

# 海参中多糖、皂苷等活性物质的研究进展

刘经未<sup>1,2\*</sup>, 相智巍<sup>1</sup>, 李宝山<sup>1</sup>, 孙春晓<sup>1#</sup>, 曹体宏<sup>1</sup>, 王忠全<sup>1</sup>, 黄炳山<sup>1</sup>, 孙永智<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山东省海洋资源与环境研究院, 山东 烟台

<sup>2</sup>上海海洋大学水产与生命学院, 上海

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年11月29日; 发布日期: 2023年12月11日

## 摘要

海参自古以来就是我国名贵海珍品, 是一类具有高蛋白低固醇且富含氨基酸、微量元素等营养成分的保健食品, 具有极高经济和药用价值。海参还富含各类活性物质, 如多糖、皂苷、海参肽、脑苷脂、甾醇等, 这类活性物质在增加免疫力、抗肿瘤、调节癌细胞凋亡、抗凝血、保护神经组织、降低血黏度等方面具有特殊的功效。本文对国内外目前关于海参活性物质的结构、组成及其药理功能研究进展进行了综述, 以期对海参资源的开发利用提供理论依据。

## 关键词

海参, 活性物质, 多糖, 皂苷

# Research Progress of Polysaccharides, Saponins and Other Active Substances in Sea Cucumber

Jingwei Liu<sup>1,2\*</sup>, Zhiwei Xiang<sup>1</sup>, Baoshan Li<sup>1</sup>, Chunxiao Sun<sup>1#</sup>, Tihong Cao<sup>1</sup>, Zhongquan Wang<sup>1</sup>, Bingshan Huang<sup>1</sup>, Yongzhi Sun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shandong Marine Resources and Environmental Research Institute, Yantai Shandong

<sup>2</sup>College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai

Received: Sep. 6<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 29<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 11<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Sea cucumber has been a precious and precious marine delicacy in China since ancient times. It is

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘经未, 相智巍, 李宝山, 孙春晓, 曹体宏, 王忠全, 黄炳山, 孙永智. 海参中多糖、皂苷等活性物质的研究进展[J]. 水产研究, 2023, 10(4): 127-134. DOI: 10.12677/ojfr.2023.104015

**a type of nutritious food with high protein low sterols and rich in amino acids, microelements and other nutrients, which have high economic and medicinal value. Sea cucumber is also rich in various kinds of active substances such as polysaccharide, saponins, adenosine, sterol, etc. These active substances have special effects in increasing immunity, anti-tumor, regulating cancer cell apoptosis, anticoagulant blood, protecting neural tissue and reducing blood viscosity. This paper reviews the structure, composition and pharmacological function of the active material in China and abroad, in order to provide theoretical basis for the development and utilization of sea cucumber resources.**

## Keywords

Sea Cucumber, Bioactive Substance, Polysaccharide, Saponin

Copyright © 2023 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

全球海参品种有 2000 多种，其中 40 多种具有商业价值和食用价值。国内消费市场的花参主要有刺参(*Apostichopus japonicus*)、花刺参(*Stichopus variegatus*)、黑参(*Holothuria atra*)等。国内的花参养殖加工业则以刺参为主，而在我国刺参自然海域分布位于环渤海省份、以及山东半岛沿海部分海域。刺参因其壁厚刺大、蛋白质含量高，味道鲜美，具有很高的营养和药用价值，自古就是我国名贵的海产品，被列为海产“八珍”之一，有“海中人参”之美称[1]。上世纪 80 年代花参养殖业突破育苗技术瓶颈，在 2022 年刺参出苗量突破 628 亿头，花参养殖规模达到新高度，一举成为我国北方沿海水产养殖的新兴品种，并带动花参周边产品深加工产业的发展，形成了具有北方特色的花参产业。据统计，2022 年全国花参产量为 24.9 万吨，较 2021 年 22.3 万吨实现 11.59% 的增长；但养殖面积由 2021 年的 24.7 万公顷增加至 2022 年的 25 万公顷，由此反应出随着花参产业管理和技术提升，花参行业规范化，产量增加，产业变革潜力巨大。其中以渤海省份辽宁、山东为代表，花参养殖面积规模位居前列，分别为 15.83 万公顷和 8.22 万公顷[2]。

现今我国花参养殖年产值直接经济效益 300 亿元，带动上下游相关产业规模超 1000 亿元，花参养殖已经成为了一个重要的海珍品养殖产业[3]。花参其营养组成表明它是一种高蛋白、低脂且低胆固醇的天然健康食品，营养组分富含氨基酸和微量元素，还含有丰富的多糖、皂苷、多肽、脂肪酸等生物活性物质。如今随着渗透膜分离技术的应用，极大提高了花参中活性物质的分离提纯效率，气相和液相色谱与质谱联合应用可高效确定分子量，以及核磁共振技术多维解析化学结构，使得以往花参中的低含量、小分子且难以分离的活性物质得到有效的鉴定，推动花参中活性物质的功能研究从原来浓度依赖方式深入至功能基团的具体调节机制探究，为花参中活性物质对宿主的调控机制提供了理论支持。

目前对于花参中活性物质的各种生物学功能验证已经取得了较大的进展，研究证明了花参中活性物质在抗肿瘤、抗氧化、提升宿主免疫力、调节代谢综合征等方面具有独到的功效。但由于花参生长养殖周期较长且产量低，其活性物质作为规模化生产供给仍显不足。因此通过对花参活性物质功能、结构以及合成途径的研究，以期在医药领域开拓抗肿瘤、抗凝血等特效药品的原料来源，进一步发掘其通过细胞工程改造批量生产的可能性，这对我国生物制药产业发展和节约海洋资源具有重大意义。

## 2. 海参主要活性物质研究进展

海参作为无脊椎动物其生理结构较为简单, 缺乏成熟的免疫系统, 但有一套特殊的机制用于抵御环境中的病害侵扰, 因此具备众多结构和功能独特的活性物质, 按照其化学结构组成可分为多糖、蛋白质和肽类、萜类、脂类等, 而脂类有因结构功能基团可细分为磷脂、脑苷脂、神经节苷脂以及小分子甾醇等[4]。对于海参活性物质研究方式饲喂或注射两种主要方式以及体外细胞实验, 各类海参活性物质调控机体代谢途径受到其分子量大小和功能基团影响, 通过介导受体细胞的信号调控过程或结合中间代谢产物并影响其代谢通路, 发挥抗癌、抗氧化、提升免疫的作用。

### 2.1. 海参多糖

海参中的多糖主要有 3 类: 岩藻聚糖硫酸酯、糖胺聚糖和中性聚糖。其中糖胺聚糖因其组成和结构类似硫酸软骨素, 又被称为岩藻糖基化的硫酸软骨素, 并且硫酸软骨素和岩藻聚糖硫酸酯组成了海参粗多糖的主要部分[5]。Vieira 等[6]从 *Ludwigothurea grisea* 海参中提取出三种海参硫酸化多糖, 发现三种多糖分子量和化学成分明显不同。一类分子量较大且含有高比例的岩藻糖和少量的半乳糖和氨基糖, 而另一类主要含有硫酸化岩藻糖, 第三类多糖特点是由葡萄糖醛酸、N-乙酰半乳糖胺和岩藻糖三种等比例单糖构成, 并且硫酸盐含量高于其他两个类。MI Bilan 等[7]从海参 *Massinium magnum* 中得到一种硫酸软骨素, 研究其结构发现其主干为硫酸软骨素 E 型, 还有约 10% 为 A 型。

近年来对海洋生物活性物质研究不断深入, 各种构型和不同分子量的海参多糖被提取、分离和纯化[8]。研究进一步发现这类海参多糖具备抗凝血、抗肿瘤、抗氧化等生物功能活性, 拥有巨大的药用潜力[9]。在抗凝血方面, Yang 等[10]研究发现海参多糖抗凝血的实现方式是通过减少凝血酶原的活化而非直接与凝血酶结合, 海参多糖通过延长 APTT 活性和抑制内因子 Xase 活性达到抗凝血功能, 并且多糖分子量抗凝血能力呈正相关[11]; 多糖可激活血浆中抗凝血酶或肝素辅助因子 II 的表达, 从而抑制内源性和外源性凝血途径中的凝血因子活性, 发挥其抗凝血作用[12][13], 且这种抗凝血能力与多糖支链的硫酸化岩藻糖相关。

研究表明海参多糖具有显著抗肿瘤效果, 海参多糖可直接作用于肿瘤细胞和免疫细胞, 并通过抑制肿瘤细胞 DNA 复制及诱导其启动凋亡程序、降低肿瘤细胞粘附力阻遏其迁移、以及激活免疫应答等[14]; 李天等[15]研究发现适当浓度的海参多糖可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路促进人肾癌细胞 786-0 凋亡, 发挥抗癌效果。海参多糖在抗氧化方面, 也有研究表明海参多糖可通过激活 Nrf2/Keap1 信号通路, 并显著提高内源性抗氧化酶活力, 清除活性氧自由基, 从而降低脂质过氧化代表产物丙二醛含量, 表现出较高的抗氧化活性[16], 也间接表现出抗帕金森病活性[17]。

海参多糖生物功能活性通常与其结构分子中的支链基团有关, 且有研究表明岩藻聚糖硫酸酯生物活性受其硫酸根含量影响, Wu 等[18]证明刺参多糖中的硫酸软骨素抗凝血能力与其支链结构中 2,4-O-SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 丰度密切相关。目前关于海参多糖的生物活性功能调控机理还有待深入研究, 尤其是组成成分中岩藻糖和硫酸基含量以及支链结构对生物活性的影响, 这对于人工合成刺参多糖具有重要意义。

### 2.2. 海参皂苷

海参皂苷是海参体内主要的次生代谢产物, 在海参肠道中含量较为丰富, 是进行化学防御的物质基础。海参皂苷的化学结构通常为三萜寡糖苷, 苷元的 3 位上由羟基取代, 通过糖苷键将苷元和糖链连接。海参皂苷因苷元和糖链繁多的结合位点决定了其在体内结构的多样性。通常引起苷元结构变化的有双键的位置、侧链糖的结构和取代基的类型位点变化等。引起糖链结构改变的因素包含单糖的空间结构变化、单糖的数目和连接位置以及单糖的连接顺序, 以及硫酸酯基的连接数目和位置等[19]。研究表明, 海参皂

昔生物活性与其结构中取代基和单糖位置顺序密切相关[20][21]。

海参皂苷作为小分子的次生代谢产物, 在海参发挥免疫功能抵抗外来病毒的过程中发挥着独特的贡献, 故其疾病防治中越来越受到重视。研究证明, 海参皂苷具有减轻代谢综合征、抑制肿瘤细胞增殖、减缓高尿酸血症和提高免疫功能等药理作用, 对于临床医学、医药开发、功能性保健食品深加工而言海参皂苷存在巨大的经济价值和科研前景。胡晓倩等[22]研究发现, 海参皂苷能够通过抑制胰脂肪酶活力而减少外源性脂肪的消化吸收, 同时还可抑制脂肪酸合成酶和硬脂酰 CoA 去饱和酶的活力, 从而削弱内源性脂肪生成, 能够有效减轻脂肪过度沉积引发的代谢综合征。

海参皂苷大多对癌细胞具有显著的细胞毒性, 并且作用途径多样化, 如干扰细胞周期进程、诱导细胞凋亡、增强神经酰胺的产生, 参与其抗肿瘤作用[23]。樊廷俊等[24]通过细胞凋亡检测, 发现水溶性海参皂苷 SC-2 纯化样品具有显著的抑瘤活性; Yu 等[25]研究发现海参中硫酸化皂苷显著抑制了四种不同的人结直肠癌细胞系, 并且发现其抑制机理是通过高效诱导晚期细胞的凋亡实现。丛日山等[26]研究发现水溶性海参皂苷对 6 株供试真菌均具有显著的抑制作用, 且在浓度为 0.5~4 mg/mL 的范围内, 其抑菌活性与所用浓度之间存在显著的正相关性。Yang 等[27]研究发现海参皂苷对免疫抑制条件下的小鼠单核巨噬细胞具有显著的免疫调节活性, 能够有效改善巨噬细胞的吞噬功能。

目前越来越多的实验研究发现了海参皂苷许多新型生物学功能, 但其体内调控机制的研究还相对较少。随着组学技术的普遍应用, 海参皂苷在体内合成途径已经逐步清晰[28], 尤其一些关键基因被克隆[29], 未来通过其蛋白互作机制可进一步推测皂苷的未知生物活性功能, 将为海参皂苷的研究打开新局面。

### 2.3. 海参脂类

海参脂类活性物质主要有磷脂、脑苷脂、神经节苷脂以及甾醇等。其中海参磷脂以磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺为主, 磷脂的脂肪酸种类在刺参中较丰富, 不饱和脂肪酸的种类和相对含量均高于饱和脂肪酸[30], 海参体壁中的多不饱和脂肪酸以 ARA 和 EPA 为主[31]。有研究表明海参磷脂能显著的抑制肥胖小鼠体重的增长, 改善肝脂肪变性[32]; 徐雷雷等[33]研究表明, EPA 磷脂可改善糖尿病大鼠的葡萄糖耐受量、降低血糖以及改善肾脏功能; Zhang 等[34]研究发现海参 EPA 磷脂可通过特异性抑制小鼠脂滴相关蛋白 FSP27 活性从而抑制脂质积累。除此之外, 近些年来发现海参一些新型磷脂的生物活性功能, 如缩醛磷脂和醚磷脂。李艺洋等[35]研究发现海参缩醛磷脂能够显著促进小鼠 PC12 细胞分化的作用; 醚磷脂则被证实能够缓解小鼠高脂肪饮食诱导的下丘脑自噬, 并改善了肝脂肪变性[36], 此外, 醚磷脂还能够调节脂质代谢和修复氧化应激引起的损伤[37], 是一类潜在治疗代谢综合征的药物。

海参脑苷脂是存在于海参体壁中结构独特的鞘脂类化合物, 由神经酰胺和糖基两部分组成, 神经酰胺是由长链脂肪酸中的羧基与长链碱的氨基经脱水与酰胺键相连形成的一类酰胺类化合物。脑苷脂的苷键结构、烷基链长度、支链化程度、羟基和双键个数等直接影响到其生物活性, 研究表明, 海参脑苷脂中长链碱具有显著的抗肿瘤细胞活性[38]。脑苷脂在细胞生长及体内激素信号转导等方面起重要的调节作用, 还具有免疫调节、神经保护和改善高尿酸血症等生物活性。董喆等[39]研究发现海参提取的脑苷脂可下调肝脏黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶 mRNA 的表达量并抑制酶活力, 限制内源性尿酸生成, 降低血清尿酸浓度。Lei 等[40]发现海参脑苷脂和其水解产物长链碱对肿瘤细胞具有显著的剂量依赖性抑制作用, 且长链碱抑制效果更显著。王美玲等[41]实验研究发现海参脑苷脂可以显著抑制小鼠 3T3-L1 细胞的增殖及分化过程, 并证实其机制和脂肪细胞分化关键转录因子 PPAR $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  有关。同时还发现, 海参脑苷脂可以使  $\beta$ -catenin 更加稳定, 并促进其向核内的移动来启动 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 最终抑制前脂肪细胞的分化。Du 等[42]通过研究海参脑苷脂的体外抗肿瘤活性, 发现海参脑苷脂可通过线粒体介导的凋亡途径诱导 S180 细胞凋亡从而抑制肿瘤细胞增殖, 同时在体内实验中发现, 脑苷脂能够显著抑制肿瘤生长, 并

使肿瘤重量减轻 45.24%。

海参神经节苷脂分子与海参脑苷脂类似,由糖链、脂肪酸和鞘氨醇类碱基三部分组成,神经节苷脂广泛存在于细胞膜表面,在免疫细胞识别、促进神经细胞分化、修复损伤神经等有显著的功效。Wang 等[43]研究证明了海参中神经节苷脂普遍存在羟乙酰神经氨酸、硫酸基和岩藻糖修饰,并且发现海参神经节苷脂对小鼠 PC12 细胞分化具有显著促进作用。

海参甾醇是属于类固醇的一种,作为构成海参脂质的重要成分,包括各种游离甾醇和结合甾醇,海参甾醇不同于植物的是在 C-3 位置是硫酸基团。刘慧佳等[44]从海参中提取的甾醇组分主要为  $\Delta^7$ -甾醇,其中胆甾-7-烯-3 $\beta$  醇的质量分数占 66.68%。Zhang 等[45]研究表明海参硫酸甾醇可通过抑制糖异生,激活 PI4K/Akt 信号通路促进糖原合成和 GLUT3 易位来改善胰岛素抵抗,硫酸甾醇还可通过增加血清脂联素和减少促炎细胞因子的释放以减轻炎症。同时发现海参硫酸甾醇在缓解 HFFD 诱导的胰岛素抵抗和炎症方面表现出比植物甾醇更显著的作用,这可能与硫酸盐基团密切相关。Zeng [46]和 Ding [47]等研究发现,海参甾醇通过调节小鼠脂质和胆固醇代谢,能够显著促进脂肪酸  $\beta$  氧化、下调 SREBP-2 和 HMGCR 抑制胆固醇合成、加速胆固醇外排等作用,降低脂质积累。

## 2.4. 海参肽

海参肽是指以海参为原料,经蛋白酶水解、分离纯化后得到的以小分子肽为主,多种功效成分共存的蛋白质水解产物[48]。海参肽本身具有良好的溶解性和极佳的稳定性,还具有抗氧化、抗肿瘤和保护血管内皮细胞及促进伤口愈合等多种生物活性功能。宋佳佳等[49]制备海参肽,并研究其活性,发现该肽具有清除羟自由基能力、 $\text{Fe}^{2+}$ 螯合能力和  $\text{Fe}^{3+}$ 还原能力,并能显著提高氧化损伤巨噬细胞的活力,降低氧化损伤细胞中的 ROS 水平。申彩虹[50]通过对干制海参酶解研究,发现海参肽能够有效地降低 MDA 含量,提升 CAT、SOD 及 GSH-Px 酶的活力,同时具有明显的抗疲劳作用。且该肽抗氧化和抗疲劳活性均与分子量分布有关,海参寡肽明显优于海参多肽。华鑫等[51]通过单因素法优化酶解工艺,发现小于 3 kDa 的小肽具有较高的 ACE 抑制活性,同时发现该肽对雄性自发性高血压大鼠具有良好的降压功效。孙姿姿等[52]实验研究小鼠皮下注射接种 S180 肉瘤细胞发现,海参肽可通过降低肿瘤细胞的活性和降低肿瘤细胞的生长繁殖速度,从而达到抑制肿瘤的效果。

## 2.5. 海参中其他活性物质研究进展

海参中活性物质除了以上叙述的多糖、皂苷、肽和脑苷脂外,还有一些像核苷类和凝集素等微量较难提取但具有特殊生物活性的一类物质。核苷及核苷类似物是一类具有抗肿瘤、抗病毒、肝损伤修复等作用的一类活性物质,王庆芬[53]采用 LC-ESI/MS 法对不同提取工艺的刺参中的核苷类成分进行定性定量分析,结果表明刺参中含有尿嘧啶、次黄嘌呤、肌苷、鸟苷及腺苷核苷类成分,属于首次发现刺参中含有这 5 种核苷类物质。5-氟尿嘧啶是一种从海参中提炼精制成的不典型细胞周期特异性嘧啶类抗肿瘤药物,通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,干扰 DNA 合成,从而发挥抗代谢作用[54]。Uchida 等[55]从海参中提取的凝集素经研究发现,可特异性识别红细胞表面的  $\beta$ -1,4-半乳糖苷键的碳水化合物,导致离子渗透孔的形成并破坏红细胞膜的渗透性,从而发挥其溶血的生物活性。

## 3. 总结与展望

海参是我国历史悠久的珍贵补品这一观念深入人心,因其具有极高的经济价值,现已形成了一定的海参工业规模。海参含有多种人体所需的营养成分,人类对其在养生、保健、治疗上的应用已有很长的历史。随着众多学者持续在海参营养及产品深加工相关领域的投入,海参中生物活性成分已经取得了较大的研究进展,并且针对海参活性物质功能性保健品的产品深加工也受到越来越多的关注。到目前为止,

已有学者通过体内外实验及临床研究证实海参多糖和皂苷等海参提取物对人体具有多种重要的功能, 由于以往技术的限制, 仍有不少活性物质的功能研究尚未完善。随着分离、纯化技术以及生物信息学的发展, 尤其组学技术在探究活性物质调控机理的应用, 海参中所含有的活性组分的代谢机理将逐步清晰, 与海参活性物质互作的功能蛋白等酶将可被预测, 海参的生物活性物质将得到进一步的解析。同时对于一些明确的活性功能物质, 如多糖、皂苷的生物合成途径被发现, 将为以后工程菌改造, 规模化生产的实现提供理论依据, 促进海参活性物质的工业化应用, 为抗癌、抗肿瘤、抗菌、提高免疫力等新型药物以及功能性保健食品的开发提供广泛的原材料。

## 基金项目

山东省刺参产业技术体系(SDAIT-22-06), 烟台市科技创新发展计划(2023JCYJ090)。

## 参考文献

- [1] 李春艳, 常亚青. 海参的营养成分介绍[J]. 科学养鱼, 2006(2): 71-72.
- [2] 中国渔业统计年鉴[Z]. 中国农业出版社, 2023.
- [3] 冯丽娟. 致刺参腐皮综合征溶藻弧菌卵黄抗体的制备及活性研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2021.
- [4] 张尔贤, 俞丽君. 海洋生物活性物质开发利用的现状与前景[J]. 台湾海峡, 2000, 19(3): 388-395.
- [5] 盛文静. 不同海参多糖提取分离及化学组成分析比较[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2007.
- [6] Vieira, R.P. and Mourão, P.A. (1988) Occurrence of a Unique Fucose-Branched Chondroitin Sulfate in the Body Wall of a Sea Cucumber. *Journal of Biological Chemistry*, **263**, 18176-18183. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)81341-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)81341-8)
- [7] Ustyuzhanina, N.E., Bilan, M.I., Dmitrenok, A.S., et al. (2017) A Highly Regular Fucosylated Chondroitin Sulfate from the Sea Cucumber *Massinium magnum*: Structure and Effects on Coagulation. *Carbohydrate Polymers*, **167**, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.101>
- [8] 于双, 李双双, 宋志远, 等. 海参多糖提取分离及纯化的研究概述[J]. 农产品加工, 2022(4): 80-83, 88.
- [9] 刘凤仙, 宋扬. 刺参酸性黏多糖对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡及 Bax、Bcl-2 基因表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(12): 2089-2091.
- [10] Yang, B.Y. and Shee, H.J. (2009) Fucosylated Chondroitin Sulfate Inhibits Plasma Thrombin Generation via Targeting of the Factor IXa Heparin-Binding Exosite. *Blood*, **114**, 3092-3100. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-203661>
- [11] Wu, M., Huang, R., Wen, D., et al. (2012) Structure and Effect of Sulfated Fucose Branches on Anticoagulant Activity of the Fucosylated Chondroitin Sulfate from Sea Cucumber *Thelephora ananas*. *Carbohydrate Polymers*, **87**, 862-868. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.08.082>
- [12] Yang, W., Cai, Y., Yin, R., et al. (2018) Structural Analysis and Anticoagulant Activities of Two Sulfated Polysaccharides from the Sea Cucumber *Holothuria coluber*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **115**, 1055-1062. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.175>
- [13] Dong, X.D., Pan, R.J., Deng, X.Y., et al. (2014) Separation, Purification, Anticoagulant Activity and Preliminary Structural Characterization of Two Sulfated Polysaccharides from Sea Cucumber *Acaudina molpadioidea* and *Holothuria Nobilis*. *Process Biochemistry*, **49**, 1352-1361. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.04.015>
- [14] Lu, Y., Zhang, B.Y., Dong, Q., et al. (2010) The Effects of *Stichopus japonicus* Acid Mucopolysaccharide on the Apoptosis of the Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line HepG2. *The American Journal of the Medical Sciences*, **339**, 141-144. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181c20d01>
- [15] 李天, 刘一帆, 周东梅, 等. 海参多糖通过调控 PI3K/Akt 信号通路诱导人肾癌 786-0 细胞凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(1): 49-54.
- [16] 王静杰, 钟强, 董春晖, 等. 海参多糖生物学活性及其作用机制研究进展[J]. 食品科学, 2021, 42(23): 370-380.
- [17] Cui, C., Cuin, S., Wang, P., et al. (2016) Neuroprotective Effect of Sulfated Polysaccharide Isolated from Sea Cucumber *Stichopus japonicus* on 6-OHDA-Induced Death in SH-SY5Y through Inhibition of MAPK and NF- $\kappa$ B and Activation of PI3K/Akt Signaling Pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **470**, 375-383.

- <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.035>
- [18] Wu, N., Ye, X., Guo, X., *et al.* (2013). Depolymerization of Fucosylated Chondroitin Sulfate from Sea Cucumber, *Pearsonothuria graeffei*, via <sup>60</sup>Co Irradiation. *Carbohydrate Polymers*, **93**, 604-614. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.044>
- [19] 刘桂英, 刘煜珺, 张瑜洋, 等. 海参皂苷分离纯化、结构分析及活性的研究进展[J]. 水产科学, 2023, 42(1): 147-156.
- [20] Grauso, L., Yegdaneh, A., Sharifi, M., *et al.* (2019) Molecular Networking-Based Analysis of Cytotoxic Saponins from Sea Cucumber *Holothuria atra*. *Marine Drugs*, **17**, Article 86. <https://doi.org/10.3390/md17020086>
- [21] Dai, Y.L., Kim, E.A., Luo, H., *et al.* (2020) Characterization and Anti-Tumor Activity of Saponin-Rich Fractions of South Korean Sea Cucumbers (*Apostichopus japonicus*). *Journal of Food Science and Technology*, **57**, 2283-2292. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04266-z>
- [22] 胡晓倩. 海参皂苷对脂质代谢的影响及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2010.
- [23] Tian, X., Tang, H., Lin, H., *et al.* (2013) Saponins: The Potential Chemotherapeutic Agents in Pursuing New Anti-Glioblastoma Drugs. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **13**, 1709-1724. <https://doi.org/10.2174/13895575113136660083>
- [24] 樊廷俊, 袁文鹏, 丛日山, 杨秀霞, 王卫卫, 荆昭. 仿刺参水溶性海参皂苷的分离纯化及其抑瘤活性研究[J]. 药理学学报, 2009, 44(1): 25-31.
- [25] Yu, S., Ye, X., Chen, L., *et al.* (2015) Cytotoxic and Anti-Colorectal Tumor Effects of Sulfated Saponins from Sea Cucumber *Holothuria moebii*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, **22**, 1112-1119. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.08.007>
- [26] 丛日山, 袁文鹏, 樊廷俊, 等. 仿刺参水溶性海参皂苷的分离制备及抗真菌活性的研究[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2006, 36(6): 959-964.
- [27] Yang, W.S., Qi, X.R., Xu, Q.Z., *et al.* (2021) A New Sulfated Triterpene Glycoside from the Sea Cucumber *Colochirus quadrangulatus*, and Evaluation of Its Antifungal, Antitumor and Immunomodulatory Activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **41**, Article ID: 116188. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116188>
- [28] Mitu, S.A., Bose, U., Suwansa-Ard, S., *et al.* (2017) Evidence for a Saponin Biosynthesis Pathway in the Body Wall of the Commercially Significant Sea Cucumber *Holothuria scabra*. *Marine Drugs*, **15**, Article 349. <https://doi.org/10.3390/md15110349>
- [29] Jiang, P., Gao, S., Chen, Z., *et al.* (2022) Cloning and Characterization of a Phosphomevalonate Kinase Gene That Is Involved in Saponin Biosynthesis in the Sea Cucumber *Apostichopus japonicus*. *Fish & Shellfish Immunology*, **128**, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2022.07.073>
- [30] 高菲. 刺参 *Apostichopus japonicus* 营养成分、食物来源及消化生理的季节变化[D]: [博士学位论文]. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所), 2008.
- [31] 楼乔明, 王玉明, 薛长湖, 徐杰, 杨文鸽, 李国云. 黑海参脂肪酸的气相色谱/质谱法分析[J]. 海洋科学, 2011, 35(6): 35-38.
- [32] Wargasetia, T.L., Widodo, and Permana, S. (2018) The Role of Sea Cucumber Active Compound and Its Derivative as an Anti-Cancer Agent. *Current Climate Change Reports*, **4**, 27-32. <https://doi.org/10.1007/s40495-018-0121-x>
- [33] 徐雷雷. 海参磷脂型二十碳五烯酸降血糖作用及机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2013.
- [34] Zhang, L., Ding, L., Shi, H., *et al.* (2020) Eicosapentaenoic Acid-Enriched Phospholipids Suppressed Lipid Accumulation by Specific Inhibition of Lipid Droplet-Associated Protein FSP27 in Mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **100**, 2244-2251. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10250>
- [35] 李艺洋, 丁一, 王晓旭, 等. 冰岛刺参缩醛磷脂和醚磷脂对神经生长因子诱导 PC12 细胞的促神经分化作用[J]. 食品科学, 2021, 42(5): 145-151.
- [36] Wang, X., Wang, X., Cong, P., *et al.* (2022) Sea Cucumber Ether-Phospholipids Improve Hepatic Steatosis and Enhance Hypothalamic Autophagy in High-Fat Diet-Fed Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **106**, Article ID: 109032. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109032>
- [37] Wang, X., Wang, Y., Liu, Y., *et al.* (2022) Hepatoprotective Effects of Sea Cucumber Ether-Phospholipids against Alcohol-Induced Lipid Metabolic Dysregulation and Oxidative Stress in Mice. *Food & Function*, **13**, 2791-2804. <https://doi.org/10.1039/D1FO03833H>
- [38] 于懋懋. 海参主要鞘脂类物质的分子种分析及活性初探[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 中国海洋大学, 2013.
- [39] 董喆, 丁宁, 崔洁, 等. 海参脑苷脂及神经酰胺对小鼠高尿酸血症的改善作用[J]. 中国海洋药物, 2013, 32(6): 65-71.

- [40] Du, L., Xu, J., Xue, Y., *et al.* (2015) Cerebrosides from Sea Cucumber Ameliorates Cancer-Associated Cachexia in Mice by Attenuating Adipose Atrophy. *Journal of Functional Foods*, **17**, 352-363. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.05.040>
- [41] 王美玲, 刘亚轩, 黎晨曼, 等. 海参脑苷脂对前脂肪细胞分化的抑制作用及机制[J]. 食品科学, 2019, 40(9): 152-158.
- [42] Du, L., Li, Z.J., Xu, J., *et al.* (2012) The Anti-Tumor Activities of Cerebrosides Derived from Sea Cucumber *Acaudina molpadioides* and Starfish *Asterias amurensis* *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Oleo Science*, **61**, 321-330. <https://doi.org/10.5650/jos.61.321>
- [43] Wang, X., Wang, X., Cong, P., *et al.* (2021) Characterizing Gangliosides in Six Sea Cucumber Species by HILIC-ESI-MS/MS. *Food Chemistry*, **352**, Article ID: 129379. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129379>
- [44] 刘慧佳. 刺海参甾醇的提取、分离和鉴定[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [45] Zhang, H.J., Chen, C., Ding, L., *et al.* (2020) Sea Cucumbers-Derived Sterol Sulfate Alleviates Insulin Resistance and Inflammation in High-Fat-High-Fructose Diet-Induced Obese Mice. *Pharmacological Research*, **160**, Article ID: 105191. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105191>
- [46] Zeng, B.B., Zhang, L.Y., Chen, C., *et al.* (2020) Sea Cucumber Sterol Alleviates the Lipid Accumulation in High-Fat-Fructose Diet Fed Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 9707-9717. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03794>
- [47] Ding, L., Xu, Z.J., Shi, H.H., *et al.* (2021) Sterol Sulfate Alleviates Atherosclerosis via Mediating Hepatic Cholesterol Metabolism in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Food & Function*, **12**, 4887-4896. <https://doi.org/10.1039/D0FO03266B>
- [48] 赵丽, 吴光斌, 陈发河. 海参多肽提取纯化及其生物活性研究进展[J]. 食品工业, 2019, 40(2): 252-256.
- [49] 宋佳佳, 成雪, 纪小敏, 等. 海参蛋白肽对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 RAW264.7 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国食品学报, 2017, 17(9): 20-26.
- [50] 申彩红. 海参肽的酶法制备及其抗氧化、抗疲劳活性研究[D]: [硕士学位论文]. 泉州: 华侨大学, 2017.
- [51] 华鑫, 孙乐常, 万楚君, 等. 刺参 ACE 抑制肽制备及降压功效分析[J]. 食品科学, 2018, 39(10): 125-130.
- [52] 孙姿姿, 徐莲, 徐先锋, 等. 叶瓜参多肽对 S180 荷瘤小鼠抑瘤作用的研究[J]. 食品科技, 2016, 41(4): 77-81.
- [53] 王庆芬. 刺参中多糖的提取分离、结构表征及其核苷类物质的分析[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [54] 金德新. 参芪扶正注射液在进展期胃癌患者化疗中的临床价值分析[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(5): 451-453.
- [55] Uchida, T., Yamasaki, T., Eto, S., *et al.* (2004) Crystal Structure of the Hemolytic Lectin CEL-III Isolated from the Marine Invertebrate *Cucumaria echinata*: Implications of Domain Structure for Its Membrane Pore-Formation Mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*, **279**, 37133-37141. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404065200>