢物均可被肠道吸收<sup>[72]</sup>。

海参皂苷还可增加免疫缺陷小鼠的抗体形成,使细胞数量增加,显著促进小鼠的迟发型变态反应,从而促进体液免疫功能,增强脾淋巴细胞的增殖能力<sup>[73]</sup>。在海参皂苷的利用方面,应进一步阐明海参皂苷的生物合成途径和生物活性,为海参皂苷的规模化工业化生产、海洋保健食品和药物的研究开发

指明方向。

#### 5 结语

本文以海洋来源药食同源品的脂质、多糖、多肽、皂苷及为例,介绍了海洋来源药食同源品的研究概况以及未来可以开发利用的方向。药食同源品是我国传统中医药体系临床应用的重要组成部分。近年来,随着我国大健康产业的迅速发展,人们更加注重自身健康,有科学验证的药食同源功能性食品广泛受到消费者青睐。我国海域辽阔,生物资源丰富,在海洋药食同源品的研究方面具有得天独厚的资源优势。海洋来源的药食同源品在功能性食品、化妆品及保健药品中均有着广泛的应用价值,充分开发利用海洋来源药食同源功能性成分,具有巨大的研究开发空间。

然而,我国海洋来源药食同源品的研究和开发,大多数产品还处于原料初级加工的起步阶段,很多产品由于有效成分含量不足,低含量产品缺乏纯化技术支撑,而使得产品的疗效不确切,无法形成有竞争力的产品体系,极大削弱了相关产品的市场竞争力。目前国内生产的雨生红球藻来源的虾青素产品,其虾青素原料含量均不超过15%。而天然虾青素原料的含量提高5%,其市场价格会增长8~10倍。高含量虾青素产品在提高产品疗效的同时,产品利润也极其可观,可以为相关企业带来巨大的经济效益。因此,高纯度地规模化制备及开发,是进一步合理利用海洋来源药食同源品的重要方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wayama M, Ota S, Matsuura H, *et al.* Three-dimensional ultrastructural study of oil and astaxanthin accumulation during encystment in the green alga *Haematococcus pluvialis* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53618.
- [2] 孙伟红. 不同来源虾青素的分离制备及其构效关系研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.
- [3] Hussein G, Sankawa U, Goto H, *et al.* Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(3): 443-449.
- [4] Guerin M, Huntley M E, Olaizola M. *Haematococcus* astaxanthin: Applications for human health and nutrition [J]. *Trends Biotechnol*, 2003, 21(5): 210-216.
- [5] 张瑞莲. 左旋、右旋及外消旋虾青素抗脂质过氧化活性差异的研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- [6] 徐学明, 陈晓明, 金征宇. 法夫酵母中虾青素的稳定性研究 [J]. *食品与生物技术学报*, 2006, 25(4): 29-36.

- [7] Choubert G, Dentella E, Atgié C, *et al.* Effect of light on colour stability of sliced smoked rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* fed astaxanthin [J]. *Food Res Int*, 2005, 38(8/9): 949-952.
- [8] Ambati R R, Phang S M, Ravi S, *et al.* Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications: A review [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(1): 128-152.
- [9] Ranga Rao A, Baskaran V, Sarada R, *et al.* *In vivo* bioavailability and antioxidant activity of carotenoids from microalgal biomass—A repeated dose study [J]. *Food Res Int*, 2013, 54(1): 711-717.
- [10] Marles R J, Barrett M L, Barnes J, *et al.* United States pharmacopeia safety evaluation of *Spirulina* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2011, 51(7): 593-604.
- [11] Stewart J S, Lignell A, Pettersson A, *et al.* Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and subchronic toxicity studies in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(9): 3030-3036.
- [12] 范文彤. 海藻多糖急性毒性试验考察 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(23): 77-82.
- [13] Okada Y, Ishikura M, Maoka T. Bioavailability of astaxanthin in *Haematococcus* algal extract: The effects of timing of diet and smoking habits [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(9): 1928-1932.
- [14] Tominaga K, Hongo N, Karato M, *et al.* Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects [J]. *Acta Biochim Polonica*, 2012, 59(1): 43-47.
- [15] Komatsu T, Sasaki S, Manabe Y, *et al.* Preventive effect of dietary astaxanthin on UVA-induced skin photoaging in hairless mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171178.
- [16] Ito N, Seki S, Ueda F. The protective role of astaxanthin for UV-induced skin deterioration in healthy people—A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 817.
- [17] Chalyk N E, Klochkov V A, Bandaletova T Y, *et al.* Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers [J]. *Nutr Res*, 2017, 48: 40-48.
- [18] Santocono M, Zurria M, Berrettini M, *et al.* Influence of astaxanthin, Zeaxanthin and lutein on DNA damage and repair in UVA-irradiated cells [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2006, 85(3): 205-215.
- [19] Wu D, Xu H, Chen J Y, *et al.* Effects of astaxanthin supplementation on oxidative stress [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2020, 90(1/2): 179-194.
- [20] Tripathi D N, Jena G B. Astaxanthin inhibits cytotoxic and genotoxic effects of cyclophosphamide in mice germ cells [J]. *Toxicology*, 2008, 248(2/3): 96-103.
- [21] Tripathi D N, Jena G B. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: A study in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 180(3): 398-406.
- [22] Fassett R G, Coombes J S. Astaxanthin in cardiovascular health and disease [J]. *Molecules*, 2012, 17(2): 2030-2048.
- [23] European Food Safety Authority (EFSA), EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to astaxanthin and maintenance of joints, tendons, and connective tissue (ID 1918, 1978, 3142), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 1449, 3141), maintenance of [J]. *EFSA J*, 2009, 7(10): 1253.
- [24] Preuss H G, Echard B, Yamashita E, *et al.* High dose astaxanthin lowers blood pressure and increases insulin sensitivity in rats: Are these effects interdependent? [J]. *Int J Med Sci*, 2011, 8(2): 126-138.
- [25] Qiu X, Fu K, Zhao X, *et al.* Protective effects of astaxanthin against ischemia/reperfusion induced renal injury in mice [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 28.
- [26] Liu G Y, Shi Y, Peng X F, *et al.* Astaxanthin attenuates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Pharmacology*, 2015, 95(3/4): 193-200.
- [27] Alam M A, Islam M A, Al Mamun M A, *et al.* Astaxanthin ameliorates hepatic damage and oxidative stress in carbon tetrachloride-administered rats [J]. *Phcog Res*, 2017, 9(5): 84.
- [28] Shao Y, Ni Y, Yang J, *et al.* Astaxanthin inhibits proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest of mice H22 hepatoma cells [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2152-2160.
- [29] Song X D, Zhang J J, Wang M R, *et al.* Astaxanthin induces mitochondria-mediated apoptosis in rat hepatocellular carcinoma CBRH-7919 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(6): 839-844.
- [30] 张靖焱, 毕建斌, 张思敏, 等. 虾青素对脓毒症小鼠器官功能及炎症因子的影响及作用 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39(1): 47-52.
- [31] Li J, Xia Y, Liu T, *et al.* Protective effects of astaxanthin on ConA-induced autoimmune hepatitis by the JNK/p-JNK pathway-mediated inhibition of autophagy and apoptosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120440.
- [32] Zhang J, Zhang S, Bi J, *et al.* Astaxanthin pretreatment attenuates acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 26-33.
- [33] Ahmed S M, Luo L, Namani A, *et al.* Nrf2 signaling

- pathway: Pivotal roles in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(2): 585-597.
- [34] Che H X, Li Q, Zhang T T, *et al.* Effects of astaxanthin and docosahexaenoic-acid-acylated astaxanthin on Alzheimer's disease in APP/PS<sub>1</sub> double-transgenic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(19): 4948-4957.
- [35] Wang C C, Shi H H, Xu J, *et al.* Docosahexaenoic acid-acylated astaxanthin ester exhibits superior performance over non-esterified astaxanthin in preventing behavioral deficits coupled with apoptosis in MPTP-induced mice with Parkinson's disease [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 8038-8050.
- [36] Mashhadi N S, Zakerkish M, Mohammadiasl J, *et al.* Astaxanthin improves glucose metabolism and reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(2): 341-346.
- [37] Ursoniu S, Sahebkar A, Serban M C, *et al.* Lipid profile and glucose changes after supplementation with astaxanthin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2): 253-266.
- [38] Visioli F, Artaria C. Astaxanthin in cardiovascular health and disease: Mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps [J]. *Food Funct*, 2017, 8(1): 39-63.
- [39] Chen Y, Tang J, Zhang Y, *et al.* Astaxanthin alleviates gestational diabetes mellitus in mice through suppression of oxidative stress [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(12): 2517-2527.
- [40] Kim S, Lim J, Kim H. Astaxanthin inhibits mitochondrial dysfunction and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells [J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1320.
- [41] Liu B H, Lee Y K. Effect of total secondary carotenoids extracts from *Chlorococcum* sp on *Helicobacter pylori*-infected BALB/c mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(7): 979-986.
- [42] Davinelli S, Melvang H M, Andersen L P, *et al.* Astaxanthin from shrimp cephalothorax stimulates the immune response by enhancing IFN- $\gamma$ , IL-10, and IL-2 secretion in splenocytes of *Helicobacter pylori*-infected mice [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(7): 382.
- [43] Wang M, Zhang J, Song X, *et al.* Astaxanthin ameliorates lung fibrosis *in vivo* and *in vitro* by preventing transdifferentiation, inhibiting proliferation, and promoting apoptosis of activated cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 56: 450-458.
- [44] 邱璐琦, 丁舒飞, 张苏宏, 等. 虾青素对裸鼠体内人源肺癌 A549 的影响 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(12): 1477-1483.
- [45] Bi J, Cui R, Li Z, *et al.* Astaxanthin alleviated acute lung injury by inhibiting oxidative/nitrative stress and the inflammatory response in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 974-982.
- [46] 高啸波, 金永新, 李铎, 等.  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸对 2 型糖尿病患者血脂及炎症因子的影响 [J]. *中国食物与营养*, 2017, 23(1): 69-72.
- [47] Zhang Y, Chen J N, Jiao J J. Mechanism of anti-aging and oxidative stress regulation effect by marine fish oil and polyunsaturated fatty acid [J]. *FASEB J*, 2016, 30: 1b354.
- [48] 南瑛, 赵美娜, 张薇.  $\alpha$ -亚麻酸在缺血性心衰中的保护作用及其对缺血早期炎症小体 NLRP3 的抑制作用 [J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(3): 207-213.
- [49] 解现星, 贺喜兵, 高婷婷, 等.  $\alpha$ -亚麻酸对胰岛素抵抗 HepG2 细胞脂类合成基因表达的影响 [J]. *实验动物科学*, 2016, 33(6): 5-10.
- [50] Ruxton C, Derbyshire E. Omega 3-s for Older Adults[J]. *NHD eArticle with CPD*, 2014, 4. 02.
- [51] Janssen C I, Kiliaan A J. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from *Genesis* to senescence: The influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration [J]. *Prog Lipid Res*, 2014, 53: 1-17.
- [52] Chi S, Liu T, Wang X M, *et al.* Functional genomics analysis reveals the biosynthesis pathways of important cellular components (alginate and fucoidan) of *Saccharina* [J]. *Curr Genet*, 2018, 64(1): 259-273.
- [53] 杨莉, 陈文宁, 郑娟霞, 等. 海藻多糖的提取、分离纯化及其在食品工业的应用 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(9): 365-372.
- [54] 管华诗. 新药藻酸双酯钠(PSS)的研究 [J]. *医学研究通讯*, 1999, 28(9): 8.
- [55] 杨树森. 藻酸双酯钠治疗高甘油三酯血症疗效观察 [J]. *青岛医药卫生*, 2011, 43(2): 119.
- [56] 范文彤. 海藻多糖急性毒性试验考察 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(23): 77-82.
- [57] 邵平, 陈蒙, 裴亚萍, 等. 径向流色谱分离纯化海藻多糖及其抗氧化活性比较分析 [J]. *核农学报*, 2013, 27(5): 635-640.
- [58] Luthuli S, Wu S Y, Cheng Y, *et al.* Therapeutic effects of fucoidan: A review on recent studies [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 487.
- [59] Yang W, Yu X, Zhang Q, *et al.* Attenuation of streptozotocin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelial growth factor [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 115: 96-105.
- [60] Finamore A, Palmery M, Benschaila S, *et al.* Antioxidant,

- immunomodulating, and microbial-modulating activities of the sustainable and ecofriendly *Spirulina* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3247528.
- [61] 邢淑雁, 于钦辉, 杨菁华, 等. 海洋生物多糖抗肿瘤作用研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20210402.1716.020.html>.
- [62] Marcel A K, Ekali L G, Eugene S, *et al*. The effect of *Spirulina platensis* versus soybean on insulin resistance in HIV-infected patients: A randomized pilot study [J]. *Nutrients*, 2011, 3(7): 712-724.
- [63] Huang L H, Liu H, Chen J Y, *et al*. Seaweed *Porphyra yezoensis* polysaccharides with different molecular weights inhibit hydroxyapatite damage and osteoblast differentiation of A7R5 cells [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3393-3409.
- [64] Chai T T, Law Y C, Wong F C, *et al*. Enzyme-assisted discovery of antioxidant peptides from edible marine invertebrates: A review [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(2): 42.
- [65] 王振华, 刘金成, 苏爱, 等. 牡蛎多肽抗血管生成作用研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(8): 841-848.
- [66] 刘红丹, 汪秋宽, 何云海, 等. 牡蛎中 HIV-1 蛋白酶抑制肽的制备及其抑制率研究 [J]. 食品研究与开发, 2014, 35(20): 128-132.
- [67] Contreras G, Shirdel I, Braun M S, *et al*. Defensins: Transcriptional regulation and function beyond antimicrobial activity [J]. *Dev Comp Immunol*, 2020, 104: 103556.
- [68] Bo J, Yang Y, Zheng R, *et al*. Antimicrobial activity and mechanisms of multiple antimicrobial peptides isolated from rockfish *Sebastes marmoratus* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 93: 1007-1017.
- [69] Shakouri A, Nabavi M B, Kochanian P, *et al*. New observation of two species of sea cucumbers from chabahar bay (southeast coasts of Iran) [J]. *Asian J Animal Sci*, 2009, 3(4): 130-134.
- [70] Xiao G, Shao X, Zhu D, *et al*. Chemical synthesis of marine saponins [J]. *Nat Prod Rep*, 2019, 36(5): 769-787.
- [71] 王春玲. 海洋生物和中药中抗肿瘤、抗糖尿病皂苷研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(5): 49-51.
- [72] Song S S, Zhang L Y, Cao J, *et al*. Characterization of metabolic pathways and absorption of sea cucumber saponins, holothurin A and echinoside A, *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Food Sci*, 2017, 82(8): 1961-1967.
- [73] 王静凤, 傅佳, 王玉明, 等. 革皮氏海参皂苷对小鼠免疫功能的调节作用 [J]. 中国海洋大学学报: 自然科学版, 2010, 40(2): 28-32.

[责任编辑 郑礼胜]