

# 海藻多糖的化学结构及生物活性 研究新进展

凌娜<sup>1\*</sup>, 李玮璐<sup>1</sup>, 汲晨锋<sup>1</sup>, 李红秀<sup>2</sup>, 刘小瑞<sup>1</sup>, 綦峥<sup>1</sup>

(1. 哈尔滨商业大学 药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076;

2. 烟台荣昌制药股份有限公司, 山东 烟台 265500)

**摘要:** 多糖是海藻中一类重要的生物活性物质, 近年来已引起国内外学者的广泛重视。研究发现, 海藻多糖结构新颖、活性多样, 如具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、抗病毒和防治心血管疾病等多种药理活性。本文主要从海藻多糖的化学结构和生物活性 2 个方面对海藻多糖的研究进展进行综述, 为后期对海藻多糖的深入研究和开发功能性食品或药品提供一定的理论指导。

**关键词:** 海藻; 多糖; 化学结构; 生物活性

中图分类号: R284.1, 285, 931.77

文献标志码: A

文章编号: 1002-3461(2021)01-069-10

## New research progress in the chemical structures and biological activities of seaweed polysaccharides

LING Na<sup>1\*</sup>, LI Wei-lu<sup>1</sup>, JI Chen-feng<sup>1</sup>, LI Hong-xiu<sup>2</sup>, LIU Xiao-rui<sup>1</sup>, QI Zheng<sup>1</sup>

(1. Research Center of Pharmaceutical Engineering technology, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Yantai Rongchang Pharmaceutical Co. LTD, Yantai 265500, China)

**Abstract:** Polysaccharide is one of the important bioactive substances in seaweed, which has attracted extensive attention from scholars at home and abroad in recent years. A large number of studies have shown that seaweed polysaccharides have novel and complicated chemical structures, and have various pharmacological activities, such as anti-tumor, immuno-regulation, anti-oxidation, anti-virus and the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In this paper, the research progress of seaweed polysaccharides was summarized from the chemical structure and biological activity, providing some theoretical guidance for the further research and development of functional foods or drugs.

**Key words:** seaweeds; polysaccharide; chemical structure; biological activity

海藻是海洋中最丰富的自然资源, 富含多糖、蛋白质、多肽、脂类、氨基酸、膳食纤维和矿物质等活性代谢产物, 可制作菜肴或食品添加剂, 如汤、调味品和沙拉等。海藻根据色素组成和化学成分主要分为褐藻门 (Phaeophyta)、红藻门 (Rhodophyta)、绿藻门 (Chlorophyta)、蓝藻

门 (Cyanophyta) 等<sup>[1]</sup>。

海藻多糖是从海洋藻类中提取的一类化学结构新颖、活性多样的大分子天然化合物, 根据其来源可分为褐藻多糖、红藻多糖、蓝藻多糖、绿藻多糖等。海藻多糖常与抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、抗心血管疾病等药理作用密切相关<sup>[2]</sup>。海

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (41702368); 黑龙江省自然科学基金项目 (C2018037); 黑龙江省教育厅项目 (12531151); 哈尔滨商业大学校级科研项目 (18XN066) 资助

\* 通讯简介: 凌娜 (1979-), 女, 博士研究生, 副研究员, 硕士生导师。Tel:0451-84866922; E-mail:lingnaqd@163.com

收稿日期: 2020-06-16

藻多糖的生物活性与其化学结构密切相关,如分子大小、结构类型、组成单糖的比例以及糖苷键的特征等。本文对海藻多糖的化学结构、生物活性等方面的最新研究进展进行综述,期望为海藻多糖的研究开发提供一定的理论基础。

## 1 海藻多糖的化学结构

### 1.1 褐藻多糖

褐藻多糖主要分为3种:褐藻胶、褐藻淀粉、岩藻聚糖,主要分布在海带、羊栖菜、裙带菜、鼠尾草等褐藻中,其中岩藻聚糖和硫酸基的水溶性杂多糖是褐藻特有的化学组分<sup>[3]</sup>。

#### 1.1.1 褐藻胶

褐藻胶又称海藻酸钠(alginate),主要由海藻酸的钠盐组成,分子式为 $C_6H_7NaO_6$ 。褐藻胶是由 $\alpha$ -L-甘露糖醛酸(M)与 $\beta$ -D-古罗糖醛酸(G)2种单体为基础,通过1,4-糖苷键连接的独特嵌段式高分子线性聚合物,广泛存在于昆布、海带、泡叶菜、巨藻、马尾藻、鹿角菜、墨角藻等多种褐藻的细胞壁中。经酶解、酸解、碱解得到海藻酸钠寡糖(AOS),AOS由甘露糖醛酸和古罗糖醛酸2种结构单元组成<sup>[4-5]</sup>。

#### 1.1.2 褐藻淀粉

褐藻淀粉又名海带淀粉(laminaran),分子式为 $C_{18}H_{32}O_{16}$ 。褐藻淀粉主要存在于褐藻细胞质中,由 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖通过1,3糖苷键连接形成多聚物,其硫酸化产物为褐藻淀粉硫酸酯<sup>[6]</sup>。目前,褐藻淀粉提取方法有酸提取法、热水浸提法、酶法和超声波提取法。其中,酸提取法多糖得率高,但酸解时间过长易引起多糖分子降解;热水浸提法简单经济,但粗多糖得率低。

#### 1.1.3 岩藻聚糖

岩藻聚糖(fucoidan)又称褐藻糖胶、岩藻多糖硫酸酯,是1种天然的硫酸化多糖,也是1种水溶性黏性杂多糖,存在于褐藻的细胞壁基质中,自然状态下呈现黏稠状,分子式为 $(C_6H_{10}O_7S)_n$ ,主要由硫酸化 $\alpha$ -L-吡喃葡萄糖残基组成<sup>[7-8]</sup>。从翅藻(*Alaria marginata*、*A. angusta*)中分离3种fucoidan片段,含有半乳糖残基。岩藻聚糖AmF3主链包括3- $\alpha$ -l-Fucp-2,4-SO<sub>3</sub>-1残基,fucoidan片段包括HexA-(1 $\rightarrow$ 2)-Fuc、HexA-(1 $\rightarrow$ 2)-Gal、Gal-(1 $\rightarrow$ 4)-HexA、Fuc-(1 $\rightarrow$ 2)-Gal-6-SO<sub>3</sub>(-)、Fuc-4-

SO<sub>3</sub>(-)-(1 $\rightarrow$ 6)-Gal、Gal-(1 $\rightarrow$ 2)-Gal-2-SO<sub>3</sub>(-)、Gal-4-SO<sub>3</sub>(-)-(1 $\rightarrow$ 6)-Gal、Gal-4-SO<sub>3</sub>(-)-(1 $\rightarrow$ 3)-Fuc-(1 $\rightarrow$ 3)-Fuc、Fuc-4-SO<sub>3</sub>(-)-(1 $\rightarrow$ 6)-Gal-(1 $\rightarrow$ 4)-Gal、Gal-(1 $\rightarrow$ 4)-Gal-(1 $\rightarrow$ 3)-Fuc、Gal-2-SO<sub>3</sub>(-)-(1 $\rightarrow$ 4)-Gal-(1 $\rightarrow$ 4)-Gal、Gal-(1 $\rightarrow$ 4)-Gal-6-SO<sub>3</sub>(-)-(1 $\rightarrow$ 2)-Gal<sup>[9]</sup>。

海带总多糖采用DEAE-Cellulose离子交换色谱、凝胶渗透色谱等技术进行分离纯化,从40%醇沉水溶性多糖中分离获得3种均一成分LJP-11、LJP-12和LJP-31,相对分子质量分别为 $2.45 \times 10^7$ 、 $2.31 \times 10^6$ 、 $2.24 \times 10^6$ 。单糖组成及甲基化分析表明,LJP-11主要由葡萄糖、甘露糖和阿拉伯糖组成,分子摩尔比为6.33:1.16:1.0,主链主要包含1,3,6- $\alpha$ -D-Manp、1,4- $\beta$ -D-Glcp、1,4- $\beta$ -D-GlcpAc和1- $\beta$ -L-Araf。LJP-12主要由葡萄糖、甘露糖、阿拉伯糖、半乳糖和木糖组成,分子摩尔比为2.64:1.54:1.00:0.18:0.17,主链主要包含1- $\alpha$ -D-Galp、1,4- $\beta$ -D-Glcp、1,3,6- $\alpha$ -D-Manp、1,4-2-O-acetyl- $\beta$ -D-Manp和1- $\beta$ -L-Araf<sup>[10-11]</sup>。LJP-31主要由甘露糖、葡萄糖、阿拉伯糖和半乳糖组成,其分子摩尔比为7.8:6.6:1.0:0.8,主链包含1- $\alpha$ -D-Glap、1,4- $\beta$ -D-Glcp、1,3,6- $\alpha$ -D-Manp、1,4- $\beta$ -D-Manp、1,4-2-O-acetyl- $\beta$ -D-Manp和1- $\beta$ -L-Araf<sup>[12]</sup>。MALDI-TOF MS/MS分析发现,fucoidan片段主要成分是双糖 $\alpha$ -L-Fucp-2,4-di-OSO<sub>3</sub><sup>[13]</sup>。

采用DEAE-Cellulose离子交换色谱从60%乙醇醇沉的水溶性海带总多糖LJP6中分离纯化得到1种硫酸酯多糖LJP61A,相对分子质量约为 $1.96 \times 10^6$ 。LJP61A多糖主要由葡萄糖、甘露糖和半乳糖组成,主链主要由1,4- $\alpha$ -D-Manp、3,6- $\alpha$ -D-Manp、1,4-2-O-acetyl- $\beta$ -D-Glcp、1,4- $\beta$ -D-Glcp、1,6-4-O-SO<sub>3</sub>- $\beta$ -D-Galp、1,6- $\beta$ -D-Galp、1,3- $\beta$ -D-Galp和末端残基是 $\alpha$ -D-Glcp这样的重复单元所构成<sup>[14]</sup>。从海带(*Saccharina japonica*)和裙带菜(*Undaria pinnatifida*)中分离纯化获得多分支乙酰化硫酸酯多糖,分别由(1 $\rightarrow$ 3)- $\alpha$ -L-fucose和(1 $\rightarrow$ 3)或(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-fucose构成<sup>[15]</sup>。

### 1.2 红藻多糖

红藻多糖主要从红藻属中的石花菜、麒麟菜、角叉菜、蜈蚣藻、紫菜等海藻中提取分离出来,主要包括细胞壁内的半乳聚糖、甘露聚糖、木聚糖,细胞质内的葡聚糖(红藻淀粉)等,其中半乳聚

糖含量最多,又分为琼胶、卡拉胶等<sup>[16]</sup>。

琼胶,又名琼脂(agar),是从石花菜科(Gelidiaceae)、江蓠科(Gracilariaceae)、仙菜科(Ceramiales)等红藻中提取的多糖,主要成分为多聚半乳糖的硫酸酯,又分为琼脂糖和琼胶酯。其中,琼脂糖是由(1→3)- $\beta$ -D-Gal与(1→4)-3,6-内醚- $\alpha$ -L-Gal交替重复连接形成的长链分子中性多糖,以及少量的L-半乳糖,6-甲基-D-半乳糖、葡萄糖醛酸、D-木糖、硫酸基和丙酮酸。琼胶酯是琼胶糖生产的副产物,是1种酸性硫酸多糖,占琼脂总含量的20%~40%<sup>[17]</sup>。

卡拉胶(carrageenan,又称角叉菜胶),是从海洋红藻如麒麟菜属、角叉菜属、杉藻属、沙菜属等中提取出的1种线性硫酸化多糖,由硫酸化半乳糖和3,6-脱水半乳糖通过 $\alpha$ -1,3糖苷键和 $\beta$ -1,4糖苷键交替连接而成,在1,3-D-Gal的C4位上带有1个硫酸基。根据硫酸基的含量及位置分为 $\kappa$ 、 $\lambda$ 、I、 $\mu$ 等7种类型,其中 $\kappa$ -卡拉胶应用最为广泛,分子式为 $C_{24}H_{36}O_{25}S_2$ ,相对分子质量 $2 \times 10^5$ 以上<sup>[16]</sup>。Yousouf等<sup>[18]</sup>用 $^1H$ 和 $^{13}C$  NMR对马尾藻多糖进行特征分析,发现超声波可以减少提取时间,但不影响海藻酸盐和卡拉胶的化学结构。

从江蓠(*Gracilaria caudata*)中分离纯化获得1种硫酸化多糖,主要由半乳糖构成,且硫酸基团连接在C-6位<sup>[19]</sup>。从鹿角菜(*Tichocarpus crinitus*)和蜈蚣藻(*Grateloupia livida*)中分离纯化分别获得3种多糖组分AE、AM、HT和GLP-1、GLP-2、GLP-3,相对分子质量分别为468 000、5 800、376 000和39 500、60 400、3 360。研究发现,AE、AM和HT多糖主要由葡萄糖和半乳糖组成,后3种多糖仅由半乳糖组成<sup>[20-21]</sup>。从红藻(*Mastocarpus stellatus*)中分离纯化获得5种多糖组分F1~F5,F1、F5主要由葡萄糖、半乳糖、甘露糖和木糖构成,分子摩尔比分别为5.41:87.76:2.40:4.43和77.5:18.90:2.31:1.29。F2、F3和F4主要由葡萄糖、半乳糖和木糖构成,分子摩尔比分别为2.35:95.19:2.47、2.29:93.85:3.86和21.84:70.17:7.98<sup>[22]</sup>。从龙须菜(*Gracilariopsis hommersandii*)中分离提取出1种非凝胶的半乳糖体GrC,黏度37%,相对分子质量为109 000,由琼脂糖和硫化半乳糖组成。GrC碱性修饰衍生物

GrCTr,相对分子质量为95 000,半乳糖和3,6-脱水半乳糖分子摩尔比为1.0:0.9;发现硫酸化主要在 $\beta$ -d-galactose的C6、C4位,少数在 $\alpha$ -l-galactose的C-3位<sup>[23]</sup>。

紫菜多糖主要由半乳糖、3,6-内醚半乳糖、葡萄糖、甘露糖、岩藻糖、木糖和硫酸基等组成,属于半乳聚糖硫酸酯,基本结构单元为3- $\beta$ -D-半乳糖苷-1,4- $\alpha$ -L-3,6-内醚半乳糖组成的二糖<sup>[24]</sup>。从坛紫菜(*Porphyra haitanensis*)中分离出的3种均一性多糖PPII-G、PPIVG-1和PPIVG-2均具有多糖的特征吸收峰,主要由半乳糖组成,半乳糖含量分别为88.57%、96.67%和97.64%,还含有木糖、葡萄糖和吡喃糖,其中PPII和PPIV中含有硫酸基,PPIV糖残基中同时存在 $\alpha$ -型和 $\beta$ -型吡喃糖<sup>[25]</sup>。从不同时间、不同地点采集的南非紫菜(*Porphyra capensis*)中提取的多糖化学成分相似,线性主链为交替的3- $\beta$ -D-Gal和4- $\alpha$ -L-Gal-6-sulfate或3,6-anhydro- $\alpha$ -L-Gal单元,后两个成分的比例为1.2:1,高度甲基化发生在D-半乳糖的C-6位<sup>[26]</sup>。

### 1.3 绿藻多糖

绿藻多糖大多为水溶性硫酸多糖,位于细胞间质,主要来自于石莼属(*Ulva*)、浒苔属(*Enteromorpha*)、礁膜属(*Monostroma*)、小球藻属(*Chlorella*)、刚毛藻属(*Ctadophora*)、松藻属(*Codium*)等。绿藻多糖由鼠李糖、半乳糖、木糖、葡萄糖、糖醛酸、甘露糖及阿拉伯糖组成,主要分为两类:鼠李糖-木糖-葡萄糖醛酸聚合物、半乳糖-木糖-阿拉伯糖聚合物。

通过气相色谱法、红外光谱、磁共振和质谱等方法,对绿藻多糖的单糖组成、糖链结构等进行深入研究,发现石莼多糖主要由鼠李糖、木糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸和艾杜糖醛酸组成。石莼聚糖的糖残基主要以 $\alpha$ -(1→4)-和 $\beta$ -(1→4)-连接构成主链,分支和硫酸基分别位于鼠李糖的O-2位和C-3位。鼠李糖通过 $\alpha$ -(1→4)-连接,木糖、葡萄糖、艾杜糖醛酸通过 $\beta$ -(1→4)-连接<sup>[27]</sup>。从石莼(*Ulva fasciata*)中分离纯化获得UFP1、UFP2、UFP3和UFP4 4种硫酸酯多糖,相对分子质量分别为264 000、75 000、29 000和2 000。前3种多糖主要由葡萄糖、木糖和鼠李糖构成,分子摩尔比分别为7.29:27.17:51.10、1.63:2.47:92.23

和 10.68 : 9.91 : 17.08<sup>[28]</sup>。

浒苔多糖由葡萄糖、鼠李糖、半乳糖、木糖、糖醛酸及岩藻糖组成。葡萄糖通过 1→4 连接, 鼠李糖通过 1→4 和 1→2,4 连接, 半乳糖通过 1→3 和 1→6 连接, 木糖和葡萄糖醛酸通过 1→4 连接且位于多糖链的末端, 其中木糖的 O-2 位被部分硫酸化<sup>[27,29]</sup>。从浒苔 (*Enteromorpha compressa*) 中分离出硫酸酯多糖 SU1F1, 是 1 种被硫酸化的异聚糖醛酸苷, 相对分子质量 34 000<sup>[30]</sup>。浒苔多糖的单糖组成、糖链的结构以及硫酸根的位置等还易受到浒苔的种类、生长季节及环境因素的影响。从礁膜 (*Monostroma angicava*) 中提取的硫酸酯多糖 PF2 由 →3)- $\alpha$ -L-Rhap-(1→ 和 →2)- $\alpha$ -L-Rhap-(1→ 残基组成, 其中, →2)- $\alpha$ -L-Rhap-(1→ 残基中 C-3 位被硫酸酯化<sup>[31]</sup>。

小球藻多糖主要由葡萄糖、鼠李糖、木糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等组成。鼠李糖通过 1→2, 1→3 连接, 其中 C-2、C-4 部分的 -OH 被硫酸基所取代<sup>[32]</sup>。

从松藻 (*Codium fragile*、*C. vermilara*) 中分别获得 2 种多糖 M1、M2 和 W1、W2。M1、M2 相对分子质量分别为 50 000、41 000。M1 主要由甘露糖、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖构成, 分子摩尔比为 50.1 : 28.9 : 10.5 : 9.2, 主链主要有  $\alpha$ -1,4 和  $\beta$ -1,4 两种糖苷键构型。M2 主要由甘露糖、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖和岩藻糖构成, 分子摩尔比为 36.6 : 34.1 : 17.9 : 10.2 : 1.2。W1 主要由甘露糖、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、鼠李糖和木糖构成, W2 不含鼠李糖和木糖<sup>[33]</sup>。松藻 (*C. decortatum*) 提取出水溶性多糖: 丙酮酸化和硫酸化 3-,6- $\beta$ -D- 半乳聚糖, 其中丙酮酸缩酮主要与  $\beta$ -D-galactose 末端的 O-3、O-4 或 O-6 连接, 硫酸化主要在 C-4 和 C-6 位; 3- $\beta$ -L- 阿拉伯糖硫酸化在 C-2、C-4 位, 4- $\beta$ -D- 甘露聚糖硫酸化在 C-2 位。多糖大部分是不溶性的甘露聚糖, 还有 6.9% 硫酸多糖和 32.9% 纤维多糖<sup>[34]</sup>。绿藻黄褐盒管藻 (*Capsosiphon fulvescens*) 多糖水解得到的单糖经 PMP 试剂衍生后发现, 单糖组成为甘露糖 (55.4%)、半乳糖 (25.3%)、葡萄糖醛酸 (16.3%)、阿拉伯糖 (0.9%); 硫酸化多糖温和水解后的片段经 ESI-MS 分析发现, 其基本骨架为 4→1- 鼠李糖 -3- 硫酸基和 D- 木糖 (ulvobiiose U3s) 交替序列, 后者

携带单体的 D- 葡萄糖醛酸或 D- 葡萄糖醛酸 -3- 硫酸基, 这些残基主要在以 1- 鼠李糖 -3- 硫酸基作为侧链的 O-2 位上<sup>[35]</sup>。

#### 1.4 蓝藻多糖

蓝藻多糖主要存在于细胞壁、荚膜和黏质组成的外层, 目前人们主要对螺旋藻、太湖蓝藻、巢湖蓝藻的多糖进行提取、结构分析研究。从螺旋藻 (*Spirulina platensis*) 中提取硫酸多糖 SPs, 高效液相色谱分析其单糖组分有葡萄糖、鼠李糖、木糖、岩藻糖、甘露糖、半乳糖, 相对分子质量为 1 016 000<sup>[36]</sup>。采用超声辅助热水浸提太湖蓝藻多糖, 层析分离纯化得到蓝藻多糖主要组分 CB-2-1, 单糖间主要连接方式为  $\alpha$ - 型糖苷键<sup>[37]</sup>。通过分级醇沉纯化葛仙米 (*Nostoc sphaeroids. kütz*) 多糖, 40% 醇沉获得均一多糖 NSKP40, 相对分子质量为 131 000, 由半乳糖、葡萄糖、木糖、甘露糖、葡萄糖醛酸组成。核磁共振分析发现, NSKP40 主要由 -3,4-Glc-1→、-4,6-Glc-1→、-4-Man-1→、-4-Xyl-1→、Terminal-GlcA- 和 Terminal-Gal- 6 种糖残基构成<sup>[38]</sup>。

## 2 海藻多糖的生物活性

近年来, 海藻多糖的免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗毒素、抗凝、抗感染等方面的生物学活性引起了广泛研究。

### 2.1 免疫调节活性

研究发现, 海藻多糖具有显著的免疫调节活性, 不仅能促进小鼠巨噬细胞的吞噬功能, 而且能刺激细胞产生 IL、IFN 等细胞因子<sup>[39-40]</sup>。紫菜多糖通过 JAK2、JNK 信号通路诱导 RAW264.7 巨噬细胞产生 NO, 提高巨噬细胞的吞噬功能<sup>[41]</sup>, 羊栖菜多糖可诱导巨噬细胞中 NO 的产生和 iNOS 的表达<sup>[42]</sup>。昆布多糖刺激巨噬细胞的增殖, 提高细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 的产生, 并且对细胞外信号调节激酶 ERK1/2、JNK1/2 和 P38 的磷酸化有正向调节作用<sup>[43]</sup>。

海藻多糖对树突状细胞的活力和增殖具有诱导和保护作用。从岩藻中提取的岩藻多糖 (fucoidan) 通过 TNF- $\alpha$ 、p38、PI3K、GSK3 信号通路诱导树突状细胞的产生和成熟<sup>[44]</sup>, 促进小鼠 NK 细胞的活化<sup>[45]</sup>, 还能维持 5- 氟尿嘧啶化疗癌症患者的免疫功能<sup>[46]</sup>。

## 2.2 抗肿瘤活性

研究发现,海藻多糖具有显著的体内外抗肿瘤活性,如岩藻多糖、马尾藻多糖、羊栖菜多糖、海藻硫酸化多糖、卡拉胶、石莼多糖、螺旋藻多糖等,主要通过诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期进程、调控转导信号通路、抑制肿瘤的迁移和血管生成、激活免疫机制和抗氧化活性等发挥抗肿瘤作用,其中涉及的信号通路有 VEGF/VEGFR2、TGFR/Smad/Snail、TLR4/ROS/ER、CXCL12/CXCR4、TGFR/Smad7/Smurf2、PI3K/AKT/mTOR、PBK/TOPK 和  $\beta$ -catenin/Wnt 等<sup>[47-48]</sup>。

岩藻聚糖体内外对乳腺癌、肺癌、肝癌、结肠癌、前列腺癌和膀胱癌等癌症具有一定的抑制作用,通过免疫调节途径、细胞凋亡途径、PI3K/AKT/mTOR、MAPK 和 caspase 信号通路等抑制肿瘤细胞的增殖,还能够增强化疗药物的抗肿瘤活性,降低其毒副作用<sup>[49-51]</sup>。岩藻聚糖可使乳腺癌 MDAMB231 细胞中抗凋亡蛋白 Bcl-x1、Bcl-2 和 Mcl-1 表达显著降低<sup>[52]</sup>。岩藻聚糖通过降低 VEGF 的表达抑制人宫颈癌 HeLa 细胞的血管生成作用和人膀胱癌细胞 T24 的迁移、侵袭,通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 的活性降低人纤维肉瘤 HT1080 细胞的侵袭能力<sup>[53-54]</sup>。另有研究发现,岩藻多糖的抗肿瘤活性与其硫酸盐含量和分子量密切相关。从日本昆布 (*Eisenia bicyclis*) 中分离的岩藻多糖对结肠癌 DLD-1 和黑素瘤 SK-MEL-28 细胞系具有显著的抗肿瘤活性,这一纯化的岩藻多糖只含有岩藻糖,但硫酸根含量较高 (32.3%)<sup>[55]</sup>。每日食用富含岩藻的海藻被认为是绝经后乳腺癌发病率降低的原因之一<sup>[56]</sup>。因此,将海藻多糖开发成功能性食品,可以潜在地减少人体肿瘤的发生。

马尾藻多糖能显著抑制人 HepG2 细胞移植瘤在裸鼠体内的生长,发现可能是通过直接抑制肿瘤细胞增殖或提高宿主免疫功能发挥作用的<sup>[57]</sup>。从角叉菜 *Chondrus armatus* 中提取的  $\kappa$ -、 $\lambda$ -卡拉胶显著抑制人食管癌 KYSE30 和 FLO1 细胞的增殖,诱导单核细胞产生炎症细胞因子 IL1 $\beta$ 、IL6、IL18、TNF $\alpha$ <sup>[58]</sup>。龙须菜多糖 (PGL) 具有显著的抗肿瘤活性,可抑制细胞增殖、减少细胞活力、改变细胞形态;转录组分析显示 PGL 调控 758 个基因的表达,这些基因主要涉及细胞凋亡、细胞周期、核分裂、细胞坏死;进一步的研究证实

PGL 诱导 A549 细胞发生凋亡和细胞周期阻滞,调控相关基因的表达<sup>[59]</sup>。坛紫菜多糖显著抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,诱导细胞凋亡<sup>[60]</sup>。从楔基海带 (*Laminaria ochroleuca*)、脐形紫菜 (*Porphyra umbilicalis*) 和角质石花菜 (*Gelidium corneum*) 中提取酸性海藻多糖进行抗肿瘤活性研究,结果显示海带硫酸多糖对人结肠癌 HTC-116、黑色素瘤 G-361、乳腺癌 MCF-7、白血病 U-937 细胞具有潜在的抗肿瘤活性,其抗肿瘤活性和免疫调节活性均高于脐形紫菜多糖和角质石花菜多糖<sup>[61]</sup>。

## 2.3 抗氧化活性

研究发现,海藻多糖具有抗氧化活性,能够清除 DPPH、羟基自由基、过氧自由基、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、超氧阴离子自由基和 ABTS 自由基,通过清除 ROS、调节抗氧化系统或信号通路缓解氧化应激介导的疾病,如肝损伤、糖尿病、肥胖、神经退行性疾病、结肠炎、乳腺癌等。目前从海洋褐藻、红藻、蓝藻、绿藻等物种中分离提取的海藻多糖具有一定的抗氧化活性,这些海藻多糖通常具有肝保护、神经保护和抗糖尿病活性,这些活性与它们的抗氧化特性有直接或间接的关系<sup>[62-63]</sup>。

褐藻多糖主要以岩藻聚糖的形式存在,研究发现,褐藻硫酸多糖具有较强的清除 DPPH 自由基的活性和还原能力。例如,马尾藻 (*Sargassum cinereum*) 中提取的岩藻聚糖具有较高的清除 DPPH 自由基的能力,80  $\mu$ g/mL 岩藻聚糖清除率为 51.99%<sup>[64]</sup>。马尾藻硫酸多糖 STP-1,相对分子质量为 190 400,硫酸根含量为 15.2%,具有很强的 DPPH 清除能力,0.4 mg/mL STP-1 清除率为 95.23%<sup>[65]</sup>。裙带菜 (*Undaria pinnatifida*) 中分离得到的岩藻聚糖 F3,平均分子质量 27 000,硫酸含量 25.19%,具有中等 DPPH 清除能力,1 mg/mL 岩藻聚糖清除率为 68.65%<sup>[66]</sup>。研究表明,多糖中硫酸根和岩藻糖的含量可能与多糖的抗氧化活性相关。褐藻多糖还能通过调节体内抗氧化防御系统减轻氧化应激导致的机体损伤。从多肋藻 (*Costaria costata*) 中提取的岩藻聚糖通过提高 SOD 活性、下调 MDA 水平抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝氧化应激<sup>[67]</sup>。岩藻聚糖不仅降低肝脏中 MDA 和 NO 浓度,升高 GSH 水平,而且还能降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MMP-2 mRNA 的表达,抑制肝脏 ROS 的生成,从而缓解非酒精性脂肪肝的发展,

抑制高脂饮食引起的胰岛素抵抗<sup>[68]</sup>。

与褐藻和绿藻相比,红藻多糖体外清除 DPPH 和羟基自由基的活性普遍较低,这可能与其中糖醛酸含量较低有关<sup>[69]</sup>。条斑紫菜 (*Pyropia yezoensis*) 中提取的多糖 AMG-LMWP 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和烷基自由基清除能力的 IC<sub>50</sub> 分别为 13.0、114.4 μg/mL<sup>[70]</sup>,紫菜聚糖显著提高高脂血症小鼠肝脏中 SOD 和 GSH-Px 的水平,抑制氧化应激介导的血浆 HDL-C 的升高<sup>[71]</sup>。另有研究发现,降解的低分子质量海藻多糖片段表现出较高的抗氧化能力,不仅具有脂质过氧化抑制作用,还具有很强的 DPPH 和 •OH 自由基清除活性<sup>[72]</sup>。研究表明,红藻多糖可以缓解细胞损伤和衰老,红藻多糖通过降低 SA-β-gal 活性,抑制 p53-p21 通路,缓解氧化应激和 DNA 损伤,最终减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 WI-38 细胞的衰老<sup>[73]</sup>。

绿藻多糖如石莼多糖具有很强的超氧化物自由基和 DPPH 自由基清除活性,可以消除自由基介导的疾病。石莼多糖通过调节二乙基亚硝胺诱导的肝癌大鼠的抗氧化防御系统,抑制细胞损伤和肝癌细胞增殖,调控抗氧化酶 SOD、CAT、GR、MPO、GST 的活性以及内源性非酶促抗氧化 GSH 的水平<sup>[74]</sup>。绿藻多糖的强抗氧化活性可能与阿拉伯半乳聚糖有关<sup>[75]</sup>。此外,蓝藻多糖也具有较好的抗氧化活性和自由基清除能力。螺旋藻多糖对 DPPH、过氧化氢、超氧阴离子自由基、羟基自由基和 NO 具有较好的清除活性<sup>[76]</sup>。

#### 2.4 抗病毒活性

大量研究证实,从海藻中分离出多种具有抗病毒活性的海藻多糖,包括卡拉胶、海藻酸盐、岩藻聚糖、海带多糖等。这些多糖可能具有不同的作用机制,如抑制病毒与宿主细胞的结合或内化,抑制 DNA 复制和蛋白质合成等<sup>[77-78]</sup>。

从南海中分离的 7 种海藻多糖对柯萨奇 B 组 III 型病毒 (CoxB3) 和单纯疱疹 I 型病毒 (HSV-1) 具有显著的抑制活性。其中,小石花菜多糖和孔石莼多糖具有显著抗 CoxB3 病毒活性,IC<sub>50</sub> 分别为 7.81、1.95 μg/mL,小石花菜多糖 SI 指数为 212.0,孔石莼多糖 SI 指数 >1025.6;蜈蚣藻多糖和孔石莼多糖可显著抑制 HSV-1 活性,IC<sub>50</sub> 为 3.90 μg/mL,SI 指数分别为 296.4、363.0<sup>[11,79]</sup>。从

马尾藻中分离得到的岩藻多糖组分能够有效降低外周血单核细胞中 HIV-1 p24 的抗原水平和逆转录酶的抑制活性<sup>[80]</sup>。海藻多糖的抗病毒活性与多糖中硫酸基的含量有关,作用机制可能是多糖通过硫酸基团来干扰病毒对宿主细胞的黏附,从而达到抗病毒作用的目的。从甘紫菜 (*Tenera agardhiella*) 分离得到的硫酸半乳糖对 HIV-1 和 HIV-2 均有有效的抑制作用,硫酸半乳糖可阻断病毒对细胞的黏附<sup>[81]</sup>。

从绿藻胶球藻 (*Coccomyxa gloeobotrydiformi*) 中提取的酸性多糖 (CmAPS) 可抑制所有甲型流感病毒的生长和产量,如 A/H1N1、A/H2N2、A/H3N2 和 A/H1N1 病毒株,IC<sub>50</sub> 为 26~70 μg/mL,其中对甲型流感 A/USSR90/77 (H1N1) 的抗病毒活性最强。CmAPS 通过阻止病毒和宿主细胞的相互作用从而表现出抗流感病毒活性<sup>[82]</sup>。从石莼 (*Ulva pertusa*) 中提取的多糖 UPP 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 降解产物 LUPPs 对禽白血病病毒 ALV-J 均有抑制作用,其中 4 300 的 LUPP-3 抑制活性最强。LUPP-3 通过与病毒颗粒结合,阻止 ALV-J 吸附在宿主细胞上。LUPP-3 给药后,ALV-J 相关基因和 gp85 蛋白表达明显被抑制。因此,低分子质量石莼多糖具有很大的潜力可作为抗 ALV-J 的替代药物<sup>[83]</sup>。

#### 2.5 抗心血管疾病

海藻多糖对心血管系统具有广泛的药理活性,包括抗凝血、降血脂、抗血栓、抗炎、抗黏附和抗高血压特性。其中岩藻多糖对心血管系统疾病具有重要的调节作用,除了具有抗凝血、降血脂、抗炎等多效作用外,岩藻多糖还具有促血管生成的特性<sup>[84]</sup>。岩藻聚糖能降低 TNF-α、IL-1β、MMP-2 mRNA 的表达和血管紧张素 II 水平,缓解非酒精性脂肪肝的发展,抑制高脂饮食引起的胰岛素抵抗或降低高血压大鼠的动脉压<sup>[85]</sup>。海带硫酸化多糖 LJP61A 显著抑制高脂饮食诱导的 LDLr<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的发生<sup>[86]</sup>。

以海藻为基础的饮食可以通过改变胆固醇吸收和代谢来预防高脂血症动脉粥样硬化,从而降低高脂血症哺乳动物的血浆甘油三酯 (TG)、总胆固醇和低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇水平。在高脂饮食大鼠体内,从囊叶藻中提取的硫酸化多糖可显著降低血液中 LDL 和 TG 水平,增加 HDL 水平<sup>[87]</sup>。400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 的海带粗多糖给药后,

小鼠血清总胆固醇、TG、高密度脂蛋白(HDL)和LDL均降低<sup>[88]</sup>。

紫菜多糖具有很强的降血脂、抗凝血、增强心肌收缩、抑制血栓的功能,可抑制血栓形成,延长纤维蛋白血栓和特异性血栓形成的时间,对于动脉粥样硬化、心肌梗死等疾病的防治具有重要意义<sup>[89]</sup>。绿藻石莼多糖对高脂肪饮食的大鼠血压和动脉粥样硬化具有显著的防治作用,可降低收缩压和舒张压血压、胰岛素血症、血清葡萄糖、血清和肝总脂质、总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白的浓度以及动脉粥样硬化率和膜流动性,升高卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)活性<sup>[90]</sup>。绿藻中的硫酸化多糖具有降低HepG2细胞载脂蛋白B100分泌和脂质合成的作用,可作为有效的降血脂药物<sup>[91]</sup>。

### 3 前景与展望

海洋藻类具有适应性强、产量高的优点,也是许多生物活性化合物的重要来源,因此更好地利用海洋藻类资源具有重要意义。多糖是海洋藻类的主要成分之一,因其化学结构的复杂性和特殊性具有重要的生物活性,在功能性食品、保健品、医药产品、化妆品及减肥产品等方面具有广泛的应用前景。从海藻中提取化学结构新颖、生物活性多样的多糖对于揭示其化学结构与生物活性的关系具有重要意义。随着人们对海藻多糖的化学结构、理化性质、生物活性、药理作用及分子机制等的研究,海藻多糖将为人类的生活和健康提供更多的应用价值。

### 参考文献

- [1] ŚCIESZKA S, KLEWICKA E. Algae in food: a general review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2019, 59(21): 3538-3547.
- [2] DE JESUS RAPOSO M F, DE MORAIS A M, DE MORAIS R M. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications[J]. Mar Drugs, 2015, 13(5): 2967-3028.
- [3] SHAN C, TAO L, WANG X, et al. Functional genomics analysis reveals the biosynthesis pathways of important cellular components (alginate and fucoidan) of *Saccharina*[J]. Curr Genet, 2018, 64(1): 259-273.
- [4] ZHOU J, YOU W, SUN G, et al. The marine-derived oligosaccharide sulfate MS80, a novel TGF- $\beta$ 1 inhibitor, reverses TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses tumor metastasis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 359(1): 54-61.
- [5] 韩扬,汪淑晶.褐藻多糖及其衍生物的抗肿瘤作用[J].生命的化学,2019,39(4):673-680.
- [6] KADAM S U, O'DONNELL C P, RAI D K, et al. Laminarin from irish brown seaweeds *Ascophyllum nodosum* and *Laminaria hyperborea*: ultrasound assisted extraction, characterization and bioactivity[J]. Mar Drugs, 2015, 13(7): 4270-4280.
- [7] VISHCHUK O S, ERMAKOVA S P, ZVYAGINTSEVA T N. The fucoidans from brown algae of Far-Eastern seas: antitumor activity and structure-function relationship[J]. Food Chem, 2013, 141(2): 1211-1217.
- [8] VAN-WEELDEN G, BOBIŃSKI M, OKŁA K, et al. Fucoidan structure and activity in relation to anti-cancer mechanisms[J]. Mar Drugs, 2019, 17(1): 32-61.
- [9] USOLTSEVA M R V, ANASTYUK S D, SHEVCHENKO N M, et al. The comparison of structure and anticancer activity *in vitro* of polysaccharides from brown algae *Alaria marginata* and *A. angustata*[J]. Carbohydr Polym, 2016, 153: 258-265.
- [10] PENG F H, ZHA X Q, CUI S H, et al. Purification, structure features and anti-atherosclerosis activity of a *Laminaria japonica* polysaccharide[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 81(4): 926-935.
- [11] 滕浩.海藻多糖的化学结构与药用活性研究进展[J].安徽农业科学,2018,46(10):36-38.
- [12] FANG Q, WANG J F, ZHA X Q, et al. Immunomodulatory activity on macrophage of a purified polysaccharide extracted from *Laminaria japonica*[J]. Carbohydr Polym, 2015, 134: 66-73.
- [13] SHEVCHENKO N M, ANASTYUK S D, MENSHOVA R V, et al. Further studies on structure of fucoidan from brown alga *Saccharina gurjanovae*[J]. Carbohydr Polym, 2015, 121: 207-216.
- [14] ZHA X Q, XUE L, ZHANG H L, et al. Molecular mechanism of a new *Laminaria japonica* polysaccharide on the suppression of macrophage foam cell formation via regulating cellular lipid metabolism and suppressing cellular inflammation[J]. Mol Nutr Food Res, 2015, 59(10): 2008-2021.
- [15] VISHCHUK O S, ERMAKOVA S P, ZVYAGINTSEVA T N. Sulfated polysaccharides from brown seaweeds *Saccharina japonica* and *Undaria pinnatifida*: isolation, structural characteristics, and antitumor activity[J]. Carbohydr Res, 2011, 346(17): 2769-2776.
- [16] LEE W K, LIM Y Y, LEOW T C, et al. Biosynthesis of agar in red seaweeds: A review[J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 164: 23-30.
- [17] 裴若楠,翟红蕾,戚勃,等.红藻多糖的生物活性及应用研究进展[J].食品工业科技,2019,40(23):331-336.
- [18] YOUSOUF L, LALLEMAND L, GIRAUD P, et al. Ultrasound-assisted extraction and structural characterization by NMR of alginates and carrageenans from seaweeds[J]. Carbohydr Polym, 2017, 166: 55-63.
- [19] BARROS F C, DA SILVA D C, SOMBRA V G, et al. Structural characterization of polysaccharide obtained from red seaweed *Gracilaria caudata* (J Agardh) [J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(1): 598-603.

- [20] BYANKINA A O, SOKOLOVA E V, ANASTYUK S D, et al. Polysaccharide structure of tetrasporic red seaweed *Tichocarpus crinitus* [J]. Carbohydr Polym, 2013, 98(1): 26-35.
- [21] TANG L, CHEN Y, JIANG Z, et al. Purification, partial characterization and bioactivity of sulfated polysaccharides from *Grateloupia livida*[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 94(Pt A): 642-652.
- [22] EVA GÓ O, ANTONIO J E, PILAR R, ET AL. Bioactivity of sulfated polysaccharides from the edible red seaweed *Mastocarpus stellatus*[J]. Bioa Carb Die Fibre, 2014, 3(1): 29-40.
- [23] SÁNCHEZ R A R, CANELÓN D J, COSENZA V A, et al. *Gracilariaopsis hommersandii*, a red seaweed, source of agar and sulfated polysaccharides with unusual structures[J]. Carbohydr Polym, 2019, 213: 138-146.
- [24] GENG L, WANG J, ZHANG Z, et al. Structure and bioactivities of porphyrans and oligoporphyrans[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(11): 1163-1171.
- [25] 应苗苗. 坛紫菜多糖提取及其生理活性研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2016.
- [26] ZHANG Q, QI H, ZHAO T, et al. Chemical characteristics of a polysaccharide from *Porphyra capensis* (Rhodophyta)[J]. Carbohydr Res, 2005, 340(15): 2447-2450.
- [27] 李莎兰, 洪亮, 李诚博, 等. 绿藻水溶性多糖的研究概况和进展 [J]. 海洋科学, 2016, 40(9): 145-151.
- [28] SHAO P, CHEN M, PEI Y P, et al. In vitro antioxidant activities of different sulfated polysaccharides from chlorophyten seaweeds *Ulva fasciata*[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 59(4): 295-300.
- [29] CHO M L, YOU S G. Sulfated polysaccharides from green seaweeds, in springer handbook of marine biotechnology[M]. Berlin Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [30] LOPES N, RAY S, ESPADA S F, et al. Green seaweed *Enteromorpha compressa* (Chlorophyta, Ulvaceae) derived sulphated polysaccharides inhibit herpes simplex virus[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 102: 605-612.
- [31] LI N, LIU X, HE X X, et al. Structure and anticoagulant property of a sulfated polysaccharide isolated from the green seaweed *Monostroma angicava*[J]. Carbohydr Polym, 2017, 159: 195-206.
- [32] SUÁREZ E R, KRALOVEC J A, GRINDLEY T B. Isolation of phosphorylated polysaccharides from algae: the immunostimulatory principle of *Chlorella pyrenoidosa*[J]. Carbohydr Res, 2010, 345(9): 1190-1204.
- [33] CIANCIA M, QUINTANA I, VIZCARGUÉNAGA M I, et al. Polysaccharides from the green seaweeds *Codium fragile* and *C. vermilara* with controversial effects on hemostasis[J]. Int J Biol Macromol, 2007, 41(5): 641-649.
- [34] FERNÁNDEZ P V, RAFFO M P, ALBERGHINA J, et al. Polysaccharides from the green seaweed *Codium decortatum*. Structure and cell wall distribution[J]. Carbohydr Polym, 2015, 117: 836-844.
- [35] SYNYTSYA A, CHOI D J, POHL R, et al. Structural features and anti-coagulant activity of the sulphated polysaccharide SPS-CF from a green alga *Capsosiphon fulvescens*[J]. Mar Biotechnol, 2015, 17: 718-735.
- [36] RAJASEKAR P, PALANISAMY S, ANJALI R, et al. Isolation and structural characterization of sulfated polysaccharide from *Spirulina platensis* and its bioactive potential: In vitro antioxidant, antibacterial activity and Zebrafish growth and reproductive performance[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 141: 809-821.
- [37] 黄依佳, 吴剑荣, 朱莉, 等. 蓝藻多糖的分离、结构表征及抗氧化活性研究 [J]. 食品与机械, 2018, 34(2): 176-180.
- [38] 苏攀峰. 葛仙米多糖的提取分离、结构和活性研究 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2018.
- [39] MUHAMAD I I, ZULKIFLI N, SELVAKUMARAN S A, et al. Bioactive algal-derived polysaccharides: multi-functionalization, therapeutic potential and biomedical applications[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(11): 1147-1162.
- [40] ZHAO Y, YAN B, WANG Z, et al. Natural polysaccharides with immunomodulatory activities[J]. Mini Rev Med Chem, 2020, 20(2): 96-106.
- [41] LIU Q M, XU S S, LI L, et al. In vitro and in vivo immunomodulatory activity of sulfated polysaccharide from *Porphyra haitanensis*[J]. Carbohydr Polym, 2017, 165: 189-196.
- [42] JEONG S C, JEONG Y T, LEE S M, et al. Immune-modulating activities of polysaccharides extracted from brown algae *Hizikia fusiforme*[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2015, 79: 1362-1365.
- [43] FANG Q, WANG J F, ZHA X Q, et al. Immunomodulatory activity on macrophage of a purified polysaccharide extracted from *Laminaria japonica*[J]. Carbohydr Polym, 2015, 134: 66-73.
- [44] KHIL C, STANISLAV R, ZAPOROZHETS T S, et al. Immunostimulatory activity of fucoidan from the brown alga *Fucus evanescens*: Role of sulfates and acetates[J]. J Carbohydr Chem, 2011, 30: 291-305.
- [45] ZHANG W, ODA T, YU Q, et al. Fucoidan from *Macrocystis pyrifera* has powerful immune-modulatory effects compared to three other fucoidans[J]. Mar Drugs, 2015, 13: 1084-1104.
- [46] JEONG B E, KO E J, JOO H G. Cytoprotective effects of fucoidan, an algae-derived polysaccharide on 5-fluorouracil-treated dendritic cells[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50: 1480-1484.
- [47] ANDRADE K A M, LAURITANO C, ROMANO G, et al. Marine microalgae with anti-cancer properties[J]. Mar Drugs, 2018, 16(5): 165-181.
- [48] SAJADIMAJD S, MOMTAZ S, HARATIPOUR P, et al. Molecular mechanisms underlying cancer preventive and therapeutic potential of algal polysaccharides[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(11): 1210-1235.
- [49] LIN Y, QI X, LIU H, et al. The anti-cancer effects of fucoidan: a review of both in vivo and in vitro investigations[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 154-167.
- [50] ATASHRAZM F, LOWENTHAL R M, WOODS G M, et al. Fucoidan and cancer: a multifunctional molecule with anti-tumor potential[J]. Mar Drugs, 2015, 13(4): 2327-2346.
- [51] TOMORI M, NAGAMINE T, MIYAMOTO T, et al. Evaluation of



- the immunomodulatory effects of fucoidan derived from *Cladosiphon Okamuraanus* tokida in mice[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(10): 547-554.
- [52] ZHANG Z Y, TERUYA K, ETO H, et al. Induction of apoptosis by low-molecular-weight fucoidan through calcium- and caspase-dependent mitochondrial pathways in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Bio Biotech Biochem*, 2013, 77(2): 235-242.
- [53] ZOROFCHIAN M S, KARIMIAN H, KHANABDALI R, et al. Anticancer and antitumor potential of fucoidan and fucoxanthin, two main metabolites isolated from brown algae[J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 768323.
- [54] CHEN M C, HSU W L, HWANG P A, et al. Low molecular weight fucoidan inhibits tumor angiogenesis through downregulation of HIF-1/VEGF signaling under Hypoxia[J]. *Mar Drugs*, 2015, 13(7): 4436-4451.
- [55] ERMAKOVA S, MEN'SHOVA R, VISHCHUK O, et al. Water-soluble polysaccharides from the brown alga *Eisenia bicyclis*: Structural characteristics and antitumor activity[J]. *Algal Res*, 2013(2): 51-58.
- [56] TEAS J, VENA S, CONE D L. The consumption of seaweed as a protective factor in the etiology of breast cancer: Proof of principle[J]. *J Appl Phycol*, 2013, 25: 771-779.
- [57] FAN S R, ZHANG J F, NIE W J, et al. Antitumor effects of polysaccharide from *Sargassum fusiforme* against human hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 102: 53-62.
- [58] CICINSKAS E, BEGUN M A, TIASTO V A, et al. *In vitro* antitumor and immunotropic activity of carrageenans from red algae *Chondrus armatus* and their low-molecular weight degradation products[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(2): 254-266.
- [59] KANG Y, LI H, WU J, et al. Transcriptome profiling reveals the antitumor mechanism of polysaccharide from marine algae *Gracilariopsis lemaneiformis*[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158279.
- [60] CHEN Y Y, XUE Y T. Optimization of microwave assisted extraction, chemical characterization and antitumor activities of polysaccharides from *Porphyra haitanensis*[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 206: 179-186.
- [61] ARROJO V C, AGUDO M A A, et al. Immunomodulatory and antioxidant activities of sulfated polysaccharides from *Laminaria ochroleuca*, *Porphyra umbilicalis*, and *Gelidium corneum*[J]. *Mar Biotechnol*, 2019, 21(4): 577-587.
- [62] ZHONG Q, WEI B, WANG S, et al. The antioxidant activity of polysaccharides derived from marine organisms: An overview[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(12): 674-707.
- [63] WANG W, LU J B, WANG C, et al. Effects of *Sargassum fusiforme* polysaccharides on antioxidant activities and intestinal functions in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 58: 127-132.
- [64] SOMASUNDARAM S N, SHANMUGAM S, SUBRAMANIAN B, et al. Cytotoxic effect of fucoidan extracted from *Sargassum cinereum* on colon cancer cell line HCT-15[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 1215-1223.
- [65] REN B B, CHEN C, LI C, et al. Optimization of microwave-assisted extraction of *Sargassum thunbergii* polysaccharides and its antioxidant and hypoglycemic activities[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 173: 192-201.
- [66] MAK W, HAMID N, LIU T, et al. Fucoidan from New Zealand *Undaria pinnatifida*: Monthly variations and determination of antioxidant activities[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 95: 606-614.
- [67] WANG Q K, SONG Y F, HE Y H, et al. Structural characterization of algae *Costaria costata* fucoidan and its effects on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury[J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 107: 247-254.
- [68] LUTHULI S, WU S, CHENG Y, et al. Therapeutic effects of fucoidan: A review on recent studies[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 487-501.
- [69] SHAO P, CHEN X X, SUN P L. *In vitro* antioxidant and antitumor activities of different sulfated polysaccharides isolated from three algae[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 62: 155-161.
- [70] LEE J H, KIM H H, KO J Y, et al. Rapid preparation of functional polysaccharides from *Pyropia yezoensis* by microwave-assisted rapid enzyme digest system[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 153: 512-517.
- [71] WANG X M, LI W D, XIAO L, et al. *In vivo* antihyperlipidemic and antioxidant activity of porphyran in hyperlipidemic mice[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 174: 417-420.
- [72] SUN L Q, WANG L, LI J, et al. Characterization and antioxidant activities of degraded polysaccharides from two marine Chrysophyta[J]. *Food Chem*, 2014, 160: 1-7.
- [73] ZHANG Z S, WANG X M, SU H L, et al. Effect of sulfated galactan from *Porphyra haitanensis* on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced premature senescence in WI-38 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 1235-1239.
- [74] HUSSEIN U K, MAHMOUD H M, FARRAG A G, et al. Chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis in rats by sulfated polysaccharides and aqueous extract of *Ulva lactuca*[J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14: 525-545.
- [75] CHARLES A L, HUANG T C. Sweet cassava polysaccharide extracts protect against CCl<sub>4</sub> liver injury in Wistar rats[J]. *Food Hydrocoll*, 2009, 23: 1494-1500.
- [76] RAJASEKAR P, PALANISAMY S, ANJALI R, et al. Isolation and structural characterization of sulfated polysaccharide from *Spirulina platensis* and its bioactive potential: *In vitro* antioxidant, antibacterial activity and Zebrafish growth and reproductive performance[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 809-821.
- [77] AHMADI A, ZOROFCHIAN M S, ABUBAKAR S, et al. Antiviral potential of algae polysaccharides isolated from marine sources: A review[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 825203-825212.
- [78] WANG W, WANG S X, GUAN H S. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview[J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(12): 2795-2816.
- [79] ZHANG Y, CEN Y Z, HUANG R M, et al. Preliminary study on antiviral activity of seaweed polysaccharides from the South China Sea[J]. *J virol*, 2006, 22(4): 282-285.

- [80] DINESH S, MENON T, HANNA L E, et al. *In vitro* anti-HIV-1 activity of fucoidan from *Sargassum swartzii*[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 82: 83-88.
- [81] YASUHARA-BELL J, LU Y. Marine compounds and their antiviral activities[J]. Antivir Res, 2010, 86: 231-240.
- [82] KOMATSU T, KIDO N, SUGIYAMA T, et al. Antiviral activity of acidic polysaccharides from *Coccomyxa gloeobotrydiformis*, a green alga, against an in vitro human influenza A virus infection[J]. Immunoph Immun, 2013, 35(1): 1-7.
- [83] SUN Y, CHEN X, SONG L, et al. Antiviral activity against avian leucosis virus subgroup j of degraded polysaccharides from *Ulva pertusa*[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9415965.
- [84] ZAPOROZHETS T, BESEDNOVA N. Prospects for the therapeutic application of sulfated polysaccharides of brown algae in diseases of the cardiovascular system: review[J]. Pharm Biol, 2016, 54(12): 3126-3135.
- [85] CHEN Q, LIU M, ZHANG P, et al. Fucoidan and galactooligosaccharides ameliorate high-fat diet-induced dyslipidemia in rats by modulating the gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Nutrition, 2019, 65: 50-59.
- [86] SILVA A K, LETOURNEUR D, CHAUVIERRE C. Polysaccharide nanosystems for future progress in cardiovascular pathologies[J]. Theranostics, 2014, 4(6): 579-591.
- [87] GARA A B, KOLSI R B, CHAABEN R, et al. Inhibition of key digestive enzymes related to hyperlipidemia and protection of liver-kidney functions by *Cystoseira crinita* sulphated polysaccharide in high-fat diet-fed rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 517-526.
- [88] ZHA X Q, XIAO J J, ZHANG H N, et al. Polysaccharides in *Laminaria japonica* (LP): Extraction, physicochemical properties and their hypolipidemic activities in diet-induced mouse model of atherosclerosis[J]. Food Chem, 2012, 134: 244-252.
- [89] HUANG L H, LIU H, CHEN J Y, et al. Seaweed *Porphyra yezoensis* polysaccharides with different molecular weights inhibit hydroxyapatite damage and osteoblast differentiation of A7R5 cells[J]. Food Funct, 2020, 11(4): 3393-3409.
- [90] TAIR Z I, BENSALAH F, BOUKORTT F. Effect of green alga *Ulva lactuca* polysaccharides supplementation on blood pressure and on atherogenic risk factors, in rats fed a high fat diet[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2018, 67(3): 133-140.
- [91] HOANG M H, KIM J Y, LEE J H, et al. Antioxidative, hypolipidemic, and anti-inflammatory activities of sulfated polysaccharides from *Monostroma nitidum*[J]. Food Sci Biotechnol, 2015, 24: 199-205.