

海洋源多糖调控肠道菌群的研究进展

马小清, 黄鸿艳, 周亚楠, 王淑敏, 卢旭*

(福建农林大学食品科学学院 闽台特色海洋食品加工及营养健康教育部工程研究中心 福建省特种淀粉品质科学与加工技术重点实验室 中国-爱尔兰国际合作食品物质学与结构设计研究中心 福州 350002)

摘要 海洋源多糖是一类从海洋、湖泊生物体内分离、纯化得到的多糖,包括海藻多糖、海洋动物多糖和海洋微生物多糖,具有调整肠胃,降低血糖、血脂,控制肥胖,抗辐射,抗肿瘤,抗衰老等生理活性。本文综述海洋多糖的种类和结构,对肠道菌群的作用以及对宿主营养物质代谢的调控作用等,旨在为海洋类多糖功能的进一步研究提供参考。

关键词 海藻多糖; 海洋动物多糖; 海洋微生物多糖; 肠道菌群; 生物活性

文章编号 1009-7848(2022)10-0414-15 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.10.042

多糖是一种高分子化合物,是由 10 个或 10 个以上的单糖脱水缩合形成的长链化合物,分子质量可达数百至数千万,在自然界中分布广泛,主要存在于植物、动物和微生物中^[1],具有整肠,免疫调节,降低血糖、血脂,控制肥胖,抗肿瘤,抗病毒,抗氧化,抗衰老,抗炎等多种生物活性^[2]。海洋面积占地球表面积的 70.78%,海洋内生物占地球总生物的 87%^[3]。海洋生物中富含多种生物活性代谢产物,例如多糖、蛋白质、肽、氨基酸和矿物质盐等^[4]。研究发现,海洋生物中存在许多天然活性多糖,越来越多研究人员开始注重对各种海洋类多糖结构和活性的研究^[5]。海洋植物多糖的来源包括多种海洋植物,以海藻类多糖为主,海藻多糖主要通过水提醇沉法或以微波、超声波、酶解法和超临界 CO₂ 萃取法从绿藻、红藻、褐藻及蓝藻中提取^[6]。海藻广泛分布于冷温带的大陆沿岸和部分热带以及亚热带海岸,其中以我国广东沿岸最高,其次是福建、台湾和南海诸群岛,最少的是黄海西岸(包括渤海区)^[6]。中国是全球海藻生产的佼佼者,年产量高达 135 万 t(干品),占全球海藻产量的 3/4,其中野生海藻占全球每年海藻收获量的 27%,栽培海藻占全球每年收获量的 72%,因此海藻多糖是我国海洋生物中含量最丰富的植物多糖,其中多糖含量

为其干重的 20%~76%^[4]。海洋动物多糖主要包括以 D-葡萄糖为基本结构,在动物体内起贮藏作用的淀粉和糖原,分别为以葡萄糖醛酸、硫酸葡萄糖胺为基本结构且具有一系列生物活性的肝素、透明质酸,以及以半乳糖、N-乙酰葡萄糖胺为基本结构的硫酸角质素等^[1]。海洋微生物多糖的来源主要是一些典型的海洋微生物,包括细菌(放线菌属、菌丝菌属、蓝细菌属和变形杆菌属)、真菌(子囊菌、担子菌属和梭菌属)、酵母菌(子囊菌和担子菌属的几个属)^[7-8]。有研究发现,海洋多糖的功能主要集中在抗肿瘤、抗氧化、调节免疫、减轻代谢综合征等几个方面^[9]。

近年来随着“肠道菌群”这一代名词的出现,有新证据表明驻留在哺乳动物肠道中的肠道菌群在宿主健康、营养、代谢和免疫稳态方面起着至关重要的作用^[10],而这些作用的发挥主要依赖于不易消化的纤维和多糖作为菌群的能源物质,然而,海洋多糖属于另一类膳食纤维,其保持生物活性的同时对机体无其它显著影响,这可能与肠道菌群有关^[11]。周雪为解析口服肝素对胃肠道环境的影响,对小鼠灌胃荧光肝素,通过体外培养肠道菌群与肝素及肝素类衍生物体外共孵育,发现灌胃 1 个月,对小鼠的生长无明显毒害作用,体重变化趋势,结肠长度,结肠结构和脾重指数均没有明显差异;长期灌胃导致小鼠肠道菌群生物多样性下降,通过 LEfSe(LDA effect size)分析发现灌胃后在属水平上对菌群机构差异影响较大,如灌胃肝素后共生菌(*Parasutterella*)、抗炎细菌艾克曼菌(*Akkermansia*)、产丁酸肠道单胞菌(*Intestinimonas*)

收稿日期: 2021-10-09

基金项目: 国家自然科学基金面上基金项目(32172151);
福建省对外合作项目(2021H0007)

作者简介: 马小清(1996-),女,硕士生

通信作者: 卢旭 E-mail: lxvst@yeah.net

butyricimonas) 和另枝菌属 (*Alistipes*) 相对丰度增高, 而肠杆菌属 (*Enterorhabdus*)、嗜胆菌属 (*Bilophila*)、厌氧棍状菌属 (*Anaerotruncus*)、杜氏杆菌属 (*Dubosiella*) 等菌属丰度下降, 说明肝素具有调节肠道菌群结构, 富集拟杆菌, 抑制大肠杆菌志贺菌属生长的作用, 而对小鼠正常生长、行为和状态均无影响^[12]。

此外, 一系列研究发现, 海洋多糖与肠道菌群之间具有相互协同改善肠道健康的作用^[2]。一方面, 海洋类多糖可以通过调节肠道菌群比例, 从而增加有益菌数量, 降低有害菌数量。海参多糖干预会加快肠道菌群的恢复和平衡重建。正常小鼠抗生素处理后, 有益菌厚壁菌门 (乳杆菌属和梭菌属) 明显降低, 出现致病菌拟杆菌门 (卟啉单胞菌属), 并占据主导地位, 经海参多糖处理后, 厚壁菌门数量逐渐恢复, 拟杆菌门逐渐减少^[12-13]。海带多糖和岩藻多糖可使乳酸杆菌益生菌 (可通过与树突状细胞两者浓度变化引起抗感染因子和促炎因子表达的变化, 起到调节肠黏膜免疫功能的作用) 增加, 使大肠杆菌致病菌 (使肠道功能得以改善, 同时维持体液和电解质平衡以及给宿主提供所需能量) 降低^[14-15]。另一方面, 肠道菌群可将多糖降解为单糖, 促进机体的消化吸收, 同时还能产生具有

一定生物活性的代谢产物。如短链脂肪酸 (Short chain fatty acids, SCFAs), 包括甲酸、乙酸、丙酸和丁酸 (化学式见表 1^[16-19])。据相关报道, 哺乳动物近端结肠 SCFAs 浓度为 120 mol/L, 远端结肠 SCFAs 浓度为 90 mol/L, 乙、丙、丁酸含量最高占 90%, 比例为 3:1:1, 水产动物中, 乙酸浓度最高, 20~29 mmol/L, 而丙酸、丁酸浓度较低。所有 SCFAs 中, 丁酸和丙酸可以调节肠道生理和免疫功能, 而乙酸是脂肪合成和糖异生作用的底物^[15]。Zhu 等^[10] 的动物实验表明海参硫酸多糖 (Sulfated polysaccharide from sea cucumber, SCSP) 及其解聚多糖 (Depolymerized SCSP, d-SCSP) 可通过促进 BALB/c 增加小鼠肠道内益生菌——艾克曼菌 (*Akkermansia*)、拟普雷沃菌 (*Alloprevotella*)、厚壁菌门属 (*Blautia*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和梭状芽孢杆菌 BB60 组 (*Clostridialesvadin*) 的丰度, 减少有害菌变形杆菌 (*Proteobacteria*) 的丰度, 同时经 SCSP 和 d-SCSP 处理使总 SCFA 显著增加, 产生 SCFAs 的细菌系统型的上调与盲肠中 SCFAs 水平的升高呈正相关, 特别是乙酸和丙酸。值得注意的是, SCSP 显著提高了丁酸的浓度, 而 d-SCSP 没有提高。

表 1 短链脂肪酸的化学式及其生物活性

Table 1 Chemical formula and biological activity of short-chain fatty acids

短链脂肪酸	碳原子数	化学式	生物活性
甲酸	1	HCOOH	可作为有机化工原料之一, 广泛用于医药、农药、化学、皮革等工业
乙酸	2	CH ₃ COOH	1) 是由人类肠道中的许多厌氧菌形成的, 并且是糖酵解发酵的主要产物, 而不仅仅是双歧杆菌 2) 合成胆固醇的主要前体物质 3) 进入血液后参与肝脏代谢, 为机体提供能量 4) 被许多组织利用, 是机体从小肠中发酵碳水化合物获得能量的主要途径 5) 饮食中补充乙酸可以降低餐后血糖和胰岛素抵抗 6) 是大脑, 心脏和周围组织的能量来源, 因为它可被结肠上皮吸收, 然后通过循环系统转移到靶器官以提供能量 7) 可抑制肠道病原菌的生长
丙酸	3	CH ₃ CH ₂ COOH	1) 可为肝脏代谢提供能量 2) 能够抑制肝脏胆固醇的合成 3) 长期补充丙酸盐可降低空腹血糖 4) 在脂质代谢中起关键作用, 因为它抑制体外脂肪酸的合成
丁酸	4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ COOH	1) 是结肠、盲肠上皮细胞重要的能量来源 2) 在促进细胞分化成熟, 维持肠道内环境稳定和预防结肠癌等方面有良好的作用 3) 丁酸在调节宿主的营养、代谢和免疫方面发挥重要作用

1 海洋多糖的种类和结构

海洋生物多糖种类繁多,根据其来源可分为海藻多糖、海洋动物多糖、海洋微生物多糖3类。海藻多糖主要从海藻中提取出来的,海藻主要集中在我国福建、山东、辽宁和广东地区,其中以海带为主要来源,约占70%,以裙带菜、紫菜和江蓠为来源的分别占16%,10%,13%,其它海藻来源的占1%^[20]。根据其天然色素沉着,海藻通常在门类级别上可分为三大类,即褐藻类、红藻类和绿藻类^[7]。褐藻类指富含蛋白、藻酸盐和岩藻糖聚糖类型的多糖,包括单糖亚基,例如葡萄糖、鼠李糖、半乳糖、岩藻糖、木糖、甘露糖、葡糖醛酸和甘露糖醛酸;红藻类指富含角叉菜胶、琼脂和琼脂糖类型的多糖,其多糖成分主要由葡萄糖、半乳糖和3,6-脱水半乳糖组成;绿藻类指包含纤维素、甘露聚糖、硫酸鼠李聚糖的多糖,由单糖亚基组成,例如葡萄糖、甘露糖、鼠李糖、木糖、艾杜糖醛酸和葡萄糖醛酸。具体见图1^[4]。

海洋动物多糖来源于海洋动物结缔组织基质和细胞间质,包括从海绵、刺参、海星中提取的硫酸多糖,从虾、蟹中提取的甲壳质,从乌贼、扇贝、文蛤、鲍鱼中提取的糖胺聚糖和酸性黏多糖等^[21]。海洋微生物分布广泛,近海口、海口、海洋内湾处、深海底泥、海洋层积物和海洋极端环境中均有分布。而海洋微生物多糖是指从某些细菌、真菌、放线菌及酵母中产生的碳水化合物的总称,其从形态上可分为3类:胞内多糖、胞壁多糖、胞外多糖。其中胞内多糖是构成微生物细胞的主要成分,如淀粉和糖原,胞壁多糖黏附在细胞表面,是构成微

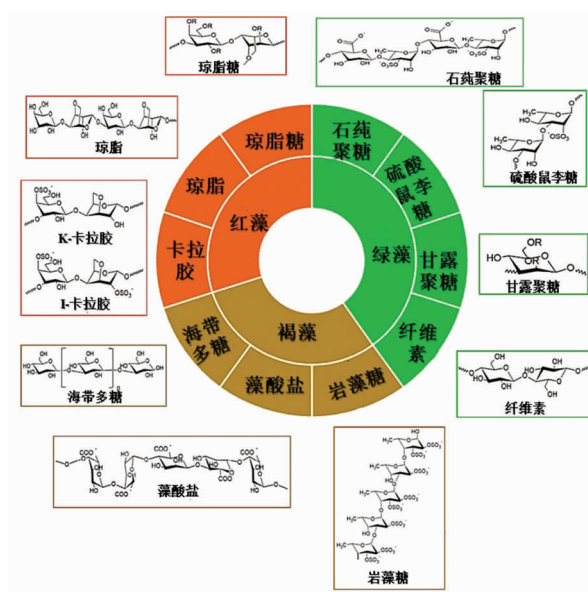


图1 红藻类、绿藻类和褐藻类的多糖类型及其分子结构

Fig.1 The polysaccharose types and molecular structures of red algae, green algae and brown algae

生物细胞壁(由N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰胞壁酸组成糖链结构的肽聚糖)的主要成分,而胞外多糖是由微生物细胞产生并分泌到微生物细胞外部培养基中的多糖。如黄杆菌属中的黄原胶,根瘤菌中的琥珀酰聚糖,假单胞菌属和棕色固氮菌中的细菌藻酸盐以及出芽短梗霉菌中的普鲁兰多糖等^[7]。同一种类的海洋多糖又具有多种组成成分,其组成形式众多,包括糖苷键类型连接方式异头碳构型、糖环构型、取代基等多种形式(具体见表2^[1,22])。

表2 海洋类多糖的种类及结构

Table 2 Types and structures of marine polysaccharides

海洋类多糖种类	代表物	组成及结构	参考文献
海藻多糖	红藻多糖	琼胶【以(1→3)-β-D-Gal(1→4)-3,6-内醚(或无内醚化)-α-L-Gal为重复二糖结构】,卡尔胶【以(1→3)-β-D-Gal(1→4)-3,6-内醚(或无内醚化)-α-D-Gal为重复二糖结构】,角叉菜胶【α-(1→4)连接的D-吡喃半乳糖(D)残基或3,6-脱水吡喃半乳糖(DA)和β-(1→3)-连接的D-吡喃半乳糖(G)残基,分子质量在500~1000 ku】,红藻淀粉(主链1,3-β-D-Glc,支链1,6-Glc),半乳糖(占其干重的40%~50%),葡聚糖,甘露聚糖,木聚糖	[23], [24]
	绿藻多糖	木糖-阿拉伯糖-半乳糖聚合物(1,3和1,3,6-半乳糖、1,2,4-阿拉伯糖、1,4-葡萄糖末端及1,4-木糖),葡萄糖醛酸-木糖-鼠李糖聚合物(鼠李糖、木糖、葡萄糖醛酸),主要由鼠李糖、木糖和葡萄糖组成,其中半乳糖、甘露糖和葡萄糖醛酸很少,且随物质的量比的变化而变化	[25], [26]

(续表 2)

海洋类多糖种类	代表物	组成及结构	参考文献
海洋动物多糖	褐藻多糖	褐藻胶 (α -L-甘露糖醛酸与 β -D-古罗糖醛酸以 1,4 糖苷键连接), 褐藻糖胶 (硫酸化的 α -L-吡喃葡萄糖残基), 褐藻淀粉 (1,3 糖苷键连接的 β -D-吡喃葡萄糖多聚物), 岩藻聚糖 (α -L-岩藻聚糖、半聚糖软糖和它们的中间结构, 主要由 α -1,3-键和 α -1,4 键相互连接), D-木糖, D-己四醇醛酸, 硫酸盐、蛋白质	[27], [28]
	蓝藻多糖	鼠李糖, 阿拉伯糖, 木糖, 甘露糖, 葡萄糖和半乳糖, 分子质量 8.4 ku	[29]
	糖原	一种高度分支的葡萄糖聚合物 (含有少量但很重要的蛋白质), 单个糖原分子包含具 (1 \rightarrow 4)- α 糖苷键的直链, 通过 (1 \rightarrow 6)- α 糖苷键分支, 平均直径约 20 nm	[30]
	壳聚糖	几丁质的 N-乙酰化衍生物的天然产物, 是 β -(1 \rightarrow 4)-D-葡萄糖胺的聚合物	[31]
	肝素	α -L-艾杜糖醛酸或 β -D-葡萄糖醛酸与 D-葡萄糖胺以 1,4-糖苷键连接的多糖, 分子质量范围 5~40 ku, 平均分子质量 12 ku	[12]
海洋微生物多糖	硫酸软骨素	硫酸化的糖胺聚糖 (GAG) 家族, 由 α -1,4-连接的无效葡萄糖醛酸和 β -1,3-连接的 N-乙酰半乳糖胺的重复二糖单元组成	[32]
	硫酸角质素	半乳糖与 6-硫酸-N-乙酰葡萄糖胺通过 β -1,4 糖苷键组成二糖单位, 二糖通过 β -1,3 糖苷键形成糖胺聚糖	[33]
	藻酸盐	藻酸盐是天然存在的线性 β -1,4 糖苷键连接的糖醛酸的阴离子共聚物, 通常由 β -甘露糖醛酸 (M) 及其 C-5 差向异构体 α -L-古洛糖醛酸 (G) 的残基组成, 藻酸盐中 3 种类型的聚合物: 聚 β -D-甘露糖醛酸 (MM), 聚 α -L-古洛糖醛酸 (GG) 和杂聚物 (MG)	[34]
	黄原胶	O-乙酰、丙酮酸基团, 1,4 相连的两个 β -D-葡萄糖残基与 D-葡萄糖残基相连的三糖侧链, 侧链为 β -D-甘露糖-1,4- β -D-糖醛酸-1,2- α -D-甘露糖	[35]
	结冷胶	一种线性的带负电荷的胞外多糖, 也被称为 S-60。主链中存在 4 种重复的碳水化合物, 包括两种 D-葡萄糖碳水化合物、1 种为鼠李糖, 另一种为 D-葡萄糖醛酸。天然形式中, 每个重复单元的主链平均存在 1 个甘油酸酯和 0.5 个乙酸酯分子。平均分子质量约为 500 ku	[36]

2 海洋多糖对肠道菌群的作用

2.1 调节肠道菌群的结构和组成

肠道是营养极其丰富的人体内环境, 含有大量的微生物, 肠道微生物根据细菌的代谢特点可分为需氧菌、厌氧菌和兼性厌氧菌。根据细菌对宿主的作用可分为共生菌、条件致病菌、病原菌^[37]。其中, 肠道的优势菌群是占肠道微生物的 99% 以上的共生菌, 由厌氧菌及兼性厌氧菌构成, 如拟杆菌、双歧杆菌 (调节细胞生长和细胞增殖, 调节免疫系统, 降低患代谢综合症的风险^[38])、乳杆菌 (可通过减少动物肠道内致病性大肠杆菌的易位, 增加 peyer 结中淋巴细胞数量, 从而改善肠道免疫功能, 也可黏附于肠上皮细胞, 促进黏液糖蛋白的分泌, 同时加强细胞间紧密连接功能, 上调细胞保护性热休克蛋白, 起到防止 IEC 凋亡的作用^[39])。条

件致病菌以兼性厌氧菌为主, 在肠道内数量较多, 与共生菌达成生态平衡, 在肠道菌群紊乱时可大量增殖, 如肠球菌、大肠杆菌 (治疗溃疡性结肠炎有显著的效果, 它的治疗机制是通过 Toll 样受体 2 (TLR-2) 识别系统减少促炎性细胞因子白介素 2 (IL-2)、肿瘤坏死因子 (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的表达, 同时提高白介素 10 (IL-10)、白介素 8 (IL-8) 和白介素 1 β (IL-1 β) 的分泌量^[40])。在消化道中占主导地位的肠道菌群由五大门类包括厚壁菌门 (Firmicutes)、拟杆菌门 (Bacteroidetes)、放线菌门 (Actinobacteria)、变形菌门 (Proteobacteria)、疣微菌门 (Verrucomicrobia) 以及古生菌中的广古菌门 (Euryarchaeota) 构成^[38]。其中拟杆菌门和厚壁菌门占肠道微生物的 90% 左右, 不同的肠道菌群具有不同的结构和组成, 对人体

健康有着巨大的影响^[37]。

目前很多研究表明,海洋多糖对肠道菌群的结构和组成具有一定的调节作用^[3]。特殊结构的海洋多糖对肠道菌群的影响及相关检测方法见表3,如Shang等^[32]发现饮食中添加硫酸软骨素(CS)及其低聚糖(CSO)对肠道菌群结构的调控与生物

体性别有关,口服CS和CSO后雌性小鼠群体粪便中微生物群的细菌多样性有所降低,而在雄性中显著增加;CS会增加乳酸杆菌和其它SCFA(尤其是丁酸)产生细菌的数量,CS及其衍生物可增加革兰氏阴性细菌的丰度。

表3 几种海洋多糖对肠道菌群的影响

Table 3 Effects of several marine polysaccharides on intestinal bacteria

多糖种类	组成及结构	肠道菌群种类和功能	肠道菌群数量变化及其原因	相关方法	参考文献
海参多糖	海参糖胺聚糖(分子量40~50 ku, D-N-乙酰氨基半乳糖、D-葡萄糖醛酸、L-岩藻糖和硫酸酯基组成的分支多糖) 海参岩藻多糖(分子量8~1 000 ku, L-岩藻糖构成的直链多糖)	厚壁菌门(占总菌群的50%~60%,最常见的是球形梭菌亚群和柔嫩梭菌亚群,大部分细菌是产丁酸盐细菌,丁酸是肠道细菌发酵食物中难吸收多糖的终产物,对于宿主肠道上皮细胞能量供应和发育有重要作用 ^[38]);	厚壁菌门(乳酸杆菌属、梭菌属)逐渐由下降恢复,拟杆菌门逐渐减少 原因:自由基解聚可改变海参多糖中的硫酸多糖对肠道菌群的调节作用,而对微生物代谢产物和相关生长性能没有任何影响	PCR-DGGE技术	[10], [13], [45]
龙须菜多糖	1,3连接的 β -D-半乳糖和1,4连接的3,6-内醚- α -L-半乳糖交替相连接的多糖,平均分子质量31.5 ku	拟杆菌门(约占总菌群的10%~40%,消化降解碳水化合物产生短链脂肪酸(包括丁酸盐、醋酸盐和丙酸盐)、胆汁酸代谢,降低促炎因子水平,调节凝血机制 ^[39]);	拟杆菌增加 原因:龙须菜多糖促进肠道内产生短链脂肪酸细菌如:消化球菌属(<i>Peptococcus</i>)、罗氏菌属(<i>Roseburi</i>)和丁酸梭菌(<i>Butyricoccus</i>)同时增加了短链脂肪酸丙酸、丁酸和戊酸的含量,在粪便中SCFA含量高达114.35 μ g/g	动物实验、高通量测序技术和气质谱联用分析技术	[46], [47]
肝素	α -L-艾杜糖醛酸或 β -D-葡萄糖醛酸与D-葡萄糖胺以1,4-糖苷键连接的多糖,分子质量范围5~40 ku,平均分子质量12 ku	变形菌门(通过对肠道黏膜免疫启动、疫清除和免疫防御,维持肠道环境的稳态 ^[38]);	富集拟杆菌,抑制大肠杆菌志贺菌属、肠球菌属、共生菌属 原因:拟杆菌能编码较多糖类降解酶	体外培养肠道菌群与肝素及肝素衍生物体外共孵育、16S rRNA分析	[12]
鼠尾藻多糖	岩藻糖、木糖、半乳糖、甘露糖、葡萄糖醛酸,分子质量57 ku	放线菌门(可通过免疫、代谢及生物钟途径参与肥胖及2型糖尿病(T2DM)的发生、发展,其中双歧杆菌能合成维生素并为机体提供(如维生素K和水溶性维生素B) ^[41-42]);	抑制大肠杆菌、枯草杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌 原因:降解过程中由于聚合物的解聚及其少量的糖苷键断裂,使鼠尾藻多糖作为降解底物被人体利用,从而导致总糖含量随时间增加而降低,还原糖含量先增加后降低,短链脂肪酸含量增加	体外模拟鼠尾藻多糖ST-P2在人体大肠内的降解过程	[48]

(续表 3)

多糖种类	组成及结构	肠道菌群种类和功能	肠道菌群数量变化及其原因	相关方法	参考文献
河蚬多糖	O-糖肽键、吡喃 β 型糖肽键;CFPS1(甘露糖、葡萄糖、半乳糖、岩藻糖、氨基半乳糖、氨基葡萄糖,分子质量 283 ku);CFPS2(葡萄糖、半乳糖、岩藻糖、氨基半乳糖、氨基葡萄糖,分子质量 22 ku)	梭杆菌门(梭菌属产丁酸菌,于肠道内产生大量丁酸,丁酸不仅是肠黏膜细胞的主要能量来源,还能促进肠黏膜修复,恢复其功能,抑制炎症细胞因子的形成,从而发挥抗炎作用。丁酸还可减少肠上皮细胞肿瘤坏死因子的分泌,抑制肿瘤生长 ^[43]);	促进厚壁菌门、双歧杆菌、梭菌增殖,其中厚壁菌门最丰富 原因:1)代谢释放:河蚬粗多糖能被肠道微生物降解,并且代谢产物中乙酸、丙酸、丁酸含量较高。2)降解:代谢多糖的菌群结构主要有厚壁菌门、变形菌门、放线菌门和拟杆菌门构成,能够降解河蚬多糖的肠道微生物,主要分布在双歧杆菌、乳杆菌和梭菌属,其中双歧杆菌和乳杆菌降解效果最好	河蚬多糖体外消化实验,荧光定量 PCR 技术、变形梯度凝胶电泳(DGGE)、16S rRNA 菌种鉴定	[49]
鱿鱼墨多糖	葡萄糖醛酸-岩藻糖-乙酰半乳糖胺为结构单元的糖胺聚糖	疣微菌门(菌群富集于肠道黏液层,其代表菌为嗜粘蛋白-阿克曼氏菌(<i>Akkermansia muciniphila</i> , AKK 菌),AKK 菌大量存在于人体肠道,以 1%~4% 的相对丰度定植。肠腔与宿主细胞间黏膜界面的关键生物和炎症性肠病、肥胖、酒精肝、孤独症、结肠炎、2 型糖尿病、1 型糖尿病及其它代谢紊乱等密切相关 ^[43]);	增加益生菌双歧杆菌,降低拟杆菌 原因:与多糖降解酶类和降解多糖的肠道菌有关	16S rRNA 基因(16S rDNA)定量分析、16S rRNA 克隆文库法、RFLP 评估和 OTU 丰度分析	[50], [51]
海带多糖和岩藻多糖	线性 β (1-3)键连接的主链和一些 β (1-6)键连接的侧链组成的葡萄糖单元	螺旋菌门(在黏液中活动并选择性地附着于产生黏液的上皮细胞,分泌多种致病因子;增加消化性溃疡发生的概率;造成胃癌和淋巴瘤 ^[44])	提高乳酸杆菌属益生菌(鼠李糖乳酸杆菌数量),有效预防肠致病性大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、多杀性巴氏杆菌和沙门氏菌的体内感染 原因:海带多糖和岩藻多糖能提高动物肠黏膜免疫屏障和改善肠道微生物结构,提高肠道菌群结构多样性,提高生长性能,提高消化率,从而提高优势菌群的相对含量,降低有害菌群的含量	粪便评分与发病率(凯氏定氮法)、实验室分析(菌落计数)、数据分析	[14], [52], [53]

2.2 通过肠道菌群发挥生物活性

2.2.1 抗肿瘤活性 癌症具有高发病和死亡率的特点,是世界性健康问题^[54]。天然产物的替代疗法

是一种可能的治疗方法^[55]。海洋多糖因具有一定的抗癌活性而引起关注,其通过肠道菌群发挥抗肿瘤作用的机制主要有两种:1)抑制癌细胞增殖

并促使其凋亡;2)激活免疫细胞,增强机体免疫功能。海洋植物海藻富含多种生物活性化合物,其总膳食纤维含量为25%~70%,可溶性膳食纤维含量达到50%~80%,具有潜在的益生元作用^[55-56]。其有助于增加结肠有益微生物(如乳酸杆菌和双歧杆菌)的水平,双歧杆菌可降低致癌因子启动子并减少毒素基因代谢,促进癌症生物标志物转移,调控癌细胞增殖;促进SCFA(短链脂肪酸,尤其是丁酸盐的产生)的发酵和产生,SCFA通过控制p21蛋白(p21为细胞周期调节剂,也是细胞依赖性酶CDK与细胞周期蛋白CB1的抑制剂)来阻碍组蛋白脱乙酰基酶(HDAC为基因表达的表现遗传调节剂)的释放,以此发挥抗癌作用;此外,还能降低入侵病原体的水平,减少腐败化合物生成,进而诱导免疫反应预防结肠癌^[56]。

2.2.2 抗氧化活性 在细胞有氧代谢过程中产生的自由基/活性氧(ROS),能在调节体内细胞生长的同时抑制人体对细菌和病毒的感染,然而过量活性氧(如超氧阴离子或过氧化氢)会导致人类某些慢性疾病的发生^[57]。由木糖、葡萄糖醛酸和鼠李糖聚合物组成,主要的重复二糖单元为 α -L-Rhap-(1-L)-D-Xyl和 \rightarrow 4)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow 4)- α -L-Rhap的浒苔多糖(Enteromorpha proliferapolsaccharides, EPP),通过其抗氧化作用有效保护生物体免受氧化损伤^[58]。其作用途径为:1)主要是通过直接清除生物、化学和物理来源的多种活性氧(Reactive oxygen species, ROS),如DPPH自由基、羟自由基和超氧阴离子等来实现的。EPP的3个组分:EPP-1、EPP-2和EPP-3均为吡喃型多糖,EPP-2可能是含有 β -D-吡喃葡萄糖和蛋白质复合的酸性多糖,ESP-3为含有 β -D-吡喃葡萄糖的酸性多糖。3个多糖分离纯化组分(EPP-1、EPP-2、EPP-3)对DPPH自由基、羟自由基和超氧阴离子的清除能力随浓度的增加而增强,对DPPH自由基清除率最强的是EPP,EPP-1和EPP-2的清除能力低于EPP和EPP-3。EPP的超氧阴离子清除能力明显优于其它3组,其质量浓度为1 mg/mL时,清除能力达到4组最高,即28.74%。对羟自由基清除率最高的为粗多糖,在其质量浓度为2 mg/mL时达到62.31%,其次为EPP-3,清除能力接近于粗多糖^[59]。2)刺激并提高

酶活性。EPP可以改善内源性抗氧化酶的活性,例如过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶(氧化应激期间抵抗活性氧ROS的主要防御系统);浒苔多糖可降低老鼠血清中马来二醛(MDA)的含量,低含量的MDA有助于抑制氧化应激和脂质过氧化的发生^[26]。

2.2.3 减轻代谢综合征 代谢综合征(MetS)是以肥胖、糖代谢异常(糖尿病或糖调节受损)、血脂异常、高血压等多种疾病或危险因素在人体聚集的综合性临床症状^[60]。岩藻依聚糖是一类主要存在于食用褐藻中的硫酸化多糖,其通过调节肠道菌群减轻MetS,天然岩藻依聚糖一般具有两种类型的主链,其中I型链由 α (1 \rightarrow 3)连接的岩藻糖组成,II型链由交替的 α (1 \rightarrow 3)和 α (1 \rightarrow 4)连接的岩藻糖组成,岩藻多糖对MetS的主要作用见图2^[61]。

1) 高脂饮食(HFD)下抑制肥胖小鼠的体重增加并减少体脂含量。Li等^[62]使用来自格皮氏海参(*Pearsonothuria graeffei*)(Dfuc-Pg)和墨西哥肥仔刺参(*Isostichopus badionotus*)(Dfuc-Ib)两种海参岩藻低聚糖(Dfuc-Pg以4-O-磺基为主,而Dfuc-Ib以2-O-磺基为主,Dfuc-Pg的分子量介于760 u至2 490 u之间,而Dfuc-Ib的分子量介于760 u至2 906 u之间)喂养高脂饮食(HFD)小鼠,结果发现,喂食后HFD小鼠的体重、肝脏质量和附睾脂肪质量显著降低($P<0.05$),Dfuc-Pg和Dfuc-Ib均可抑制由HFD引起的高脂血症、肥胖症和炎症。值得注意的是,Dfuc-Pg可以抑制巨噬细胞浸润到脂肪组织中,具有比Dfuc-Ib

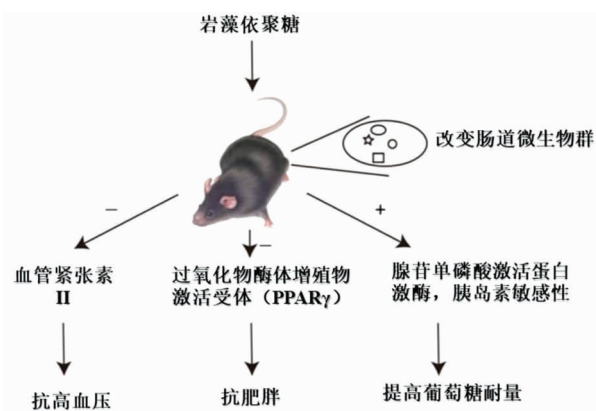


图2 岩藻多糖减轻代谢综合征的作用机制
Fig.2 The mechanism of algae polysaccharose reduces metabolic syndrome

更好的抗炎活性。同时,两种依聚糖通过减少厚壁菌门的丰度而增加拟杆菌的丰度来逆转肠道菌群的营养不良,特别是结肠菌群的营养不良。此外,抗肥胖作用还包括抑制过氧化物酶体增殖或脂肪细胞分化,激活受体 γ (PPAR γ) 的表达和腺苷单磷酸蛋白激酶(AMPK)的磷酸化,从而降低脂肪细胞标记蛋白 PPAR γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α 的表达。其多糖可以通过改变肠道微生物群(GM)中叶绿素的相对含量来预防肥胖症,还可以通过修复肠壁屏障和减少炎症来减轻肥胖^[62-63]。

2) 抗高血脂症,改善血脂水平和减轻 HFD 诱导的肝脂肪变性。Liu 等^[64]研究裙带菜中岩藻依聚糖对 BALB/c 小鼠肠道菌群及血脂异常的影响,对高脂饮食组(HFD)分别以 50 mg/(kg·d)和 100 mg/(kg·d)的岩藻多糖灌胃 8 周,结果发现岩藻依聚糖可显著降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和肝脏胆固醇水平($P<0.05$),以及胆固醇相关蛋白(HMGCR, SREBP-2)的表达($P<0.05$),从而使脂肪造成的肝组织恶化得以改善。同时,肠道菌群的 16S rRNA 基因序列分析表明:岩藻依聚糖高度富集了有益于宿主健康的良性微生物,包括阿克曼粘菌和短链脂肪酸产生菌(如拟普雷沃菌属,其丰度与肥胖、糖尿病和代谢综合征呈负相关关系)、瘤胃球菌科(Ruminococaceae,能代谢多种多糖和纤维)、厚壁菌门属(能产生 SCFA)和拟杆菌属(能产生 SCFA,可促进丙酸酯的产生,从而限制体内乙酸酯类化合物的脂质合成),增加小鼠肠道中的艾克曼菌(具有改善糖尿病、肥胖症和阑尾炎等疾病作用)和乳杆菌属(*Lactobacillus*,与胰岛素抵抗相关,丰度与空腹血糖呈正相关)的丰度,并降低消化球菌属(进行酯化和脱硫的细菌),理研菌属(*Rikenellaceae*,丰度与免疫反应呈负相关)和另枝菌属(丰度与疏水性胆汁酸 BAs 如 CDCA 和 DCA 水平呈负相关)的丰度。结果表明岩藻依聚糖可通过增强 HMG-CoA 还原酶(HMGCR)和 SREBP-2(肝脏中胆固醇和脂肪酸合成的生物合成的重要激活剂)改善血脂异常,并调节 HFD 喂养小鼠的肠道微生物群。其机理主要是肠道菌群酶将多糖转化为短链脂肪酸(SCFA),SCFA 又通过肝脏中脂肪形成和糖异生的代谢途径和炎症信号通路,促进宿主的新陈代

谢^[61,64-65]。3) 抗糖尿病和改善 HFD 诱导的葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗。岩藻依聚糖可通过激活 5' 腺苷单磷酸激活蛋白激酶(AMPK)调节肠道菌群,改善葡萄糖耐量,并通过增加血清脂联素浓度(Serum adiponectin concentrations)来改善胰岛素敏感性^[61]。

2.2.4 调节免疫活性 海洋类多糖免疫的调节功能主要针对非特异性和特异性免疫。非特异性免疫可立即对非宿主物质(而非病原体)作出反应并发出信号,涉及巨噬细胞和淋巴细胞;随后激活特异性免疫,涉及 B 和 T 淋巴细胞^[26]。徐明军等^[66]发现抗生素会使小鼠菌群与免疫能力失衡,并使小鼠肠道血清因子 IL-2 (IL-2 为 T 细胞生长因子,能够活化 Th1 细胞,促进 CTL 的增殖,参与抗体反应)、INF- α (TNF- α 促进 T 和 B 淋巴细胞增生)的水平显著降低;通过将部分海藻多糖的原料粉末(配方为浒苔 15%、鹿角菜 15%、裙带菜 15%、香菇 15%、滑菇 10%、舞菇 10%、刺五加 5%、青蒿 5%、海参干粉 5%、蛹虫草 5%)与正常成分的鼠粮以 1:2 的比例混合制成配方鼠粮;经灌胃后,该海藻类的功能食品能有效恢复小鼠失调的肠道菌群,显著提高肠道血清中的 IL-2 和 INF- α 至正常水平^[66]。Bhatia 等^[67]发现越南紫菜中提取的硫酸多糖(Fucoidan)是一种杂多糖,主要由岩藻糖、半乳糖和硫酸盐组成,甘露糖、葡糖醛酸、葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖和木糖的含量较低,它可以通过改善小鼠肠道菌群,下调促炎因子,如 TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6 水平,上调抗炎因子 IL-10 的水平,激活一氧化氮合酶,提高机体的一级抗体反应与结合模式识别受体的能力,影响肠道巨噬细胞功能;益生菌可通过差异性消耗葡萄糖、谷氨酰胺和氧,促进巨噬细胞的两种主要炎性表型 M1/M2 极化【M1 表型由细菌脂多糖(LPS)和 Th1 促炎细胞因子,如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 或两者的极化信号触发;而 M2 表型由 Th2 细胞因子,如 IL-4 和 IL-13 以及抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF β 或糖皮质激素触发】,并改变代谢途径(包括吞噬作用、抗原呈递和产生细胞因子),修饰肠道黏膜,显著增加淋巴和单核细胞。上述表明硫酸化的越南紫菜多糖通过益生菌作用,促进巨噬细胞活化,提高机体免疫力^[67-69]。

3 间接影响肠道微生物菌群的功能活性

肠道菌群作为最庞大和复杂的微生态系统,定植于宿主肠道内,与宿主互利共生并相互影响,

宿主为肠道菌群提供安逸舒适的环境,而肠道菌群及其代谢产物可促进宿主的进化和功能成熟,帮助宿主完成一系列自身不能实现的生理功能^[70-71]。不同的菌群与代谢疾病的关系见表4。

表4 部分肠道菌群及其生理功能

Table 4 Parts of the intestinal flora group and its physiological function

肠道菌群	代谢作用	参考文献
双歧杆菌	1)抑制肠道中潜在的致病细菌,影响免疫系统,减少炎症和/或消除或减少食品中不需要的促炎分子的能力 2)可抑制病原菌定植,用于预防感染和癌症,并调节胆固醇的代谢和合成	[56], [68]
乳酸杆菌	1)可发酵碳水化合物(主要为葡萄糖),产生大量乳酸,具有提高机体免疫力,调节机体特异性及非特异性免疫的作用 2)保加利亚乳酸杆菌可调节结肠菌群的结构和肠腔代谢功能(增加短链脂肪酸水平),对二甲甲基胍(DMH)诱导的大鼠早期大肠癌有预防作用	[66],[69]
金黄色假单胞菌	对各种碳水化合物有强大的发酵能力,可通过代谢产生各种 SCFA,如将纤维素发酵,产生甲酸盐、丁酸盐和乳酸盐	[19]
拟杆菌	1)拟杆菌的基因组数据中存在碳水化合物活性酶,该酶具有特异性降解和利用多糖的能力,在代谢过程中产生各种 SCFA,为碳水化合物分解代谢提供基础 2)具有数百种能够降解多糖的酶,如吡啉酶和琼脂酶适合某些海藻多糖的降解	[19], [63], [72]
芽孢杆菌	芽孢杆菌可增强免疫系统,梭状是人类肠道菌群中的主要细菌,可帮助宿主分解多糖并提高营养吸收效率,凝结芽孢杆菌等物种,可帮助克服呼吸窘迫,某些物种有助于消化致癌物质,可作为癌症治疗的辅助微生物	[34]
普氏杆菌	可参与植物源多糖的利用和代谢,并改善葡萄糖代谢	[73]
链球菌	一种促进宿主健康的微生物,与碳水化合物的发酵有关	[73]
硬菌纲、细菌纲和变形杆菌(归类为硬毛菌)	肠中的硬毛菌对宿主有益,因为它们发酵非消化性碳水化合物以产生 SCFA。来自 Firmicutes 门的产生丁酸盐的细菌被鉴定为可增强结肠丁酸盐水平,促进肠道健康的益生菌	[19]

3.1 参与调控宿主营养物质代谢

肠道菌群中存在着与海洋多糖代谢有关的关键酶,复杂的多糖可在体内被降解和代谢。可初步降解这些复杂多糖的细菌被称为初级降解菌,包括拟杆菌属、双歧杆菌属、鲁米诺球菌属、玫瑰菌属、面杆菌属、厌氧杆菌属或副链球菌属的种属^[63]。Xu 等^[19]使用人粪便接种物体外发酵模型,研究海坛紫菜多糖 (*Porphyra haitanensis* polysaccharides, PHP)及其在胃肠道中的可发酵性和益生元作用。随着发酵的进行,PHP 逐渐解聚,并被肠道菌群消耗。当 PHP 作为唯一碳源时,SCFA 的含量增加,在发酵后期乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐是 SCFA 的主要产物,乙酸盐浓度最高为(17.71±0.83)mmol/L,丙酸是仅次于乙酸的第二大脂肪族酸,其含量为(6.86±0.32)mmol/L,而肠杆菌产生的丁酸

盐是肠道上皮的主要能源。纤维发酵产生的 SCFA 是结肠细胞的重要能量(ATP)来源,还是糖异生的底物,可调节中枢代谢,是葡萄糖稳态的关键介体。SCFA 还可通过抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)或激活 G 蛋白偶联受体(例如 GPR41 和 GPR43)来触发宿主信号(如 TGR5 信号、FXR 信号),进而调节宿主生理。此外,PHP 具有潜在的益生元作用,主要通过促进益生菌微种群,如多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovatus*)、嗜糖废水杆菌 (*Defluviitalea saccharophila*) 和普拉梭菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 的繁殖并抑制有害菌群群落(包括所有变形杆菌的菌属,如大肠杆菌、沙门氏菌等)的生长来重塑肠道菌群的结构,以预防或减轻与营养不良有关的疾病,如 2 型糖尿病,肥胖症和非酒精

性脂肪肝疾病^[19]。

3.2 调控宿主免疫系统

肠道菌群主要影响机体黏膜免疫系统,进而对机体免疫系统的强化起作用^[74-75]。研究发现,益生元的免疫调节行为是通过与肠道益生菌(如乳酸杆菌和双歧杆菌)的相互作用实现的,两者的相互作用直接诱导免疫系统激活,肠道微生物的生物量在克服疾病易感性方面发挥作用,益生元与益生菌(如乳酸杆菌)的相互作用导致 SCFA 的产生,黏蛋白生成的改变,以及益生元与膜受体(如免疫细胞的 Toll 样受体)的相互作用开始刺激性免疫反应^[56]。肠道菌群对宿主的作用主要有 3 种^[76]:

1) 刺激分泌免疫球蛋白(SIgA)的产生。当肠道致病菌(如大肠杆菌、沙门氏菌)入侵时,细菌黏附素刺激上皮表面免疫活性细胞,使黏膜局部产生 SIgA,阻止细菌对黏膜的攻击,同时限制其繁殖,进而维持稳态。

2) 活化肠黏膜免疫抗原提呈通路。树突状细胞(DCs)是主要的抗原提呈细胞,肠道有大量潜在抗原进出,而 DCs 的存在使抗原处于监控之下,正常情况下 DCs 处于休眠状态,当抗原进入肠黏膜,位于集合淋巴结的 DCs 立即作出反应,表现为失去吞噬能力,激活抗原加工机制。乳酸杆菌等益生菌及其表面蛋白通过与肠(DCs)的相互作用来调节肠黏膜免疫功能,其作用机制是通过两者浓度比例的变化,引起抗感染因子和 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IL-4 促炎细胞因子表达的变化。

3) 激活肠黏膜免疫因子与免疫应答。Toll 样受体(TLR)是单一跨膜且具有非催化性的蛋白质,当肠道致病菌(如大肠杆菌)突破机体的肠黏膜屏障时,TLR 可通过识别细菌具有保守结构的分子而激活机体产生免疫应答。

4 结论

近年来,对于海洋多糖方面研究取得一定的进展。如对海洋多糖的结构和生物学功能的深入研究,阐明海洋多糖的理化性质,结构表征和潜在机理。由于海洋生物多糖与人体各种疾病有着密不可分的联系,而肠道菌群作为人和动物胃肠道中分布数量庞大、结构复杂的微生物群落,与人体

和动物健康更是十分相关,越来越多的研究人员以海洋类多糖与肠道菌群的关系为研究重点,以便更好地利用二者的相互作用来改善甚至治愈某些疾病,达到维持人体健康的目的。未来海洋多糖在生物材料和医学(包括保健品)等领域的应用前景将更为广阔。

然而,限于目前的研究水平,对海洋多糖的种类及生物活性的研究不够全面。随着测序技术的发展,目前海洋类多糖对肠道菌群组成及相对丰度的影响较为深入,而对于其调节机制还需深入研究,可从以下方面着手:1)挖掘部分海洋类多糖因肠道菌群所致的生物学效应。2)研究海洋类多糖被肠道菌群降解后的结构变化,因体系十分复杂,通过分离和纯化难以获得高纯度的多糖降解物,其多糖多限于单糖组成研究,结构链接方式未知,导致结构与菌群生物学效应间的关联性不明确。需要多组学联合,研究定量分析代谢产物的手段。3)目前多糖对菌群的营养特性研究主要集中在体外模拟和动物实验,需通过更多的人体临床试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] 张磊,王锦旭,杨贤庆,等.海洋动物多糖的研究进展[J].食品工业,2018,39(1):211-215.
ZHANG L, WANG J X, YANG X Q, et al. Research progress of marine animal polysaccharides[J]. Food Industry, 2018, 39(1): 211-215.
- [2] 李秋莹,徐瑾秀,高明君,等.普鲁兰/壳聚糖/海藻酸钠双层膜的制备及表征[J].包装工程,2020,41(15):96-102.
LI Q Y, XU J X, GAO M J, et al. Preparation and characterization of pullulan/chitosan/sodium alginate bilayer films[J]. Packaging Engineering, 2020, 41(15): 96-102.
- [3] 徐静,谢蓉桃,林强,等.海洋生物多糖的种类及其生物活性[J].中国热带医学,2006,6(7):1277-1278,1228.
XU J, XIE R T, LIN Q, et al. The category and bioactivity of polysaccharide of marine organisms[J]. Chinese Tropical Medicine, 2006, 6(7): 1277-1278, 1228.
- [4] ZHENG L X, CHENX Q, CHEONG K L. Current

- trends in marine algae polysaccharides: The digestive tract, microbial catabolism, and prebiotic potential[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 151(5): 344–354.
- [5] 缪志刚. 草叶马尾藻多糖的分离纯化及生物活性研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2016.
MIU Z G. Separation and purification of polysaccharide from the brown seaweed *Sargassum graminifolium* and its effects on biological activity[D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2016.
- [6] 张水浸. 中国沿海海藻的种类与分布[J]. *生物多样性*, 1996, 4(3): 17–22.
ZHANG S J. The species and distribution of seaweeds in the coast of China seas [J]. *Biodiversity Science*, 1996, 4(3): 17–22.
- [7] 陈艳丽. 不同海洋生境来源微生物胞外多糖的结构及抗氧化活性研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2013.
CHEN Y L. Structure and antioxidant activity of different marine habitats sources extracellular polysaccharides [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2013.
- [8] SARDARI R, NORDBERG K E. Marine Poly- and oligosaccharides as prebiotics[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(44): 11544–11549.
- [9] 赵小亮. 利用糖芯片研究海洋多糖及其衍生物与蛋白质的相互作用[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2013.
ZHAO X L. The interactions of marine polysaccharides and their derivatives with proteins by carbohydrate microarray [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2013.
- [10] ZHU Z J, ZHU B W, SUN Y J, et al. Sulfated polysaccharide from sea cucumber and its depolymerized derivative prevent obesity in association with modification of gut microbiota in high-fat diet-fed mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62(23): 1800446.
- [11] WANG W, WANG S X, GUAN H S. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: An overview[J]. *Marine Drugs*, 2012, 10(12): 1–9.
- [12] 周雪. 肝素类多糖与肠道菌群相互作用研究[D]. 芜湖: 安徽工程大学, 2019.
ZHOU X. Study on the interaction between heparin polysaccharides and gut microbiota[D]. Wuhu: Anhui Polytechnic University, 2019.
- [13] 宋思媛, 李美琪, 王泽旭, 等. 海参多糖对小鼠肠道菌群紊乱的恢复作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(9): 1023–1026, 1033.
SONG S Y, LI M Q, WANG Z X, et al. Restoration effect of sea cucumber polysaccharides on intestinal microbiota disorder in mice[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2019, 31(9): 1023–1026, 1033.
- [14] 陈祥娥. Heparosan 的提取分离及其对肠道菌作用的研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
CHEN X E. Study on the extraction and isolation of heparosan and its effects on intestinal bacteria[D]. Jinan: Shandong University, 2012.
- [15] 王文娟, 孙冬岩, 孙笑非. 肠道菌群的组成、调节及其对宿主健康的影响[J]. *饲料研究*, 2017(21): 25–27.
WANG W J, SUN D Y, SUN X F. Composition, regulation of the intestinal flora and its effects on host health[J]. *Feed Research*, 2017(21): 25–27.
- [16] 刘宇, 丁倩雯, 冉超, 等. 鱼虾肠道菌群代谢产物短链脂肪酸研究进展[J]. *生物技术通报*, 2020, 36(2): 58–64.
LIU Y, DING Q W, RAN C, et al. Research advances on short-chain fatty acids of metabolites of gut microbiota in aquatic animals[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2020, 36(2): 58–64.
- [17] CHEN L G, XU W, CHEN D, et al. Digestibility of sulfated polysaccharide from the brown seaweed *ascophyllum nodosum* and its effect on the human gut microbiota *in vitro* [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 112(6): 1055–1061.
- [18] PRIYA R, ROBERTO C, KIERAN T, 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.
- [19] XU S Y, AWEYA J, LI N, et al. Microbial catabolism of *Porphyra haitanensis* polysaccharides by human gut microbiota[J]. *Food Chemistry*, 2019, 289(8): 177–186.
- [20] 刘欢, 陈胜军, 杨贤庆. 海藻多糖的提取、分离纯化与应用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(12): 341–346.
LIU H, CHEN S J, YANG X Q. Advances of extraction, purification and application of polysaccharides from seaweeds[J]. *Technology for the Food Industry*, 2018, 39(12): 341–346.
- [21] 范巧云, 李朝品, 王克霞. 海洋动物多糖生物学作

- 用研究新进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(11): 876-877, 854.
- FAN Q Y, LI C P, WANG K X. New advances in the study of the biological activity of polysaccharides from marine animals[J]. Chinese Journal of Pathogenic Biology, 2012, 7(11): 876-877, 854.
- [22] SHANG Q S, JIANG H, CAI C, et al. Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: An Overview[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 179(1): 173-185.
- [23] 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.
- PEI R N, ZHAI H L, QI B, et al. Research progress of bioactivity and application of polysaccharides from red algae[J]. Technology for the Food Industry, 2019, 40(23): 331-336.
- [24] KHOTIMCHENKO M, TIASTO V, KALITNIK A, et al. Antitumor potential of carrageenans from marine red algae[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 246(10): 116568.
- [25] 张会娟, 毛文君, 房芳, 等. 绿藻多糖结构与生物活性研究进展[J]. 海洋科学, 2009, 33(4): 90-93.
- ZHANG H J, MAO W J, FANG F, et al. Recent advances in the structure and biological function of poly-saccharides from green seaweeds[J]. Marine Sciences, 2009, 33(4): 90-93.
- [26] ZHONG R, WAN X Z, WANG D Y, et al. Polysaccharides from marine *Enteromorpha*: Structure and function[J]. Trends in Food Science & Technology, 2020, 99(15): 11-20.
- [27] 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.
- HAN Y, WANG S J. The anti-tumor effect of brown algae polysaccharide and its derivatives[J]. The Chemistry of Life, 2019, 39(4): 673-680.
- [28] FEDOROV S, ERMAKOVA S, ZVYAGINTSEVA T, et al. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: Some results and prospects[J]. Marine Drugs, 2013, 11(12): 4876-4901.
- [29] 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.
- HUANG Y J, WU J R, ZHU L, et al. Study on isolation, structure characterization and radical scavenging activity of cyanobacteria polysaccharide[J]. Food & Machinery, 2018, 34(2): 176-180.
- [30] WANG L, LIU Q H, WANG M M, et al. Effects of fasting on liver glycogen structure in rats with Type 2 diabetes[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 237(1): 116144.
- [31] XIAO D F, REN W K, BIN P, et al. Chitosan lowers body weight through intestinal microbiota and reduces IL-17 expression via mTOR signalling[J]. Journal of Functional Foods, 2016, 22(4): 166-176.
- [32] SHANG Q S, SHI J J, SONG G R, et al. Structural modulation of gut microbiota by chondroitin sulfate and its oligosaccharide[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 89(8): 489-498.
- [33] 李燕妮, 曹红光, 郭琳, 等. 鲨鱼软骨多糖中硫酸角质素分离方法研究[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(18): 41-44.
- LI Y N, CAO H G, GUO L, et al. Study on the separation of keratan sulfate from polysaccharose of shark cartilage[J]. Food Research and Development, 2016, 37(18): 41-44.
- [34] LI M M, LI G S, SHANG Q S, et al. *In vitro* fermentation of alginate and its derivatives by human gut microbiota[J]. Anaerobe, 2016, 39(6): 19-25.
- [35] 邱嘉辉, 何亚文. 微生物胞外多糖黄原胶的应用与研究进展[J]. 激光生物学报, 2019, 28(5): 385-393, 409.
- QIU J H, HE Y W. Advances in applications and research of xanthan gum[J]. Journal of Laser Biology, 2019, 28(5): 385-393, 409.
- [36] ZIA K M, TABASUM S, KHAN M F, et al. Recent trends on gellan gum blends with natural and synthetic polymers: A Review[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 109: 1068-1087.
- [37] TREMAROLI V, BÄCKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. Nature: International Weekly Journal of Science, 2012, 489(7415): 242-249.
- [38] 张常华, 吴菁. 肠道菌群在肠道屏障功能维护中的作用和机制[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2017, 9(3): 162-167.
- ZHANG C H, WU J. The role and mechanism of intestinal flora in the maintenance of intestinal barrier function[J]. Journal of Digestive Oncology (Electronic Edition), 2017, 9(3): 162-167.

- [39] 郑跃杰. 肠道菌群功能研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(6): 541-543.
ZHENG Y J. Progress in physiological functions of gut microbiota[J]. Chinese Journal of Child Health, 2017, 25(6): 541-543.
- [40] MICHAEL S. Clinical use of *E. coli* Nissle 1917 in inflammatory bowel disease [J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2008, 14(7): 1012-1018.
- [41] 袁冰舒, 赵海龙, 李丽娟. 肠道细菌与肥胖及 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 天津医药, 2019, 47(10): 1102-1107.
YUAN B S, ZHAO H L, LI L J. Research progress on relationship between intestinal flora and obesity and type 2 diabetes [J]. Tianjin Medicine, 2019, 47(10): 1102-1107.
- [42] LEBLANC J G, LAIÑO J E, JUAREZ V M, et al. B-group vitamin production by lactic acid bacteria—current knowledge and potential applications[J]. Journal of Applied Microbiology, 2011, 111(6): 1297-1309.
- [43] 韩伟, 王超, 李晓敏, 等. 肠道中 *Akkermansia muciniphila* 数量影响因素的研究进展[J]. 中国微生物生态学杂志, 2019, 31(3): 356-359, 364.
HAN W, WANG C, LI X M, et al. The factors influencing the quantity of *Akkermansia muciniphila* in the intestines: Research progress [J]. Chinese Journal of Microecology, 2019, 31(3): 356-359, 364.
- [44] 林祥涛, 刘实. 幽门螺旋菌在上消化道病变中的流行病学及致病作用研究进展[J]. 中国医学影像技术, 1996(3): 224-226.
LIN X T, LIU S. Research progress on the epidemiology and pathogenic effect of *Helicobacter pylori* in upper gastrointestinal lesions [J]. Chinese Medical Imaging Technology, 1996(3): 224-226.
- [45] YANG W J, CAI Y, YIN R H, et al. Structural analysis and anticoagulant activities of two sulfated polysaccharides from the sea cucumber *Holothuria coluber*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 115(8): 1055-1062.
- [46] 何坤祥. 龙须菜活性组分及其功能性的研究进展[J]. 现代食品, 2016(19): 80-83.
HE K X. Asparagus and its research progress of functional active components[J]. Modern Food, 2016(19): 80-83.
- [47] 黄诗铭. 龙须菜多糖调节脂质代谢及肠道菌群功效研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2019.
HUANG S M. Regulating lipid metabolism effect and modulation on intestinal microfloras of polysaccharide extracted from *Gracilaria lemaneiformis* [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2019.
- [48] 任贝贝. 鼠尾藻多糖的提取分离、体外消化和酵解特征及其对肠道菌群的影响[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
REN B B. Isolation and identification of polysaccharides from *Sargassum thumbergii*, *in vitro* gastrointestinal digestion and fermentation system and its effects on intestinal microflora [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2017.
- [49] 廖宁波. 河蚬多糖结构特征、生物活性及其对人体肠道菌群的影响[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
LIAO N B. The structures and bioactivities of *Corbicula fluminea* polysaccharides and their effect on human intestinal microflora [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014.
- [50] TANG Q J, ZUO T, LU S Y, et al. Dietary squid ink polysaccharides ameliorated the intestinal microflora dysfunction in mice undergoing chemotherapy[J]. Food & Function, 2014, 5(10): 2529-2535.
- [51] 左涛. 鱿鱼墨多糖改善化疗小鼠肠道黏膜免疫的作用及机理探讨[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2015.
ZUO T. Protective effects of squid ink polysaccharides on intestinal mucosal immunity in chemotherapeutic mice and the underlying mechanisms [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2015.
- [52] MCDONNELL P, FIGAT S, O'DOHERTY J V. The effect of dietary laminarin and fucoidan in the diet of the weanling piglet on performance, selected faecal microbial populations and volatile fatty acid concentrations [J]. Animal: An International Journal of Animal Bioscience, 2010, 4(4): 579-585.
- [53] 李文武. 海带粗多糖对斜带石斑鱼血清指标和肠道功能的影响[D]. 福州: 福建农林大学, 2015.
LI W W. Effects of laminaria polysaccharide on the serum parameters and intestinal function of *Epinephelus coioides* [D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University, 2015.
- [54] LI S H, GAO A, DONG S, et al. Purification, antitumor and immunomodulatory activity of polysaccharides from soybean residue fermented with *Morchella esculenta*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 96(3): 26-34.

- [55] ANLLELY G G R, CLAUDIA J P, TATIANA O B, et al. Anticancer activity of seaweeds[J]. *Drug Discovery Today*, 2018, 23(2): 434–447.
- [56] PRAVEEN M A, PARVATHY K R K, BALASUBRAMANIAN P, et al. An overview of extraction and purification techniques of seaweed dietary fibers for immunomodulation on gut microbiota[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2019(92): 46–64.
- [57] CHEN Y, YAO F K, MING K, et al. Polysaccharides from traditional Chinese medicines: Extraction, purification, modification, and biological activity[J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 408–416.
- [58] GOTO M W, AZUMA K Z, ARIMA H S, et al. Sacran, a sulfated polysaccharide, suppresses the absorption of lipids and modulates the intestinal flora in non-alcoholic steatohepatitis model rats[J]. *Life Sciences*, 2021, 268(3): 118991.
- [59] 王晔, 姜永江, 龚芳芳, 等. 浒苔多糖的分离纯化及其结构和抗氧化活性研究[J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(12): 66–72.
- WANG Y, LOU Y J, GONG F F, et al. Purification, antioxidant activity and structure of *Enteromorpha prolifera* polysaccharides[J]. *Food and Fermentation Industry*, 2020, 46(12): 66–72.
- [60] WANG T T, GAO L, YANG Z J, et al. Restraint stress in hypertensive rats activates the intestinal macrophages and reduces intestinal barrier accompanied by intestinal flora dysbiosis[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2021, 14(3): 1085–1110.
- [61] WANG X L, WANG X, JIANG H, et al. Marine polysaccharides attenuate metabolic syndrome by fermentation products and altering gut microbiota: An overview[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 195: 601–612.
- [62] LI S, LI J H, MAO G Z, et al. Effect of the sulfation pattern of sea cucumber-derived fucoidan oligosaccharides on modulating metabolic syndromes and gut microbiota dysbiosis caused by HFD in mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 55(2): 193–210.
- [63] AROA L S, JOSE M M, MONDRAGON A C, et al. Potential use of marine seaweeds as prebiotics: A review[J]. *Molecules*, 2020, 25(4): 1004.
- [64] LIU M, MA L, CHEN Q C, et al. Fucoidan alleviates dyslipidemia and modulates gut microbiota in high-fat diet-induced mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2018, 48(9): 220–227.
- [65] SHANG Q S, SONG G R, ZHANG M F, et al. Dietary fucoidan improves metabolic syndrome in association with increased *Akkermansia* population in the gut microbiota of high-fat diet-fed mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2017, 28(1): 138–146.
- [66] 徐明军, 辛毅, 刘丽坤, 等. 海藻类功能食品对实验小鼠肠道菌群结构及非特异性免疫指标的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(23): 2837–2840, 2847.
- XU M J, XIN Y, LIU L K, et al. Effects of algal functional food on intestinal microflora and nonspecific immunity in mice with intestinal flora imbalance[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35(23): 2837–2840, 2847.
- [67] BHATIA S, RATHEE P, SHARMA K, et al. Immuno-modulation effect of sulphated polysaccharide (porphyran) from *Porphyra vietnamensis*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 57(6): 50–56.
- [68] KONG Q, DONG S Y, GAO J, et al. *In vitro* fermentation of sulfated polysaccharides from *E. prolifera* and *L. japonica* by human fecal microbiota[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 91(10): 867–871.
- [69] 肖雪筠, 新华·那比. 益生菌免疫调节及抗肿瘤作用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(10): 321–326.
- XIAO X J, XIHUA N B. Research progress on immunomodulation and antitumor effect of probiotics[J]. *Technology for the Food Industry*, 2020, 41(10): 321–326.
- [70] HOOPER L V, GORDON J I. Commensal host-bacterial relationships in the gut[J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2001, 292(5519): 1115–1118.
- [71] HOSOKAWA T, KIKUCHI Y, NIKOH N, et al. Strict host-symbiont cospeciation and reductive genome evolution in insect gut bacteria[J]. *PLOS Biology*, 2006, 4(10): e337.
- [72] CHAROENSIDDHI S, CONLON M A, VUARAN M S, et al. Impact of extraction processes on prebiotic potential of the brown seaweed *Ecklonia radiata* by *in vitro* human gut bacteria fermentation[J]. *Journal of Functional Foods*, 2016, 24(4): 221–230.
- [73] SUN Y, CUI X, DUAN M, et al. *In vitro* fermentation of K-carrageenan oligosaccharides by human gut microbiota and its inflammatory effect on HT29

- cells[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 59(5): 80–91.
- [74] JIANG H M, WANG J M, LIANG Q X, et al. Mechanism of intestinal flora and proteomics on regulating immune function of *Durio zibethinus* rind polysaccharide[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(4): 1–20.
- [75] ZHOU B L, YUAN Y T, ZHANG S S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11(4): 575.
- [76] 王文娟, 孙冬岩, 孙笑非, 等. 肠道菌群对宿主黏膜免疫和营养代谢的关系研究进展[J]. *饲料研究*, 2015(10): 28–29, 39.
- WANG W J, SUN D Y, SUN X F, et al. Research progress on the relationship between intestinal microbiota on host mucosal immunity and nutrient metabolism[J]. *Feed Research*, 2015(10): 28–29, 39.

Research Progress on the Regulation of Intestinal Flora by Marine Polysaccharides

Ma Xiaoqing, Huang Hongyan, Zhou Yanan, Wang Shumin, Lu Xu*

(College of Food Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Engineering Research Centre of Fujian-Taiwan Special Marine Food Processing and Nutrition, Ministry of Education, Fujian Provincial Key Laboratory of Quality Science and Processing Technology in Special Starch, China-Ireland International Cooperation Centre for Food Material Science and Structure Design, Fuzhou 350002)

Abstract Marine polysaccharides, including seaweed polysaccharides, marine animal polysaccharides and marine microbial polysaccharides, are a class of polysaccharides isolated and purified from marine and lake organisms, which have the function of adjusting gastrointestinal function, regulating blood sugar and lipid value, controlling obesity, anti-radiation, anti-tumor, anti-aging and a series of biological activities. The types and structures of ocean polysaccharides, their effects on intestinal flora, and their regulatory effects on host nutrient metabolism were reviewed in this manuscript, aiming to provide the reference for further research on marine polysaccharides function.

Keywords seaweed polysaccharides; marine animal polysaccharides; marine microbial polysaccharides; gut microbiomes; biological activity