

海藻多糖与肠道菌群相互作用研究进展

刘 昕, 齐延民, 张 健*, 王共明, 赵云苹, 徐英江

(山东省海洋资源与环境研究院, 烟台 264006)

摘 要: 肠道菌群是寄居于宿主体内的共生微生物群体, 在维持机体健康及控制疾病发生等方面发挥着重要作用。海藻多糖是从海藻中提取出的一种具有生物活性的膳食纤维, 具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、降血糖、免疫调节等多种活性。研究发现海藻多糖不能被人体消化酶降解, 但可以被肠道菌群降解和利用, 而海藻多糖又可以通过调节肠道菌群影响机体健康。本文综述了肠道菌群对海藻多糖的降解利用, 海藻多糖通过调节肠道菌群改善炎症性肠病、高血脂、糖尿病等疾病, 探讨了海藻多糖结构对肠道菌群的影响, 以期海藻多糖与肠道菌群相互作用在改善人体健康方面的研究提供一定参考。

关键词: 海藻多糖; 肠道菌群; 代谢作用; 生物活性; 结构

Research progress on interaction of seaweed polysaccharides with intestinal flora

LIU Xin, QI Yan-Min, ZHANG Jian*, WANG Gong-Ming, ZHAO Yun-Ping, XU Ying-Jiang

(Shandong Marine Resource and Environment Research Institute, Yantai 264006, China)

ABSTRACT: Intestinal flora is a symbiotic microbial population that residency in the host, which plays a vital role in maintaining health and treating diseases. Seaweed polysaccharides is a class of biologically active dietary fiber, which is extracted from seaweed and displayed a wide range of biological activities, including anti-tumor, anti-oxidation, anti-virus, immunomodulatory, hypoglycemic and so on. Studies have found that seaweed polysaccharide are non-digestible by digestive enzymes in the body, but can be degraded and fermented by intestinal flora. The seaweed polysaccharide could also affect human health by regulating intestinal flora. This paper reviewed the degradation and utilization of intestinal flora on seaweed polysaccharides, the modulatory effects of seaweed polysaccharides on gut flora to alleviate diseases, such as inflammatory bowel disease, hyperlipidemia and diabetes mellitus, and discussed the effects of seaweed polysaccharides structure on intestinal flora, hoping to provide references for the study of bidirectional effects of seaweed polysaccharides and intestinal flora in improving human health.

KEY WORDS: seaweed polysaccharides; intestinal flora; metabolism; biological activities; structure

0 引 言

海藻是海洋中最丰富的资源之一, 含有丰富的多糖, 约占其干重的 50%以上^[1], 依据来源主要包括褐藻多糖、红藻多糖、绿藻多糖等。与陆地植物中的复杂多糖相比, 海

藻多糖具有特殊的化学结构和生物学活性^[2]。

肠道菌群是寄居于宿主体内的共生微生物群体, 具有参与调控宿主代谢、免疫、内分泌等多种生理功能, 在维持机体健康及控制疾病发生等方面发挥着重要作用^[3-4]。复杂多糖中通常包含多种糖苷键, 每种独特的糖苷键都需要特定的酶

基金项目: 山东省现代农业产业技术体系藻类产业创新团队建设项目(SDAIT-26-05)

Fund: Supported by the Earmarked Fund for Modern Agro-industry Technology Research System in Shandong Province (SDAIT-26-05)

***通信作者:** 张健, 博士, 副研究员, 主要研究方向为海洋食品科学研究。E-mail: zjzd408@163.com

***Corresponding author:** ZHANG Jian, Ph.D, Associate Professor, Shandong Marine Resource and Environment Research Institute, No.216, Changjiang Road, Economic & Technological Development Area, Yantai 264006, China. E-mail: zjzd408@163.com

才能进行有效水解^[5], 人类基因组无法针对不同糖苷键编码足够的碳水化合物活性酶(carbohydrate-active enzymes, CAZymes), 而肠道菌群可以诱导数千种互补的 CAZymes, 靶向消化代谢不同多糖^[6]。同时, 多糖作为肠道菌群的主要能源和营养物质, 对维持肠道菌群平衡也发挥重要作用。

多糖的结构特征是其生物活性的基础, 海藻多糖对肠道菌群的调节作用与其分子量、单糖组成、糖苷键、硫酸基团等结构特征存在密切联系。本文综述了海藻多糖与肠道菌群的相互作用, 并从海藻多糖的分子量、糖苷键、单糖组成、硫酸基团等方面探讨了海藻多糖结构对肠道菌群的影响, 以期海藻多糖在饮食干预、疾病治疗等方面的开发利用提供参考。

1 肠道菌群对海藻多糖的降解利用

1.1 肠道菌群对海藻多糖的降解

人体肠道微生物菌群约由 4×10^{13} 个细菌组成, 编码的基因总数超过 300 万个, 约为人体基因总数的 100 多倍。食物中难以消化的多糖是肠道菌群的重要能量来源。多糖进入结肠后, 肠道菌群通过不同的降解系统和转运系统将多糖降解为低聚糖或单糖, 再将这些低聚糖或单糖转运至胞内进一步降解利用。肠道细菌降解多糖的能力与其编码 CAZymes 的基因数量相关。其中, 拟杆菌门基因可以编码 226 种糖苷水解酶和 15 种多糖裂解酶, 能够将多种多糖降解为单糖或低聚糖, 是肠道中降解复杂多糖的主要微生物^[7]。

海藻多糖作为一种膳食纤维, 不能被胃肠道消化酶分解, 但可以被肠道菌群酵解利用, 目前研究较多肠道菌种为拟杆菌。海藻酸盐可以被特定的卵类拟杆菌(*Bacteroides ovatus*)发酵^[8]; 昆布多糖可以被拟杆菌属中的特定细菌 *B. thetaiotaomicron*、*B. distasonis* 和 *B. fragilis* 酵解^[9]; 琼胶主要被拟杆菌属中单行拟杆菌(*B. uniformis* L8)及其伴生的大肠杆菌(*Escherichia coli*)共同降解利用; κ -卡拉胶寡糖可以被木糖降解拟杆菌(*Bacteroides xylanisolvens*)和伴生菌大肠杆菌(*Escherichia coli*)共同降解^[10]; 岩藻聚糖硫酸酯作为一种高度硫酸化的大分子, 难以直接被人体肠道菌群发酵, 这可能是由于其复杂的化学结构, 但低分子量的岩藻聚糖硫酸酯(10~20 kDa)及其寡糖可以被含岩藻糖苷酶的微生物降解, 其他不含岩藻糖苷酶的微生物进一步利用其降解产生的岩藻糖^[11]。

1.2 海藻多糖的肠道代谢产物

肠道菌群酵解多糖的最终产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs), 与多糖诱导定植的肠道菌群的种类、数量、发酵能力等相关, 改变多糖的种类、结构、理化性质、摄入量等可以调节肠道 SCFAs 产生菌的丰富度和多样性, 改变肠道 SCFAs 的含量, 从而对宿主肠道健康发挥作用。昆布多糖经肠道菌群体外发酵后可以促进乙酸和丙酸

的产生, 明显促进双歧杆菌和拟杆菌的生长; 石莼聚糖可以促进乳酸和乙酸的产生, 并促进双歧杆菌和乳酸杆菌的生长^[12]; 角叉胶经大鼠肠道菌群酵解后产生较高浓度的 SCFAs, 包括乙酸、丙酸和丁酸, 并能使双歧杆菌等有益细菌的数量增长 4.9 倍^[13]。海藻酸盐能够显著促进高脂饮食(high fat diet, HFD)小鼠体内 SCFAs 的产生, 特别是丙酸^[14]。产生丁酸的肠道微生物可能是更有利的菌种, 如乳酸杆菌属和双歧杆菌属, 而丙酸的异常则会提高患 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的风险。因此, 阐明海藻多糖诱导肠道菌群产生的 SCFAs 的种类及含量的变化规律, 对利用海藻多糖靶向调节肠道菌群进而影响宿主健康具有重要意义。

2 海藻多糖调节肠道菌群改善疾病

随着高通量测序技术和大数据生物信息学等先进技术的发展, 肠道菌群和一系列疾病之间的强关联甚至因果关系统被发现^[15]。海藻多糖可通过调节肠道菌群来改善炎症性肠病、高血脂症、肥胖、糖尿病等多种疾病, 促进机体健康。不同海藻多糖基于肠道菌群改善疾病及其主要作用机制如表 1 所示。

2.1 抗炎性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组以免疫系统复发和胃肠道炎症为特征的慢性复发性肠道炎症性疾病, 引起黏膜屏障功能受损和肠道微生态失衡。近年来研究表明, 海藻多糖可利用肠道菌群不同的底物偏好性和竞争力促进有益菌的生长, 恢复肠道菌群结构, 减轻有害细菌对结肠粘液屏障的损害; 菌群改变引起代谢物 SCFAs 的变化也是影响肠道功能的关键因素, 特别是丁酸盐作为抗炎剂, 可抑制转录因子-核因子(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)活化、上调核激素受体(peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR- γ)^[29], 调节促炎细胞因子、抗炎细胞因子等下游产物的含量^[30]。WAKAKO 等^[31]研究发现褐藻多糖可以明显改变斑马鱼肠道菌群组成, 丛毛单胞菌科和根瘤菌科丰度增加, 具有促炎作用的肠杆菌科丰度减少, 同时伴随着促炎细胞因子 *il1b* 在肠道中表达水平的降低, 表明褐藻多糖可以通过选择性抑制与促炎反应相关的菌群而发挥抗炎作用。IBD 与肠粘膜损伤相关, 结肠粘液层主要由附着在 MUC2 糖蛋白上的 O-聚糖组成。肠道菌群的失调可能会驱动粘蛋白 O-糖体的变化, 这些变化会进一步破坏粘液层, 干扰宿主-微生物的相互作用, 最终促进 IBD 的发病。PAN 等^[16]研究结果表明, 海藻多糖能显著增加肠上皮层中含有两个末端 N-乙酰神经氨酸残基的复杂长链粘蛋白 O-聚糖的比例, 以及促进罗斯氏菌属、*Muribaculaceae* 等有益菌的生长, 来重塑结肠炎小鼠的宿主-微生物共生关系, 改善 IBD 小鼠结肠上皮层的完整性, 减轻肠道黏膜损伤。目前, 肠道菌群对 IBD 的作用机制尚未完全明确, 但海藻多糖在维持肠道稳态方面具有一定的潜力。

表 1 不同海藻多糖基于肠道菌群改善疾病及其主要作用机制
Table 1 Different seaweed polysaccharide regulates intestinal flora to improve disease and its main mechanism

来源	多糖	疾病模型	治疗效果	主要作用及机制	参考文献
炎症性肠病	硫酸多糖	葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎小鼠模型	改善小鼠结肠上皮层的完整性, 对黏膜损伤具有保护作用	提高具有两个末端 N-乙酰神经氨酸残基的长链黏蛋白 O-聚糖的比例, 并促进 <i>Roseburia</i> spp. 和 <i>Muribaculaceae</i> 等益生菌的生长, 促进丁酸盐的产生, 重塑肠道菌群和黏蛋白 O-聚糖之间的相互作用来减轻结肠黏膜损伤	[16]
	硫酸多糖	细菌性腹泻小鼠模型	肠黏膜结构、形态得到恢复, 炎性细胞减少, 小鼠腹泻减轻	降低肠道内拟杆菌科细菌数量, 提高普氏菌科、胃瘤菌科、双歧杆菌科等细菌的丰度, 改善菌群紊乱及平衡多样性	[17]
	浒苔多糖	HFD 小鼠模型	显著降低小鼠体重和血清中三酰甘油/胆固醇的水平	改善了高脂饮食引起的肠道菌群失调, 通过增加肠道中丁酸盐产生菌的丰度改变小鼠肠道微生物群的结构	[18]
	岩藻聚糖	HFD 大鼠模型	改善高脂大鼠血脂异常、肝组织脂肪变性和主动脉弓损伤	调节肠道菌群, 增强肠道中与胆汁酸转化相关的胆盐水解酶 (bile salt hydrolase, BSH) 活性, 增加肝脏中胆汁酸合成限速酶 CYP7A1 的表达, 降低血清中会导致慢性炎症的血清炎症因子 (lipopolysaccharides, LPS) 水平	[19]
	海藻酸盐	HFD 小鼠模型	体重增加率下降, 减少了脂肪细胞和肝细胞中的脂质沉积, 降低血脂水平, 同时增加高密度脂蛋白胆固醇/低密度脂蛋白胆固醇的比例	增加拟杆菌门、 <i>Ruminococcaceae</i> spp. 的丰度, 减少厚壁菌门、假单胞菌属、 <i>Lachnospirillum</i> spp. 的丰度, 增加了 SCFAs 的产量, SCFAs 上调 G 蛋白偶联受体 41 和 43 (GPR41 和 GPR43) 的表达水平	[20]
高血脂症	海藻酸盐	HFD 小鼠模型	降低小鼠的体重增加率、肝脏和附睾脂肪组织中的脂肪积累、脂质异常和炎症反应	增加了拟杆菌数量, 减少部分梭状芽孢杆菌数量, 增加了 SCFAs 的产生	[21]
糖尿病	岩藻聚糖	链脲霉素构建糖尿病小鼠模型	显著降低了空腹血糖、饮食和水的摄入量, 减轻了心脏和肝脏病理改变, 抑制氧化应激反应	增加糖尿病小鼠肠道菌群的多样性, 提高拟杆菌的丰度, 降低厚壁菌的丰度, 同时上调拟杆菌与厚壁菌的比值	[22]
	硫酸低聚糖	高脂肪/高糖诱导的糖尿病仓鼠模型	降低空腹血糖水平, 保护肝脏细胞的结构	提高乳酸杆菌和 <i>Clostridium XIVa</i> 的丰度, 降低拟杆菌、 <i>Allobaculum</i> 和 <i>Clostridium IV</i> 的丰度; 同时可以通过 JNK-IRS1/PI3K 信号通路发挥抗糖尿病作用	[23]
	海藻酸盐	高脂饮食/链脲佐菌素诱导的 T2DM 小鼠模型	显著降低空腹血糖、甘油三酯和总胆固醇, 同时增加高密度脂蛋白胆固醇, 改善糖耐量	显著增加良性细菌 (乳酸杆菌、拟杆菌、魏斯氏菌和肠杆菌属), 显著降低了 <i>Turicibacter</i> 、 <i>Helicobacter</i> 等有害细菌, 拟杆菌门/厚壁菌门的比例增加; 显著降低小鼠结肠中的支链氨基酸和芳香族氨基酸含量	[24]
	琼胶寡糖	T2DM 小鼠模型	改善 T2DM 小鼠结肠上皮破坏, 缓解氧化应激, 缓解炎症状态, 减少脂质积累, 降低血糖	改善肠道菌群的组成, 显著上调阿克曼氏菌的相对丰度, 抑制幽门螺杆菌的相对丰度	[25]
	岩藻多糖	环磷酸腺苷诱导的免疫低下小鼠模型	上调血清免疫球蛋白、细胞因子, 降低 LPS 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 含量	改善失调的肠道菌群, 增加乳酸杆菌数量	[26]
免疫调节	褐藻酸寡糖	肠毒性大肠杆菌 (enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i> , ETEC) 诱导的仔猪	减少肠道炎症介质分泌和上皮细胞凋亡, 缓解 ETEC 诱导的仔猪肠道屏障炎症损伤	降低肠黏膜大肠杆菌数量	[27]
抗癌	琼胶寡糖	HFD 小鼠模型	抑制由肠道细菌产生的致瘤次级胆汁酸脱氧胆酸的产生, 抑制结肠癌的发生	改善 HFD 小鼠肠道内菌群组成, 促进乳酸菌的生长, 促进 SCFAs 的产生	[28]

2.2 抗高血脂症和肥胖

高血脂症是脂质代谢紊乱引发体内血脂升高的一类代谢疾病。大部分高血脂症患者的肠道菌群组成与正常人存在明显差异,如乳酸杆菌属、双歧杆菌属、粪杆菌属含量下降,拟杆菌门、变形菌门含量上升^[32],这种肠道微生物体系失衡会造成脂质吸收代谢异常。研究显示,海藻多糖可通过调节肠道菌群增强肠道中与胆汁酸转化相关的 BSH 活性,增加肝脏中胆汁酸合成限速酶 CYP7A1 的表达,降低血清中会导致慢性炎症的脂多糖水平,从而达到调节脂质代谢的作用^[19]。海带多糖可以增加 HFD 小鼠肠道中拟杆菌门 *Ruminococcaceae* spp. 等有益菌丰度,减少厚壁菌门、假单胞菌属、*Lachnoclostridium* spp. 等有害菌丰度,增加 SCFAs 的产量,通过上调与脂质代谢相关的 SCFAs 受体 GPR41 和 GPR43 的表达水平调节脂质代谢^[20]。 κ -卡拉胶能够调节 HFD 诱导的肥胖小鼠肠道菌群结构,增加肠道菌群代谢产物短链脂肪酸的含量,改善由高脂饮食造成的体重过度增长、脂肪堆积、血脂血糖紊乱、机体炎症及肠道屏障功能,对肥胖的发生有一定的抑制作用^[33]。此外,海藻多糖还可以提高小鼠肠道中拟杆菌丰度,改善拟杆菌门与厚壁菌门比值,降低 *Enterococcus* spp.、*Pseudomonas* spp. 和 *Ruminiclostridium* spp. 等与肥胖呈正相关的细菌丰度,肠道菌群的变化可能通过 SCFAs 依赖的途径影响脂质相关基因的表达^[34]。由此可见,海藻多糖可以作为一种膳食补充剂应用于降脂、减肥、预防动脉粥样硬化等领域。

2.3 抗糖尿病

T2DM 主要是由胰岛素缺乏或胰岛素抵抗所引起的一种复杂的代谢紊乱疾病。海藻多糖可以调节肠道菌群增加益生菌含量,增加 SCFAs 的产生,进而增强肠道屏障的完整性,维持肠道免疫稳态,促进肠道激素的产生,改善 T2DM 症状^[35]。WU 等^[36]研究发现海藻多糖增强了小鼠肠道菌群的丰度,增加了拟杆菌属、柔嫩梭菌属、布劳特氏菌属等细菌数量,显著降低了脱硫弧菌属、变形菌门的数量,糖尿病小鼠症状明显改善。胰岛素作为机体内唯一能降低血糖的激素,当机体发生胰岛素抵抗时,胰岛素识别受体异常,机体会代偿性分泌过多胰岛素导致 T2DM。研究表明,海藻多糖能够通过改变肠道菌群代谢物,调节胰岛素通路上受体的表达,调节胰岛素信号改善胰岛素表达。如 LIU 等^[24]研究发现海藻酸盐可显著增加乳酸杆菌、拟杆菌、魏斯氏菌等良性细菌数量,显著降低小鼠结肠中支链氨基酸和芳香族氨基酸含量,这两种氨基酸可以抑制胰岛素诱导的磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)信号通路,刺激哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)的激活,导致胰岛素受体底物(insulin receptorsubstrate, IRS)不适当的磷酸化,损害胰岛素信号转导。支链氨基酸(amino acid blend, BCAAs)与拟杆菌属之

间存在显著的负相关关系,海藻酸盐通过增加糖尿病小鼠中拟杆菌属的丰度,提高 BCAAs 在肠道中的降解效率,减轻了这些代谢物造成的胰岛素抵抗和代谢紊乱。

2.4 提高机体免疫功能

肠道是机体内最大的细菌和内毒素储存库,肠道免疫系统可以通过排斥或清除有害抗原和病原体高效地发生免疫反应;肠道内益生菌还可以抑制有害菌的繁殖,调节肠道内菌群结构,维持肠道微生态系统的平衡,增强肠黏膜系统的屏障作用。黄娟等^[26]研究了裙带菜来源岩藻多糖对环磷酰胺诱导的免疫低下小鼠模型在提高机体免疫力和调节肠道菌群方面的功能,结果发现岩藻多糖能够改善失调的肠道菌群,增加乳酸杆菌数量,明显上调血清免疫球蛋白、细胞因子,降低脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor alpha, TNF- α) 含量。万津^[27]研究发现,褐藻酸寡糖可以通过降低肠粘膜大肠杆菌数量和 LPS 含量,减少肠道炎症介质分泌和上皮细胞凋亡,进而缓解猪 ETEC 诱导的仔猪肠道屏障炎性损伤,提升肠道免疫力。上述研究表明,海藻多糖可以通过调节肠道菌群结构,维持肠道微生态系统的平衡,增强肠黏膜系统的屏障作用,缓解肠道炎症,提高机体的免疫功能。

2.5 对其他疾病的调节作用

海藻多糖还可以通过调节肠道菌群缓解其他疾病。研究表明,羊栖菜多糖能够通过改善肠道菌群结构发挥抗衰老作用^[37]。琼胶寡糖能够改善 HFD 小鼠肠道内菌群组成,促进乳酸菌的生长,抑制结肠癌的发生。此外,裙带菜多糖、螺旋藻多糖等还能够通过改善肠道微生态,缓解便秘症状^[38-39],为解决慢性便秘提供了一种有效的食疗方案。

3 海藻多糖的结构特征对肠道菌群的影响

目前,由于海藻多糖结构的复杂性,对其结构特征影响肠道菌群组成、丰度、多样性之间的关系尚不明确^[40],但分子量、单糖组成、糖醛酸含量、硫酸盐含量、链的构象等理化特性都是多糖调节肠道菌群的重要影响因素^[41]。

3.1 分子量

相对分子质量是影响多糖生物活性的重要因素,多糖的相对分子质量在合适的范围内才能发挥最大的生物活性。不同来源的多糖发挥生物活性的最佳相对分子质量范围也不同。相关研究表明,低分子量的海藻多糖对肠道菌群的调节作用更强^[42],这可能是由于高分子量的多糖通过肠道速度太快,无法被肠道细菌利用,而低分子量多糖能更好的在结肠中存在,从而提高了肠道菌群的发酵能力^[43]。KONG 等^[44]研究发现,海藻硫酸盐多糖的分子量对其益生元效应有影响,低分子量的硫酸多糖(<30 kDa)比高分子量的硫酸多糖(>30 kDa)在增加乳杆菌和双歧杆菌数

量、SCFAs 数量等方面显示出更好的益生元活性。李苗苗^[45]研究了 κ -卡拉胶在人体肠道微生物中的降解和利用情况, 结果表明分子量为 450 和 100 kDa 的 κ -卡拉胶不能被人体肠道微生物降解, 只有平均分子量为 4.5 kDa 的低分子量卡拉胶才能被人肠道微生物代谢。褐藻多糖和褐藻寡糖可以增加拟杆菌门的相对丰度, 降低变形菌门的相对丰度, 调节肠道菌群的组成, 但褐藻寡糖比褐藻多糖更容易被肠道菌群利用, 这是由于褐藻多糖结构中存在刚性链, 可能会抑制结肠中细菌的定植, 但褐藻寡糖具有更低的分子量和更好的溶解性, 更优先被肠道菌群降解^[46]。由此可见, 低分子量的海藻多糖更有利于发挥对肠道菌群的调节作用。

3.2 单糖组成

多糖的单糖组成能够影响多糖的链结构与高级结构, 而高级结构是影响多糖生物活性的重要因素。海藻多糖的单糖组成不同, 其对肠道菌群的影响也不同。大部分具有调节肠道菌群活性的多糖都具有甘露糖、葡萄糖、鼠李糖、半乳糖、阿拉伯糖, 少数具有半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸、岩藻糖和木糖^[6]。单糖构成种类的增加有助于乳杆菌群的增殖和 SCFAs 含量的增加^[47]。葡萄糖含量较高的海藻多糖, 对乳杆菌的促增殖作用更强, 显示出更好的益生元活性^[48]。海带多糖中木糖和甘露糖含量与毛螺菌科的丰度呈显著正相关, 鼠李糖的含量与瘤胃菌属的丰度呈显著正相关^[49]。单糖组成相似海藻多糖, 个别单糖含量的变化也会引起肠道内优势菌群的变化。如来源于海藻的岩藻聚糖(FuA)和来源于海带的岩藻聚糖(FuL)均由甘露糖、葡萄糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、木糖和聚蔗糖组成, 但 FuA 含有更高比例的葡萄糖醛酸(24.1%), FuL 含有更高数量的半乳糖(19.3%), FuA 可显著增加肠道内乳杆菌属的含量, 而 FuL 显著增加了瘤胃菌科含量。此外, FuA 和 FuL 在连锁模式和分子量上存在差异, 这也可能对肠道微生物群的调节产生潜在的影响^[50]。

3.3 糖苷键

糖苷键在多糖活性方面发挥重要作用, 其中一个关键点是多糖分子链的局部构象, 由糖基之间糖苷键决定^[51]。糖苷键的位置和类型可能影响海藻多糖调节肠道菌群的活性。一般具有(1 $\rightarrow$ 3)、(1 $\rightarrow$ 4)和(1 $\rightarrow$ 6)糖苷键的多糖表现出较好的调节肠道菌群活性。CHEN 等^[52]从坛紫菜中提取出的硫酸化多糖组分 PHP1, 主要由一个 Galp 主链组成, (1 $\rightarrow$ 3)糖苷键约占二分之一, (1 $\rightarrow$ 4)和(1 $\rightarrow$ 6)糖苷键分别占四分之一, PHP1 可以促进丙酸产生菌的生长和丙酸的产生, 并影响大鼠肠道有益微生物群的组成和丰度。LIU 等^[53]从羊栖菜中提取出一种结构新颖的岩藻聚糖, 主要由(1 $\rightarrow$ 3)、(1 $\rightarrow$ 4)、(1 $\rightarrow$ 3,4)连接的 α -l-岩藻糖和(1 $\rightarrow$ 3)、(1 $\rightarrow$ 6)连接的 β -D-半乳糖组成, 研究发现该岩藻聚糖具有良好的降血脂作用, 可以显著降低肠道厚壁菌门/拟杆菌门的比例, 对肠道菌群的丰度和多样性有一定的影响。

3.4 硫酸基团

由于海洋的特殊环境, 海洋生物的多糖往往比陆地生物的多糖含有更多的硫酸盐基团。海藻多糖主要以带硫酸根的多糖为主, 其功能与硫酸化模式和硫酸基团密切相关。不同提取方法和来源的海藻多糖其硫酸基团含量可能存在显著差异, 导致不同来源甚至同一来源的海藻多糖生物活性也存在显著差异^[54]。GAO 等^[55]从海带中提取出甘露葡聚糖、岩藻甘露葡聚糖和岩藻半乳聚糖, 与其他两个多糖片段相比, 岩藻半乳聚糖能显著提升肠道毛螺菌科和真杆菌属的相对丰度, 这可能因为岩藻半乳聚糖大分子中丰富的硫酸基团和高度分支的糖残基, 有助于被人体肠道中的毛螺菌科和真杆菌属降解。但也有研究表明^[56], 非硫酸化的海藻多糖更易被肠道微生物降解, 更有利于促进 SCFAs 的形成和拟杆菌、双歧杆菌、乳酸菌和丁酸盐产生菌的生长, 并减少有害化合物的产生。硫酸多糖在肠道降解后有可能产生游离硫酸盐, 被硫酸盐还原菌如硫弧菌利用形成硫化氢。虽然肠道中硫化氢可以保护肠道菌群免受活性氧的影响, 但高浓度的硫化氢可能对宿主有毒^[57]。因此, 对于食用较多硫酸多糖的人来说, 控制肠道中硫酸盐还原菌的丰度较为重要。

4 展 望

海藻多糖可以通过调节肠道菌群起到治疗疾病促进机体健康的作用。目前, 海藻多糖对肠道菌群的影响相关研究多集中于活性的验证或对肠道菌群组成的简单测试, 缺乏通过肠道菌群对机体产生整体影响的相关作用机制研究。同时, 海藻多糖调节肠道菌群的物质结构基础尚不明确。因此, 今后的研究可以从以下几方面进行: (1)开展海藻多糖与肠道菌群构效关系研究, 明确海藻多糖通过肠道菌群发挥生物活性的物质结构基础, 阐明构效关系。(2)海藻多糖通过调节肠道菌群改善疾病的作用机制仍需进一步明确。(3)开展海藻多糖在人体内的吸收代谢研究, 通过人体临床试验进一步明确海藻多糖在人体肠道内的代谢途径、代谢产物作用方式, 明确海藻多糖使用的安全性和有效剂量。

参考文献

- [1] 路海霞, 吴靖娜, 刘智禹, 等. 大型海藻多糖的制备及应用研究[J]. 渔业研究, 2017, 39(1): 79–84.
LU HX, WU JN, LIU ZY, *et al.* Study on the preparation and application of large seaweed polysaccharide [J]. J Fish Res, 2017, 39(1): 79–84.
- [2] 凌娜, 李玮璐, 汲晨峰, 等. 海藻多糖的化学结构及生物活性研究新进展[J]. 中国海洋药物, 2021, 40(1): 69–78.
LING N, LI WL, JI CF, *et al.* New research progress in the chemical structures and biological activities of seaweed polysaccharides [J]. Chin J Mar Drugs, 2021, 40(1): 69–78.
- [3] 周巧仪, 方炳虎, 邵礼阳, 等. 肠道菌群与天然植物提取物相互作用的研究进展[J]. 中国兽医学报, 2022, 42(4): 836–840.
ZHOU QY, FANG BH, GAO LY, *et al.* Interaction between gut microbiota and natural plant extract [J]. Chin J Vet Sci, 2022, 42(4): 836–840.

- [4] YADAV M, VERMA MK, CHAUHAN NS. A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition [J]. Arch Microbiol, 2018, 200(2): 203–217.
- [5] 许俊杰, 蔡中华, 周进. 海洋细菌 CAZymes 的研究进展[J]. 微生物学报, 2022, 62(4): 1286–1307.
- XU JJ, CAI ZH, ZHOU J. Research progress of carbohydrate-active enzymes on marine bacteria [J]. Acta Microbiol Sin, 2022, 62(4): 1286–1307.
- [6] 黄媛媛, 陈华国, 谢文, 等. 多糖与肠道菌群相互作用及其构效关系研究进展[J]. 微生物学通报, 2022. DOI: 10.13344/j.microbiol.china.210953
- HUANG YY, CHEN HG, XIE W, *et al.* Interaction between polysaccharide and intestinal flora and its structure-effect relationship: A review [J]. Microbiol Chin, 2022. DOI: 10.13344/j.microbiol.china.210953
- [7] 刘昭曦, 王禄山, 陈敏. 肠道菌群多糖利用及代谢[J]. 微生物学报, 2021, 61(7): 1861–1828.
- LIU ZX, WANG LS, CHEN M. Glycan utilization and metabolism by gut microbiota [J]. Acta Microbiol Sin, 2021, 61(7): 1861–1828.
- [8] LI MM, LI GS, SHANG QS, *et al.* *In vitro* fermentation of alginate and its derivatives by human gut microbiota [J]. Anaerobe, 2016, 39: 19–25.
- [9] SALYERS AA, PALMER JK, WILKINS TD. Laminarinase (beta-glucanase) activity in *Bacteroides* from the human colon [J]. Appl Environ Microbiol, 1977, 33(5): 1118–1124.
- [10] LI MM, SHANG QS, LI GS, *et al.* Degradation of marine algae-derived carbohydrates by bacteroidetes isolated from human gut microbiota [J]. Marine Drugs, 2017, 15(4): 92.
- [11] 谢洁玲, 史晓翀, 史姣霞, 等. 人肠道微生物对海带岩藻聚糖硫酸酯及其寡糖的降解利用[J]. 海洋与湖沼, 2017, 48(1): 50–56.
- XIE JL, SHI XC, SHI JX, *et al.* Human gut microbes degrade and utilize fucoidan and its oligosaccharides from laminaria japonica *in vitro* [J]. Oceanol Limnol Sin, 2017, 48(1): 50–56.
- [12] SEONG H, BAE J, SEO J, *et al.* Comparative analysis of prebiotic effects of seaweed polysaccharides laminaran, porphyran, and ulvan using *in vitro* human fecal fermentation [J]. J Funct Food, 2019, 57: 408–416.
- [13] LIU J, KANDASAMY S, ZHANG J, *et al.* Prebiotic effects of diet supplemented with the cultivated red seaweed chondrus crispus or with fructo-oligo-saccharide on host immunity, colonic microbiota and gut microbial metabolites [J]. BMC Comp Altern M, 2015, 15(1): 279.
- [14] ZHENG WY, DUAN MM, JIA JH, *et al.* Low-molecular alginate improved diet-induced obesity and metabolic syndrome through modulating the gut microbiota in BALB/c mice [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 187: 811–820.
- [15] SHANG Q, JIANG H, CAI C, *et al.* Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: An overview [J]. Carbohydr Polym, 2017, 179: 173–185.
- [16] PAN L, FU T, CHENG H, *et al.* Polysaccharide from edible alga *Gloiopeltis furcata* attenuates intestinal mucosal damage by therapeutically remodeling the interactions between gut microbiota and mucin O-glycans [J]. Carbohydr Polym, 2022, 278: 118921.
- [17] 刘文强. 低分子红藻硫酸多糖制备及其对小鼠细菌性与过敏性腹泻的抑制作用[D]. 厦门: 集美大学, 2020.
- LIU WQ. Preparation of low molecular sulphated polysaccharides from red algae and its inhibitory effects on bacterial and allergic diarrhea in mice [D]. Xiamen: Jimei University, 2020.
- [18] WEI JL, ZHAO YR, ZHOU C, *et al.* Dietary polysaccharide from enteromorpha clathrata attenuates obesity and increases the intestinal abundance of butyrate-producing bacterium, eubacterium xylanophilum, in mice fed a high-fat diet [J]. Polymers, 2021, 13(19): 3286.
- [19] CHEN QC, LIU M, ZHANG PY, *et al.* Fucoidan (FUC) and galactooligosaccharides (GOS) ameliorate high-fat-diet-induced dyslipidemia in rats by modulating the gut [J]. Nutrition, 2019, 65: 50–59.
- [20] DUAN MM, SUN XN, MA N. Polysaccharides from *Laminaria japonica* alleviated metabolic syndrome in BALB/c mice by normalizing the gut microbiota [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 121: 996–1004.
- [21] ZHENG W, DUAN MM, JIA J, *et al.* Low-molecular alginate improved diet-induced obesity and metabolic syndrome through modulating the gut microbiota in BALB/c mice [J]. Int J Biol Macromol, 2021, 187: 811–820.
- [22] CHENG Y, SIBUSISO L, HOU L, *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.
- [23] YANG CF, LAI SS, CHEN YH, *et al.* Anti-diabetic effect of oligosaccharides from seaweed *Sargassum confusum* via JNK1RS1/PI3K signalling pathways and regulation of gut microbiota [J]. Food Chem Toxicol, 2019, 131: 110562.
- [24] LIU J, WU SY, 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.
- [25] WANG XL, YANG ZM, XU X, *et al.* Odd-numbered agaro- oligosaccharides alleviate type 2 diabetes mellitus and related colonic microbiota dysbiosis in mice [J]. Carbohydr Polym, 2020, 240: 116261.
- [26] 黄娟, 黄金莉, 孙佳悦, 等. 岩藻多糖对免疫低下小鼠模型免疫功能和肠道菌群的调节作用[J]. 中国食品学报, 2022, 22(5): 92–102.
- HUANG J, HUANG JL, SUN JY, *et al.* The affect of fucoidan on immune and intestinal flora in immunocompromised mice [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2022, 22(5): 92–102.
- [27] 万津. 褐藻寡糖对断奶仔猪肠道上皮屏障的保护作用及其机制研究[D]. 成都: 四川农业大学, 2020.
- WAN J. Protective effects and mechanisms of alginate oligosaccharide on the intestinal epithelial barrier in weaned pigs [D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2020.
- [28] HIGASHIMURA Y, NAITO Y, TAKAGI T, *et al.* Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice [J]. Am J Physiol Gastroint Liver Physiol, 2016, 310(6): 367–375.
- [29] 杨丽婷, 王子微, 王加启, 等. 短链脂肪酸及其调节肠道炎症作用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2022. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021120212
- YANG LT, WANG ZW, WANG JQ, *et al.* Research progress of short-chain fatty acids and its regulation of intestinal inflammation [J]. Sci Technol Food Ind, 2022. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021120212
- [30] 李明爽, 杨锡洪, 车红霞, 等. 海洋源活性物质对炎症性肠病营养干预作用研究进展[J]. 食品与机械, 2020, 36(5): 1–6.
- LI MS, YANG XH, CHE HX, *et al.* Recent progress in marine natural products intervention in inflammatory bowel disease [J]. Food Mach, 2020, 36(5): 1–6.
- [31] WAKAKO I, ADRIA L, EDOARDO Z, *et al.* Intestinal microbiota and immune modulation in zebrafish by fucoidan from Okinawa Mozuku (*Cladosiphon okamuranus*) [J]. Front Nutr, 2020, 7: 67.
- [32] 熊静芳, 傅国胜. 高脂血症患者肠道优势菌群与血清脂质水平相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(11): 1282–1285, 1289.
- XIONG JF, FU GS. Correlations between gut predominant bacteria and

- serum lipids in patients with hyperlipidemia [J]. *Chin J Microecol*, 2013, 25(11): 1282–1285, 1289.
- [33] 张铃. κ -卡拉胶对高脂饮食小鼠的肥胖及肠道稳态的影响[D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
- ZHANG L. Effects of κ -carrageen on high-fat-diet induced obesity and intestinal homeostasis in mice [D]. Wuhan: Wuhan University of Science and Technology, 2020.
- [34] SUN XN, DUAN MM, LIU Y, *et al.* The beneficial effects of *Gracilaria lemaneiformis* polysaccharides on obesity and the gut microbiota in high fat diet-fed mice [J]. *J Funct Food*, 2018, 46: 48–56.
- [35] 杨玉洁, 刘静宜, 谭艳, 等. 多糖降血糖活性构效关系及作用机制研究进展[J]. *食品科学*, 2021, 42(23): 355–363.
- YANG YJ, LIU JY, TAN Y, *et al.* Progress in understanding the structure-activity relationship and hypoglycemic mechanism of polysaccharides [J]. *Food Sci*, 2021, 42(23): 355–363.
- [36] WU QF, WU SY, CHENG Y, *et al.* *Sargassum fusiforme* fucoidan modifies gut microbiota and intestinal metabolites during alleviation of hyperglycemia in type 2 diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12: 3572–3585.
- [37] 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.
- HU CX. The anti-oxidation activity of *sargassum fusiforme* polysaccharide and discussion on its effect on anti-aging [D]. Wenzhou: Wenzhou University, 2018.
- [38] 苏莹莹, 任晓萌, 李缘, 等. 裙带菜多糖及其寡糖对洛哌丁胺诱导便秘小鼠的肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(3): 297–301.
- SU YY, REN XM, LI Y, *et al.* Effects of wakame polysaccharides and its oligosaccharides on intestinal flora of mice with constipation induced by loperamide [J]. *Chin J Microecol*, 2019, 31(3): 297–301.
- [39] 程宇娇, 马浩天, 毛雪, 等. 螺旋藻多糖对便秘小鼠肠道酶活性及微生物菌群的调节作用[J]. *激光生物学报*, 2019, 28(6): 563–570.
- CHENG YJ, MA HT, MAO X, *et al.* Regulation of *Spirulina* polysaccharide on intestinal enzyme activity and microbial flora in constipation mice [J]. *Acta Laser Biol Sin*, 2019, 28(6): 563–570.
- [40] OTERO A P, CARPENAA M, GARCIA-OLIVEIRA P, *et al.* Seaweed polysaccharides: Emerging extraction technologies, chemical modifications and bioactive properties [J]. *Crit Rev Food Sci*, 2021. DOI: 10.1080/10408398.2021.1969534
- [41] JIA R, WU J, LI Z, *et al.* Structural characterization of polysaccharides from three seaweed species and their hypoglycemic and hypolipidemic activities in type 2 diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 1040–1049.
- [42] YOU L, GONG Y, LI L, *et al.* Beneficial effects of three brown seaweed polysaccharides on gut microbiota and their structural characteristics: An overview [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2020, 55(3): 1199–1206.
- [43] RAMNANI P, CHITARRARI R, TUOHY K, *et al.* *In vitro* fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds [J]. *Anaerobe*, 2012, 18(1): 1–6.
- [44] KONG Q, DONG S, GAO J, *et al.* *In vitro* fermentation of sulfated polysaccharides from *E. prolifera* and *L. japonica* by human fecal microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 867–871.
- [45] 李苗苗. 人体肠道微生物对琼胶与 κ -卡拉胶及其寡糖的降解和利用研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.
- LI MM. The degradation and utilization study of agarose, κ -carrageenan and their oligosaccharides by human gut microbiota [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2015.
- [46] ZHANG X, LIU Y, CHEN XQ, *et al.* Catabolism of *Saccharina japonica* polysaccharides and oligosaccharides by human fecal microbiota [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2020, 130: 109635.
- [47] 郭澄飞, 李炎, 乐国伟, 等. 单糖构成及比例变化对低聚糖清除自由基及促进肠道乳杆菌增殖的影响[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(9): 49–52.
- WU CF, LI Y, LE GW, *et al.* Effect of the composing and monosaccharides ratio changing of oligosaccharides on free radical scavenging activity and *Lactobacillus* proliferation [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2014, 35(9): 49–52.
- [48] 孔秋红, 张瑞芬, 曾新安, 等. 不同方法提取的羊栖菜多糖理化性质及益生活性[J]. *现代食品科技*, 2021, 37(5): 123–129.
- KONG QH, ZHANG RF, ZENG XAN, *et al.* Physicochemical properties and prebiotic activity of *Sargassum fusiforme* polysaccharides obtained by different extraction methods [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2021, 37(5): 123–129.
- [49] KE SZ, YU YL, XU QL, *et al.* Composition-activity relationships of polysaccharides from *Saccharina japonica* in regulating gut microbiota in short-term high-fat diet-fed mice [J]. *Agric Food Chem*, 2021, 69: 11121–11130.
- [50] SHANG QS, SHAN XD, CAI C, *et al.* Dietary fucoidan modulates the gut microbiota in mice by increasing the abundance of *Lactobacillus* and *Ruminococcaceae* [J]. *Food Funct*, 2016, 7(7): 3224–3232.
- [51] MANSEL BW, RYAN TM, CHEN H, *et al.* Polysaccharide conformations measured by solution state X-ray scattering [J]. *Chem Phys Lett*, 2020, 739: 136951.
- [52] CHEN P, TONG MY, ZENG HL, *et al.* Structural characterization and *in vitro* fermentation by rat intestinal microbiota of a polysaccharide from *Porphyra haitanensis* [J]. *Food Res Int*, 2021, 147: 110546.
- [53] LIU X, XI XY, JIA AR, *et al.* A fucoidan from *Sargassum fusiforme* with novel structure and its regulatory effects on intestinal microbiota in high-fat diet-fed mice [J]. *Food Chem*, 2021, 358: 129908.
- [54] LI Y, QIN J, CHENG YH, *et al.* Marine sulfated polysaccharides: Preventive and therapeutic effects on metabolic syndrome: A review [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(11): 608.
- [55] GAO J, LIN LZ, CHEN ZJ, *et al.* *In vitro* digestion and fermentation of three polysaccharide fractions from *Laminaria japonica* and their impact on lipid metabolism-associated human gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67: 7496–7505.
- [56] MARTIN G, KARLA R, NASCHLA G, *et al.* The pros and cons of using algal polysaccharides as prebiotics [J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 163.
- [57] BARTON LL, RITZ NL, FAUQUE GD, *et al.* Sulfur cycling and the intestinal microbiome [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(9): 2241–2257.

(责任编辑: 于梦娇 郑 丽)

作者简介



刘 昕, 硕士, 助理研究员, 主要研究方向为海洋生物资源利用。
E-mail: 644631840@qq.com



张 健, 博士, 副研究员, 主要研究方向为海洋食品科学研究。
E-mail: zj408@163.com