

羊栖菜化学成分及药理活性研究进展

何维彬¹, 高亮^{1,2}, 艾玉廷³, 周建富⁴, 龚行楚⁵, 杨振中⁵, 蒋剑平^{1*}

1. 浙大城市学院医学院 药理学系, 浙江 杭州 310015

2. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

3. 浙江石原金牛生物科技有限公司, 浙江 杭州 310056

4. 浙江景岳堂药业有限公司, 浙江 绍兴 312000

5. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058

摘要: 羊栖菜 *Sargassum fusiforme* 是一种生长在太平洋西北部的暖温带至亚热带性藻类植物, 用于消痰软坚散结、利水消肿。因其具有多样的药用价值和丰富的营养价值而广受关注, 长期研究证据表明羊栖菜在抗阿尔茨海默病、抗抑郁、抗氧化、抗衰老、降血糖、调节肠道菌群、抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、抗凝血等方面均表现出显著的药理活性。对羊栖菜化学成分及其药理作用的前沿研究进行综述, 为羊栖菜药理活性物质的合理开发与综合利用提供参考。

关键词: 羊栖菜; 多糖; 甾醇; 褐藻多酚; 抗氧化; 抗肿瘤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2327-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.033

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Sargassum fusiforme*

HE Wei-bin¹, GAO Liang^{1,2}, AI Yu-ting³, ZHOU Jian-fu⁴, GONG Xing-chu⁵, YANG Zhen-zhong⁵, JIANG Jian-ping¹

1. Department of Pharmacy, School of Medicine, Hangzhou City University, Hangzhou 310015, China

2. School of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

3. Zhejiang Shiyuan Jinniu Biological Technology Co., Ltd., Hangzhou 310056, China

4. Zhejiang Jingyuetang Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoxing 312000, China

5. School of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: *Sargassum fusiforme* is a warm-temperate to subtropical algae that grows in the Pacific Northwest. It has the effects of dispelling phlegm, softening hardness and dissipating mass, inducing diuresis and dispersing swelling. Researchers paid wide attention to *S. fusiforme* for its diverse medicinal value and rich nutritional value. Researches showed that *S. fusiforme* has multiple pharmacological activities, such as anti-Alzheimer's disease, anti-depressant, anti-oxidant, anti-aging, hypoglycemic, gut microbiota modulation, anti-tumor, anti-viral, anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-coagulation and so on. This paper reviewed the latest researches on the chemical constituents and pharmacological activities of *S. fusiforme* to provide a reference for the rational development and comprehensive usages of its pharmacological active substances.

Key words: *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch.; polysaccharides; sterols; phlorotannin; anti-oxidant; anti-tumor

羊栖菜 *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch., 又名 *Hizikia fusiforme* (Harv.) Okamura., 是马尾藻科马尾藻属的一种海藻, 藻体呈黄褐色、肉质多汁、营养丰富, 在我国南方沿海大量养殖, 因其气囊形似麦

粒, 故被称为海大麦。早在秦汉时期《神农本草经》就有对海藻药效的记载, 常用于消痰软坚散结、利水消肿。“羊栖菜”首次出现于清代《漳浦县志》中, 将其归于“蔬之属”, 表明其具有长期的食用历史^[1]。

收稿日期: 2022-08-29

基金项目: 浙江省高层次人才特殊支持计划 (ZJWR0108035); 技术开发委托合同 (XH-2022-KYC-210000-0001)

作者简介: 何维彬 (2002—), 男, 在读本科, 研究方向为药理学。E-mail: heweibin16@163.com

*通信作者: 蒋剑平 (1977—), 男, 教授, 博士, 从事中药学研究。Tel: (0571)88016565 E-mail: jiangjp@zucc.edu.cn

现代医学中,羊栖菜及其提取物常用来治疗甲状腺肿大、乳腺增生、子宫肌瘤等疾病^[2],同时因其具有丰富的营养价值以及含有钙和碘等必需元素,也被誉为“长寿菜”。羊栖菜作为药食两用类海洋生物资源的重要组成部分,其化学成分多样、药用价值丰富,具有广阔的开发前景。作为一种具有久远药用历史的海藻,如何科学挖掘与开发羊栖菜的药效物质是目前亟需解决的科学问题。本文就现有羊栖菜的化学成分和药理活性相关研究进行归纳总结,聚焦于目前羊栖菜开发利用的前沿研究与科学问题,促进羊栖菜资源的合理开发与综合利用,为进一步深入挖掘羊栖菜的活性成分、药食功效与临床药物开发提供依据。

1 化学成分

羊栖菜中蕴含丰富多样的化学成分,如多糖、甾醇、多酚、萜类、氨基酸、微量元素等,由于优良品系的引进和杂交技术的应用使得羊栖菜品系复杂多样,各品系化学成分和含量存在差异,因此羊栖菜化学成分研究对其进一步开发具有重要意义。

1.1 多糖

羊栖菜多糖主要由褐藻酸、褐藻糖胶及褐藻淀粉组成^[3]。不同品系的羊栖菜多糖含量及组成有所差异^[4],一般来说,褐藻酸和褐藻酸盐的含量较高,褐藻糖胶和褐藻淀粉的含量较低。由于多糖类组分结构复杂,因此该类成分的具体结构需进一步研究阐明。

1.1.1 褐藻酸和褐藻淀粉 褐藻酸是一种以 β -1,4或 α -1,4糖苷键连接成的线性高分子多糖^[5],主要组成成分为 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古罗糖醛酸,见图1,其组成单体上含有羧基,容易与海水中各种阳离子结合形成各种褐藻酸盐。同时因羊栖菜生态环境、原料种类的不同,2种糖醛酸之间也有不同的比例^[6]。褐藻酸因其具有的黏度、生物相容性等特性而在工业和医疗领域广泛应用,如加工成褐藻酸钠、藻酸双酯钠、甘露糖酯等衍生物^[7]。而褐藻淀粉,是一种较为罕见的小分子中性多糖,且在羊栖菜多糖中占比较小,主要以 β -1,3-葡聚糖为主链,也有少量经 β -1,6糖苷键连接的葡萄糖单体分支^[8],见图2。

1.1.2 褐藻糖胶 褐藻糖胶又名褐藻多糖硫酸酯。大部分的褐藻糖胶都具有复杂的化学组成,除去其主要成分岩藻糖和硫酸基团,还具有半乳糖、木糖、鼠李糖、甘露糖、阿拉伯糖和糖醛酸等成分。研究者常采用水提取法、 CaCl_2 提取法、酸提取法等进

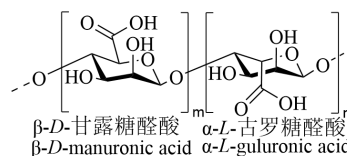


图1 褐藻酸的主要结构

Fig. 1 Structure of alginic acid

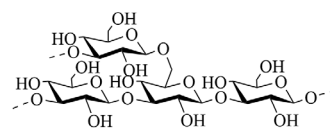


图2 褐藻淀粉的主要结构

Fig. 2 Structure of laminaran

行羊栖菜粗多糖的提取,经乙醇或 CaCl_2 溶液沉淀,洗涤干燥沉淀部分后得到褐藻糖胶粗品,再进一步纯化除杂和分级得到单一组分,以探究褐藻糖胶结构与活性间的构效关系。褐藻糖胶的总糖含量、相对分子质量、硫酸基团含量、结构会受不同的提取方式、羊栖菜不同生长阶段以及地理位置等因素的影响。肖保衡等^[9]将羊栖菜褐藻糖胶按照相对分子质量大小进行超滤分级,发现各级单糖组成存在差异,其中一优质级结构以半乳糖为主链,通过1 $\rightarrow$ 6糖苷键连接,在C-3位上有硫酸根基团,在C-2、C-3、C-6位上连接有甘露糖或岩藻糖。宁亚净^[10]采用水提醇沉法提取羊栖菜褐藻糖胶并进行分级纯化,对组分中主要成分岩藻糖进行初步结构分析,发现其主要位于非还原末端,其余少数以1 $\rightarrow$ 3或1 $\rightarrow$ 4连接存在。此外,有研究指出硫酸基团含量以及相对分子质量大小会对褐藻糖胶的活性效果产生影响^[11],对其不同原料来源、提取方式下羊栖菜褐藻糖胶相对分子质量大小、总糖含量、硫酸基团含量进行整理,见表1。褐藻糖胶的结构信息仍需进一步丰富,为褐藻糖胶生物活性的分子机制的进一步开发挖掘提供依据。

1.2 甾醇类

植物甾醇是一类存在于植物中的天然活性成分,其化学结构多为3个六元环和1个五元环缩合而成,现今广泛应用于食品、保健品等行业。在羊栖菜当中马尾藻甾醇和岩藻甾醇含量较为丰富,此外还含有许多其他类型的甾醇,Chen等^[20]从羊栖菜提取到多种甾醇化合物,岩藻甾醇(1)、马尾藻甾醇(2)、24-hydroperoxy-24-vinyl-cholesterol(3)、29-hydroperoxy-stigmasta-5,24(28)-dien-3 β -ol(4)、24-methylene-cholesterol(5)、24-keto-cholesterol(6)、

表 1 不同原料来源、提取方式下羊栖菜褐藻糖胶相对分子质量、总糖含量、硫酸基团含量

Table 1 Molecular weight, total sugar content and sulfuric acid group content of *S. fusiforme* fucoidan under different material sources and extraction methods

来源	提取方式	相对分子质量	总糖量/%	硫酸基团/%	文献
浙江洞头	冷水浸提	6200	72.22	18.68	9
山东青岛	CaCl ₂ 提取	707 000	66.90	21.20	12
浙江洞头	水提取	39 500~110 200	80.30	17.10	13
浙江洞头	水提取	—	75.30±1.77	21.39±1.07	14
浙江洞头	热水提取	39 520~65 340	63.50	14.80	15
浙江洞头	盐酸提取	13 750~26 630	67.40	3.40	15
浙江洞头	CaCl ₂ 提取	42 360~69 150	72.90	13.10	15
浙江洞头	热水提取	24 000	81.80	5.60	16
韩国济州	水提取	60 000~150 000	—	17.60±0.36	17
浙江洞头	水提取	90 000	67.50	17.50	18
浙江洞头	盐酸提取	42 600	57.41±2.35	17.78±0.29	19

5 α ,8 α -epidioxyergosta-6,22-dien-3 β -ol (7)。Wang 等^[21]提取到 3 种不同的甾醇类化合物, sargassuol A (8)、sargassuol B (9)、(24*S*)-5,28-stigmastadiene-3 β ,24-diol-7-one (10)。王思玉等^[22]首次从羊栖菜中分离出 (24*R*)-5,28-stigmastadiene-3 β ,24-diol-7-one (11)。相关甾醇类的化学结构见图 3。

1.3 多酚类

褐藻多酚是羊栖菜的一类重要活性物质, 是由不同聚合度的间苯三酚(1,3,5-三羟基苯)单元构成, 按相对分子质量由高到低可分为大分子和小分子褐藻多酚, 大分子褐藻多酚因其易分解、易被氧化的特性, 而不易得到纯品^[23]。Li 等^[24]从羊栖菜提取到 42 种聚合度 2~12 间不同结构相对分子质量较小的

褐藻多酚, 运用 UHPLC-QQQ-MS 技术将褐藻多酚按照间苯三酚连接方式的不同分为 5 种类型 (Fuhalol、Phlorethol、Fucophlorothol、Eckol、Fucol), 其中 Fuhalol 类型的多酚占大多数, Eckol 类型的多酚是首次在羊栖菜中发现。多酚结构的研究有助于了解其构效关系, 可为羊栖菜多酚单一组分的分离与鉴定提供帮助, 相关褐藻多酚结构特征描述见表 2 和图 4。

1.4 萜类

萜类成分是羊栖菜的主要化学成分之一, 受本身结构的不稳定性和检测手段的约束, 目前仅有较少文献报道萜类物质的提取和活性。徐忠明^[25]从羊栖菜粗提物中成功分离出 3 种萜类物质, 分别为

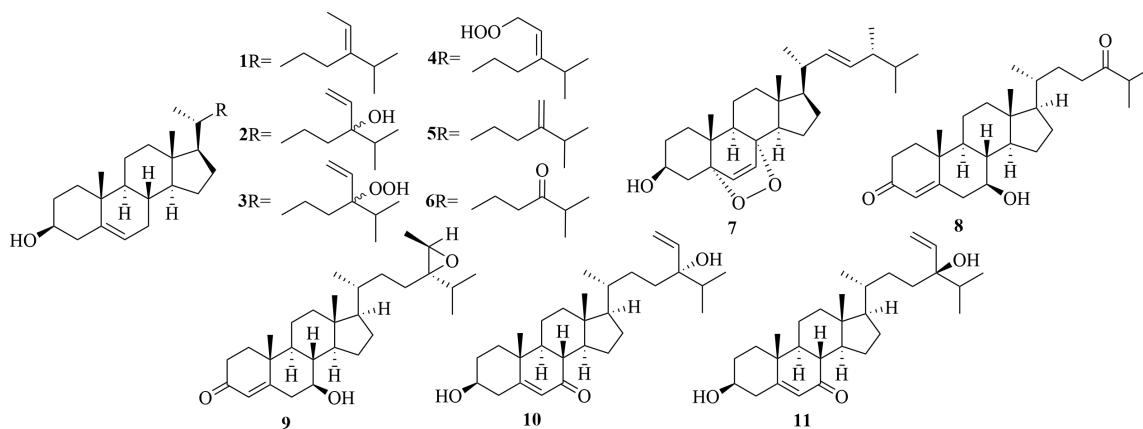


图 3 羊栖菜中甾醇类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of sterols in *S. fusiforme*

表 2 羊栖菜中褐藻多酚的结构特征

Table 2 Structural characteristics of phlorotannins from *S. fusiforme*

种类	聚合方式	聚合化学键
Fuhalols	多(间、邻)羟基苯醚	二芳基醚键
Fucophlorethols	混合多羟基联苯多苯醚	芳基键和二芳基醚键
Phlorethols	多羟基苯醚	二芳基醚键
Eckols	二苯杂二氧或二苯呋喃	羟基环化或芳基化连接后脱水
Fucols	多(间)羟基联苯	芳基键

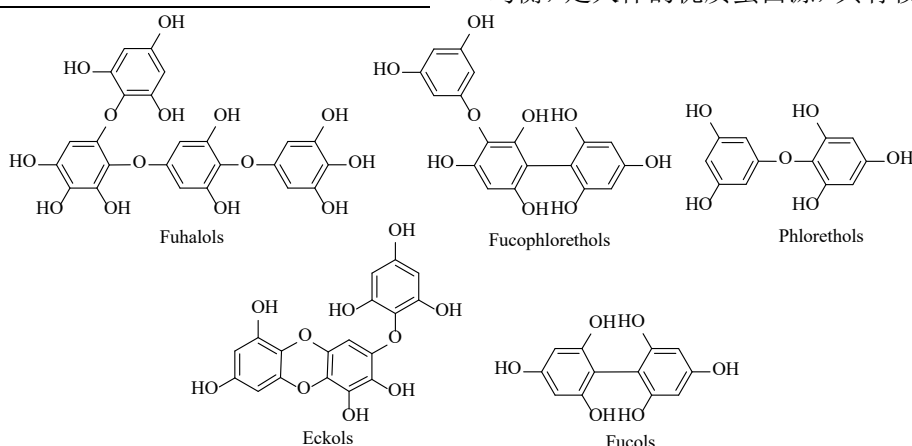


图 4 羊栖菜中褐藻多酚的结构特征

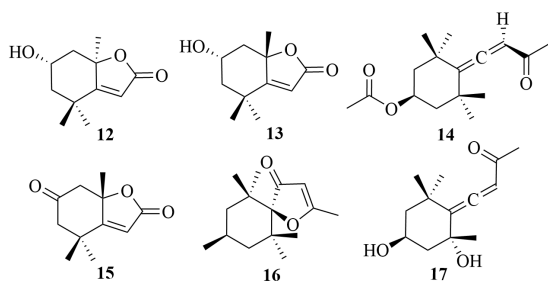
Fig. 4 Structural characteristics of phlorotannins from *S. fusiforme*

图 5 羊栖菜中萜类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structure of terpenoids in *S. fusiforme*

羊栖菜中含有人体所需的 18 种氨基酸,包括人体不能合成的 8 种氨基酸,其中色氨酸、苏氨酸、缬氨酸、赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸含量较高。种类多样且含量较高的氨基酸成分是羊栖菜长期作为药食两用,且得到广泛关注的基础之一,也是未来羊栖菜产业开发利用的方向之一。

1.6 微量元素

羊栖菜当中含有如 Fe、Mn、Zn、Mg、Ca、K、Si、P、Sr、V、Ti、I 等微量元素,其中如 Fe、Ca、Si、I 都是人体所需的微量元素,也含有如 Pb、Cd、Hg、As、Al 等有害元素,且不同组织内微量元素

loliolide (12)、isololiolide (13)、(3*R*)-4-[(2*R*,4*S*)-4-acetoxy-2-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexylidene]-3-buten-2-one (14)。Wang 等^[21]从羊栖菜中提取出 3 种萜类物质,分别为 dehydrololiolide (15)、spheciospongone A (16)、(3*S*,5*R*)-dihydroxy-6,7-megstig-madien-9-one (17)。相关萜类的化学结构见图 5。

1.5 氨基酸

羊栖菜蕴藏丰富的氨基酸,且氨基酸组成比例均衡,是人体的优质蛋白源,具有较高营养价值^[26]。

含量不同^[27]。靳贵英^[28]对羊栖菜当中的 As、Cd、Hg、Pb、Co、Ni、V 有害元素进行含量测定,Cd、Hg、Pb、Co、V 含量较少,但发现羊栖菜中的 As 和 Ni 的质量分数分别达到 21.7、21.1 mg/kg,具有一定的摄入风险。

1.7 其他成分

除了上述成分外,羊栖菜中还蕴藏着丰富的人体必需脂肪酸,张晓梅等^[29]从羊栖菜当中检测到 14 种脂肪酸,其中饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸分别占总脂肪酸含量的 47.76%、15.41%、36.82%,分别以棕榈酸、油酸、花生四烯酸为主。羊栖菜中还含有色素类物质,岩藻黄质是褐藻类特有的色素,属于类胡萝卜素中的叶黄素类^[30]。岩藻黄质的分子结构特殊,化学性质不稳定,具有易被氧化性、热不稳定性、光敏感性等特点,在褐藻中主要起到协同叶绿素接受光能、转移能量的作用^[31]。除此之外,邵延琳等^[32]和 Wang 等^[21]研究发现羊栖菜含有一些含氮化合物,如 5-乙氧基甲基尿嘧啶、焦谷氨酸乙酯等。上述研究为羊栖菜化学成分的分析提供重要的理论依据,同时也为羊栖菜的

综合开发提供了数据支撑,促进了羊栖菜药用和食用产业的发展。

2 药理作用

近些年关于羊栖菜活性成分的药理活性研究主要集中在抗氧化^[33]、抗衰老^[34]、降血糖^[35]、调节肠道菌群^[36]、抗肿瘤^[37]、抗病毒^[38]、抗菌^[39]、抗炎^[40]、抗凝血^[41]等方面,而最新的研究表明,羊栖菜在抗阿尔茨海默症(Alzheimer's diseases, AD)^[42]、抗抑郁^[43]方面具有显著作用,引发了国内外学者对羊栖菜的药理活性及其分子调控机制的进一步探索。

2.1 抗 AD

AD 患者大脑中通常会出现低浓度的乙酰胆碱、高度磷酸化 tau 蛋白的神经元纤维缠结、 β 淀粉样蛋白肽聚集、高胆固醇水平等现象^[44]。研究发现,羊栖菜中抗 AD 的活性成分,其主要作用机制为抑制乙酰胆碱酯酶活性、减少 β 淀粉样蛋白肽的产生、稳定脑胆固醇水平和改善认知功能障碍。

杨文聪^[42]从羊栖菜提取物中分离出一个主要活性来源为花生四烯酸的亚组分,能够抑制乙酰胆碱酯酶活性,其半数抑制浓度(median inhibition concentration, IC_{50})值为 1.00 mg/mL。Wagle 等^[45]发现从羊栖菜中提取到的甘草酸苷和其代谢物 18 β -甘草次酸能够抑制 β -分泌酶的活性来减少 β 淀粉样蛋白肽的聚集, IC_{50} 值分别为 (20.12 ± 1.87) 、 (8.93 ± 0.69) μ mol/L,与阳性对照槲皮素 [IC_{50} 值为 (20.18 ± 0.79) μ mol/L] 相较表现出相似或 2 倍活性。

肝 X 受体能够促进胆固醇转化为三酰甘油而降低胆固醇水平,但一般的肝 X 受体激活剂存在诱发高脂血症和肝功能损伤的风险, Bogie 等^[46]发现含有 24(S)-马尾藻甾醇的羊栖菜脂质提取物能够在不诱发不良反应的情况下激活肝 X 受体,改善 AD 小鼠短期记忆和减少 β 淀粉样蛋白肽的聚集。Hu 等^[18]发现具有较高硫酸基团含量的羊栖菜褐藻糖胶组分能够一定程度改善东莨菪碱、乙醇和亚硝酸钠处理的记忆缺陷小鼠的认知能力。早期关于 AD 病因研究,大多集中于胞外如胆碱能神经元的缺失和 β 淀粉样蛋白肽的聚集等研究,但针对上述问题的药物大多效果不佳,只能起到改善和缓解症状的作用。最新研究中羊栖菜提取物显示出显著的抗 AD 活性^[47],有望进一步提取有效活性成分和作为膳食补充剂辅助临床治疗。

2.2 抗抑郁

中枢神经系统中的如 5-羟色胺、去甲肾上腺素

等神经递质的代谢紊乱是抑郁症的一大特征。羊栖菜中甾醇类成分可以通过调控神经递质代谢的作用来发挥抗抑郁活性。

郭悦等^[43]通过建立抑郁小鼠动物模型,利用不同溶液萃取羊栖菜,发现石油醚层、醋酸乙酯层和水层能够明显缩短抑郁小鼠在强迫游泳实验(forced swimming test, FST)和小鼠悬尾实验(tail suspension test, TST)不动时间,表明羊栖菜提取物具有抗抑郁活性。顾丽霞等^[48]进一步明确了羊栖菜药理活性成分,对相对分子质量不同的多酚进行抗抑郁活性研究,发现相对分子质量小的组分能够显著缩短小鼠 FST 和 TST 不动时间,其原因可能是小分子物质更易通过血脑屏障而作用于小鼠的中枢神经系统,但其具体的活性成分尚未阐明。而 Jin 等^[49]和 Zhen 等^[50]分别从羊栖菜提取得到的 2 种甾醇类物质马尾藻甾醇和岩藻甾醇,发现其能够明显缩短小鼠 FST 和 TST 不动时间,通过提高小鼠大脑中 5-羟色胺、去甲肾上腺素的含量来起到抗抑郁效果。综上,这些研究表明羊栖菜中部分多酚和甾醇类物质具有抗抑郁作用,且各项研究中进行的旷场实验都证实不存在中枢兴奋性而导致的不动时间缩短,但其作用机制和具体活性成分仍有待进一步研究。

2.3 抗氧化与抗衰老

已有研究表明,羊栖菜多糖类成分具有抗氧化、抗衰老的作用,其作用机制为提高抗氧化酶活性、降低活性氧水平、激活有关信号通路等。评价抗氧化活性可通过测定超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)的活性,总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)、活性氧、丙二醛、抗超氧阴离子自由基(anti superoxide anion free radical, ASAFR)的水平等重要指标。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2/抗氧化响应元件(Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor E2-associated factor 2/antioxidant response element, Keap1/Nrf2/ARE)信号通路是维持机体氧化还原平衡的重要因素^[34],因此 Nrf2 被认为是调控衰老的重要因子,正常情况下,Keap1 会与 Nrf2 蛋白结合维持细胞稳态,当细胞处于氧化应激状态时,Nrf2 会被释放出来,进入到细胞核与 ARE 结合,激活下游多种保护性基因的表达,提高抗氧化酶活性。

夏梓堃等^[51]将含有羊栖菜多糖的培养基饲喂

野生型黑腹果蝇,发现果蝇组织匀浆中的 T-AOC、ASAFR 水平升高,抗氧化酶 CAT、SOD 活性增强,果蝇体内丙二醛含量显著降低。此外,羊栖菜多糖还有助于缓解细胞在紫外线照射或 H_2O_2 的作用下造成的氧化应激所带来的损伤,季德胜^[52]和 Wang 等^[53]通过建立紫外线辐照的人角质细胞 HaCaT 与小鼠皮肤的光老化模型和 H_2O_2 诱导的斑马鱼与猴肾 Vero 细胞的氧化应激模型,发现经羊栖菜多糖处理后,皮肤组织或细胞内活性氧水平下降,前者还发现皮肤组织中抗氧化酶 SOD、CAT 的活性提高,后者观察到斑马鱼存活率提高,心率趋于正常,表明羊栖菜多糖可有效抵御细胞氧化应激损伤。此外,Keap1/Nrf2/ARE 信号通路被认为是羊栖菜多糖发挥活性的作用机制,Chen 等^[54]通过建立 D-半乳糖诱导的氧化损伤和慢性衰老小鼠模型,结果发现羊栖菜多糖能够恢复氧化损伤小鼠的抗氧化防御、促使衰老小鼠细胞核内 Nrf2 蛋白增加,其原因可能是通过增加 p21 促使 Keap1 释放 Nrf2 发挥作用。赵子慧等^[55-56]发现长期喂食羊栖菜多糖的老年小鼠体内 c-Jun 氨基末端激酶 (c Jun N-terminal kinase, JNK) 蛋白表达显著上升,其能够与 Nrf2 相互作用,激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥抗氧化、抗衰老的作用。

羊栖菜多糖的抗氧化、抗衰老活性已在早期的一些抗氧化指标监测中得以证明,目前认为 Nrf2/ARE 信号通路的激活以及 JNK 蛋白的特异性识别 Nrf2 是羊栖菜多糖发挥活性的重要因素,但还需进一步探究羊栖菜多糖激活 Nrf2/ARE 信号通路和影响有关 JNK 等蛋白表达的作用机制。

2.4 降血糖

羊栖菜多糖还能够通过抑制 α -葡萄糖苷酶活性、辅助降糖药等途径发挥降血糖活性。张梦晴^[35]开展体外对硝基苯基- α -D-吡喃葡萄糖苷实验发现羊栖菜中酸性多糖对 α -葡萄糖苷酶活性呈可逆混合型抑制 (IC_{50} 值 0.681 mg/mL),优于阿卡波糖 (1.308 mg/mL),并且具有一定的温度和酸碱稳定性。但有关研究指出,不同提取条件得到的羊栖菜多糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制类型也存在差异^[57]。丁浩淼等^[58]利用荧光测定方法探究羊栖菜多糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用,发现其会诱导 α -葡萄糖苷酶疏水性表面基团暴露,引起 α -葡萄糖苷酶的三级结构发生变化。

Jia 等^[59]通过建立高脂饮食的糖尿病小鼠模型,在糖化血红蛋白的监测中发现羊栖菜多糖组比二甲双胍组更能维持血糖稳态,并且小鼠血脂异常、氧

化应激和肾损伤等症状都得到缓解且具有促进肝脏和骨骼肌中的糖原合成等作用。在此基础上,Wu 等^[60]与 Li 等^[61]发现羊栖菜多糖与相对低剂量的二甲双胍或阿卡波糖联合使用能够在控制 2 型糖尿病小鼠空腹血糖、改善胰岛素抵抗和减轻肾损伤等方面展现出较好的药效作用。综上所述,羊栖菜多糖在体外和体内实验中都表现出良好的降血糖活性,多以 α -葡萄糖苷酶抑制剂和辅助降糖药的形式出现,具有应用于治疗 2 型糖尿病的潜力。

2.5 调节肠道菌群

肠道菌群的紊乱会导致机体产生内毒素血症及产生炎症导致机体功能紊乱,而长期服用羊栖菜提取物可调节肠道菌群来起到缓解症状、延缓衰老的作用。

Wu 等^[62]、Liu 等^[63]和 Cheng 等^[64]研究结果表明,分别给予 2 型糖尿病小鼠羊栖菜多酚与萜类等相对分子质量较小的化合物、褐藻酸盐、褐藻糖胶,其肠道中 *Proteobacteria* 和 *Romboutsia* 等菌群的丰度降低,糖尿病症状得以改善,其机制可能与肠道代谢物的改变有关。除改善糖尿病症状外,羊栖菜多糖还能使衰老小鼠的肠道菌群恢复活力,胡晨熙^[65]发现长期 ig 羊栖菜多糖的老年小鼠,其肠道菌群组成呈年轻化,与中年小鼠的肠道菌群的结构相似。羊栖菜提取物的长期服用有益于改善肠道生理功能,但仍需进一步研究分析肠道菌群的组成与其他代谢性疾病之间的关系。

2.6 抗肿瘤

多糖类化合物常出现于临床抗肿瘤药物治疗,大量研究表明羊栖菜多糖是羊栖菜发挥抗肿瘤活性的主要药效物质,但是褐藻多酚等其他物质的抗肿瘤活性鲜有报道^[66]。现有研究表明羊栖菜多糖作用途径主要有阻滞细胞周期^[67]、调节免疫功能^[68]、抑制肿瘤血管形成^[69]、诱导肿瘤细胞凋亡^[70]等。

羊栖菜多糖常阻滞肿瘤细胞停留于 G0/G1 和 S 期,但会因不同的肿瘤细胞以及作用时间,阻滞时期相对应的发生改变^[67,71]。前期研究评估羊栖菜多糖的促进免疫功能时,发现其能够提高小鼠体内自然杀伤细胞的杀伤活性和巨噬细胞的吞噬活性^[68]、促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)、 γ 干扰素等细胞因子的分泌^[72]、加速脾淋巴细胞的增殖和诱导免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 的产生^[73]。此外,研究发现羊栖菜多糖可作用于肿瘤细胞的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth

factor, VEGF) 信号通路来抑制肿瘤的生长^[74-75]。B 淋巴细胞瘤-xL (B-cell lymphoma-xL, Bcl-xL) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 是机体内主要的凋亡调节因子, 羊栖菜多糖还可上调 Bax/Bcl-xL 的值引起线粒体诱导的细胞调

亡^[17]。除上述几种作用机制外, 陈慧玲等^[76]监测羊栖菜多糖作用于人肺癌 SPC-A-1 细胞的裸鼠移植瘤模型中基质金属蛋白酶和钙粘蛋白的表达, 研究发现基质金属蛋白酶水平下调, 钙粘蛋白水平上调, 表明羊栖菜多糖能够抑制肿瘤的转移。相关研究见表 3。

表 3 羊栖菜提取物抗肿瘤实例

Table 3 Examples of anti-tumor effects of *S. fusiforme* extract

作用机制	实验对象	实验剂量	成分	结果	文献
阻滞细胞周期	人白血病 HEL 细胞	30、60、90 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	羊栖菜多糖	阻滞肿瘤细胞周期于 G ₀ /G ₁ 期	67
	人宫颈癌 HeLa 细胞	1、10、100、300 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	褐藻糖胶	阻滞肿瘤细胞周期于 G ₁ 或 S 期	71
调节免疫功能	ICR 小鼠	10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	羊栖菜多糖	提高小鼠自然杀伤细胞和腹腔巨噬细胞的吞噬活性	68
	离体 NIH 小鼠脾细胞	10、30、100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	羊栖菜多糖	促进 IL-2、 γ 干扰素、TNF- α 免疫调节因子的分泌	72
	移植人鼻咽癌 CNE 细胞的 Balb/c 小鼠	50、100、200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	羊栖菜多糖	IL-1 β 、TNF- α 等分泌增加、促进脾淋巴细胞增殖, 促进 IgM 的产生	73
抑制肿瘤血管形成	SPC-A-1 细胞和人胎儿脐静脉内皮细胞	10、30、100、300、1000 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	羊栖菜多糖	低浓度具有双重作用, 高浓度具有毒性	69
	人胃癌 MGC-803 细胞和人脐静脉血管内皮细胞	30、100、300 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	羊栖菜多糖	抑制 VEGF 及其受体的表达, 抑制肿瘤血管内皮细胞增殖	74
	移植 SPC-A-1 细胞的裸鼠和 SPC-A-1 细胞、人胎儿脐静脉内皮细胞	10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	羊栖菜多糖	抑制 VEGF 及其受体的表达, 抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管生成	75
诱导肿瘤细胞凋亡	人大肠癌 Iovo 细胞和 RKO 细胞	5、50、300、500 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	羊栖菜多糖	低浓度促进肿瘤细胞凋亡、高浓度肿瘤细胞坏死增多	70
	人肝癌 Hep3B 细胞	12.5、25、50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	褐藻糖胶	诱导凋亡小体形成、增加 Bax 表达、降低 Bcl-xL 表达	17

尽管羊栖菜多糖的抗肿瘤活性已得到研究者的广泛关注与证实, 但羊栖菜多糖的结构与抗肿瘤活性之间的构效关系有待进一步阐明, 未来仍需特异性靶向调控药效机制的微观分子元件以更深层次探讨羊栖菜多糖的抗肿瘤作用机制, 为临床治疗提供新的治疗策略。

2.7 抗病毒

抗病毒药物的研发往往面临毒副作用大的问题, 而现代研究认为羊栖菜提取物具有一定的抗病毒活性, 且其不良反应较小。岳路路等^[38]将羊栖菜提取物和利巴韦林对呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV)、单纯疱疹病毒、肠道病毒 71 型、柯萨奇病毒系列 A₁₆、B₂、B₃、B₅ 的抗病毒作用进行比较, 发现羊栖菜提取物对 RSV、肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A₁₆ 的 EC₅₀ 为 7.38、2.13、5.45 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 远优于利巴韦林 (EC₅₀ 值为 20.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$),

但其缺陷在于尚未对该提取物进行化学成分的鉴定。而 Chathuranga 等^[77]对羊栖菜中抗 RSV 活性物质进行研究, 发现其提取物中的部分酚类化合物可以在 RSV 感染小鼠上起到抗病毒的作用。

2.8 抗菌

羊栖菜中多酚类、甾醇类等活性物质, 对多种耐药菌均具有抑菌活性。吴越^[78]发现羊栖菜褐藻多酚对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌均具有较强抑制活性。而孙瑜等^[39]则是对羊栖菜甾醇的抑菌活性进行探究, 发现其对金黄色葡萄球菌、变形链球菌、大肠杆菌菌株 (1924 和 1356) 均具有抗菌作用。Li 等^[79]将降解羊栖菜多糖进行羧甲基化和异羟肟酸化修饰, 发现修饰化多糖能够抑制菌株吸收生长所需的铁, 对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、沙门氏菌均具有显著的抑菌活性。此外, 还有研究发现羊栖菜乙醇提取物对致病性海洋弧菌

具有抑制作用^[80]。

2.9 抗炎

羊栖菜褐藻糖胶和多酚类表现出明显的抗炎活性，其主要作用机制为抑制炎症因子的产生、抑制诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）和炎症蛋白环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）蛋白的表达、抑制一氧化氮的生成。

Wang 等^[40]和倪立颖等^[81]通过建立脂多糖诱导的炎症斑马鱼模型，分别发现羊栖菜褐藻糖胶和多酚使受炎症损伤的斑马鱼胚胎存活率升高、一氧化氮和活性氧生成率降低，前者还发现褐藻糖胶能够抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 TNF- α 、一氧化氮、前列腺素 E₂、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的产生，调控巨噬细胞中的 NF- κ B 信号通路来抑制 iNOS 和 COX-2 蛋白的表达。

2.10 抗凝血

羊栖菜褐藻糖胶是一种硫酸化多糖，具有类肝素多糖结构，能够起到抗凝作用^[8]。刘雪等^[41]将羊栖菜褐藻糖胶分成多个寡糖组分，发现各组分都能延长活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT），但对凝血酶原时间（prothrombin time, PT）和凝血酶时间（thrombin time, TT）没有明显影响，并推断其中最佳寡糖组分是由于其硫酸基团含量和相对分子质量大而使其抗凝血活性优于其他组分，Sun 等^[82]对相对分子质量不同的羊栖菜多糖抗凝血活性进行探究，发现相对分子质量大小会对 APTT、TT 产生影响，其中 PT 与多糖中的岩藻糖含量呈正相关，硫酸化多糖本身硫酸盐含量、取代基、组成结构也会影响抗凝活性。

3 结语与展望

羊栖菜作为一种具有久远药用历史的海藻，近年来也因其极高的营养价值又得到了人们的重视，表明其具有作为高价值化合物来源的巨大潜力。现代研究表明，羊栖菜的化学成分包括多糖、多酚、甾醇、萜类、氨基酸、微量元素、色素以及脂肪酸等，并表现出多种药理活性，如抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒、降血糖、调节肠道菌群、抗凝血等，且目前研究发现羊栖菜在抗 AD 和抗抑郁具有显著活性，但在当前研究中有以下几个问题。

羊栖菜品系鉴别障碍与质量标准不同在一定程度上阻滞了羊栖菜药用价值的挖掘与新药的开发。

优良品系的引进和杂交技术的应用使得羊栖菜的品系复杂多样，且羊栖菜的品系与培育环境差异往往导致其各组分含量差异较大，目前国内外缺乏对羊栖菜各品系的鉴别方法以及规范化命名标准，研究者大多是利用气囊特征、主枝和侧枝的直径等基础数据进行辨别，缺乏科学的表型和基因型判定依据。

药效物质与作用机制的关系有待更深层次的挖掘。羊栖菜具有丰富的生物活性成分，其中羊栖菜多糖已被广泛研究，但该研究方向存在以下难点亟需解决：第一，由于缺乏科学规范的质量控制标准与品系鉴定方法，部分研究对羊栖菜来源、品系、多糖的提取部位并未做出全面、准确的阐述，导致部分研究的结论并无可参考的意义；第二，羊栖菜多糖含量复杂、空间结构多变，因而难以从中提取出活性高、成分与结构明确的多糖提取物，且大多数研究并未对提取物进行成分鉴别与含量测定，导致研究结果的重现性较差；第三，羊栖菜相较于其他药食两用类海藻所含酚类和甾醇类等活性成分的含量具有一定优势，且最新研究表明该类提取物在抗 AD、抗抑郁方面的作用显著，而针对药理活性与作用机制的研究较少，有待进一步研究和挖掘；第四，尽管羊栖菜多样的药理活性已得到广泛验证，但大多研究仅通过运用混合提取物验证其治疗作用，缺乏临床数据支撑，有待进一步分离、提纯单体化合物并挖掘单体药效物质的作用机制。

综上，本文综述了以下方面旨在推动羊栖菜的开发利用：第一，优化品种选育技术，运用科学的杂交手段培育出高产量、高品质、高价值的羊栖菜品系，建立科学的羊栖菜品系鉴别与命名方法，推动构建质量控制标准；第二，运用新兴技术如 X 射线衍射和原子力显微镜等完善对羊栖菜多糖的鉴别与含量测定，明确其化学结构并深层次挖掘其分子水平的调控机制。第三，优化对活性物质分离、提取手段，开发高纯度的活性单体化合物并进行临床转化，为海洋生物医药新产品开发与临床应用治疗提供科学支撑。

本文综述了羊栖菜的化学成分和药理活性，目的是为了人们能够对羊栖菜有更全面的认识，促进其作为优质海洋资源的可持续利用，助力于保健和医药行业的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李海洋, 郭盛, 严辉, 等. 中药海藻的本草考证 [J]. 中

- 药材, 2021, 44(7): 1770-1776.
- [2] 张晨. 海藻玉壶汤中加减小剂量甘草及不同品种海藻的药效及机制探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [3] 刘洪超. 羊栖菜多糖的提取分离、生物活性及结构鉴定 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2017.
- [4] 李雅静, 范家兴, 程柳坤, 等. 两个品系羊栖菜褐藻胶与褐藻糖胶的联合提取及理化性质测定 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(6): 90-95.
- [5] 谢何杰, 叶慧娟, 沈婷, 等. 羊栖菜化学成分和药理活性的研究进展 [J]. 浙江农业科学, 2014, 55(4): 487-491.
- [6] 王培培, 于广利, 杨波, 等. 选育羊栖菜与野生羊栖菜中褐藻胶与褐藻糖胶组成分析 [J]. 中国海洋药物, 2009, 28(3): 39-43.
- [7] 许忠能, 王朝晖, 孙立. 羊栖菜药用价值的研究进展 [J]. 中草药, 2000, 31(11): 876-878.
- [8] Zhang R, Zhang X X, Tang Y X, *et al.* Composition, isolation, purification and biological activities of *Sargassum fusiforme* polysaccharides: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 228: 115381.
- [9] 肖保衡, 张旭, 陈培超, 等. 羊栖菜褐藻糖胶 CSFP2 的结构研究 [J]. 浙江海洋大学学报: 自然科学版, 2017, 36(5): 396-402.
- [10] 宁亚净. 羊栖菜褐藻糖胶的结构分析 [D]. 长春: 东北师范大学, 2014.
- [11] Ale M T, Mikkelsen J D, Meyer A S. Important determinants for fucoidan bioactivity: A critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9(10): 2106-2130.
- [12] 刘雪, 王桂宏, 赵福江, 等. 羊栖菜褐藻糖胶的结构表征及其抗氧化活性 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(3): 79-84.
- [13] 刘剑, 杨亚彪, 程阳, 等. 羊栖菜褐藻糖胶的提取工艺优化及理化性质分析 [J]. 温州大学学报: 自然科学版, 2018, 39(4): 26-33.
- [14] 王胜男, 付晓婷, 许加超, 等. 羊栖菜褐藻糖胶对 AAPH 诱导的斑马鱼氧化应激模型的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(18): 356-365.
- [15] 刘剑. 羊栖菜褐藻糖胶的分子修饰及其体外抗氧化作用 [D]. 温州: 温州大学, 2018.
- [16] 康彩峰. 羊栖菜褐藻糖胶的分离纯化及其免疫活性的研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2015.
- [17] Dai Y L, Jiang Y F, Lee H G, *et al.* Characterization and screening of anti-tumor activity of fucoidan from acid-processed hijiki (*Hizikia fusiforme*) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 139: 170-180.
- [18] Hu P, Li Z X, Chen M C, *et al.* Structural elucidation and protective role of a polysaccharide from *Sargassum fusiforme* on ameliorating learning and memory deficiencies in mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 139: 150-158.
- [19] Ma W P, Li H H, Liu M, *et al.* Effects of simulated digestion *in vitro* on the structure and macrophages activation of fucoidan from *Sargassum fusiforme* [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 272: 118484.
- [20] Chen Z, Liu J, Fu Z F, *et al.* 24(S)-saringosterol from edible marine seaweed *Sargassum fusiforme* is a novel selective LXR β agonist [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(26): 6130-6137.
- [21] Wang S Y, Xiang J, Huang X J, *et al.* Chemical constituents from *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch. [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(6): e2000182.
- [22] 王思玉, 向俊, 汪玉梅, 等. 海藻羊栖菜全草化学成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5670-5676.
- [23] 戴世城. 羊栖菜多酚的分离纯化及抗氧化活性研究 [D]. 温州: 温州大学, 2018.
- [24] Li Y J, Fu X T, Duan D L, *et al.* Extraction and identification of phlorotannins from the brown alga, *Sargassum fusiforme* (Harvey) Setchell [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(2): 49.
- [25] 徐忠明. 羊栖菜中萜类成分的提取与纯化方法研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2015.
- [26] 崔海峰. 不同品系羊栖菜形态和营养成分的初步分析 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2013.
- [27] Zhu Y J, Christakos G, Wang H W, *et al.* Distribution, accumulation and health risk assessment of trace elements in *Sargassum fusiforme* [J]. *Mar Pollut Bull*, 2022, 174: 113155.
- [28] 靳贵英. 微波消解 ICP-MS 法测定海藻羊栖菜中多种有害元素 [J]. 中南药学, 2017, 15(8): 1131-1133.
- [29] 张晓梅, 郭芮, 苏红, 等. 羊栖菜营养成分分析与安全性评价 [J]. 食品工业科技, 2018, 39(4): 296-300.
- [30] 尹宗美, 王丹, 石佳, 等. 羊栖菜藻渣中岩藻黄质制备技术及工艺优化 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(15): 134-138.
- [31] 薛李铭, 沈焯婷, 李欲如. 藻类中岩藻黄质的提取与抗氧化性研究进展 [J]. 广东化工, 2022, 49(5): 77-78.
- [32] 邵延琳, 刘坤, 房芯羽, 等. 褐藻羊栖菜 *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch. 化学成分研究 [J]. 中国海洋药物, 2018, 37(1): 20-24.
- [33] 何丹, 张旭, 肖保衡, 等. 羊栖菜多糖的提取和抗氧化活性研究 [J]. 海洋科学, 2016, 40(12): 24-29.
- [34] 张亚. 羊栖菜多糖 SFPS 组分抗衰老机制初步研究 [D]. 温州: 温州大学, 2017.
- [35] 张梦晴. 羊栖菜 α -葡萄糖苷酶抑制剂的分离纯化及特性研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2020.
- [36] 赵菲, 佟长青, 李伟, 等. 羊栖菜酵素对小鼠肠道菌群

- 结构和粪便差异代谢物的影响 [J]. 大连海洋大学学报, 2021, 36(5): 767-774.
- [37] 丁浩淼, 洪嘉瑶, 陈雪佳, 等. 羊栖菜多糖抗肿瘤及其作用机制研究进展 [J]. 海洋科学, 2020, 44(3): 129-137.
- [38] 岳路路, 高敏, 张秋红, 等. 羊栖菜提取物的体外抗病毒作用 [J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 199-201.
- [39] 孙瑜, 丁国芳, 徐银峰. 海洋褐藻羊栖菜 (*Sargassum fusiforme*) 中马尾藻甾醇、岩藻甾醇的分类纯化及抗菌、抗氧化活性研究 [J]. 海洋与湖沼, 2017, 48(3): 640-646.
- [40] Wang L, Oh J Y, Yang H W, *et al.* Fucoidan isolated from the popular edible brown seaweed *Sargassum fusiforme* suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation by blocking NF- κ B signal pathway [J]. *J Appl Phycol*, 2021, 33(3): 1845-1852.
- [41] 刘雪, 任晨瑜, 刘新, 等. 羊栖菜褐藻糖胶寡糖组分分析及抗凝血活性 [J]. 食品科学, 2022, 43(12): 260-266.
- [42] 杨文聪. 海洋真菌及海藻羊栖菜来源的抗 AD 等活性成分研究 [D]. 湛江: 广东海洋大学, 2018.
- [43] 郭悦, 夏亚男, 周敏, 等. 羊栖菜不同溶剂提取物抗抑郁活性研究 [J]. 浙江海洋学院学报: 自然科学版, 2015, 34(6): 578-581.
- [44] Roca-Agujetas V, de Dios C, Abadin X, *et al.* Upregulation of brain cholesterol levels inhibits mitophagy in Alzheimer disease [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1555-1557.
- [45] Wagle A, Seong S H, Zhao B T, *et al.* Comparative study of selective *in vitro* and *in silico* BACE1 inhibitory potential of glycyrrhizin together with its metabolites, 18 α - and 18 β -glycyrrhetic acid, isolated from *Hizikia fusiformis* [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4): 409-418.
- [46] Bogie J, Hoeks C, Schepers M, *et al.* Dietary *Sargassum fusiforme* improves memory and reduces amyloid plaque load in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4908.
- [47] Martens N, Schepers M, Zhan N, *et al.* 24(S)-saringosterol prevents cognitive decline in a mouse model for Alzheimer's disease [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(4): 190.
- [48] 顾丽霞, 潘成燕, 赵水莲, 等. 海藻羊栖菜不同分子质量多酚抗抑郁活性研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 272-274.
- [49] Jin H G, Zhou M, Jin Q H, *et al.* Antidepressant-like effects of saringosterol, a sterol from *Sargassum fusiforme* by performing *in vivo* behavioral tests [J]. *Med Chem Res*, 2017, 26(5): 909-915.
- [50] Zhen X H, Quan Y C, Jiang H Y, *et al.* Fucosterol, a sterol extracted from *Sargassum fusiforme*, shows antidepressant and anticonvulsant effects [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 768: 131-138.
- [51] 夏梓堃, 殷礼造, 郑云浩, 等. 羊栖菜多糖对果蝇抗氧化作用和寿命的影响 [J]. 药物生物技术, 2018, 25(2): 130-134.
- [52] 季德胜. 羊栖菜多糖分离纯化、结构鉴定及拮抗 UVB 辐射造成的皮肤光老化损伤研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [53] Wang L, Oh J Y, Kim H S, *et al.* Protective effect of polysaccharides from celluclast-assisted extract of *Hizikia fusiforme* against hydrogen peroxide-induced oxidative stress *in vitro* in vero cells and *in vivo* in zebrafish [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 483-489.
- [54] Chen P C, He D, Zhang Y, *et al.* *Sargassum fusiforme* polysaccharides activate antioxidant defense by promoting Nrf2-dependent cytoprotection and ameliorate stress insult during aging [J]. *Food Funct*, 2016, 7(11): 4576-4588.
- [55] 赵子慧. 羊栖菜多糖 SFPS 激活 JNK/NRF2/ARE 信号通路并发挥抗氧化和抗衰老作用 [D]. 温州: 温州大学, 2018.
- [56] 赵子慧, 徐曼, 刘阿梅, 等. 羊栖菜多糖通过激活 JNK/Nrf2/ARE 信号通路延缓小鼠衰老进程作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5600-5609.
- [57] Zheng Q W, Jia R B, Ou Z R, *et al.* Comparative study on the structural characterization and α -glucosidase inhibitory activity of polysaccharide fractions extracted from *Sargassum fusiforme* at different pH conditions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194: 602-610.
- [58] 丁浩淼, 孙弢, 夏彭奎, 等. 羊栖菜组分多糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 [J]. 核农学报, 2019, 33(2): 297-304.
- [59] Jia R B, Li Z R, Wu J, *et al.* Antidiabetic effects and underlying mechanisms of anti-digestive dietary polysaccharides from *Sargassum fusiforme* in rats [J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 7023-7036.
- [60] Wu J, Jia R B, Luo D H, *et al.* *Sargassum fusiforme* polysaccharide is a potential auxiliary substance for metformin in the management of diabetes [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 3023-3035.
- [61] Li Z R, Jia R B, Wu J, *et al.* *Sargassum fusiforme* polysaccharide partly replaces acarbose against type 2 diabetes in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 170: 447-458.
- [62] Wu S Y, Zuo J H, Cheng Y, *et al.* Ethanol extract of *Sargassum fusiforme* alleviates HFD/STZ-induced hyperglycemia in association with modulation of gut

- microbiota and intestinal metabolites in type 2 diabetic mice [J]. *Food Res Int*, 2021, 147: 110550.
- [63] Liu J, Wu S Y, Cheng Y, *et al.* *Sargassum fusiforme* alginate relieves hyperglycemia and modulates intestinal microbiota and metabolites in type 2 diabetic mice [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2887.
- [64] Cheng Y, Sibusiso L, Hou L F, *et al.* *Sargassum fusiforme* fucoidan modifies the gut microbiota during alleviation of streptozotocin-induced hyperglycemia in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 1162-1170.
- [65] 胡晨熙. 羊栖菜多糖 SFPS 抗氧化作用及对衰老作用的探讨 [D]. 温州: 温州大学, 2018.
- [66] 王长秀, 刘义, 林满华. 羊栖菜褐藻多酚对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 广东医学院学报, 2014, 32(5): 614-616.
- [67] Ding H M, Chen X J, Chen H M, *et al.* Effect of *Sargassum fusiforme* polysaccharide on apoptosis and its possible mechanism in human erythroleukemia cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(10): 749-759.
- [68] 严全能, 陈均忠, 陈晓文, 等. 羊栖菜多糖的分离纯化及其对小鼠免疫功能的影响 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(12): 2046-2048.
- [69] 况炜, 陈慧玲. 羊栖菜多糖对人肺癌细胞及肿瘤血管内皮细胞模型增殖活性的影响 [J]. 现代实用医学, 2011, 23(3): 256-257.
- [70] 陈金星, 胡昔城, 杨维, 等. 羊栖菜多糖体外诱导人大肠癌细胞凋亡 [J]. 基础医学与临床, 2008, 28(2): 153-159.
- [71] 胡晨熙, 肖保衡, 刘剑, 等. 羊栖菜褐藻糖胶 CSFP-1 抗肿瘤活性及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1581-1588.
- [72] 况炜, 陈慧玲, 章皓, 等. 羊栖菜多糖免疫调节活性的实验研究 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(23): 3872-3873.
- [73] Fan S R, Yu G Q, Nie W J, *et al.* Antitumor activity and underlying mechanism of *Sargassum fusiforme* polysaccharides in CNE-bearing mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 516-522.
- [74] 陈慧玲, 李培飞, 陈声灿, 等. 羊栖菜多糖通过 VEGF 途径抑制胃癌细胞诱导的肿瘤血管内皮细胞增殖的实验研究 [J]. 现代实用医学, 2016, 28(6): 710-712.
- [75] Chen H L, Zhang L, Long X G, *et al.* *Sargassum fusiforme* polysaccharides inhibit VEGF-A-related angiogenesis and proliferation of lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 22-27.
- [76] 陈慧玲, 李力南, 龙香娥, 等. 羊栖菜多糖对人肺癌 SPC-A-1 细胞及裸鼠移植瘤 Ecadherin、MMP2 和 MMP9 表达的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(3): 61-64.
- [77] Chathuranga K, Weerawardhana A, Dodantenna N, *et al.* Inhibitory effect of *Sargassum fusiforme* and its components on replication of respiratory syncytial virus *in vitro* and *in vivo* [J]. *Viruses*, 2021, 13(4): 548.
- [78] 吴越. 羊栖菜生物活性成分研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2014.
- [79] Li Y T, Chen B J, Wu W D, *et al.* Antioxidant and antimicrobial evaluation of carboxymethylated and hydroxamated degraded polysaccharides from *Sargassum fusiforme* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt B): 1550-1557.
- [80] 任俊丽, 路远, 南海函, 等. 羊栖菜抗水产动物致病性海洋弧菌活性成分研究 [J]. 温州医学院学报, 2011, 41(2): 107-111.
- [81] 倪立颖, 邹娅雪, 付晓婷, 等. 利用 LPS 诱导胚胎期斑马鱼炎症模型研究羊栖菜多酚抗炎机制 [J]. 食品工业科技, 2019, 40(21): 279-285.
- [82] Sun Y, Chen X, Liu S, *et al.* Preparation of low molecular weight *Sargassum fusiforme* polysaccharide and its anticoagulant activity [J]. *J Oceano Limnol*, 2018, 36(3): 882-891.

[责任编辑 王文倩]