

虾青素的检测及生物活性研究进展

张舟艺, 曲雪峰, 胡文力, 张国梅, 王 茵*

(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘 要: 虾青素是一种酮式类胡萝卜素, 在体内外均有潜在的生物活性, 是目前已知抗氧化能力最强的天然抗氧化剂, 有“超级维生素 E”之称。虾青素具有共轭双键长链结构, 在长链的 2 端有羟基和羰基基团, 使其易被氧化, 因此具有强大的抗氧化能力, 可淬灭单线态氧、清除自由基、防止或终止因单线态氧和自由基引起的链式反应。本文就虾青素的结构特点、生物体内代谢和检测方法, 以及抗氧化、抗炎和抗凋亡的生物活性在缺血再灌注损伤、神经变性疾病、皮肤损伤和胃部炎症的具体疾病预防与保护中的运用展开论述。在现有研究的基础上, 以期对虾青素的深入研究提出新思路, 使其潜在的巨大价值得到开发利用。

关键词: 虾青素; 检测; 生物活性

Research progress on detection and biological activity of astaxanthin

ZHANG Zhou-Yi, QU Xue-Feng, HU Wen-Li, ZHANG Guo-Mei, WANG Yin*

(Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou, 310013, China)

ABSTRACT: Astaxanthin is a keto-carotenoid with potential bioactivity *in vitro* and *in vivo*. It is known to be the most powerful natural antioxidant which called “super vitamin E”. Astaxanthin has conjugated long chain double bond structure with hydroxyl and carbonyl groups at both ends of the long chain, which makes it easy to be oxidized, so it has strong antioxidant capacity, including quenching singlet oxygen, scavenging free radicals, and preventing or terminating chain reactions caused by singlet oxygen and free radicals. In this paper, the structural characteristics, the metabolism and detection methods of astaxanthin, and the application of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic biological activities in the prevention and protection of specific diseases of ischemia-reperfusion injury, neurodegenerative diseases, skin injury and stomach inflammation are discussed. Based on the existing research, to put forward new ideas for in-depth research of astaxanthin, so that its potential huge value can be developed and utilized.

KEY WORDS: astaxanthin; detection; bioactivity

1 引 言

虾青素(astaxanthin, AST)3, 3'-二羟基-4, 4'-二酮基

— β , β' —胡萝卜素, 是一种类胡萝卜素酮式含氧衍生物, 化学分子式为 $C_{40}H_{52}O_4$, 广泛存在于各种微生物和海洋动物中。美国食品与药物管理局已批准将虾青素用作动物和

基金项目: 浙江省科技计划项目(2017F30001)、省级重点研发计划项目(2018C02G5251084)、浙江省自然科学基金项目(LQ18H260003)、浙江省医药卫生科技计划项目(P51801E)

Fund: Supported by Science and Technology Scheme of Zhejiang Province (2017F30001), Provincial Key Research and Development Plan (2018C02G5251084), the Nature Science Foundation of Zhejiang Province (LQ18H260003), Medical and Health Science and Technology Scheme of Zhejiang Province (P51801E)

*通讯作者: 王茵, 研究员, 主要研究方向为生物活性成分与健康效应。E-mail: wy3333@163.com

*Corresponding author: WANG Yin, Professor, Zhejiang Academy of Medical Sciences, No 182, Tianmushan Road, Xihu District, Hangzhou, 310013, China. E-mail: wy3333@163.com

鱼类饲料中的食物着色剂^[1]。欧洲委员会认为天然虾青素是一种食品染料。最初的天然虾青素是在虾、蟹壳中发现的,但是含量极少。目前自然界中天然的虾青素主要存在于某些藻类、酵母、细菌中,其中雨生红球藻是天然虾青素的最佳来源^[2]。雨生红球藻是一种绿色微藻,在高盐度、缺氮、高温、光照等胁迫条件下积累较高的虾青素含量^[3,4]。在植物、少数真菌、氯球菌、小球藻和海洋细菌中也发现了虾青素^[5]。且化学合成的虾青素容易获得,被用作鱼虾等水产养殖动物的饲料添加剂,改善水产养殖产品的质量^[6]。虾青素对水产养殖的有益之处已被认识多年,但其潜在的抗氧化、抗炎及抗凋亡作用对人类健康影响的研究才刚刚开始。本文对虾青素的检测及生物活性进行综述,以期对虾青素在保健食品及医药领域的检测及应用提供理论基础。

2 虾青素的生物体内代谢

虾青素被吸收到体内通过淋巴系统输送到肝脏,其吸收取决于与其一起摄入的食物成分。高脂饮食可增加虾青素的吸收,而低脂饮食则可减少其吸收。虾青素摄入后与胆汁酸混合,在小肠内形成胶束,胶束被肠黏膜细胞部分吸收后,将虾青素整合到乳糜中。乳糜中含有虾青素,在全身循环中释放入淋巴后,被脂蛋白脂肪酶消化,乳糜残余物被肝脏和其他组织迅速清除^[7]。在几种天然的类胡萝卜素中,虾青素被认为是保护细胞、脂质和膜脂蛋白免受氧化损伤的最佳类胡萝卜素之一。

3 虾青素的结构特点

虾青素的分子结构类似于 β -胡萝卜素,属于烯萜类不饱和化合物,中间是共轭双键长链结构,两边是 2 个含氧的六元环,且羟基处于羰基的 α 位,形成了 α 羟基酮结构,这种共轭结构显著增强了虾青素的电子效应,使其更容易吸引自由基未配对电子,因此表现出强大的抗氧化能力。与其他类胡萝卜素不同,它具有独特的化学性质、分子结构和光吸收特性^[8]。其“极性—非极性—极性”的线性结构恰好可以跨膜嵌插在细胞或者线粒体膜的脂质双分子层中,使其可在膜的亲水面与疏水面之前轻易截取活性分子类物质而发挥强大的抗氧化作用^[9]。

虾青素有 2 个手性中心,2 个手性碳原子都能以 R 或 S 的形式存在,形成 3 种立体异构体: 3S, 3S、3S, 3R 和 3R, 3R。虾青素 C=C 双键连接的基团可以以不同的方式排列,分为顺式构型(Z)和反式构型(E)。全反式构型是虾青素热力学上最稳定的形式,在获得外界能量(如加热等)后,全反式虾青素可发生顺反异构化,在 9、13、15 位置出现顺式构型,这些顺式构型单独存在或者并存^[10]。虾青素在其末端环状结构中各有一个羟基,这种自由羟基可与脂肪酸形成酯,有单酯和双酯,酯化后其疏水性增强,双酯比单

酯的亲脂性强^[6]。

4 虾青素的标准和检测方法

基于虾青素多种结构形式,为了深入研究其生物活性与结构之间的关系,以便于在医药、保健食品、食品添加剂、水产养殖和化妆品等方面得到更广泛的应用,因此建立简便、快速、精确的虾青素分析方法有其必要性。虾青素的检测方法主要有紫外分光光度法和高效液相色谱法两类方法,还有激光拉曼光谱法,液质联用色谱法,薄层扫描检测。紫外分光光度法是早期的检测方法,只能检测总虾青素含量,不能检测各异构体的含量,适合快速筛查。高效液相色谱法或者联用质谱法中,前处理的提取方法是关键。提取方法可分为溶剂浸提法、酶解法、微波法、超临界 CO₂ 萃取法等^[2]。

虾青素的主要来源有雨生红球藻,动物源性的虾、蟹、鱼、鸡肉、鸡蛋等,以及人工合成,这些原料中虾青素主要以游离和酯化形式存在,游离的虾青素只需要充分提取检测各异构体含量或者总量即可;酯化的虾青素需要先将其皂化或酶解成游离的虾青素再进行检测。目前的国标和行业标准主要有 4 种: (1) 国标 GB/T 23745-2009, 该国标是检测饲料添加剂中虾青素的含量,主要原料为合成虾青素,采用分光光度计的比色法检测^[11]。(2) 国标 GB/T 31520-2015 是一个专门检测红球藻中虾青素含量的标准,雨生红球藻中的虾青素主要以虾青素酯的形式存在,因此该方法首先将虾青素酯皂化,使其水解成游离态,再采用外标法在 C30-HPLC 上进行定量。该方法能同时定量全反式、9-顺、13-顺虾青素^[12]。(3) 中国医药保健品进出口商会团体标准 T/CCCMHPIE 1.21-2016, 适用于以人工培养的雨生红球藻为原料经提取精制后得到的虾青素油。原料中的虾青素酯经胆固醇酯酶酶解后转化成游离虾青素再检测,也能同时检测出全反式、9-顺、13-顺虾青素。该方法源于美国药典,森森、爱尔发等企业的企业标准中均采用此方法^[13]。(4) 出入境检验检疫行业标准 SN/T 2327-2009, 该方法主要是检测进出口动物源性食品中角黄素、虾青素的含量,检测对象为黄鱼、鳗鱼、鸡肉、鸡蛋、鸭肝、猪肾和牛奶。由于这些原料中的虾青素都是以游离态存在,因此该方法直接经乙腈提取,正己烷脱脂、浓缩后用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)外标法定量^[14]。

5 虾青素的主要生物活性

5.1 抗氧化

过量的氧化分子可能通过链式反应与蛋白质、脂质和 DNA 发生反应,从而导致蛋白质和脂质的氧化以及 DNA 的损伤。这些生物分子的损伤与各种疾病有关^[15,16]。氧化

应激是由细胞内氧化与抗氧化反应的平衡状态紊乱而引起的,是疾病病理过程中的重要介质。虾青素通过中和单线态氧、清除自由基以防止连锁反应、通过抑制脂质过氧化、增强免疫系统功能和调节基因表达等多种机制发挥保护作用^[17,18]。

5.2 抗炎

炎症是一系列复杂的免疫反应,作为宿主防御机制或身体损伤的反应,以启动组织修复过程^[19]。然而,过度或不受控制的炎症可能对宿主细胞和组织有损害。虾青素是一种强抗氧化剂,能阻止生物系统炎症的发生。在静息的细胞中,核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和抑制性 κ B(inhibitory κ B, I κ B)形成复合体,以无活性形式存在于胞浆中。当细胞受细胞外信号刺激后,I κ B激酶复合体活化将I κ B磷酸化,使NF- κ B暴露核定位点。因此,这些刺激诱导的I κ B过程将导致炎症基因的转录调控^[20,21]。虾青素阻断NF- κ B依赖性信号通路,并抑制白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)等下游炎症介质的基因表达^[22,23]。虾青素还通过抑制脂多糖刺激的BV₂小胶质细胞中环氧化酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)和一氧化氮(NO)来发挥抗炎作用。在体内的研究也表明,虾青素能减少组织和器官的炎症^[24,25]。

5.3 抗凋亡

过度凋亡与神经退行性疾病、缺血性脑卒中、心脏病、脓毒症和多器官功能障碍综合征有关。控制细胞凋亡有多种方案^[26]。许多关键的凋亡蛋白参与了两种主要的凋亡途径,即内源性凋亡途径(线粒体途径)和外源性凋亡途径(死亡受体途径)^[27]。虾青素可以修饰一些关键凋亡蛋白,从而防止相关疾病的发生^[28]。虾青素通过调节丝裂原活化蛋白激酶p38,增强Bcl-2相关死亡蛋白(Bcl-2-associated death protein, BAD)的磷酸化,下调细胞色素c、caspase-3和caspase-9的活性。它还能激活PI3K/AKT信号通路,进而改善线粒体相关凋亡情况^[29-32]。也有相关文献报道,虾青素可通过ERK/MAPK和PI3K/AKT级联的失活诱导仓鼠口腔癌模型的内源性凋亡途径,最终抑制NF- κ Bwnt/ β -catenin^[29,33]。

6 虾青素在疾病预防与保护中的应用

6.1 虾青素在缺血再灌注损伤方面的保护作用

缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是指器官缺血一段时间后,当血液开始向器官供应时所造成的组织损伤。特定区域缺氧一段时间后会造病理微环境,随后血液循环的恢复导致炎症过程的激活和氧化损伤的产生,而不是恢复到正常状态和功能。再灌注损伤导致体内防御机制受到抑制,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)

分泌激增与复氧细胞无法处理这种自由基负荷之间的不平衡^[34]。在这种情况下,细胞死亡程序被激活,导致多器官衰竭。此外,有限的氧利用度与控制转录核因子NF- κ B^[35]稳定性的炎症信号的激活有关^[36],以及与各种炎症细胞(中性粒细胞、t淋巴细胞、单核/巨噬细胞)浸润的适应性免疫反应有关^[37]。在再灌注损伤中,血小板和白细胞与内皮细胞的粘附增强,导致促凝状态以及血小板和白细胞活化^[38]。这种激活可诱导促炎细胞因子和趋化因子(TNF和IL-1 β)在再灌注的血液中进行进一步释放^[39]。再灌注血液中NO与氧的反应所产生过量的羟自由基、超氧化物和过氧亚硝酸盐使内皮损伤加重。

柯晓霞等^[40]研究表明虾青素通过PI3K/AKT/HMGB1依赖性途径在缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)心肌细胞中发挥保护功能。虾青素改善H/R诱导的心肌细胞损伤,表现为细胞活性上调、乳酸脱氢酶/肌酸激酶同工酶MB含量降低。此外,虾青素可减轻心肌细胞凋亡、抑制IL-6/TNF- α 释放、降低ROS产生、增加超氧化物歧化酶活性并下调丙二醛含量。在机制研究中,虾青素激活PI3K/AKT并抑制HMGB1表达。Qiu等^[41]研究发现虾青素对氧化应激诱导的肾小管上皮细胞毒性和I/R所致小鼠肾损伤有保护作用。在体外虾青素浓度为250 nM时,可抑制100 μ M H₂O₂诱导的肾小管上皮细胞活力下降。小鼠经虾青素灌胃预处理14 d后,可明显防止I/R引起的组织学损伤。组织学结果显示,预处理后组织学评分、凋亡细胞数及 α -平滑肌肌动蛋白表达均明显降低。此外,虾青素可显著降低肾脏组织中的氧化应激和炎症反应。Gulten D等^[42]用虾青素给小鼠灌胃14 d后进行肝脏I/R实验。结果表明虾青素治疗可显著降低I/R损伤后黄嘌呤醛酶向黄嘌呤氧化酶的转换及组织蛋白羰基水平。Marisol等^[43]的最新研究表明虾青素复合物能减轻股动脉I/R后肌肉损伤。实验者对小鼠股动脉阻断缺血后再灌注,虾青素表现出对损伤的补偿能力。组织学检查显示CD 68和CD 163巨噬细胞标记物呈阳性标记,提示有重塑过程。与此同时,核因子NF-E2相关因子(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和醌氧化还原酶NADH 1(NADH Quinone Oxidoreductase 1, NQO1)的高表达反映了再灌注15 d后氧化损伤的减轻。此外,Otsuka等^[44]发现虾青素能明显减轻视网膜I/R损伤。在体外研究中,虾青素以浓度依赖性的方式抑制细胞死亡和促红细胞生成素的产生。Yusuke等^[45]研究发现虾青素能抑制肠粘膜损伤、打开紧密连接(tight junction, TJ),而对于P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的底物罗丹明123(Rhodamine 123, Rho123)没有抑制作用,对P-gp功能无影响,(肠道移植后使用类似P-gp底物的免疫抑制剂)认为虾青素对肠I/R损伤是有效的。有研究表明^[46]虾青素治疗可改善反复脑I/R后的学习记忆障碍,挽救CA1和CA3区存活的锥体神经元数量,电镜观察显示虾青

素也能减轻神经元超微结构的损伤。同时海马丙二醛含量降低,还原型谷胱甘肽和超氧化物歧化酶水平升高;细胞色素 c、Caspase-3 和 Bax 的表达水平较对照组明显降低,B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达提高。

6.2 虾青素的神经保护作用

尽管不同的神经变性疾病可具有多种致病因素,但它们具有一些共同特征,由线粒体损伤引起的神经元细胞中 ROS 水平的增加和与氧相互作用的氧化还原金属的释放,导致神经元细胞死亡^[47]。长期的慢性神经炎症反应可导致神经元损伤,通过持续积累神经毒性促炎症介质而产生神经变性^[46]。促炎症介质的释放,以及促氧化剂的释放,导致细胞内细胞器形态和功能的改变,促进神经退行性病变的发生和发展。

由于氧化损伤和增加的神经炎症与神经变性疾病中迟发性巨大神经元丢失的发病机制密切相关,所以虾青素的神经保护作用在这些疾病的联合治疗和预防方面引起了人们的兴趣^[48]。最常见的神经变性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩性侧索硬化。研究表明大鼠的神经细胞 PC12 经 0.1 μM 虾青素处理后,经 30 μM β 淀粉样肽诱导神经毒性,结果表明这些细胞受到虾青素的保护。这种保护作用是由于 Caspase 3, Bax, IL-1 β 和 TNF- α , NF- κB 失活和抑制 ROS 产生所致^[49]。其他研究也证实了虾青素对淀粉样 β 诱导的原代海马神经元的 ROS 生成和钙调节失调的保护作用^[50],并能显著降低由 N-甲基-4-苯基吡啶碘损伤引起的 PC12 细胞的氧化应激水平和细胞死亡^[51]。最近的研究报道了虾青素与人脑的健康效应和促进神经形成之间有直接关系^[52,53],对这 2 个过程的影响随着年龄的增长而显著减少,并导致老年人的认知能力下降。虽然这一分子机制尚未完全阐明,但虾青素促进了海马依赖任务的神经发生并改善了其行为表现,这可能是虾青素对阿尔兹海默症引起的认知功能和神经变性的主要作用机制。El-Agamy 等^[54]对虾青素的潜在作用进行了研究,发现其作为一种具有保护作用的化合物,能显著改善阿霉素引起的认知功能下降。Al-Amin 等^[55]考查了虾青素对小鼠脑结构中抗氧化酶表达的影响。当添加 2 mg/kg 虾青素 1 个月,过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的表达增强,谷胱甘肽水平降低,而且在额叶皮质、海马、小脑和纹状体等脑区也显示出丙二醛和高级蛋白质氧化产物水平的降低,表明脂质过氧化水平降低。

此外,虾青素预处理能促进神经细胞再生,增加胶质纤维酸性蛋白、微管相关蛋白 2、脑源性神经营养因子和生长相关蛋白 43 的基因表达^[56]。这些蛋白质参与大脑的恢复。例如,胶质纤维酸性蛋白在中枢神经系统损伤后的修复过程中起着重要作用,参与了细胞通讯和血脑屏障中起作用^[57]。微管相关蛋白 2 参与微管生长和神经元再生;脑源性神经营养因子参与新生神经元的存活、生长和分化,

而生长相关蛋白 43 可上调激活蛋白激酶通路,促进神经元突起的形成、再生和可塑性^[58]。

6.3 虾青素的皮肤保护作用

皮肤老化包括抗氧化物的减少、炎症反应、DNA 损伤,以及会降解真皮层的胶原蛋白和弹性蛋白的基质金属蛋白酶的生成^[59-61]。

6.3.1 抗氧化

多项研究表明,氧化应激在皮肤老化和损伤中起着重要作用。Chalyk 等^[62]监测 31 名接受了 4 周 4 mg 虾青素胶囊治疗的中年志愿者(17 名男性和 14 名 40 岁以上女性)。残余皮肤表面成分分析显示,角质细胞脱落和微生物存在水平明显降低;血液标记物显示,虾青素给药期间血浆丙二醛持续下降,说明虾青素具有很强的抗氧化作用,可使面部皮肤恢复活力。多位研究者证明,虾青素通过产生少量 ROS 来激活 Nrf2/HO-1 抗氧化途径^[63,64],刺激抗氧化防御系统产生更多的抗氧化剂,增强免疫,并调节血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)等氧化应激反应酶的表达,这些酶不仅是氧化应激的标志物也参与细胞适应氧化损伤的调节机制^[65]。

6.3.2 抗炎

众所周知持续的氧化应激会导致慢性炎症,紫外线照射会使皮肤中的各种促炎标记物增多,如角质形成细胞通过释放促炎介质。Yoshihisa 等^[66]的研究表明,虾青素通过减少活性氮的产生和减少炎症细胞因子的表达来减轻紫外线诱导的皮肤损伤。口服虾青素还可降低紫外线照射后诱导型一氧化氮和环氧酶-2 的水平,以及减少角质形成细胞释放的前列腺素 E2。虾青素能阻断人角质形成细胞中 NF- κB 的活化来抑制炎症介质的产生,从而为控制皮肤炎症提供了新的应用前景^[67]。Tominaga 等^[68]采用 65 名健康女性受试者进行了一项随机、双盲、平行组、安慰剂对照研究,该研究发现在安慰剂和低剂量(6 mg 虾青素)组中,角质层中的 IL-1 水平显著增加,但在高剂量(12 mg 虾青素)组中未观察到,这表明长期预防性的虾青素补充可能可以抑制与年龄相关的皮肤老化。

6.3.3 DNA 修复

紫外线(ultraviolet, UV)引起的皮肤损伤是由于 DNA 修复错误导致的突变。文献检索显示,虾青素可能在改变 DNA 修复动力学方面起作用,并可能在限制 UV 诱导的 DNA 损伤方面发挥作用^[69]。这种对 DNA 损伤的抑制也导致了氧化应激酶的刺激通过 AKT 途径的抗氧化和抗炎活性防止 DNA 损伤,增强线粒体功能和 DNA 修复,据推测,虾青素可能在 AKT 途径调节中发挥作用,从而有助于基因组稳定和对抗 DNA 损伤^[70]。Park 等^[71]在一项双盲对照研究中,健康女性口服 2 mg 或 8 mg 虾青素胶囊 8 周(每组 14 例)可显著减少 DNA 损伤、炎症和氧化应激以及增强免疫反应(自然杀伤细胞、T 细胞、B 细胞和 IL-6 的水

平增加)。

6.3.4 其他

皮肤老化的特征是细胞外基质的各种结构发生变化,如胶原、糖胺聚糖和弹性蛋白。这些变化导致皮肤弹性丧失、干燥、皱纹形成和伤口愈合延迟等各种老化表现。UV可导致ROS的形成,从而导致基质金属蛋白酶形成的上调,最终导致细胞外基质降解加剧。大量文献表明,虾青素能抑制多种细胞(如巨噬细胞、真皮成纤维细胞和软骨细胞)中基质金属蛋白酶的表达^[72-74]。虾青素可提高与伤口愈合相关的各种生物标志物的表达,例如碱性成纤维细胞生长因子和I型胶原 $\alpha 1$ ^[75]。虾青素能改善皮肤经皮水分丢失、皮肤光滑性、皮肤年龄点、含水量和弹性^[76-78]。Yasmashita等^[79]在一项针对美国49名健康中年妇女的单盲安慰剂对照研究中,研究为期6周添加4 mg/天虾青素对人体皮肤的美容效果,结果显示实验组细纹/皱纹和弹性与基线处测量参数的初始值相比有显著改善。Tominaga等^[80]进行了2项人体临床研究。一项是对30名健康女性受试者为期8周的开放式非对照研究,其中每人每天口服6 mg虾青素和2 mL来自微藻的虾青素,实验结果显示受试者皮肤皱纹、年龄点大小、皮肤纹理和角质细胞层含水量有显著改善。在另一项随机双盲安慰剂对照研究中,36名健康男性受试者每天添加6 mg虾青素,为期6周。结果表明皱纹、表皮水分损失和皮脂油水平参数显著降低,同时角质细胞层的皮肤弹性和水分含量显著增加。

6.4 虾青素的胃保护作用

幽门螺旋杆菌是一种革兰氏阴性菌,已被认为是消化性溃疡病和胃癌的主要致病因素之一。在幽门螺旋杆菌感染的组织中,浸润的炎症细胞会产生ROS,通过产生多种介质导致胃炎。Wang等^[81]的研究表明,富含虾青素的藻粉能抑制幽门螺旋杆菌的定植,减少BALB/cA小鼠被感染的胃组织的炎症。虾青素组小鼠的脂质过氧化水平低于对照组,同时还抑制了幽门螺旋杆菌的生长,降低了感染细胞的细菌负荷。虾青素的抗氧化和抗炎作用可能有助于抑制幽门螺旋杆菌引起的胃炎。Bennedsen等^[82]发现添加含虾青素的藻细胞提取物饲料能降低幽门螺旋杆菌感染小鼠的细菌负荷和胃黏膜炎症。在虾青素处理组与未处理组之间,幽门螺旋杆菌感染小鼠的T淋巴细胞反应不同。经虾青素处理后幽门螺旋杆菌诱导T辅助细胞型1(T helper cell type, Th1)反应并释放干扰素(interferon, IFN)- γ ,转化为Th2反应和释放IL-4。Andersen等^[83]研究了用虾青素处理的功能性消化不良患者的胃炎症标志物和ILS(IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IFN-1)。在用虾青素处理的幽门螺旋杆菌患者中,观察到T辅助细胞(CD4)上调和细胞毒性T细胞(CD8)下调。然而,感染组织中的细菌负荷和细胞因子水平不受虾青素处理的影响。由于虾青素具有抗氧化活性,应进一步研究虾青素是否抑制幽门螺旋杆菌介

导的胃炎症中ROS介导的炎症。

7 结论

虾青素作为一种具有强抗氧化性的物质,在器官缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、皮肤病、胃肠道等疾病方面均有潜在的保护作用。天然虾青素因其安全性和广泛的生物活性,在医药和保健品行业具有良好的应用前景和巨大的市场潜力。尽管近些年对虾青素在医药领域的研究不断地深入,但还远远不够,今后的研究还应集中在对不同构型虾青素体内、体外模型的分子机制、消化吸收、代谢途径等方面。与此同时,应根据不同来源的虾青素及其制品建立一套完善的检测方法,为市场监管提供有效的理论依据。

参考文献

- [1] Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL, et al. Astaxanthin: A novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease [J]. Am J Cardiol, 2008, 101(10A): 58-68.
- [2] 赵晓燕, 朱海涛, 毕玉平, 等. 雨生红球藻中虾青素的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(4): 191-195.
Zhao XY, Zhu HT, Bi YP, et al. Research of astaxanthin in the *Haematococcus pluvialis* [J]. Food Res Dev, 2016, 37(4): 191-195.
- [3] Sarada R, Tripathi U, Ravishankar GA, et al. Influence of stress on astaxanthin production in *Haematococcus pluvialis* grown under different culture conditions [J]. Process Biochem. 2002, 37(6): 623-627.
- [4] Sarada R, Ranga RA, Sandesh BK, et al. Influence of different culture conditions on yield of biomass and value added products in microalgae [J]. Dyn Biochem Proc Biotechnol Mol Biol, 2012, 6(20): 77-85.
- [5] Ambati RR, Phang SM, Ravi S, et al. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—a review [J]. Mar Drugs, 2014, 12(1): 128-152.
- [6] 李浩明, 高蓝. 虾青素的结构、功能与应用[J]. 精细化工, 2003, 20(1): 32-37.
Li HM, Gao L. Astaxanthin: Chemical structure, biological functions and usage [J]. Fine Chem, 2003, 20(1): 32-37.
- [7] Olson JA. Absorption, transport, and metabolism of carotenoids in humans [J]. Pure Appl Chem, 1994, 66(5): 1011-1016.
- [8] Higuera-Ciapa I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2006, 46(2): 185-196.
- [9] Goto S, Kogure K, Abe K, et al. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1512(2): 251-258.
- [10] 孙协军, 赵爽, 李秀霞, 等. 虾青素的研究进展[J]. 食品与发酵科技, 2015, 51(5): 62-66.
Sun XJ, Zhao S, Li XX, et al. Research progress of astaxanthin [J]. Food Ferment Technol, 2015, 51(5): 62-66.
- [11] GB/T 23745-2009 饲料添加剂 10%-虾青素[S].

- GB/T 23745-2009 Feed additive-10% astaxanthin [S].
- [12] GB/T 31520-2015 红球藻中虾青素的测定液相色谱法[S].
GB/T 31520-2015 Determination of astaxanthin in *Haematococcus*-High performance liquid chromatography method [S].
- [13] T/CCCMHPIE 1. 21-2016 植物提取物 虾青素油[S].
T/CCCMHPIE 1. 21-2016 Plant extract-Astaxanthin oil [S].
- [14] SN/T 2327-2009 进出口动物源性食品中角黄素、虾青素的检测方法 [S].
SN/T 2327-2009 Determination of canthaxanthin and astaxanthin in foods of animal origin food for import and export [S].
- [15] Edge R, McGarvey D, Truscott T. The carotenoids as anti-oxidants—a review [J]. J Photochem Photobiol B: Biology, 1997, 41(3): 189–200.
- [16] Turrin NP, Rivest S. Molecular and cellular immune mediators of neuroprotection [J]. Mol Neurobiol, 2006, 34(3): 221–242.
- [17] Kamath BS, Srikanth BM, Dharmesh SM, *et al.* Ulcer preventive and antioxidative properties of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* [J]. Eur J Pharm, 2008, 590(1–3): 387–395.
- [18] Rao AR, Sindhuja H, Dharmesh SM, *et al.* Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga *Haematococcus pluvialis* [J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(16): 3842–3851.
- [19] Brown GC, Neher JJ. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons [J]. Mol Neurobiol, 2010, 41(2–3): 242–247.
- [20] Shao AW, Wu HJ, Chen S, *et al.* Resveratrol attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage through inhibition of NF- κ B-dependent inflammatory/MMP-9 pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(2): 182–185.
- [21] Bhuvaneswari S, Yogalakshmi B, Sreeja S, *et al.* Astaxanthin reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and nuclear factor- κ B-mediated inflammation in high fructose and high fat diet-fed mice [J]. Cell Stress Chaperones, 2014, 19(2): 183–191.
- [22] Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, *et al.* Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. Exp Eye Res, 2006, 82(2): 275–281.
- [23] Speranza L, Pesce M, Patrino A, *et al.* Astaxanthin treatment reduced oxidative induced pro-inflammatory cytokines secretion in U937: SHP-1 as a novel biological target [J]. Mar Drugs, 2012, 10(4): 890–899.
- [24] Nakano M, Onodera A, Saito E, *et al.* Effect of astaxanthin in combination with α -tocopherol or ascorbic acid against oxidative damage in diabetic ODS rats [J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2008, 54(4): 329–334.
- [25] Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, *et al.* Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo [J]. Invest Ophthalm Vis Sci, 2003, 44(6): 2694–2701.
- [26] Kam P, Ferch N. Apoptosis: mechanisms and clinical implications [J]. Anaesth, 2000, 55(11): 1081–1093.
- [27] Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death [J]. Toxicol Pathol, 2007, 35(4): 495–516.
- [28] Zhang L, Wang H. Multiple mechanisms of anti-cancer effects exerted by astaxanthin [J]. Mar Drugs, 2015, 13(7): 4310–4330.
- [29] Wu H, Niu H, Shao A, *et al.* Astaxanthin as a potential neuroprotective agent for neurological diseases [J]. Mar Drugs, 2015, 13(9): 5750–5766.
- [30] Dong LY, Jin J, Lu G, *et al.* Astaxanthin attenuates the apoptosis of retinal ganglion cells in db/db mice by inhibition of oxidative stress [J]. Mar Drugs, 2013, 11(3): 960–974.
- [31] Guo SX, Zhou HL, Huang CL, *et al.* Astaxanthin attenuates early acute kidney injury following severe burns in rats by ameliorating oxidative stress and mitochondrial-related apoptosis [J]. Mar Drugs, 2015, 13(4): 2105–2123.
- [32] Zhang XS, Zhang X, Wu Q, *et al.* Astaxanthin alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Akt/bad signaling [J]. Mar Drugs, 2014, 12(8): 4291–4310.
- [33] Kavitha K, Kowshik J, Kishore TKK, *et al.* Astaxanthin inhibits NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways via inactivation of Erk/MAPK and PI3K/Akt to induce intrinsic apoptosis in a hamster model of oral cancer [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2013, 1830(10): 4433–4444.
- [34] Park SW, Kim M, Brown KM, *et al.* Paneth cell-derived IL-17A causes multi-organ dysfunction after hepatic ischemia and reperfusion injury [J]. Hepatology, 2011, 53(5): 1662–1675.
- [35] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation [J]. Nat. Med, 2011, 17(11): 1391–1401.
- [36] Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, *et al.* Role of T lymphocytes and interferon- γ in ischemic stroke [J]. Circulation, 2006, 113(17): 2105–2112.
- [37] Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Role of inflammatory cells [J]. J Leukoc Biol, 2010, 87(5): 779–789.
- [38] Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions [J]. Blood, 2008, 111(11): 5271–5281.
- [39] Michelle LB, Stephen JL, Philip M, *et al.* Endothelial dysfunction: From molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities [J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(9): 1631–1674.
- [40] 柯晓霞, 许卫攀, 陈志强, 等. 虾青素对缺氧复氧心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(2): 19–22, 26.
Ke XX, Xu WP, Chen ZQ, *et al.* The protective effects and potential mechanisms of astaxanthin on myocardial hypoxia/reoxygenation injury [J]. Chin Med J Res Prac, 2018, 32(2): 19–22, 26.
- [41] Qiu XF, Kai F, Zhao XZ, *et al.* Protective effects of astaxanthin against ischemia/reperfusion induced renal injury in mice [J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 28.
- [42] Curek GD, Cort A, Yucel G, *et al.* Effect of astaxanthin on hepatocellular injury following ischemia/reperfusion [J]. Toxicol, 2010, 267(1–3): 147–153.
- [43] Zuluaga TM, Choudat L, Aid-Launais R, *et al.* Astaxanthin complexes to attenuate muscle damage after in vivo femoral ischemia-reperfusion [J]. Mar Drugs, 2019, 17(6): 354.
- [44] Otsuka T, Shimazawa M, Inoue Y, *et al.* Astaxanthin protects against retinal damage: evidence from in vivo and in vitro retinal ischemia and reperfusion models [J]. Curr Eye Res, 2016, 41(11): 1465–1472.
- [45] Takizawa Y, Kitazato T, Kishimoto H, *et al.* Effects of antioxidants on drug absorption in in vivo intestinal ischemia/reperfusion [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2011, 35(3–4): 89–95.
- [46] Yan X, Qu ZZ, Jian F, *et al.* The protective effect of astaxanthin on

- learning and memory deficits and oxidative stress in a mouse model of repeated cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 131: 221–228.
- [47] Uttara B, Singh AV, Zamboni P, *et al.* Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options [J]. *Curr Neuropharm*, 2009, 7(1): 65–74.
- [48] Cho KS, Shin M, Kim S, *et al.* Recent advances in studies on the therapeutic potential of dietary carotenoids in neurodegenerative diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 4120458.
- [49] Chang CH, Chen CY, Chiou JY, *et al.* Astaxanthin secured apoptotic death of PC12 cells induced by β -amyloid peptide 25–35: Its molecular action targets [J]. *J Med Food*, 2010, 13(3): 548–556.
- [50] Lobos P, Bruna B, Cordova A, *et al.* Astaxanthin protects primary hippocampal neurons against noxious effects of A β -oligomers [J]. *Neural Plast*, 2016: 3456783.
- [51] Ye Q, Huang B, Zhang X, *et al.* Astaxanthin protects against MPP(+)-induced oxidative stress in PC12 cells via the HO-1/NOX2 axis [J]. *BMC Neurosci*, 2012, 13: 156.
- [52] Grimmig B, Kim SH, Nash K, *et al.* Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: A potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration [J]. *Gero Sci*, 2017, 39(1): 19–32.
- [53] Yook JS, Okamoto M, Rakwal R, *et al.* Astaxanthin supplementation enhances adult hippocampal neurogenesis and spatial memory in mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(3): 589–599.
- [54] El-Agamy SA, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, *et al.* Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in experimental rat model: impact on oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7): 5727–5740.
- [55] Al-Amin MM, Akhter S, Hasan AT, *et al.* The antioxidant effect of astaxanthin is higher in young mice than aged: A region specific study on brain [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(5): 1237–1246.
- [56] Wu W, Wang X, Xiang Q, *et al.* Astaxanthin alleviates brain aging in rats by attenuating oxidative stress and increasing BDNF levels [J]. *Food Funct*, 2014, 5(1): 158–166.
- [57] Cullen DK, Simon CM, LaPlaca MC. Strain rate-dependent induction of reactive astrogliosis and cell death in three-dimensional neuronal-astrocytic co-cultures [J]. *Brain Res*, 2007, 1158: 103–115.
- [58] Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: An intrinsic determinant of neuronal development and plasticity [J]. *Trends Neurosci*, 1997, 20(2): 84–91.
- [59] Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21: 16–29.
- [60] Davinelli S, Bertoglio JC, Polimeni A, *et al.* Cytoprotective polyphenols against chronological skin aging and cutaneous photodamage [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(2): 99–105.
- [61] Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging [J]. *Clin Dermatol*, 2011, 29(1): 3–14.
- [62] Chalyk NE, Klochkov VA, Bandaletova TY, *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.
- [63] Niu T, Xuan R, Jiang L, *et al.* Astaxanthin Induces the Nrf2/HO-1 Antioxidant Pathway in Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Generating Trace Amounts of ROS [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66: 1551–1559.
- [64] Saw CL, Yang AY, Guo Y, *et al.* Astaxanthin and omega-3 fatty acids individually and in combination protect against oxidative stress via the Nrf2-ARE pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62: 869–875.
- [65] Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, *et al.* Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes [J]. *Exp Dermatol*, 2009, 18(3): 222–231.
- [66] Yoshihisa Y, Rehman MU, Shimizu T. Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, inhibits ultraviolet-induced apoptosis in keratinocytes [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(3): 178–183.
- [67] Terazawa S, Nakajima H, Shingo M, *et al.* Astaxanthin attenuates the UVB-induced secretion of prostaglandin E2 and interleukin-8 in human keratinocytes by interrupting MSK1 phosphorylation in a ROS depletion-independent manner [J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21: 11–17.
- [68] Tominaga K, Hongo N, Fujishita M, *et al.* Protective effects of astaxanthin on skin deterioration [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61(1): 33–39.
- [69] 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.
- [70] Ko JC, Chen JC, Wang TJ, *et al.* Astaxanthin down-regulates Rad51 expression via inactivation of AKT kinase to enhance mitomycin C-induced cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 105: 91–100.
- [71] Park JS, Chyun JH, Kim YK, *et al.* Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans [J]. *Nutr Metab*, 2010, 7: 18.
- [72] Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, *et al.* Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages [J]. *Eur J Nutr*, 2010, 49(2): 119–126.
- [73] Chen WP, Xiong Y, Shi YX, *et al.* Astaxanthin reduces matrix metalloproteinase expression in human chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(1): 174–177.
- [74] Chou HY, Lee C, Pan JL, *et al.* Enriched astaxanthin extract from *haematococcus pluvialis* augments growth factor secretions to increase cell proliferation and induces MMP1 degradation to enhance collagen production in human dermal fibroblasts [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 955.
- [75] Meehansan J, Rungjang A, Yingmema W, *et al.* Effect of astaxanthin on cutaneous wound healing [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017, 10: 259–265.
- [76] Tripathi D, Jena G. Astaxanthin intervention ameliorates cyclophosphamide-induced oxidative stress, DNA damage and early hepatocarcinogenesis in rat: role of Nrf2, p53, p38 and phase-II enzymes [J]. *Mutat Res*, 2010, 696(1): 69–80.
- [77] Kavitha K, Thiagarajan P, Rathna Nandhini J, *et al.* Chemopreventive effects of diverse dietary phytochemicals against DMBA-induced hamster buccal pouch carcinogenesis via the induction of Nrf2-mediated

cytoprotective antioxidant, detoxification, and DNA repair enzymes [J]. Biochimie, 2013, 95(8): 1629–1639.

[78] Naidoo K, Hanna R, Birch-Machin MA. What is the role of mitochondrial dysfunction in skin photoaging [J]. Exp Derm, 2018, 27(2): 124–128.

[79] Yamashita E. The effects of a dietary supplement containing astaxanthin on skin condition [J]. Food Style, 2006, 9(9): 91–95.

[80] Tominaga K, Hongo N, Karato M, *et al.* Cosmetic benefits of astaxanthin on human subjects [J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59(1): 43–47.

[81] Wang X, Willén R, Wadström T. Astaxanthin-rich algal meal and vitamin C inhibit *Helicobacter pylori* infection in BALB/cA mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(9): 2452–2457.

[82] Bennedsen M, Wang X, Willén R, *et al.* Treatment of *H. pylori* infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load and modulates cytokine release by splenocytes [J]. Immunol Lett, 1999, 70(3): 185–189.

[83] Andersen LP, Holck S, Kupcinskas L, *et al.* Gastric inflammatory markers

and interleukins in patients with functional dyspepsia treated with astaxanthin [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007, 50(2): 244–248.

(责任编辑: 王 欣)

作者简介



张 卉 艺, 硕士研究生, 主要研究方向
为生物活性成分与健康效应。

E-mail: 6129370@qq.com



王 茜, 研究员, 主要研究方向为生物
活性成分与健康效应。

E-mail: wy3333@163.com

“动物性食品质量与安全”专题征稿函

动物性食品是人们食品的重要组成部分, 这类食品含有丰富蛋白质、脂肪、碳水化合物、矿物质等。然而这类食品容易腐败变质, 且养殖环境的污染、饲料的污染也会对动物源食品安全造成危害, 从而影响消费者健康。

鉴于此, 本刊特别策划了“动物性食品质量与安全”专题, 由 中国农业科学院饲料研究所李俊研究员 担任专题主编, 主要围绕 动物性食品及饲料中农兽药残留、违禁添加物、霉菌毒素、环境污染物的检测、加工贮藏与品质控制、营养成分分析 等方面或您认为有意义的相关领域展开论述和研究, 综述及研究论文均可。

鉴于您在该领域丰富的研究经历和突出的学术造诣, 学报主编吴永宁研究员和专题主编李俊研究员 特邀请您为本专题撰写稿件, 综述、研究论文、研究简报均可, 以期进一步提升该专题的学术质量和影响力。本专题计划在 **2020 年 5 月** 出版, 请在 **2020 年 3 月 15 日** 前通过网站或 E-mail 投稿。我们将快速处理并经审稿合格后优先发表。

同时烦请您帮忙在同事之间转发一下, 再次感谢您的关怀与支持!

感谢您的参与和支持!

投稿方式:

网站: www.chinafoodj.com (备注: 投稿请登录食品安全质量检测学报主页-作者登录-注册投稿-投稿选择“**专题: 动物性食品质量与安全**”)

E-mail: jfoodsqa@126.com

《食品安全质量检测学报》编辑部