

虾青素的生物活性研究进展

蒋维维, 孙 琼, 全海燕, 单志芳*

湖南环境生物职业技术学院医药技术学院, 湖南 衡阳

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月4日; 发布日期: 2024年2月26日

摘 要

虾青素属于类胡萝卜素中的叶黄素类, 是天然的抗氧化剂。虾青素具有抗氧化, 抗炎、抗癌以及调节血糖等多种生理活性, 因而广泛应用于食品、制药等领域。本文主要对虾青素的来源、体内代谢和生物活性及其作用机制进行综述, 为虾青素后期相关研究与开发应用提供理论依据。

关键词

虾青素, 抗氧化性, 抗炎, 生物活性

Research Progress on Biological Activities of Astaxanthin

Weiwei Jiang, Qiong Sun, Haiyan Quan, Zhifang Shan*

College of Medical Technology, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang Hunan

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 4th, 2023; published: Feb. 26th, 2024

Abstract

Astaxanthin (ATX) is a xanthophyll carotenoid and belongs to a natural antioxidant. ATX exhibits various physiological activities, such as antioxidant, anti-inflammation, anti-cancer, regulation of blood sugar and so on, thereby widely applied to food, medicine. This review summarizes the source, metabolism and biological activities of ATX, and its related mechanisms, aims to provide the theoretical basis for research and comprehensive utilization of ATX.

Keywords

Astaxanthin, Antioxidant, Anti-Inflammation, Biological Activities

*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

目前,植物源性的生物活性化合物对于各种疾病的治疗具有多靶点的特性,引起了人们的广泛关注。虾青素(astaxanthin, ATX)是一种橙红色脂溶性二酮类胡萝卜素,化学名称为3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β , β -胡萝卜素。ATX的分子结构中有一条共轭双键链,其中不饱和酮基与羟基位于共轭双键链末端处,由酮基和羟基共同构成了 α -羟基酮[1]。ATX主要存在于海洋环境中,由微藻、酵母、细菌和一些植物合成。藻类和浮游植物生物合成天然的ATX,随后通过食物链在各种海洋动物(鱼类,特别是鲑鱼和甲壳类动物,如虾、螃蟹、龙虾、还有小龙虾)和一些鸟类(如火烈鸟和鹌鹑)中累积[2]。在许多水生动物中,ATX除了具有色素作用外,还具有多种重要的生物学作用。ATX不仅可以作为营养补充剂、抗氧化剂、免疫增强剂和抗癌剂,还能预防糖尿病、心血管疾病和神经退行性疾病(表1)。商业ATX产品的剂型主要为片剂、胶囊、糖浆、油、软凝胶、乳霜、物质和颗粒粉末。天然ATX呈红色,美国食品药品监督管理局和欧洲委员会已正式批准可将其作为一种功能性营养色素用于食品和饲料等工业中[3]。雨生红球藻能累积大量虾青素,故而呈红色。雨生红球藻作为鲑鱼和鳟鱼的食物来源,可以使其肉质更加鲜美,同时也增加了抗病能力,食用ATX可从海洋生物中获取,作为人类和动物的膳食补充剂,进而预防或降低各种疾病的发生[4]。

Table 1. The main physiological activity of ATX**表 1.** 虾青素主要生理作用

生理作用	作用	参考文献
抗氧化	清除自由基、增加抗氧化酶的活性	[10]
抗炎	提高免疫系统的防御性,改善特异性皮炎症状	[13]
抗癌	抑制肿瘤生长、延缓结肠癌癌变	[19]
胃肠道作用	缓解胃溃疡症状	[42]
对糖尿病的影响	降低血浆葡萄糖和改善血清胰岛素水平	[32]
对眼的作用	预防各类型眼睛的损伤,改善眼疲劳症状	[24]
对脑的影响	神经保护作用,脑功能缺损得到改善	[47]
保护肝脏	对脂肪肝有一定的治疗作用	[48]

2. ATX 的简介

天然ATX主要是由藻类与浮游植物生物合成,通过食物链层层传递,逐级进入高等生物体内。天然ATX主要存在于真菌(红法夫酵母等)、藻类(雨生红球藻、绿球藻等)、甲壳动物和鲑鱼等[4]。

ATX是一种亲脂性化合物,具有多种结构形式,可采用溶剂法、酸法、食用油法、微波法和酶法进行提取。ATX属于烯萜类不饱和化合物,含有碳氢氧三种元素。通常而言,羟基可与脂肪酸反应,形成单酯或双酯,且双酯比单酯亲脂性强[5](图2)。ATX存在3种光学异构体,全顺式(3S, 3'S)、顺反式(3S, 3'R)和全反式(3R, 3'R),ATX分子式为 $C_{40}H_{52}O_4$,相对分子质量为596.84[6],结构如图1所示。

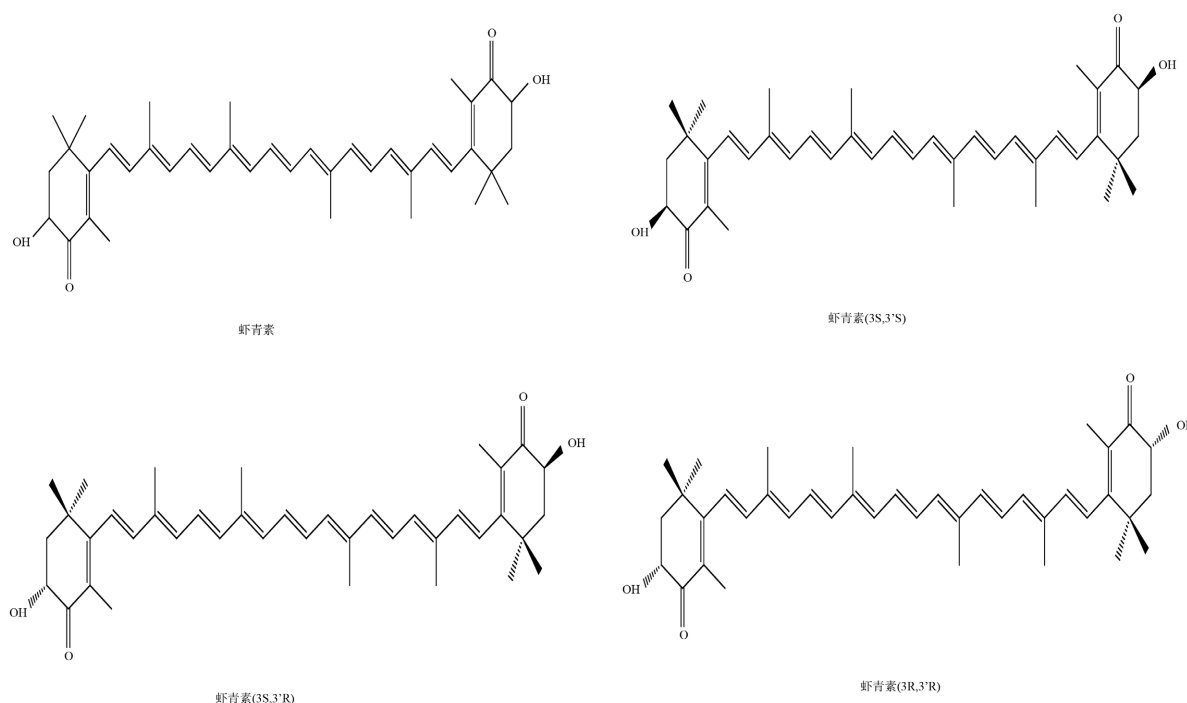


Figure 1. Chemical structure of ATX
图 1. ATX 的化学结构式

ATX 与膳食中的其他脂类物质一起进入胃肠道后被消化酶分解，随后与其他脂质物质经胆汁酸乳化形成乳糜微粒。ATX 经肠上皮细胞吸收代谢后，在机体血浆中会表现出不同的状态。在植物源性的类胡萝卜素里，ATX 最能够保护细胞、脂质和膜脂蛋白免受氧化损伤的类胡萝卜素之一[7]。

3. ATX 的生物活性

3.1. 抗氧化性

活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度累积会导致氧化还原系统失衡，进而造成机体氧化损伤。过量 ROS 可以和脂质、蛋白质、DNA 之间产生连锁反应，导致 DNA 损伤以及脂质和蛋白质的氧化，最终导致疾病发生。类胡萝卜素是一种有效的内源性和外源性抗氧化剂抑制。在类胡萝卜素中含有丰富的多烯链与长共轭双键，可通过中和单线态氧与清除自由基阻止连锁反应而发挥其抗氧化活性。类胡萝卜素可能是通过与细胞膜的相互作用而发挥生物效益。ATX 是各种类胡萝卜素中最有效的天然抗氧化剂。然而，与玉米黄质等其他类胡萝卜素不同，ATX 不具有促氧化的功能，Naguib 等将 ATX 与番茄红素、叶黄素、 α -胡萝卜素、 β -胡萝卜素进行比较发现，ATX 抗氧化活性效果更加明显[8]。ATX 还可通过中和单线态氧来抑制氧化应激和增强免疫系统功能。ATX 的抗氧化作用见表 2。ATX 和维生素 E(α -生育酚)协同使用，能防止脂质过氧化[9]。研究发现，ATX 能增加大鼠血浆和肝脏中过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)、过氧化物酶(peroxidase, PO)和硫代巴比妥酸反应物质(thiobarbituric acid reactive substance assay, TBARS)的水平，减少自由基的产生。ATX 含有独特的分子结构，因其每个紫罗兰酮环上都有羟基和酮基而具有高抗氧化活性[10]。ATX 的抗氧化活性比叶黄素、玉米黄质、角黄质、 β -胡萝卜素高达十倍，并且是 α -生育酚的 100 倍[11]。在家兔饲料中添加 ATX 后，血清中 SOD 和硫氧还蛋白还原酶活性增强，而对氧磷酶活性受到抑制[12]。此外，乙醇诱导的胃溃疡大鼠在 ATX 给药后，抗氧化酶水平增加[13]。Choi 等人发现，补充 ATX 3 周可抑制脂质过氧化并增强抗氧

化防御系统。由于吸烟引起的自由基增加与体内氧化应激的产生密切相关,而补充 ATX 可通过抑制脂质过氧化和增强抗氧化酶系统来保护吸烟者[14]。ATX 比其他抗氧化剂表现出更好的生物活性是因为其含有共轭双键,此类共轭双键具有较强抗氧化性能,同时可以同自由基之间产生反应,将产物转化为更加稳定的状态,从而阻止自由基的链式反应。ATX 是嗜黄细胞亚群的一部分,因为酮基和羟基附着在异戊二烯环上,这使 ATX 能够定位到最佳的亲水性和疏水性位置,虾青素能够连接细胞的内外(如图 2 所示),所以比其他抗氧化剂表现出更好的生物活性,并为细胞的脂质双分子层提供了更好的保护,防止脂质过氧化[15]。我们可以进一步研究虾青素的抗氧化作用机理,从而解决由氧化应激引起的相关慢性疾病。

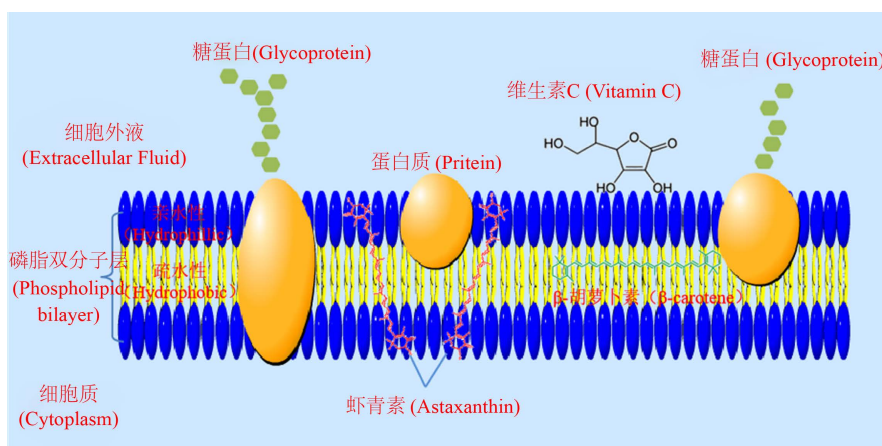


Figure 2. ATX chain

图 2. 虾青素链

Table 2. Antioxidant experimental research of ATX

表 2. 虾青素抗氧化相关实验研究

研究对象(或者方法)	ATX 作用时间和剂量	结果	参考文献
H ₂ O ₂ 诱导骨髓间充质干细胞氧化损伤	24 h (200 μmol/L)	提高 SOD 活性和 GSH 含量,降低 MDA 含量、降低细胞凋亡水平、提高细胞存活率	[44]
叔丁基过氧化氢引起软骨细胞 C28/12 氧化应激	2 h (20 μmol/L)	降低活性氧和丙二醛水平, SOD 活性升高	[45]
急性运动导致大鼠肝细胞氧化应激	4 W (25 mg/kg/d)	MDA 含量显著减少, SOD 活力显著增高,但对 GSH 含量影响较小	[46]
乙醇诱导大鼠胃溃疡	21 d (500 μg/kg)	胃匀浆中 CAT、GSH-Px、SOD 抗氧化酶效果大幅增强	[13]
高脂蛋白家兔	60 d (100, 500 mg/100g)	阻止高胆固醇血症兔硫氧还蛋白还原酶和对氧磷酶活性的变化	[12]
急性大强度运动大鼠	28 d (25 mg/kg/d)	激活大鼠骨骼肌 Akt、Nrf2 表达,提高下游 HO-1 的表达量	[45]
通过对 2,2-二苯基-1-苦肟基自由基 (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基、2,2'-联氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸) (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS) 阳离子自由基和·OH 清除率的测定(VE 作为阳性对照)	30 min	虾青素清除 DPPH 自由基、ABTS 阳离子自由基和·OH 能力强于 β-胡萝卜素和 VE	[12]

3.2. 免疫活性

巨噬细胞细胞膜中存在不饱和脂肪酸，自由基会促进细胞膜降解，进而损害免疫系统。ATX 作为抗氧化剂能保护巨噬细胞细胞膜免受自由基损害，进而提高免疫系统的防御性。与 β -胡萝卜素相比，ATX 对小鼠的免疫调节作用更为明显[16]。研究报道，ATX 作为食品添加剂可恢复老龄小鼠的体液免疫系统[17]。此外，ATX 还可通过促进人体内免疫球蛋白的产生来增强免疫力[18]。人体摄入 ATX 8 周后，血液中的 ATX 水平大幅提升，并促使杀伤细胞杀死病毒细胞，同时，补充 ATX 可以增加 T、B 细胞的数量，降低 DNA 损伤以及降低 C-反应蛋白含量[19]。Satoh 等发现，27 名轻度至中度特异性皮炎的男女患者，在摄入 ATX 4 周后，瘙痒症状、焦虑状态、免疫功能和氧化应激均有所改善，且未出现任何明显的副作用，这也说明了 ATX 在免疫调节过程中发挥着调节作用[20]。

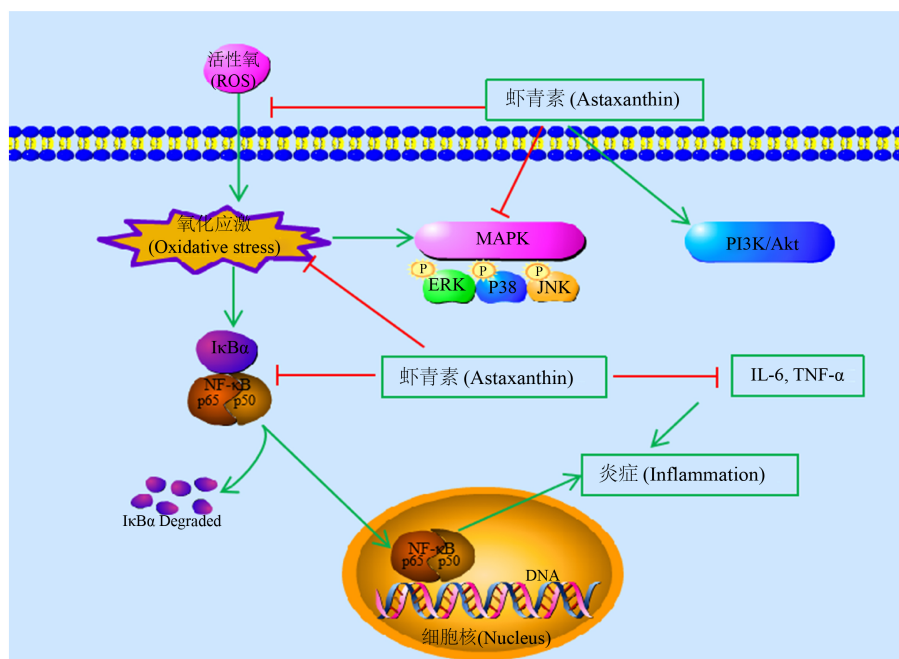
炎症是减轻细胞损伤或感染，通过细胞和分子过程恢复组织稳态的必要反应。然而，机体内长期的炎症可促进慢性疾病的发生，如神经退行性疾病、慢性阻塞性肺病、炎症性肠病、动脉粥样硬化或类风湿关节炎[21] [22]。各种各样的炎症生物标志物已经被鉴定出来，如细胞因子、趋化因子、免疫相关效应因子、急性期蛋白、ROS、血小板活化因子、前列腺素和环氧合酶等相关因子，以及核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等多条信号通路介导炎症发生[17]，Xu 等人在糖尿病大鼠模型中观察到，氧化应激、一氧化氮合酶和炎症引起的认知障碍可在饮食给予 ATX 后消除。这些作用是通过增加大脑 PI3K/Akt 激活来介导的，在肝损伤模型中，研究表明，预先补充 ATX 可通过 ROS/MAPK 通路达到抗凋亡和抗自噬的现象，此外，ATX 已被证明可以减少 ROS 的生成，抑制炎症相关细胞因子的表达和标志物的激活，ATX 作为一种抗炎剂，可以通过调节 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)/Nrf2 信号通路有效阻止生物系统炎症的发生[23]。Ohgami 等人发现 ATX 降低了小鼠单核巨噬细胞中一氧化氮、前列腺素 E2 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生。此外，ATX 可以通过下调促炎因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、TNF- α 和抑制 NF- κ B 信号通路，减轻内毒素诱导的结膜炎[1]。ATX 在防止高糖诱导近端小管上皮细胞氧化应激、炎症凋亡方面具有明显的保护作用。同时，ATX 是一种很有前途的治疗眼部炎症的物质[24] [25]。ATX 抗炎机制如图 3。目前关于 ATX 对炎症性疾病的保护作用的临床报道还不多，ATX 作为一种潜在的治疗炎症性疾病的手段，还需要进一步研究。结合其低毒性，未来的研究可用于测试该药物对各种炎症性疾病的疗效。我们还需要进行更多的实验和临床研究来证实 ATX 对人类炎症性疾病的抗炎作用和保护作用。因此，ATX 具有良好的抗炎性能，可能成为一种具有新技术的药物设计候选药物。

3.3. 对脑的保护作用

ATX 可通过大幅降低梗死体积和改善神经功能缺损，从而对缺血再灌注诱导的大鼠脑神经损伤发挥保护作用[26]。Lee 等发现 ATX 可抑制大鼠体内诱导型一氧化氮合酶的活性，缓解氧化应激，此外，ATX 预处理可显著抑制二十二碳六烯酸、过氧化氢或 6-羟多巴胺诱导的细胞凋亡、线粒体异常和细胞内 ROS 生成，研究发现，10 名年龄相关性遗忘患者服用富含 ATX 的雨生红球藻提取物 12 W 后，表现出认知和精神运动功能改善。ATX 对阿兹海默症(Alzheimer's disease, AD)具有很好的治疗作用，主要表现在红细胞 β 淀粉样蛋白(A β)浓度降低[27]。因其对 AD 良好疗效，ATX 很有能成为一种新的抗痴呆药物。

3.4. 抗癌

在大量的流行病学研究中，类胡萝卜素，如 ATX，已显示出多种途径的抗癌和防癌作用。Yasui 研究发现 ATX 能够抑制 NF- κ B、TNF- α 和白介素-1 β (interleukin, IL-1 β)等炎症细胞因子的表达，同时抑制结肠腺癌的增殖并诱导其凋亡[28]。此外，富含 ATX 的雨生红球藻提取物也可以通过阻碍细胞周期和促



MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; JNK: 氨基末端激酶; PI3K/Akt: 磷脂酰肌醇 3-激酶; IκBα: 核因子 κB 抑制因子 α

Figure 3. Anti-inflammatory effect of ATX

图 3. ATX 的抗炎效应

进癌细胞凋亡来抑制结肠癌细胞 (HCT-116) 的生长 [29]。在 UV-7,12-二甲基苯并蒽 (7,12-dimethylbenzanthracene, DMBA) 诱导的大鼠皮肤癌模型中, ATX 单酯和双酯能分别降低肿瘤 96% 和 88% 的发生率。同时, 补充 ATX 对小鼠膀胱癌、口腔癌和大鼠结肠治疗作用, 这种作用部分归因于抑制细胞增殖 [30]。Jyonouchi 等人发现, 当小鼠接种纤维肉瘤细胞时, 饮食中给予 ATX 可以抑制肿瘤生长, 并刺激免疫应答。ATX 对乳腺癌具有一定的疗效 [3]。这说明 ATX 具有潜在的癌症治疗作用。

3.5. 对糖尿病和心脑血管的影响

代谢综合征是一种以高甘油三酯血症和低水平高密度脂蛋白胆固醇为特征的疾病。脂肪组织分泌的脂肪细胞因子的失调会影响糖脂代谢中的胰岛素敏感性。一项临床研究表明, 16 名患有代谢综合征的志愿者在接受 ATX 治疗后糖化血红蛋白和 TNF-α 水平显著降低, 脂联素水平显著升高 [31]。这些结果表明, ATX 对糖尿病边缘患者或代谢综合征风险人群有保护的作用。通常而言, 大多数糖尿病患者存在氧化应激的反应主要与胰腺 β 细胞功能障碍及胰腺组织损伤密切相关。相关研究发现, ATX 能有效地降低高血糖诱导的胰腺 β 细胞氧化损伤, 同时调节血糖与血清胰岛素水平, 从而使胰腺 β 细胞避免糖毒性的影响 [32]。ATX 是一种具有抗炎活性的强效抗氧化剂, 并在实验动物和人类实验中都得到了检验。氧化应激和炎症是导致动脉粥样硬化性心血管疾病的生理病因。ATX 对治疗动脉粥样硬化性心血管疾病具有积极作用, 也是应用较为普遍的药物类型 [33]。此外, 用 150 和 500 mg/kg/day 剂量的二丁二酸二钠衍生物 (ATX 类胡萝卜素衍生物) 预处理 7 d 后, 在大鼠心肌组织中也发现了 ATX, 这结果说明 ATX 可能发挥着重要作用, Monroy-Ruiz 等人证明了 ATX 对自发性高血压大鼠、正常血压的京都大鼠和卒中易感自发性高血压大鼠血压有影响 [34]。用 ATX 处理的人脐静脉内皮细胞和血小板显示一氧化氮水平升高, 过氧亚硝酸盐水平降低 [35]。虾青素的研究结果为后续研究高血压等慢性疾病的治疗提供更多的理论基础。

4. 在食品中的应用

消费者对精致和创新食品的需求增加了,此外,现在更加认识到水-能量-食品的关系以及食品与健康之间的关系。在这种背景下,食品工业正在作出重大努力,以提高食品生产的可持续性,生产出不仅美味,而且营养、功能和可持续的食品[36]。ATX 作为一种食品补充已经获得了广泛的认可。目前,世界范围内对天然虾青素在人体健康中的应用研究和需求呈爆炸式增长。使用 ATX 和含有 ATX 的脂质提取物作为食品成分可能有双重功效。一方面,因为它们呈现出红色,可以使人产生食欲。此外,它们的抗氧化活性可以在加工和储存过程中保护食品,提高食品质量。另一方面,ATX 及含有 ATX 的脂质提取物在食用时可能具有生物活性功能,具有开发功能性食品的巨大潜力[37]。考虑到使用天然添加剂在现代食品加工业中的发展趋势,以及消费者对饮食与健康关系的日益关注,ATX 提取物具有作为食品成分的巨大潜力。

ATX 对色素沉着至关重要,是一种有价值的色素,具有重要的生物学功能,如防止多不饱和脂肪酸(PUFAs)的氧化、免疫反应、繁殖行为和防止紫外线对皮肤的损伤等作用。由于 ATX 对健康有许多积极的影响,最近,世界上一些研究机构建议将其列为值得关注的三大主要成分之一,并且是一种具有强大潜力的食品添加剂成分,研究表明 ATX 具有很强的抗氧化能力,食用后会对健康产生许多积极的影响[38]。

动物和临床研究已经证实,ATX 具有许多生理活性,如有效清除体内自由基、抗衰老等抗肿瘤、预防心脑血管疾病、心血管疾病、肝脏保护、抗糖尿病、抗紫外线辐射、抗炎,改善运动功能等。ATX 是唯一能穿透血脑血视网膜屏障的类胡萝卜素,对中枢神经系统和脑功能有积极作用。因此,ATX 可作为一种膳食功能因子添加到食品中[39]。

ATX 是一种生物活性化合物,由于其独特的结构而具有抗氧化和促进健康的特性。然而,由于其价格高和来源有限,食品消费者对其了解甚少,而食品生产者则低估了它,但由于其对健康的促进作用,应该继续研究虾青素的生物活性和分解代谢,特别是通过更大规模的临床研究。ATX 的抗氧化潜力及其着色特性使食品技术人员能够设计出具有感官吸引力的功能性食品和活性包装。

5. 安全性

研究发现,给大鼠饲喂 ATX 后,ATX 在动物组织中积累,但并未体现出毒性作用[40]。如果摄入 ATX 含量过高则会引起动物皮肤黄色与红色色素沉积。将虾青素 ATX 加入鱼饲料里面可能引起鱼皮肤颜色变红的现象[41]。此外,大鼠口服 ATX 后,SOD、CAT 和 GSH-Px 等抗氧化酶水平显著升高[6]。一项研究报道,高血压大鼠饲喂 50 mg/kg ATX 14 d 后,其血压显著降低。ATX 对萘普生诱导的胃溃疡和胃窦溃疡也显示出显著的保护作用,并抑制胃粘膜脂质过氧化[16]。研究发现在胡萝卜素副球菌中提取的 ATX,在小鼠模型中具有潜在抗氧化与抗溃疡作用[42]。当脂质制剂补充量不断增加将会增加 ATX 生物利用度,而超治疗浓度的 ATX 对血小板、凝血和纤溶功能无不良影响[43]。迄今为止,从相关的研究中可知,食用 ATX 可能不会引起人与动物的副作用,但其安全性还有待进一步的探索。

6. 展望

ATX 作为天然抗氧化剂,具有抗氧化,抗炎、调节胃酸分泌,抗癌以及调节血糖等生理活性。因此,ATX 在癌症、心血管系统疾病、胃肠道、肝脏、等多种疾病都有潜在的疗效。目前关于 ATX 的生理活性的研究已取得很大进展,ATX 具有多种生物活性,在化妆品、人体营养保健品、医药、食品等方面具有很大的应用潜力,但 ATX 的应用还面临着很大的问题,如难溶于水、易氧化分解、生物利用率低等。然而,大多数已发表的研究都是在细胞和动物实验中进行,缺乏人类研究试验数据。关于虾青素酯及其

在生物系统中的代谢途径的研究较少。未来的研究可以集中在虾青素酯对各种生物活性的影响及其在营养和食品应用方面的应用。

项目基金

基金项目：2023 年度院长基金项目；项目编号：QN2023-13；项目名称：槲皮素对脂肪酸合酶及人乳腺癌细胞的影响；主持人：蒋维维。

参考文献

- [1] Ambati, R.R., Phang, S.M., Ravi, S. and Aswathanarayana, R.G. (2014) Astaxanthin: Sources, Extraction, Stability, Biological Activities and Its Commercial Applications—A Review. *Marine Drugs*, **12**, 128-152. <https://doi.org/10.3390/md12010128>
- [2] Lim, K.C., Yusoff, F.M., Shariff, M. and Kamarudin, M.S. (2018) Astaxanthin as Feed Supplement in Aquatic Animals. *Reviews in Aquaculture*, **10**, 738-773. <https://doi.org/10.1111/raq.12200>
- [3] Kim, Y.E., Matter, I.A., Lee, N., et al. (2020) Enhancement of Astaxanthin Production by *Haematococcus pluvialis* Using Magnesium Aminoclay Nanoparticles. *Bioresource Technology*, **307**, Article ID: 123270. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123270>
- [4] Ravi, S., Ambati, R.R., Kamath, S.B., et al. (2012) Influence of Different Culture Conditions on Yield of Biomass and Value Added Products in Microalgae. *Dynamic Biochemistry, Process Biotechnology and Molecular Biology*, **6**, 77-85.
- [5] Dan, Q., Wu, Y.C., Zhu, W.L., et al. (2012) Identification of Geometrical Isomers and Comparison of Different Isomeric Samples of Astaxanthin. *Journal of Food Science*, **77**, C934-C940. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02842.x>
- [6] Donoso, A., González, J., Muñoz, A.A., González, P.A. and Agurto-Muñoz, C. (2021) Therapeutic Uses of Natural Astaxanthin: An Evidence-Based Review Focused on Human Clinical Trials. *Pharmacological Research*, **166**, Article ID: 105479. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105479>
- [7] Brotosudarmo, T.H.P., Limantara, L. and Setiyono, E. (2020) Structures of Astaxanthin and Their Consequences for Therapeutic Application. *International Journal of Food Science*, **2020**, Article ID: 2156582. <https://doi.org/10.1155/2020/2156582>
- [8] Nishida, Y., Nawaz, A., Hecht, K. and Tobe, K. (2022) Astaxanthin as a Novel Mitochondrial Regulator: A New Aspect of Carotenoids, beyond Antioxidants. *Nutrients*, **14**, Article 107. <https://doi.org/10.3390/nu14010107>
- [9] 张涛, 邓思, 陈艳红, 等. 虾青素和 β -胡萝卜素的抗氧化活性及其协同作用研究[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(9): 8-15.
- [10] Grudzinski, W., Nierzwicki, L., Welc, R., et al. (2017) Localization and Orientation of Xanthophylls in a Lipid Bilayer. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 9619. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10183-7>
- [11] Ekpe, L., Inaku, K. and Ekpe, V. (2018) Antioxidant Effects of Astaxanthin in Various Diseases—A Review. *Journal of Molecular Pathophysiology*, **7**, 1-6. <https://doi.org/10.5455/jmp.20180627120817>
- [12] Augusti, P.R., Quatrin, A. Somacal, S., et al. (2012) Astaxanthin Prevents Changes in the Activities of Thioredoxin Reductase and Paraoxonase in Hypercholesterolemic Rabbits. *Journal of Clinical Biochemistry & Nutrition*, **51**, 42-49. <https://doi.org/10.3164/jcbn.11-74>
- [13] Han, J.H., Ju, J.H., Lee, Y.S., et al. (2018) Astaxanthin Alleviated Ethanol-Induced Liver Injury by Inhibition of Oxidative Stress and Inflammatory Responses via Blocking of STAT3 Activity. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 14090. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32497-w>
- [14] Kim, J.H., Chang, M.J., Choi, H.D., et al. (2011) Protective Effects of *Haematococcus astaxanthin* on Oxidative Stress in Healthy Smokers. *Journal of Medicinal Food*, **14**, 1469-1475. <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.1626>
- [15] Yamashita, E. (2015) Let Astaxanthin Be thy Medicine. *PharmaNutrition*, **3**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2015.09.001>
- [16] Kohandel, Z., Farkhondeh, T., Aschner, M., et al. (2022) Anti-Inflammatory Action of Astaxanthin and Its Use in the Treatment of Various Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article ID: 112179. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112179>
- [17] Hwang, Y.H., Hong, S.G., Mun, S.K., et al. (2019) The Protective Effects of Astaxanthin on the OVA-Induced Asthma Mice Model. *Molecules*, **22**, Article 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules22112019>
- [18] Hongo, N. (2017) Daily Fatigue-Reducing Effect of Astaxanthin—A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind,

- Parallel-Group Study. *薬理と治療*, **45**, 61-72.
- [19] Park, J.S., Chyun, J.H., Kim, Y.K., *et al.* (2010) Astaxanthin Decreased Oxidative Stress and Inflammation and Enhanced Immune Response in Humans. *Nutrition & Metabolism*, **7**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-18>
- [20] Davinelli, S., Nielsen, M.E. and Scapagnini, G. (2018) Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients*, **10**, Article 522. <https://doi.org/10.3390/nu10040522>
- [21] Ng, Q.X., De Deyn, M.L.Z.Q., Loke, W., *et al.* (2021) Effects of Astaxanthin Supplementation on Skin Health: A Systematic Review of Clinical Studies. *Journal of Dietary Supplements*, **18**, 169-182. <https://doi.org/10.1080/19390211.2020.1739187>
- [22] Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M. and Farkhondeh, T. (2019) Thymoquinone-Induced Antitumor and Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 10421-10431. <https://doi.org/10.1002/jcp.27710>
- [23] Zhang, J., Ding, C., Zhang, S. and Xu, Y.Y. (2020) Neuroprotective Effects of Astaxanthin against Oxygen and Glucose Deprivation Damage via the PI3K/Akt/GSK3 β /Nrf2 Signalling Pathway *in Vitro*. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 8977-8985. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15531>
- [24] Li, H., Li, J., Hou, C., *et al.* (2020) The Effect of Astaxanthin on Inflammation in Hyperosmolarity of Experimental Dry Eye Model *in Vitro* and *in Vivo*. *Experimental Eye Research*, **197**, Article ID: 108113. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108113>
- [25] Shimokawa, T., Fukuta, T., Inagi, T. and Kogure, K. (2020) Protective Effect of High-Affinity Liposomes Encapsulating Astaxanthin against Corneal Disorder in the *in Vivo* Rat Dry Eye Disease Model. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **66**, 224-232. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.19-102>
- [26] Manabe, Y., Komatsu, T., Seki, S. and Sugawara, T. (2018) Dietary Astaxanthin Can Accumulate in the Brain of Rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **82**, 1433-1436. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1459467>
- [27] Nouchi, R., Suiko, T., Kimura, E., *et al.* (2020) Effects of Lutein and Astaxanthin Intake on the Improvement of Cognitive Functions among healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, **12**, Article 617. <https://doi.org/10.3390/nu12030617>
- [28] Yasui, Y., Hosokawa, M., Mikami, N., *et al.* (2011) Dietary Astaxanthin Inhibits Colitis and Colitis-Associated Colon Carcinogenesis in Mice via Modulation of the Inflammatory Cytokines. *Chemico-Biological Interactions*, **193**, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.05.006>
- [29] Raza, S.H.A., Naqvi, S.R.Z., Abdelnour, S.A., *et al.* (2021) Beneficial Effects and Health Benefits of Astaxanthin Molecules on Animal Production: A Review. *Research in Veterinary Science*, **138**, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.05.023>
- [30] Palozza, P., Torelli, C., Boninsegna, A., Simone, R., Catalano, A., Mele, M.C. and Picci, N. (2009) Growth-Inhibitory Effects of the Astaxanthin-Rich Alga *Haematococcus pluvialis* in Human Coloncancer Cells. *Cancer Letters*, **283**, 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.031>
- [31] Uchiyama, A. and Okada, Y. (2008) Clinical Efficacy of Astaxanthin-Containing *Haematococcus pluvialis* Extract for the Volunteers at Risk of Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **43**, 390-393.
- [32] Landon, R., Gueguen, V., Petite, H., *et al.* (2020) Impact of Astaxanthin on Diabetes Pathogenesis and Chronic Complications. *Marine Drugs*, **18**, Article 357. <https://doi.org/10.3390/md18070357>
- [33] Maria, A.G., Graziano, R. and Nicolantonio, D.O. (2015) Carotenoids: Potential Allies of Cardiovascular Health? *Food & Nutrition Research*, **59**, Article ID: 26762. <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.26762>
- [34] Monroy-Ruiz, J., Sevilla, M.Á., Carrón, R. and Monter, M.J. (2011) Astaxanthin-Enriched-Diet Reduces Blood Pressure and Improves Cardiovascular Parameters in Spontaneously Hypertensive Rats. *Pharmacological Research*, **63**, 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.09.003>
- [35] Khan, S.K., Malinski, T., Mason, R.P., *et al.* (2010) Novel Astaxanthin Prodrug (CDX-085) Attenuates Thrombosis in a Mouse Model. *Thrombosis Research*, **126**, 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.07.003>
- [36] EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck, D., Castenmiller, J., *et al.* (2020) Safety of Astaxanthin for Its Use as a Novel Food in Food Supplements. *EFSA Journal*, **18**, e05993. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5993>
- [37] Martínez-Álvarez, Ó., Calvo, M.M. and Gómez-Estaca, J. (2020) Recent Advances in Astaxanthin Micro/Nanoencapsulation to Improve Its Stability and Functionality as a Food Ingredient. *Marine Drugs*, **18**, Article 406. <https://doi.org/10.3390/md18080406>
- [38] Villaró, S., Ciardi, M., Morillas-España, A., *et al.* (2021) Microalgae Derived Astaxanthin: Research and Consumer Trends and Industrial Use as Food. *Foods*, **10**, Article 2303. <https://doi.org/10.3390/foods10102303>

- [39] Zhao, T., Yan, X., Sun, L., *et al.* (2019) Research Progress on Extraction, Biological Activities and Delivery Systems of Natural Astaxanthin. *Trends in Food Science & Technology*, **91**, 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.07.014>
- [40] Rao, A.R., Baskaran, V., Sarada, R. and Ravishankar, G.A. (2013) *In Vivo* Bioavailability and Antioxidant Activity of Carotenoids from Microalgal Biomass—A Repeated Dose Study. *Food Research International*, **54**, 711-717. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.07.067>
- [41] Rao, A.R., Sindhuja, H.N., Dharmesh, S.M., *et al.* (2013) Effective Inhibition of Skin Cancer, Tyrosinase, and Antioxidative Properties by Astaxanthin and Astaxanthin Esters from the Green Alga *Haematococcus pluvialis*. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, **61**, 3842-3851. <https://doi.org/10.1021/jf304609j>
- [42] Satoh, T. (2016) Astaxanthin: Health Benefits and Toxicity. In: Gupta, R.C., Ed., *Nutraceuticals*, Academic Press, Cambridge, 531-539. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00038-3>
- [43] Serebruany, V., Malinin, A., Goodin, T., *et al.* (2010) The *in Vitro* Effects of Xancor, a Synthetic Astaxanthine Derivative, on Hemostatic Biomarkers in Aspirin-Nave and Aspirin-Treated Subjects with Multiple Risk Factors for Vascular Disease. *American Journal of Therapeutics*, **17**, 125-132. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31819cddb>
- [44] 李露壮, 姜衍, 徐爱华, 等. 虾青素对过氧化氢诱导的骨髓间充质干细胞氧化应激的保护作用[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(2): 124-129.
- [45] 朱春晖, 张宜, 宋黄鹤, 等. 虾青素对叔丁基过氧化氢诱导软骨细胞损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(11): 1648-1655.
- [46] 王僮. 虾青素及急性大强度运动对大鼠肝氧化应激影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西大学, 2021.
- [47] Shen, D.F., Qi, H.P., Ma, C., *et al.* (2021) Astaxanthin Suppresses Endoplasmic Reticulum Stress and Protects against Neuron Damage in Parkinson's Disease by Regulating miR-7/SNCA Axis. *Neuroscience Research*, **165**, 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.04.003>
- [48] 刘晓娟, 万慧琪, 许光辉, 等. 虾青素对非酒精性脂肪肝大鼠模型影响的实验研究[J]. 海峡药学, 2020, 32(11): 18-21.