

鱼源硫酸软骨素的研究进展

高洁^{1,2}, 赵玲¹, 马丽曼³, 刘淇^{1*}

(1. 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 青岛 266071; 2. 青岛大学生命科学学院, 青岛 266000;
3. 台州学院医学院, 台州 318000)

摘要: 鱼源硫酸软骨素是从鱼体中提取的一类硫酸化链状粘性多糖, 主要由 N-乙酰-D-氨基半乳糖和葡萄糖醛酸通过 β -1,3 糖苷键重复连接而成, 一般含有 50~70 个二糖单位, 是一种结构复杂、功能多样的药用生物大分子。近几年研究发现鱼源硫酸软骨素不仅具有抗炎活性, 还具有抗肿瘤、调节血脂、抗凝血和血栓、抗氧化和调节神经生长等多种生物活性, 广泛应用于食品工业、生物、制药、医学、化妆品和材料等领域。本文阐述了鱼源硫酸软骨素的结构、提取纯化工艺、生物活性及应用, 并对其发展前景进行了展望, 旨在为鱼源硫酸软骨素进一步的研究与开发提供参考。

关键词: 鱼源硫酸软骨素; 结构; 制备工艺; 生物活性

Research progress of fish-derived chondroitin sulfate

GAO Jie^{1,2}, ZHAO Ling¹, MA Li-Man³, LIU Qi^{1*}

(1. Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China; 2. College of Life Sciences, Qingdao University, Qingdao 266000, China; 3. College of Medical, Taizhou University, Taizhou 318000, China)

ABSTRACT: Fish-derived chondroitin sulfate is a type of sulfated viscous polysaccharide extracted from fish. It is mainly composed of N-acetyl-D-galactosamine hydrate and glucuronic acid repeatedly connected by β -1,3 glycosidic bonds, generally containing 50–70 disaccharide units, which is a kind of medicinal biological macromolecule with complex structure and diverse functions. In recent years, studies have found that fish-derived chondroitin sulfate not only has anti-inflammatory activity, but also has various biological activities such as anti-tumor, regulating blood lipids, anti-coagulation and thrombosis, anti-oxidation and regulating nerve growth. It is widely used in the fields of food industry, biology, pharmaceuticals, medicine, cosmetics and materials. This article described the structure, extraction and purification process, biological activity and application of fish-derived chondroitin sulfate, and prospected its development prospects, aiming to provide a reference for the further research and development of fish-derived chondroitin sulfate.

KEY WORDS: fish-derived chondroitin sulfate; structure; preparation process; biological activity

1 引言

硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)是一类硫酸化的酸

性粘多糖, 又名糖胺聚糖, 由 D-葡萄糖醛酸(glucuronic acid, GlcA)和 N-乙酰-D-氨基半乳糖(N-acetyl-D-galactosamine hydrate, GalNAc)通过 β -1,3 糖苷键重复连接而成, 一般含

基金项目: 农业部水产品加工重点实验室开放基金项目(NYJG201505)

Fund: Supported by Open Fund of the Key Laboratory of Aquatic Product Processing, Ministry of Agriculture, P.R. China (NYJG201505)

*通讯作者: 刘淇, 研究员, 主要研究方向为水产品加工与综合利用。E-mail: liuqi@ysfri.ac.cn

*Corresponding author: LIU Qi, Professor, Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071, China. E-mail: liuqi@ysfri.ac.cn

有 50~70 个二糖单位^[1-3]。硫酸软骨素广泛分布于动物组织的细胞外基质和细胞表面, 在生物体内多以蛋白聚糖侧链的形式存在, 是构成动物软骨、腱、皮肤等结合组织的重要组成部分, 主要来源于动物的软骨、气管、肌腱和喉骨等组织^[4,5]。目前商品化硫酸软骨素的生产主要来源于牛、猪、羊和鸡等陆生动物的加工副产品, 尤其是以软骨为主要原料。然而, 由于疯牛病、口蹄疫和猪霍乱等动物流行病的频繁发生, 使人们对传统陆源硫酸软骨素的安全性产生了质疑。此外, 部分地区的宗教信仰和风俗习惯等因素也限制了陆源硫酸软骨素的应用, 促使人们越来越关注鱼源硫酸软骨素的研究与开发。研究表明, 鱼源硫酸软骨素具有抗肿瘤^[6]、降血脂^[7]、缓解关节炎^[8]和抗凝血活性^[9]等多种生理功效, 已被广泛应用于保健食品、生物医药、化妆品、纳米材料等领域。

我国鱼类资源丰富, 据统计 2019 年全国水产品总产量高达 6480 万吨, 其中鱼类产量 3530 万吨^[10]。然而, 在鱼类生产加工过程中会产生大量的下脚料, 包括鱼头、鱼皮、内脏、鱼鳞和鱼骨等, 其重量约占原料鱼的 60%以上^[11]。鱼软骨是鱼类产品加工过程中产生的下脚料, 富含硫酸软骨素, 是一种非常珍贵的生物资源, 但至今尚未得到合理有效的开发利用, 因此高值化利用鱼软骨具有广阔的应用前景。本文阐述了鱼源硫酸软骨素的结构、制备工艺、生物活性及应用, 并对其发展前景进行了展望, 旨在为鱼源硫酸软骨素进一步的研究与开发提供参考。

2 鱼源硫酸软骨素的结构

不同来源的硫酸软骨素的相对分子质量、电荷密度和化学性质等存在着明显的差异, 根据其二糖结构的硫酸化位点和糖醛酸组成特征, 可将天然来源的硫酸软骨素分为: CS-A (GalNAc 的 O-4 位硫酸化, Δ Di4S)、CS-B (GalNAc 的 O-4 位和 GlcA 的 O-2 位硫酸化, Δ Di2,4S)、CS-C (GalNAc 的 O-6 位硫酸化, Δ Di6S)、CS-D (GalNAc 的 O-6 位和 GlcA 的 O-2 位硫酸化, Δ Di2,6S) 以及 CS-E (GalNAc 的 O-6 位和 O-4 位硫酸化, Δ Di4,6S) 等多种异构体, 其中 CS-A 和 CS-C 是自然界中较为常见的 2 种硫酸软骨素^[12,13], CS-A 在陆生哺乳动物软骨中含量很高, CS-C 则主要存在于鱼类的软骨中^[14]。

应用高效毛细管电泳法和高效液相色谱法对陆源和鱼源硫酸软骨素进行二糖结构分析, 结果表明, 以鲨鱼为原料提取的硫酸软骨素中 4-硫酸化基团(4-sulfated group, 4s)的含量明显低于 6-硫酸化基团(6s)的含量, 其 4s/6s 的比值低于 0.7, 牛硫酸软骨素 4-硫酸化基团的含量几乎是 6-硫酸化基团含量的 2 倍, 产生的 4s/6s 的比值在 1.5~2.0 之间, 鸡硫酸软骨素中 6-硫酸化基团的含量明显降低, 导致 4s/6s 比率在 3.0~4.0 之间, 猪硫酸软骨素的 6-硫酸化基团

的含量最低, 4s/6s 比值在 4.5~7.0 之间^[15,16]。另外以鳄鱼为原料制备的硫酸软骨素的硫酸盐与羧基之比为 1.96, 而以牛、猪和鸡副产品为原料制备的硫酸软骨素的硫酸盐与羧基之比分别为 0.91、0.96 和 0.88^[17]。造成这些差异的主要原因是鱼源硫酸软骨素含有不同种类和含量的双硫酸化二糖单位, 且硫酸化程度相对较高, 因此这也成为区分陆源和鱼源硫酸软骨素的一个典型的标志^[18]。

3 鱼源硫酸软骨素的制备工艺

3.1 鱼源硫酸软骨素的提取

鱼源硫酸软骨素的提取方法有多种, 主要有酶提法、碱提法、稀碱-盐提法、酶解-树脂吸附法和超声波提取法等。表 1 列出了几种鱼源硫酸软骨素的提取方法、原理、特点以及得率等。

3.2 鱼源硫酸软骨素的分离纯化

3.2.1 色谱法

色谱法纯化硫酸软骨素的原理是利用库仑力将硫酸软骨素吸附在色谱柱填料上, 通过不同浓度的洗脱剂进行梯度洗脱纯化, 从而提高硫酸软骨素的纯度^[24]。Krichen 等^[25]采用 QAE Sephadex®A-25 柱进一步纯化从大西洋蓝鳍金枪鱼鱼皮中提取的硫酸软骨素, 纯度可达到 99.2%。高效液相色谱法分析结果显示, 该硫酸软骨素是由非硫酸化二糖、单硫酸化二糖 Δ Di6S 和 Δ Di4S 组成, 其含量分别为 3.5%、18.2%和 59%, 琼脂糖凝胶电泳结果显示硫酸软骨素的分子量为 41.72 kDa。Uchisawa 等^[26]采用 DEAE-Sephadex A-50 柱纯化以鲑鱼鼻软骨为原料制备的硫酸软骨素, 梯度洗脱体系为 0.5~1 mol/L 的 NaCl 溶液和 pH 8.6 的 50 mmol/L Tris-HCl 溶液, 同时用 Sephadex G-15 对每个组分进行脱盐处理可进一步提高硫酸软骨素的纯度。

3.2.2 超滤法

超滤法分离纯化硫酸软骨素的原理是利用不同分子截留量的半透膜在压力差的作用下将硫酸软骨素与其他杂质分离开, 从而得到一定分子量范围的硫酸软骨素, 能明显提高硫酸软骨素的纯度。Lignot 等^[27]采用超滤浓缩的工艺纯化鳕鱼软骨硫酸软骨素, 滤膜的孔径为 20 nm, 溶液的透过速率为 43 L/(h·m²), 杂质的透过率达到 70%, 硫酸软骨素的截留率为 100%, 可明显的降低试剂的消耗和再循环的成本。

3.2.3 季铵盐-乙醇沉淀法

李平兰等^[28]采用季铵盐-乙醇沉淀的方法纯化以鲟鱼脊骨和头骨为原料制备的粗品硫酸软骨素, 研究结果表明, 季铵盐浓度 1%、反应温度 20 °C、静置时间 1.5 h、溶液 pH 为 7 和乙醇沉淀浓度为 75%时, 鲟鱼头骨和脊骨硫酸软骨素的产率分别为 19.5%和 22%, 纯度分别达到 94.8%和

95.32%; 鲟鱼脊骨主要二糖单位为 Δ Di6S、 Δ Di4S 和少量的 Δ Di0S, 其含量分别为 59.63%、59.63%和 2.54%; 鲟鱼头骨硫酸软骨素二糖单位是 Δ Di0S、 Δ Di6S 和少量的 Δ Di4S, 其含量分别为 74.23%、17.70%和 8.07%。通过此方法纯化的硫酸软骨素产物较均一、活性不受影响, 且纯度较高。

4 鱼源硫酸软骨素的生物活性

4.1 缓解关节炎作用

关节炎是一种免疫介导的慢性系统疾病, 主要临床特征为关节软骨变性、破坏和骨质增生等, 最终导致软骨及骨骼的退化^[29]。到目前为止, 尚未发现完全治愈关节炎的方法, 缓解症状是当前治疗的主要措施。人们逐渐研发出一些优于非甾体抗炎药的药物, 这些药物可直接作用于病变部位, 抑制关节炎的发展。在这些防治关节炎的辅助药物中, 以硫酸软骨素最为典型, 其治疗效果显著, 副反应小, 广泛引起了人们的关注。

Ren 等^[8]对正常大鼠的左腿进行前交叉韧带横切手术建立实验大鼠关节炎模型, 胃内给药大菱鲆硫酸软骨素 (CS from scophthalmus maximus, CS-SM)干预后可明显降低关节炎大鼠滑膜液中白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和前列腺素-2 (prostaglandin E2, PGE2)的含量, 同时下调关节炎 (osteoarthritis, OA)中金属基质蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase, MMP-1)的蛋白表达, 上调金属蛋白酶组织抑制酶 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1)的蛋白表达, 减少了软骨细胞的凋亡从而抑制了软骨的降解, 且 CS-SM 和市售鲨鱼硫酸软骨素的治疗效果无显著性差异。采用改良 Hulth 造模法构建关节炎大耳兔模型, 灌胃一定剂量的硫酸软骨素, 显著上调软骨细胞 Ki67 和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) mRNA 的表达水平, 下调凋亡蛋白 caspase-3 mRNA 的表达水平^[30], 表明硫酸软骨素可抑制骨关节炎软骨细胞的凋亡。在硫酸软骨素存在的条件下, 用 IL-1 β 刺激培养的兔软骨细胞, 结果表明硫酸软骨素降低 IL-1 β 诱导的转录因子核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)核易位并降低 IL-1 β 诱导的细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)磷酸化同时消除促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)磷酸化, 说明硫酸软骨素可以减少硝普钠诱导的软骨细胞凋亡^[31], 进而减轻关节肿胀和积液从而改善关节功能, 被称为治疗骨关节炎的慢效对症药物。

表 1 几种鱼源硫酸软骨素的提取工艺

Table 1 The extraction processes of chondroitin sulfate from several fish sources

方法	原理	工艺条件	特点	得率/%	原料	参考文献
酶提法	利用蛋白酶水解蛋白质的特异性, 使胶原蛋白和粘蛋白等水解成氨基酸, 根据氨基酸与硫酸软骨素在某些溶剂中溶解度的差异, 实现硫酸软骨素与其它杂质的提取分离。	碱性蛋白酶与胰蛋白酶质量比 2:1 (g/g)、NaCl 添加量 1.7 (g/g)、酶用量 65 mg/g、酶解时间 40 min。	反应条件温和, 硫酸软骨素不易降解, 周期短。	15.35	鲟鱼软骨	杨帆等 ^[19]
碱提法	基于硫酸软骨素与蛋白质结合的 O-糖苷键在碱作用下能发生 β -消去反应, 使蛋白多糖的糖-肽键发生断裂, 释放出游离状态的硫酸软骨素。	NaOH 浓度为 1%, 料液比 1:5 (g/mL), 提取温度 40 °C, 提取时间 20 h。	制备时间长、成本高, 硫酸软骨素在强碱条件下易被降解, 污染环境	1.67	罗非鱼头	苏建等 ^[20]
稀碱-盐提法	在碱性条件下, 连接硫酸软骨素和蛋白质的糖-肽键易断裂, 硫酸软骨素以游离态释放。	20%的 NaCl 碱溶液浸提, 10%的 HCl 溶液分别调 pH 至 7.8 除去中性蛋白, 调 pH 至 2.5 除去酸性蛋白。	缩短了工艺流程, 提高了硫酸软骨素的纯度和提取率。	3.47	鮫鰈鱼骨	张小军等 ^[21]
酶解-树脂吸附法	利用硫酸软骨素与树脂之间的物理吸附力和分子量的大小进行洗脱, 从而达到分离、纯化和除杂的效果。	酶解液 pH 6.0, 反应温度 4 °C, 吸附时间 3 h。	节约能源, 减少污染, 纯度更高, 但成本较高, 不适合大规模工业化生产。操作简单, 提取时间短, 硫酸软骨素的活性不受影响, 但产品的纯度和提取率较低	-	鲑鱼鱼骨	赵玲等 ^[22]
超声波提取法	在碱性条件下, 利用机械和热力学特性, 产生巨大的冲击力和剪切力, 使细胞破碎, 而不发生化学变化。	料液比 1:25 g/mL、碱浓度 2.25%、超声时间 40 min、提取温度 60 °C。		1.23	金枪鱼头	奥文芳等 ^[23]

4.2 抗肿瘤活性

恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一,它不仅给患者及家庭、社会带来巨大的经济压力,也是医学界尚未攻破的难题之一^[32]。世界卫生组织公布的数据显示,全球每年死于恶性肿瘤的人数约 840 万,其中中国约有 211 万,占全球死亡人数的 25.12%^[33]。目前肿瘤治疗主要依靠手术、化疗、放疗治疗等常规疗法,而这些常用的治疗手段对癌细胞和正常细胞都有细胞毒性,削弱了人体的自然防御能力,因此开发安全、高效、低副作用的抗肿瘤药物已经成为当前国内外医药领域研究的热点。

研究表明,不同来源的硫酸软骨素的分子量以及硫酸化程度和位点等都与其抗肿瘤活性密切相关,且硫酸化程度越高,抗肿瘤效果越明显^[34]。例如,主要存在于水产生物中的一种高度硫酸化的 CS-E,可以通过与肿瘤生长因子特异性结合或者将其储存在细胞外基质中逐渐释放的方式来介导肿瘤信号传导途径,从而发挥抗肿瘤活性^[5]。Basappa 等^[6]研究表明预先口服外源性鲑鱼软骨来源 CS-E 可以明显抑制肿瘤的形成,而预先服用 CS-A 和 CS-C 则不能抑制肿瘤的形成。因此,硫酸软骨素的硫酸化程度和位点可能是决定其抑制肿瘤细胞增殖的主要因素。

4.3 降血脂活性

血脂是血浆中的中性脂肪(甘油三酯)和类脂(磷脂、糖脂、固醇、类固醇)的总称。血脂水平过高是由于血清胆固醇与动脉壁细胞成分的相互作用所致,严重时会导致发高血脂、脂肪肝、心脑血管、高血压和动脉硬化等相关疾病,严重危害人类生命健康^[35]。我国是最早开始使用硫酸软骨素治疗高血脂症的国家,目前市场上常见的硫酸软骨素来源和规格较多,其中国家食品药品监督管理局批准的共有 80 个文号,其造成的不良反应较低,可长期使用^[36,37]。

Han 等^[7]利用动物实验验证了从鲑鱼鼻软骨中提取的硫酸软骨素具有降低血脂的功效,体外能抑制胰腺脂肪酶的活性和空肠刷状缘膜囊泡内脂肪的吸收,动物实验进一步验证了硫酸软骨素不仅能减轻高脂饮食喂养的小鼠体重和子宫旁脂肪组织的重量,还能降低血清三酰甘油、总胆固醇和游离脂肪酸含量。该研究结果表明,硫酸软骨素可以通过抑制肠道对膳食脂肪的吸收,预防高脂饮食诱发的脂肪肝和高血脂症。目前,虽然鱼源硫酸软骨素的降血脂作用和机制已通过初步实验验证,但其作为降血脂药物尚未得到广泛应用。

4.4 抗凝血作用

Krichen 等^[38]通过测定含枸橼酸盐的血小板血浆的凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),评价了从星鲨鱼骨提取纯化

的硫酸软骨素(CS from the cartilage of smooth hound, CSSH)的体外抗凝血活性,结果显示抗凝血指标 PT、TT 和 APTT 明显升高,进一步表明 CSSH 能够延缓血小板血浆凝血时间从而达到较好的抗凝血活性。Dhahri 等^[39]以尖嘴鲨鱼鳞为原料制备硫酸软骨素,通过比色法证实了硫酸软骨素可作为肝素辅助因子(heparin Cofactor II, HCII)介导的凝血酶受体拮抗剂,增强 HCII 对凝血酶的抑制作用,表现出较强的抗凝血功效。因此,未来的研究方向可以以鱼源硫酸软骨素较高的抗凝活性为基础,设计开发安全、无副作用的新型抗凝血剂。

4.5 抗氧化作用

正常情况下,机体的氧化与抗氧化处于动态平衡的状态,当受到外界刺激(包括环境污染、放射线辐射以及生活压力)过大时,动态平衡就会被破坏,从而对机体造成严重的损害^[36]。硫酸软骨素富含硫酸基和羧基,且带有强负电荷,表现出较强的抗氧化活性。Zhu 等^[14]探究了以大鲛软骨为原料提取和纯化的硫酸软骨素的体外抗氧化活性,高效液相凝胶渗透色谱法(high performance gel permeation chromatography, HPGPC)分析结果表明,硫酸软骨素的平均分子量为 49.2 kDa; 强阴离子交换-高效液相色谱法(strong anion exchange-high performance liquid chromatography, SAX-HPLC)分析结果显示该硫酸软骨素的二糖组成为 Δ Di0S、 Δ Di6S 和 Δ Di4S,其含量分别为 14.6%、60.9%和 24.5%; 体外抗氧化活性结果显示,ADCS 具有较强的清除 1,1-二苯基-2-苦肟基(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)、羟基自由基(-OH)和超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)的能力,证明了从大鲛软骨中纯化的硫酸软骨素具有较强的体外抗氧化活性。Zhou 等^[40]研究了以西伯利亚鱼软骨为原料制备的硫酸软骨素对不同自由基的清除能力,结果表明,该硫酸软骨素对 DPPH 自由基和 -OH 自由基具有一定的清除作用。当硫酸软骨素浓度为 0.7 mg/mL,清除率可达到 84.3%。综上所述,鱼源硫酸软骨素具有较强的体外抗氧化活性,因此可以用来开发设计有价值的抗氧化营养保健品。

5 鱼源硫酸软骨素的应用

5.1 食品行业中的应用

利用鱼源硫酸软骨素吸油、起泡、吸水和保水等理化特性,可作为食品成分和膳食补充剂用于食物的持水保水、起泡、乳化、保湿、除味、防止褐变和改善风味等,也可制成功能性营养保健食品,增强食品的营养功能^[1]。

5.2 医药行业中的应用

动物实验验证了鱼源硫酸软骨素能够抑制促软骨降解的相关蛋白酶基因的表达^[41]、抑制血小板凝集^[42]、促进

肿瘤细胞凋亡^[43]、促进成纤维细胞黏连和增殖^[44]。因此鱼源硫酸软骨素具有保护软骨、缓解关节炎、抗凝血、降血脂和抑制肿瘤生长等生理功效,医学研究上可用于预防关节炎、风湿病、动脉硬化、高血脂症和癌症等疾病。特别是在治疗关节炎相关疾病上发挥着重要的作用,欧洲抗风湿病联盟根据大量临床研究证据及其整合分析结论,于 2003 年推荐硫酸软骨素为治疗关节炎症状缓效药物,并将口服硫酸软骨素列为治疗膝关节炎的处方药^[45]。在美国和澳大利亚,硫酸软骨素产品还被用作营养补充剂,主要与葡萄糖胺联合应用于关节炎的预防和治疗等^[46]。此外,鱼源硫酸软骨素作为一种具有生物相容性较高的材料,广泛应用于医学材料的合成。可与其他生物聚合物如胶原蛋白、蛋白聚糖以及透明质酸等结合制备复合生物作为组织工程的支架材料,促进受损结构的再生^[47],还可与壳寡糖等交联制备无毒性的纳米载体,输送亲水性化合物^[48,49]。

5.3 化妆品行业中的应用

研究表明,鱼源硫酸软骨素具有抗氧化活性和保水的特性^[50],因此在化妆品中添加适量的硫酸软骨素,可以增强化妆品延缓衰老、补水保湿、调节皮肤新陈代谢和提高细胞吸收效率的特殊功效。

6 总结与展望

综上所述,鱼源硫酸软骨素是一类硫酸化的酸性粘多糖,含有不同种类和含量的双硫酸化二糖单位,且硫酸化程度相对较高,因此在缓解关节炎、抗肿瘤、降血脂、抗凝血和抗氧化等方面发挥着重要的作用,同时又能避免陆生动物流行病及宗教信仰等因素的限制,作为陆生源硫酸软骨素的优良替代品广泛应用在食品、医药和化妆品等行业。目前,虽然在鱼源硫酸软骨素的结构解析、提取纯化以及生物活性等方面已取得了一定的研究成果,但开发更为先进的提取技术提高纯度和产率,深入探究鱼源硫酸软骨素与陆生动物硫酸软骨素结构及生物活性的差异,并在药理机制上阐明其结构与生物活性之间的关系,进一步开发在医药和功能性食品等领域的应用等将是鱼源硫酸软骨素未来研究与开发的重点。

参考文献

- [1] 张小军,张虹. 硫酸软骨素的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2006, (4): 89-92.
Zhang XJ, Zhang H. Research progress of chondroitin sulfate [J]. Chin J Pharm, 2006, (4): 89-92.
- [2] 陈守平,许永安. 硫酸软骨素提取工艺及药理学作用的研究进展[J]. 福建水产, 2007, (2): 63-66.
Chen SP, Xu YA. Research progress on extraction process and pharmacological effect of chondroitin sulfate [J]. J Fujian Fish, 2007, (2): 63-66.
- [3] 张玉倩. 伊拉兔耳糖胺聚糖的提取分离、结构表征及其生物活性的评价[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2014.
Zhang YQ. Extraction, isolation, structural characterization and bioactivity evaluation of the glycosaminoglycan from the ears of hyla rabbits [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2014.
- [4] 袁美兰,赵利,刘华,等. 鱼头鱼骨的综合利用研究进展[J]. 现代农业科技, 2015, 656(18): 286-288.
Yuan ML, Zhao L, Liu H, et al. Comprehensive utilization of fish head and fish bone [J]. Mod Agric Sci Technol, 2015, 656(18): 286-288.
- [5] 王庆彬. 美洲大赤鱿来源新型硫酸软骨素的制备及抗肿瘤转移活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
Wang QB. Preparation and anti-tumor metastasis activity of new chondroitin sulfate from American red squid [D]. Jinan: Shandong University, 2016.
- [6] Basappa, Murugan S, Sugahara KN, et al. Involvement of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells [J]. Glycobiology, 2009, 19(7): 735-742.
- [7] Han L, Sumiyoshi M, Takeda T, et al. Inhibitory effects of chondroitin sulfate prepared from salmon nasal cartilage on fat storage in mice fed a high-fat diet [J]. Int J Obes, 2000, 24(9): 1131-1138.
- [8] Ren Z, Ji Y, Wang Y, et al. Chondroitin sulfate from *Scophthalmus maximus* for treating osteoarthritis [J]. Int J Biol Macromol, 2018, (108): 1158-1164.
- [9] Bougateg H, Krichen F, Capitani F, et al. Chondroitin sulfate/dermatan sulfate from corb (*Sciaena umbra*) skin: Purification, structural analysis and anticoagulant effect [J]. Carbohydr Polym, 2018, (196): 272-278.
- [10] 中国渔业统计年鉴[M]. 北京: 中国农业出版社, 2020.
China fishery statistics yearbook [M]. Beijing: China agriculture press, 2020.
- [11] 蔡路响,张滋慧,李秀霞,等. 鱼类下脚料在工业中应用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2017, (8): 314-321.
Cai LJ, Zhang ZH, Li XX, et al. Production of chondroitin sulfate and its application on osteoarthritis [J]. Sci Technol Food Ind, 2017, (8): 314-321.
- [12] 王金凤,臧恒昌,李连,等. 硫酸软骨素的结构和相对分子量对其生物活性影响的研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(2): 185-188.
Wang JF, Zang HC, Li L, et al. Research progress on the influence of chondroitin sulfate structure and relative molecular weight on its biological activity [J]. Pharm Biotechnol, 2014, 21(2): 185-188.
- [13] Hashiguchi T, Kobayashi T, Fongmoon D, et al. Demonstration of the hepatocyte growth factor signaling pathway in the *in vitro* neuritogenic activity of chondroitin sulfate from ray fish cartilage [J]. BBA-Gen Subjects, 2011, 1810(4): 406-413.
- [14] Zhu WM, Ji Y, Wang Y, et al. Structural characterization and *in vitro* antioxidant activities of chondroitin sulfate purified from *Andrias davidianus* cartilage [J]. Carbohydr Polym, 2018, 196(10): 451-459.
- [15] Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates [J]. J Pharm Sci, 2007, 96(12): 3168-3180.
- [16] 罗小芳,郭乙颖,陈海峰,等. 不同来源和制备工艺硫酸软骨素的二糖分析[J]. 食品工业, 2018, 39(10): 1-5.
Luo XF, Guo YY, Chen HF, et al. Disaccharide analysis of chondroitin

- sulfate from different sources and preparation processes [J]. *Food Ind*, 2018, 39(10): 1–5.
- [17] Volpi N. Disaccharide mapping of chondroitin sulfate of different origins by high-performance capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography [J]. *Carbohydr Polym*, 2004, 55(3): 273–281.
- [18] Maccari F, Galeotti F, Volpi N. Isolation and structural characterization of chondroitin sulfate from bony fishes [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, (129): 143–147.
- [19] 杨帆, 张艺萍, 杨凯瑜. 均匀设计优化虹鱼中硫酸软骨素的酶解提取工艺[J]. *食品工业*, 2019, 40(12): 69–73.
- Yang F, Zhang YP, Yang KY. Uniform design optimization of the enzymatic extraction process of chondroitin sulfate in stingray [J]. *Food Ind*, 2019, 40(12): 69–73.
- [20] 苏键, 何洁, 陈军. 罗非鱼头中硫酸软骨素的提取工艺研究[J]. *轻工科技*, 2013, (9): 17–19.
- Su J, He J, Chen J. Study on the extraction process of chondroitin sulfate from tilapia head [J]. *Light Ind Sci Technol*, 2013, (9): 17–19.
- [21] 张小军, 张虹. 鮫鳃鱼硫酸软骨素的提取及性质研究[J]. *食品工业科技*, 2010, (12): 208–210.
- Zhang XJ, Zhang H. Study on the extraction and properties of chondroitin sulfate from monkfish [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2010, (12): 208–210.
- [22] 赵玲, 殷邦忠, 刘淇, 等. 吸附法制备大麻哈鱼硫酸软骨素的工艺优化[J]. *渔业科学进展*, 2014, 35(3): 112–116.
- Zhao L, Yin BZ, Liu Q, *et al.* Optimized absorption method to isolate chondroitin sulfate from salmon [J]. *Adv Fish Sci*, 2014, 35(3): 112–116.
- [23] 奥文芳, 段振华, 张雄, 等. 利用金枪鱼头提取硫酸软骨素的工艺探讨[J]. *食品研究与开发*, 2015, (8): 30–33.
- Ao WF, Duan ZH, Zhang X, *et al.* Study on the extraction technology of chondroitin sulfate from tuna skull [J]. *Food Res Dev*, 2015, (8): 30–33.
- [24] 胡振清, 郑峰, 钟美瑶, 等. 硫酸软骨素的制备及纯化进展[J]. *化学工程与装备*, 2016, (1): 167–170.
- Hu ZQ, Zheng F, Zhong MY, *et al.* Progress in preparation and purification of chondroitin sulfate [J]. *Chem Eng Equip*, 2016, (1): 167–170.
- [25] Krichen F, Volpi N, Sila A, *et al.* Purification, structural characterization and antiproliferative properties of chondroitin sulfate/dermatan sulfate from tunisian fish skins [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, (95): 32–39.
- [26] Uchisawa H, Okuzaki B I, Ichita J, *et al.* Binding between calcium ions and chondroitin sulfate chains of salmon nasal cartilage glycosaminoglycan [J]. *Int Congress Ser*, 2001, 1223(1): 205–220.
- [27] Lignot B, Lahogue V, Bourseau P, *et al.* Enzymatic extraction of chondroitin sulfate from skate cartilage and concentration-desalting by ultrafiltration [J]. *J Biotechnol*, 2003, 103(3): 281–284.
- [28] 李平兰, 宋居易, 张黎, 等. 提取鲟鱼硫酸软骨素技术[J]. *中国水产*, 2017, (9): 87–87.
- Li PL, Song JY, Zhang L, *et al.* Technology for extracting chondroitin sulfate from sturgeon [J]. *China Fish*, 2017, (9): 87–87.
- [29] 孙铁铮, 吕厚山. 骨关节炎的诊治与研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2004, 10(3): 7–22.
- Sun TZ, Lv HS. Diagnosis, treatment and research progress of osteoarthritis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2004, 10(3): 7–22.
- [30] 魏庆宏. 硫酸软骨素抑制实验性关节炎软骨细胞凋亡的体内研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, (5): 47–50.
- Wei QH. Inhibition of chondroitin sulfate on apoptosis of chondrocyte in experimental osteoarthritis *in vivo* [J]. *Chin J Biochem Drug*, 2016, (5): 47–50.
- [31] Jomphe C, Mélanie G, Hale TM, *et al.* Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor- κ B in interleukin-1 β -stimulated chondrocytes [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2008, 102(1): 59–65.
- [32] 符强, 蒋宗滨. 臭氧治疗癌痛的研究进展[J]. *麻醉与监护论坛*, 2012, 19(2): 114–115.
- Fu Q, Jiang ZB. Research progress of ozone in the treatment of cancer pain [J]. *Anesth Monit Forum*, 2012, 19(2): 114–115.
- [33] 陈炯. 关于配置抗肿瘤治疗药物的职业危害及其防护的研究[J]. *海峡药学*, 2017, 29(5): 270–272.
- Chen X. Research on occupational hazards and protection of anti-tumor therapeutic drugs [J]. *Strait Pharm*, 2017, 29(5): 270–272.
- [34] Deepa SS, Umehara Y, Higashiyama S, *et al.* Specific molecular interactions of oversulfated chondroitin sulfate E with various heparin-binding growth factors. Implications as a physiological binding partner in the brain and other tissues [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(46): 43707–43716.
- [35] Huang L, Wen K, Gao X, *et al.* Hypolipidemic effect of fucoidan from *Laminaria japonica* in hyperlipidemic rats [J]. *Pharm Biol*, 2010, 48(4): 422–426.
- [36] 邹籽华. 硫酸软骨素的降解及其产物的抗氧化活性研究[D]. 西安: 西北大学, 2019.
- Zou ZH. Study on degradation of chondroitin sulfate and antioxidant activity of its products [D]. Xi'an: Northwest University, 2019.
- [37] Xu H, Wang J, Zhang X, *et al.* Inhibitory effect of fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber *Acaudina molpadioides* on adipogenesis is dependent on Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Biosci Bioeng*, 2015, 119(1): 85–91.
- [38] Krichen F, Bougatefa H, Sayaria N, *et al.* Isolation, purification and structural characteristics of chondroitin sulfate from smooth hound cartilage: *In vitro* anticoagulant and antiproliferative properties [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, (197): 451–459.
- [39] Dhahri M, Mansour MB, Bertholon I, *et al.* Anticoagulant activity of a dermatan sulfate from the skin of the shark *Scyliorhinus canicula* [J]. *Blood Coagul Fibrin*, 2010, 21(6): 547–557.
- [40] Zhou WJ, Hao SX, Li LH, *et al.* Research of purification and antioxidant function of the chondroitin sulfate extracted from sturgeon [C]//2015 International Conference on Medicine and Biopharmaceutical, 2016.
- [41] Legendre F, Bauge C, Roche R, *et al.* Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes-study in hypoxic alginate bead cultures [J]. *Osteoarthr Cartilage*, 2008, 16(1): 105–114.
- [42] Gui M, Song J, Zhang L, *et al.* Chemical characteristics and antithrombotic effect of chondroitin sulfates from sturgeon skull and sturgeon backbone [J]. *Carbohydr Polymers*, 2015, (123): 454–460.
- [43] 武瑞赞, 刘蕾, 张金兰, 等. 鲟鱼硫酸软骨素对结直肠癌细胞抑制作用[J]. *食品科学*, 2017, 38(21): 223–229.

- Wu RY, Liu L, Zhang JL, *et al.* Inhibitory effect of chondroitin sulfate from sturgeon bone on colorectal cancer cells [J]. *Food Sci*, 2017, 38(21): 223–229.
- [44] Im A, Park Y, Kim YS, *et al.* Isolation and characterization of chondroitin sulfates from sturgeon (*Acipenser sinensis*) and their effects on growth of fibroblasts [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(8): 1268–1273.
- [45] 陈祥娥, 凌沛学, 边玲. 硫酸软骨素的生产及其在骨关节炎中的应用[J]. *食品与药品*, 2013, (6): 52–55.
Chen XE, Ling PX, Bian L. Production of chondroitin sulfate and its application on osteoarthritis [J]. *Food Drug*, 2013, (6): 52–55.
- [46] Yamada S, Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2008, 5(4): 289–301.
- [47] Suh JKF, Matthew HWT. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: A review [J]. *Biomaterials*, 2000, 21(24): 2589–2598.
- [48] Huang L, Sui W, Wang Y, *et al.* Preparation of chitosan/chondroitin sulfate complex microcapsules and application in controlled release of 5-fluorouracil [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 80(1): 168–173.
- [49] Yeh MY, Cheng KM, Hu CS, *et al.* Novel protein-loaded chondroitin sulfate-chitosan nanoparticles: Preparation and characterization [J]. *Acta Biomater*, 2011, 7(10): 3804–3812.
- [50] Xu LP, Wang X. Evaluation the effect of anti-oxidation of chondroitin sulfate [J]. *Comput Inform Technol*, 2014, (3326): 793–796.

(责任编辑: 满朝坤)

作者简介



高 洁, 硕士研究生, 主要研究方向为海洋生物资源的高值化利用。

E-mail: 1760014808@qq.com



刘 淇, 研究员, 主要研究方向为水产品加工与综合利用。

E-mail: liuqi@ysfri.ac.cn