

海洋活性多糖营养素营养与健康



李国云

中国营养保健食品协会 中国海洋大学医药学院

教育部海洋药物重点实验室

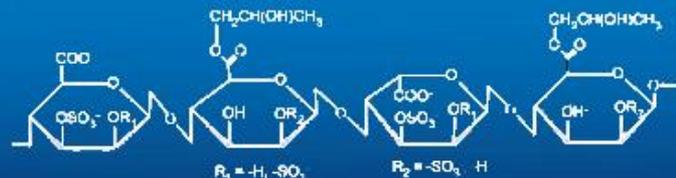
山东省糖科学与糖工程重点实验室

青岛海洋科学与技术国家实验室海洋药物与生物制品功能实验室

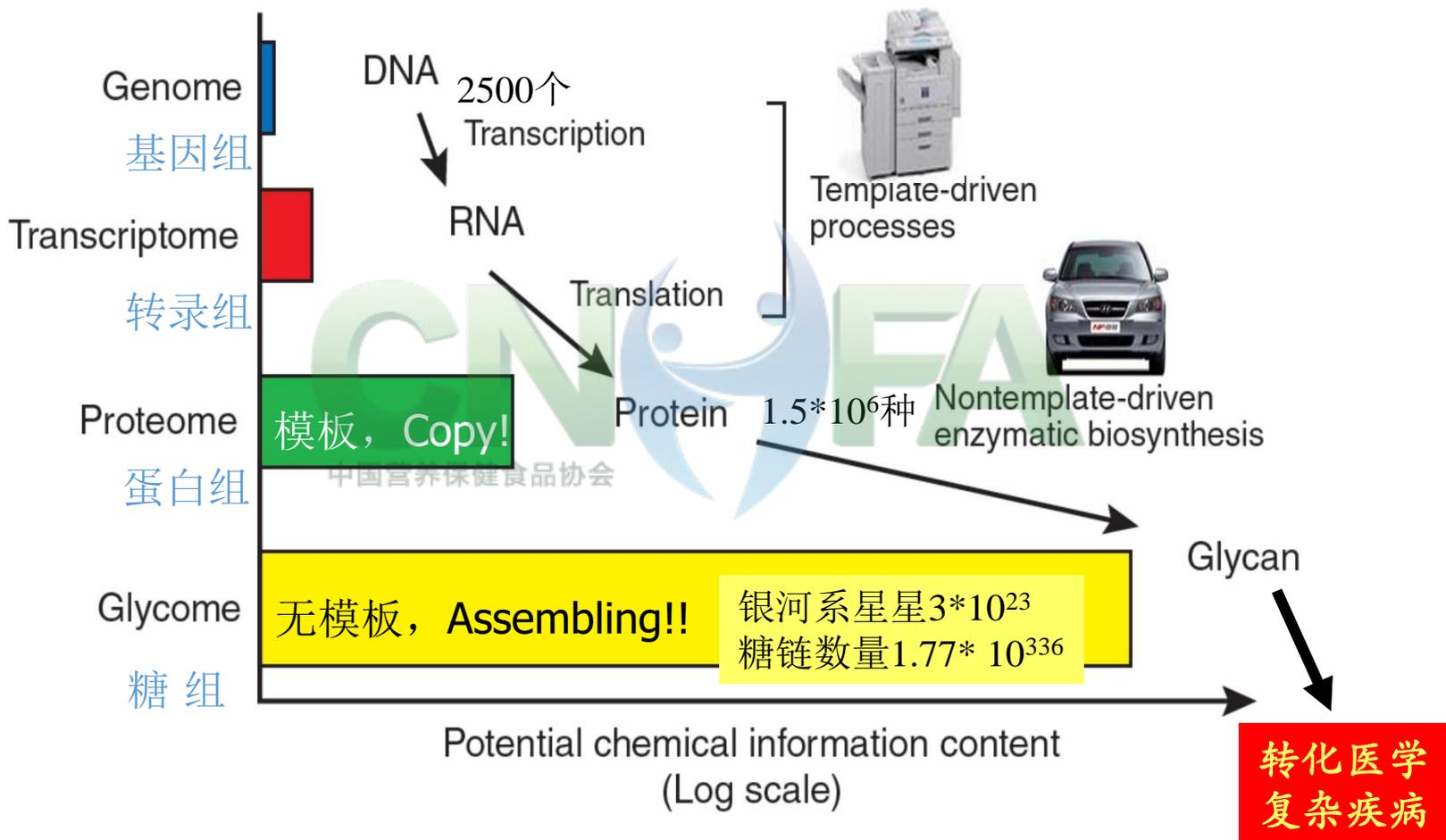


中国海洋大学 医药学院

School of Medicine and Pharmacy



从DNA到RNA到蛋白质再到糖类，所含有的化学信息呈指数递增，从而为糖类药物的开发提供了机遇和挑战！



海洋生物糖类资源资源丰富

(一) 按照海洋多糖来源不同分类

1 动物

鱼类: 各种软骨, 如鲨鱼、鱿鱼骨中软骨素...
节肢动物: 虾蟹类壳多糖、血蓝糖蛋白、类肝素,..
软体动物: 贝类糖原、糖脂、糖蛋白...
棘皮动物: 海参、海胆、海燕、沙蚕酸性多糖, 皂苷.....

2 植物

褐藻: 海带、裙带菜、羊栖菜、墨角藻、萱藻...: 褐藻胶
红藻: 石花菜、紫菜、麒麟菜、龙须菜...: 卡拉胶、琼胶
绿藻: 浒苔、刺松藻、小球藻、盐藻...: 绿藻胶
海草: 大叶藻(类果胶); **蓝藻:** 螺旋藻

3 微生物

海洋细菌: 裂殖壶菌...
海洋真菌、放线菌: 发酵分泌多糖...:
极端环境微生物: 甘露聚糖.....

褐藻胶, 6万吨/y

卡拉胶, 5万吨/y

琼胶, 1万吨/y

壳聚糖, 5万吨/y



(二) 按海洋多糖结构特点分类

1 酸性糖

硫酸多糖: 硫酸软骨素A,B,C,D,E, 硫酸角质素
岩藻聚糖硫酸酯、岩藻糖化硫酸软骨素
硫酸半乳聚糖 (κ 、 λ 、 ι 、 μ 、 ν -卡拉胶)
硫酸鼠李聚糖、硫酸阿拉伯聚糖.....
聚糖醛酸: 褐藻胶、大叶藻胶、多聚KDN....

2 碱性糖

甲壳质: Chitin
甲壳胺: Chitosan

3 中性糖

葡聚糖: α 1,4/1,6-葡聚糖; β 1,3/1,6-葡聚糖,
甘露聚糖: α 1,2/1,6-甘露聚糖; β 1,4-甘露聚糖
半乳聚糖: 琼胶、 β -卡拉胶、 β 1,3/1,6-半乳聚糖
木聚糖: β 1,3-木聚糖
阿拉伯聚糖: β 1,3-Araban

系列寡糖
及其衍生物

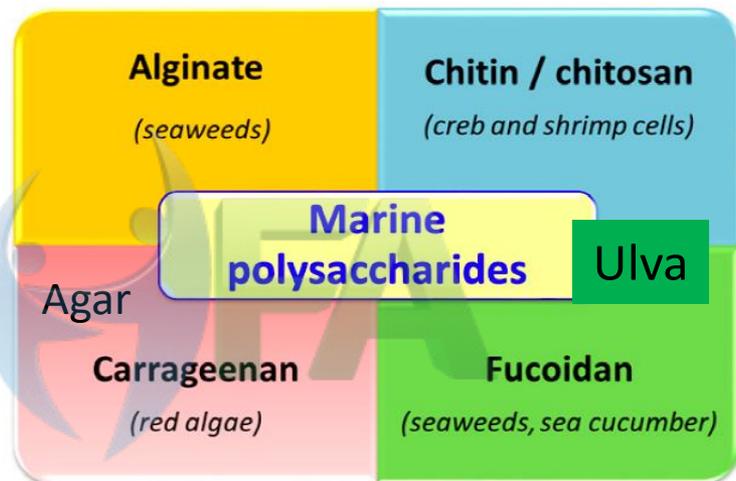
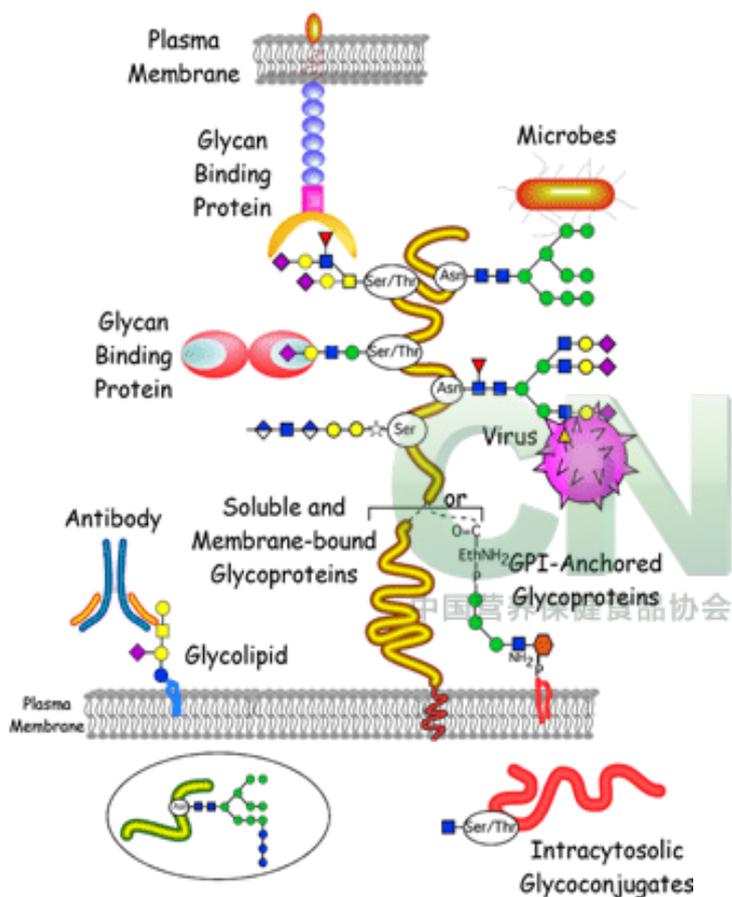
(三) 按海洋生物多糖中单糖的种类

1. 葡萄糖Glc: 所有水产动植物、微生物
2. 甘露糖Man: 所有水产动植物、微生物
3. 半乳糖Gal: 所有水产动植物、微生物
4. N-乙酰氨基葡萄糖GlcNAc: 水产动物软骨组织
5. N-乙酰氨基半乳糖GalNAc: 水产动物软骨组织
6. 葡萄糖醛酸GlcA: 水产动物软骨组织、海藻
7. 艾杜糖醛酸IdoA: 水产动物皮肤
8. 岩藻糖Fuc: 褐藻、海参
9. 鼠李糖Rha: 绿藻、微藻
10. 木糖Xyl: 红藻、褐藻
11. 核糖Rib: 水产动物RNA
12. 脱氧核糖deRib: 水产动物DNA
13. 阿拉伯糖Arb: 绿藻、微藻
14. N-乙酰神经氨酸NeuAc: 水产动物角质素
15. 羟乙酰神经氨酸NeuGc: 水产动物肠道粘膜糖蛋白

自然界有200余种单糖
生物体内主要有15种单糖

药物: 单糖种类少结构独特
营养: 单糖种类多而齐全 (盐藻)

以糖链为基础的新药研发已成为新热点

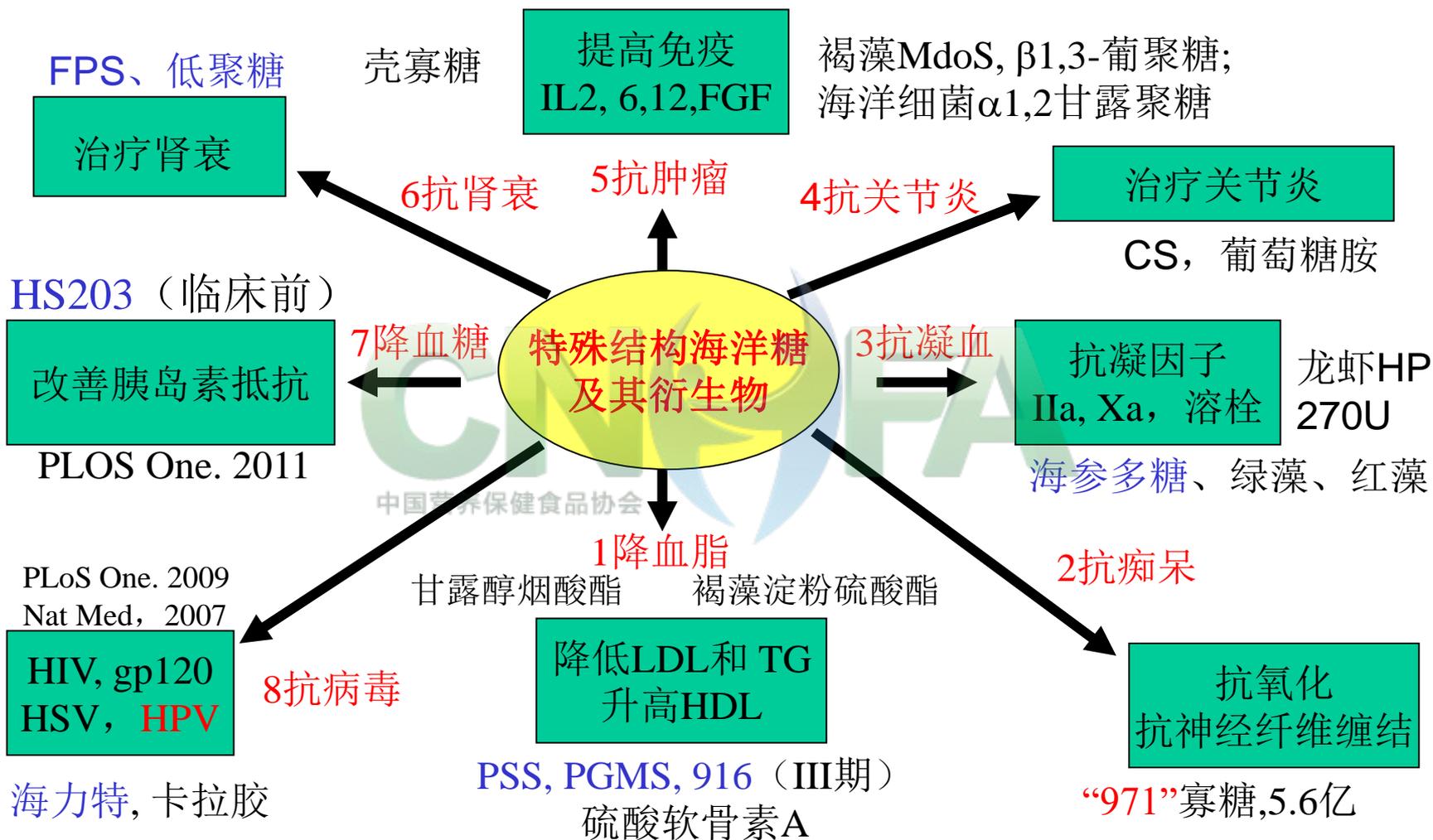


糖-蛋白质相互作用是信号传导、细胞黏附、病菌感染，受精、增殖、分化和免疫应答等很多细胞识别过程的基础，在生命科学中意义重大。

糖-蛋白相互作用介导多个生物学过程

海洋糖类化合物具有资源丰富、结构特殊、能模拟细胞膜特征糖连且几乎没有毒副作用等特点，是新药开发的良好模板分子。

海洋糖类化合物及其活性



国内外从大量海洋生物中提取分离各种多糖、糖肽、糖脂等并评价其生物活性！

中国海洋糖药物研发现状

1980年—2018年

FCSt、HSKS、GFW.....

HS203、FVF、KW、BG136、PGS等临床前

抗老年痴呆971 III期临床研究

泼力沙滋（HIV/HPV）II期临床研究

D-聚甘酯（脑缺血）II期临床研究

几丁糖酯（降脂药）III期临床研究

PSS、甘糖酯、降糖宁、海麒舒肝胶囊、海昆肾喜、甘露醇烟酸酯

临床前研究

I期

II期

III期

新药证书

※ 6个上市海洋药物

※ 4个临床研究药物

※ 10余个临床前研究

※ 数十个成药性评价

1个转让国外

3个转让国内

中国海洋药物目前仍以糖类药物为主导，一系列海洋糖药物奠定了我国在海洋药业发展的基础和国际竞争力。

国际海洋药物开发现状

Total: 35,000 Compounds

14 Marine Drugs

4 Sugar-based drugs

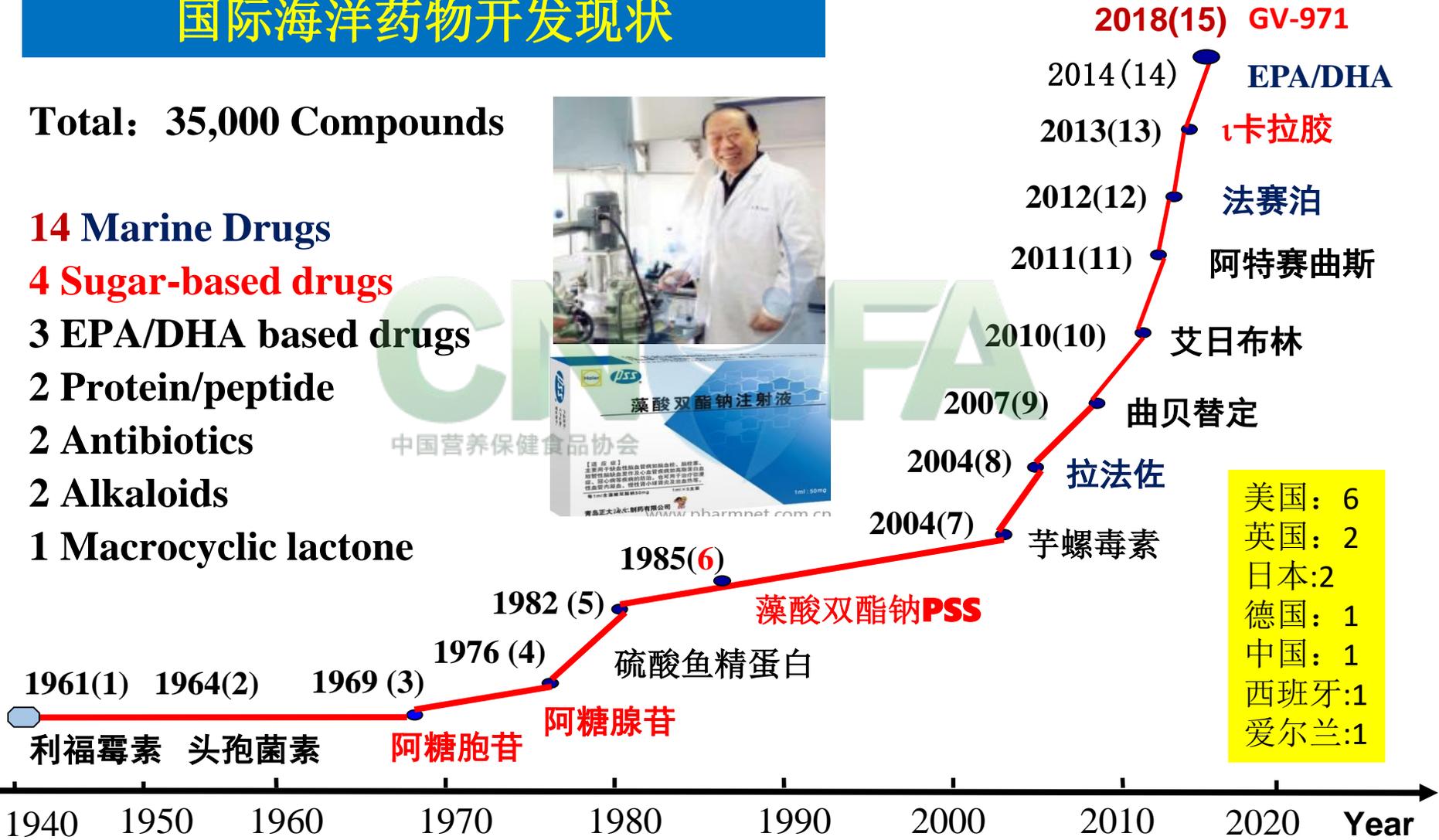
3 EPA/DHA based drugs

2 Protein/peptide

2 Antibiotics

2 Alkaloids

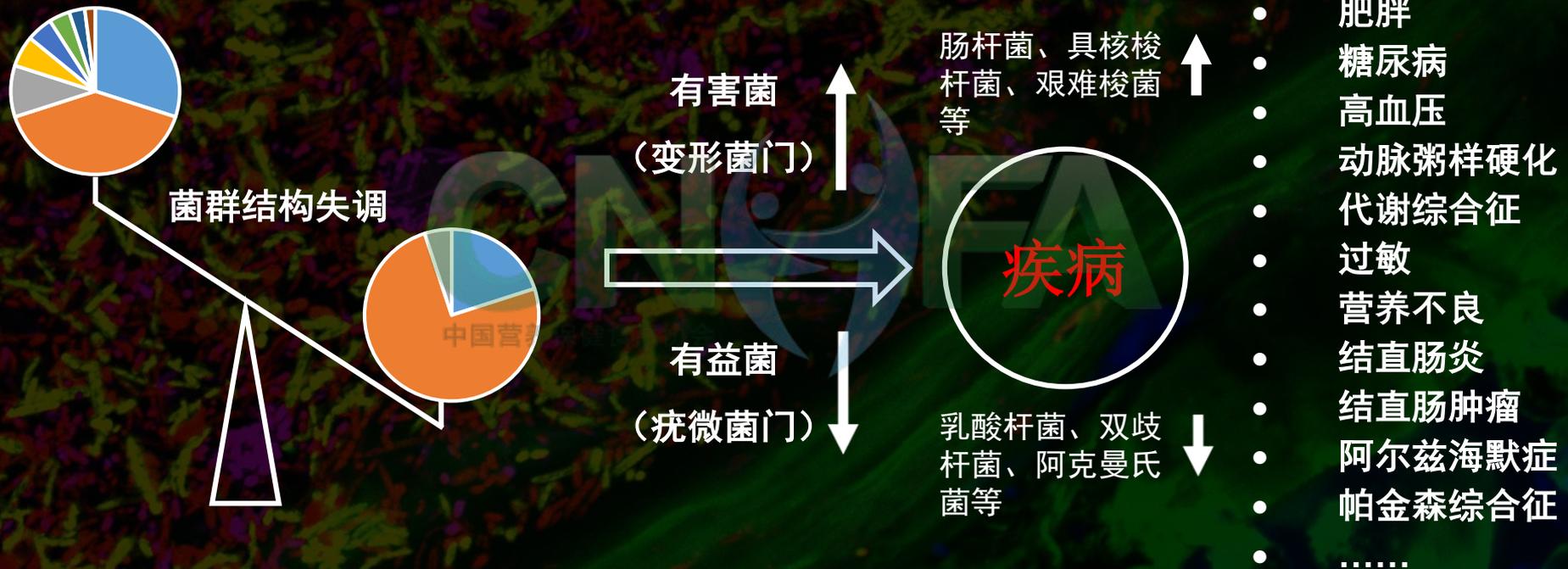
1 Macrocyclic lactone



美国: 6
英国: 2
日本: 2
德国: 1
中国: 1
西班牙: 1
爱尔兰: 1

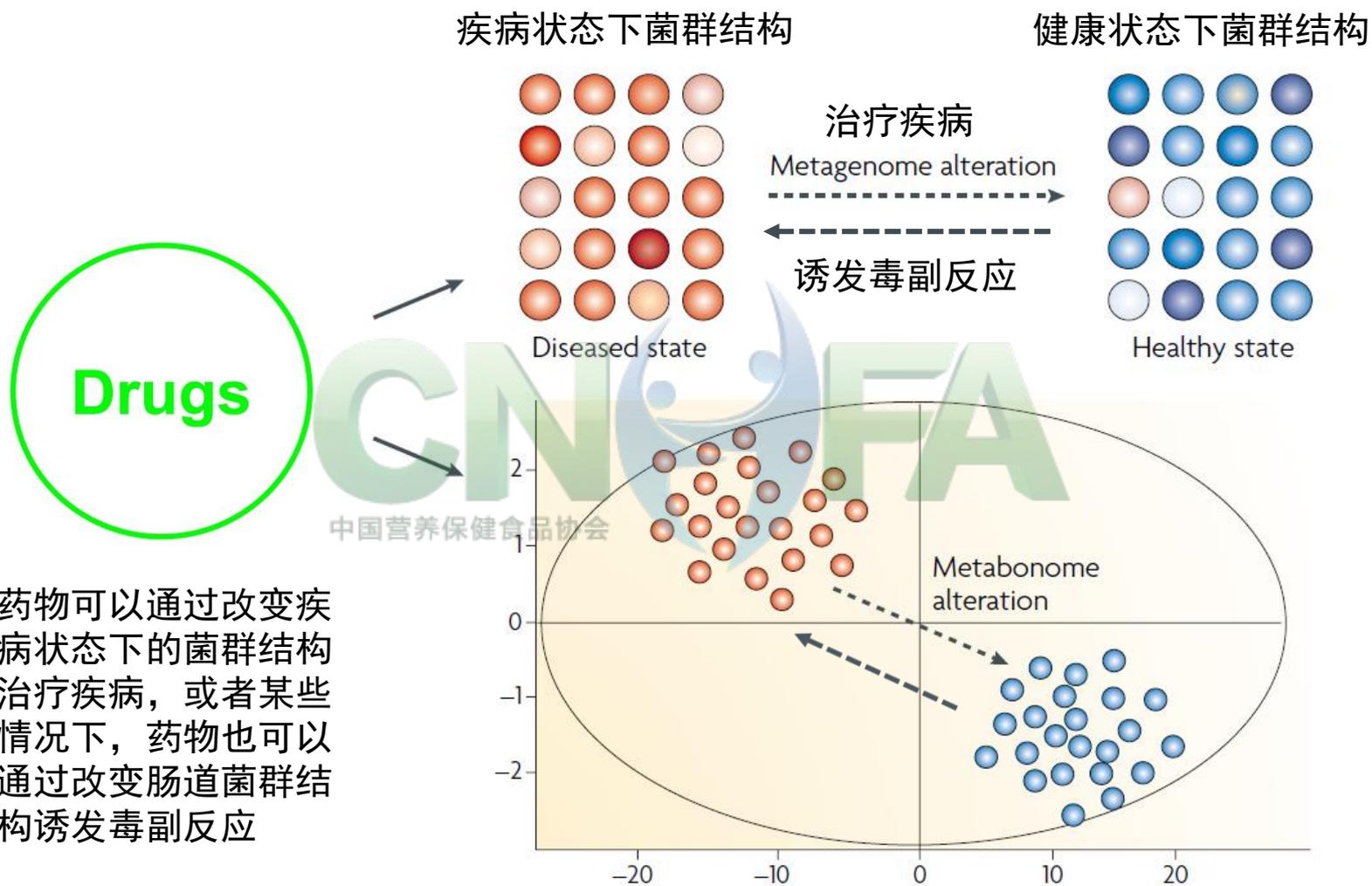
1. 海洋多糖的膳食纤维功能和益生元作用

肠道菌群失调可以诱发机体产生疾病



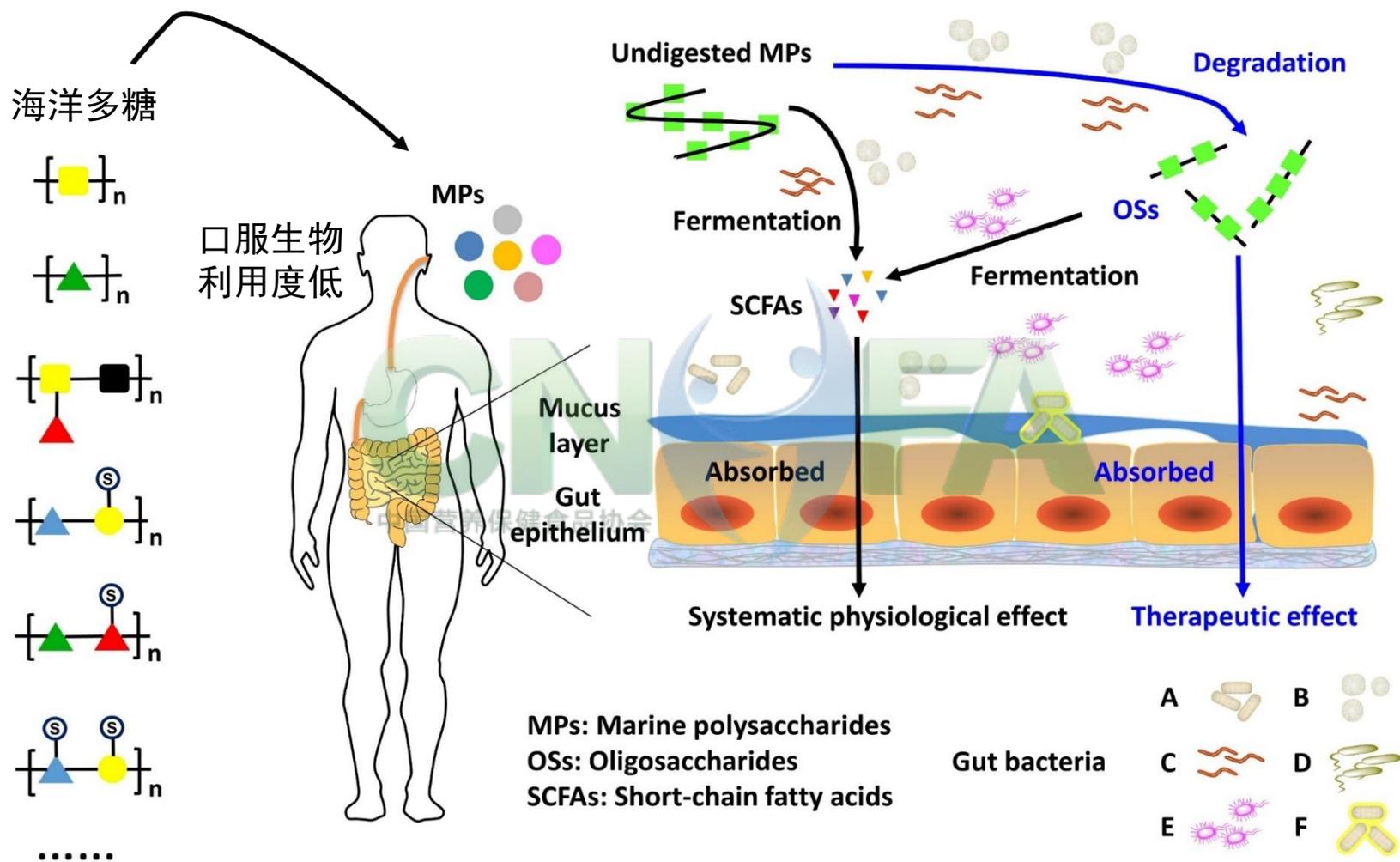
Clemente *et al.*, *Cell*, 2012
Nicholson *et al.*, *Science*, 2012

基于肠道菌群的药理学及毒理学研究

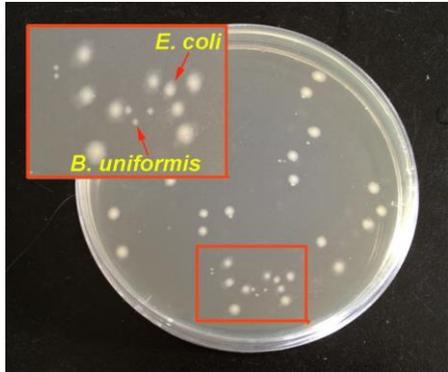


药物可以通过改变疾病状态下的菌群结构治疗疾病，或者某些情况下，药物也可以通过改变肠道菌群结构诱发毒副反应

肠道菌群与海洋多糖的互作关系



海洋多糖可以被肠道菌群降解利用，改变肠道菌群结构组成



琼胶多糖 & 寡糖

促进 *B. uniformis* L8 繁殖

降脂减肥

β 1,4-琼胶酶

新琼胶寡糖

海洋微生物
琼胶酶解寡糖

单糖 + 低聚合度新琼胶寡糖

中国营养保健食品协会

提高免疫

Gal 被 *E. Coli* 利用产生丁酸、丙酸等。

促进双歧杆菌生长

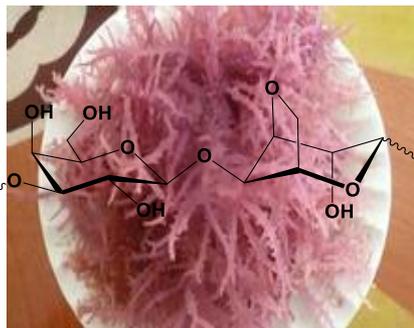
改善肠道微生态



石花菜



江蕨: *Gracilaria*

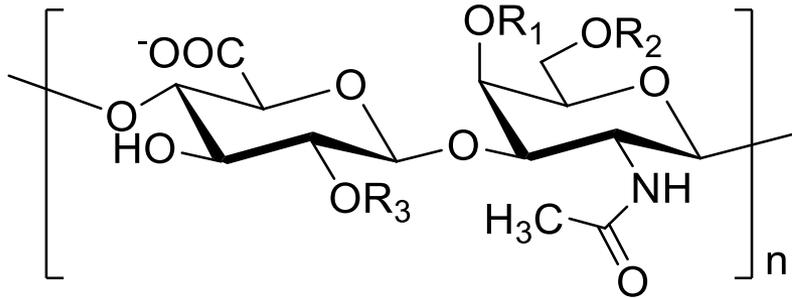


龙须菜



2. 抗骨关节炎

抗骨关节炎



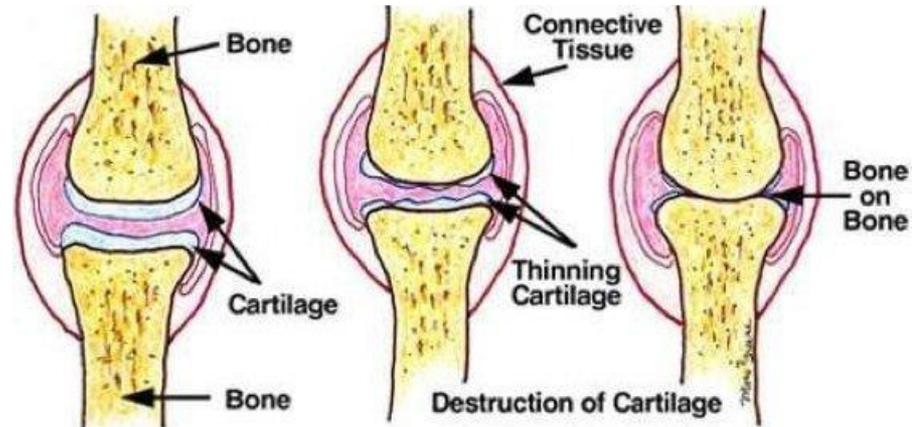
- 硫酸软骨素-A: $R_1 = \text{SO}_3^-$, $R_2 = R_3 = \text{H}$
 硫酸软骨素-C: $R_2 = \text{SO}_3^-$, $R_1 = R_3 = \text{H}$
 硫酸软骨素-D: $R_2 = R_3 = \text{SO}_3^-$, $R_1 = \text{H}$
 硫酸软骨素-E: $R_1 = R_2 = \text{SO}_3^-$, $R_3 = \text{H}$

中国营养保健食品协会

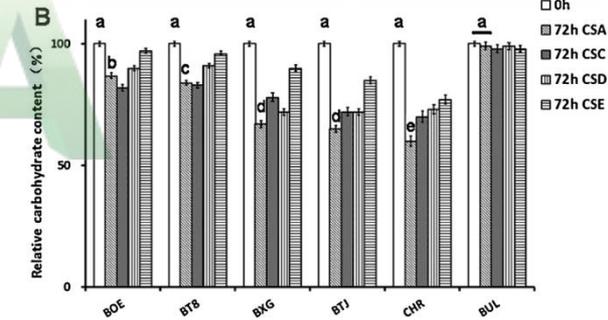
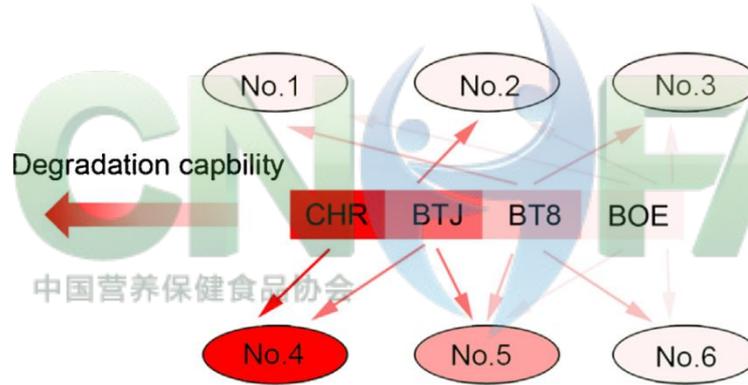
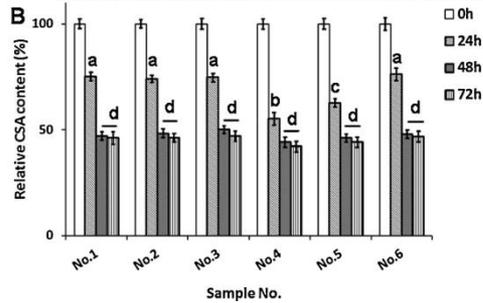
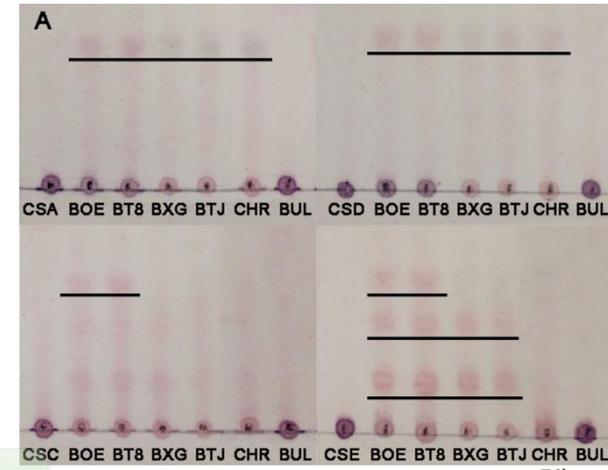
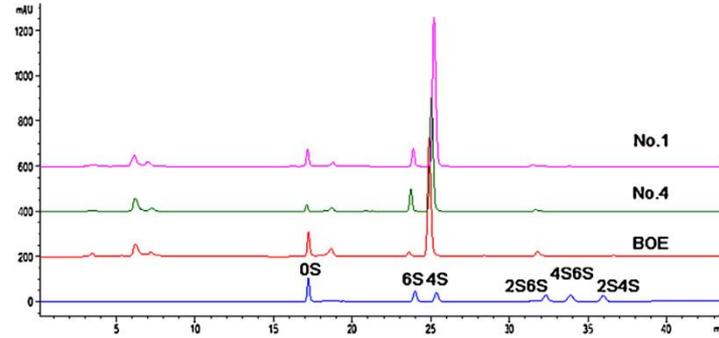
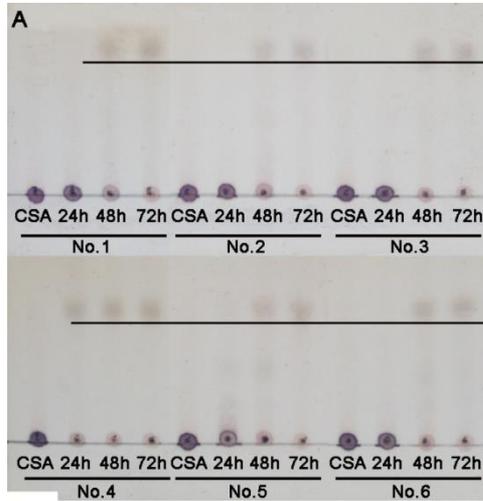
硫酸软骨素 (Chondroitin sulfate, CS) 赋予软骨凝胶样特性和抗变形能力，被称为人体“软黄金”。鉴于其潜在的医药价值，2010年《中华人民共和国药典》将硫酸软骨素列为防治心血管疾病和关节病的最佳药物。



Supplement Facts	
Serving Size Three (3) Tablets Servings Per Container 40	
Amount Per Serving	% Daily Value
Glucosamine Hydrochloride	1.5 g (1500 mg) *
MSM (methylsulfonylmethane)	1.5 g (1500 mg) *
Uniflex (FruiteX-B Calcium Fructoborate)	216 mg *
Chondroitin Sulfate	200 mg *
Joint Fluid (Hyaluronic Acid)	3.3 mg *
* Daily Value not established.	



CS可以被肠道微生物代谢降解产生二糖



CS经肠道微生物代谢产生CS二糖，并且不同人体内肠道微生物降解CS效率存在差异

CSA-degrading bacteria isolated from different human fecal samples.

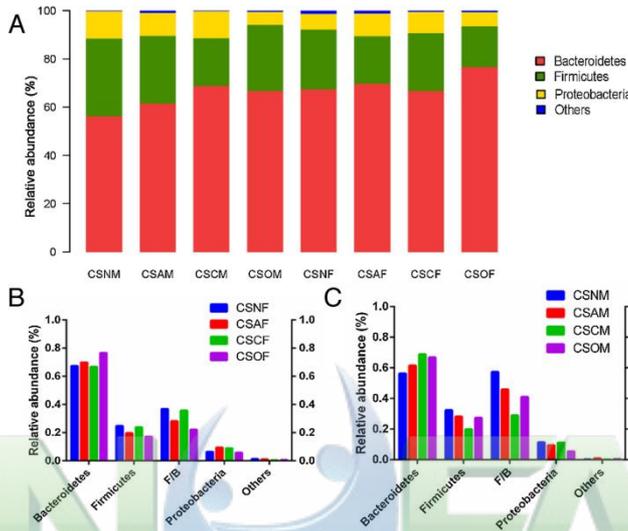
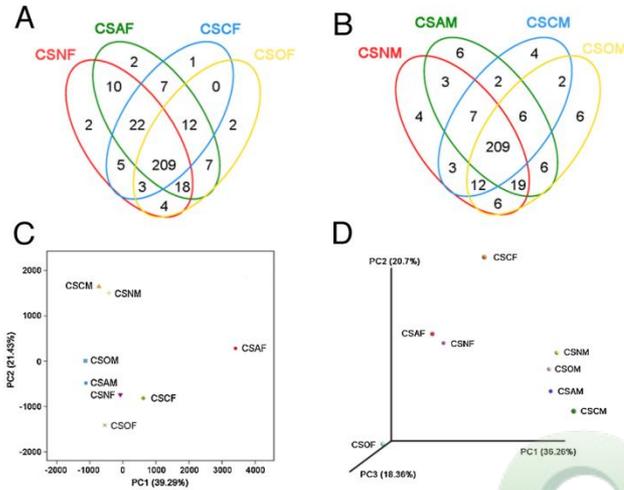
Sample No.	Number of colonies during the isolation process			Number of CSA-degrading strains			
	Colonies	CSA-degrading	% of positive colonies	BTJ	BT8	CHR	BOE
1	86	17	19.8	0	11	0	6
2	79	13	16.5	6	0	0	7
3	91	11	12.1	0	5	0	6
4	66	9	13.6	6	0	3	0
5	80	11	13.8	5	3	0	3
6	69	15	21.7	0	5	0	10
Total	471	76	16.1	17	24	3	32

Notes: BTJ, *B. thetaiotaomicron* J1; BT8, *B. thetaiotaomicron* 82; CHR, *C. hathewayi* R4; BOE, *B. ovatus* E3.

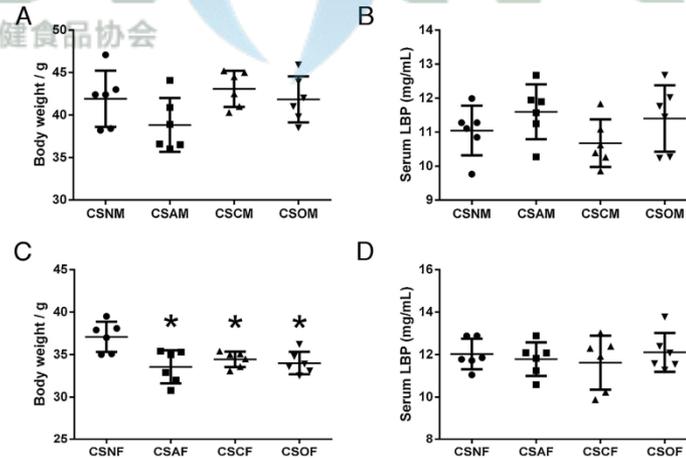
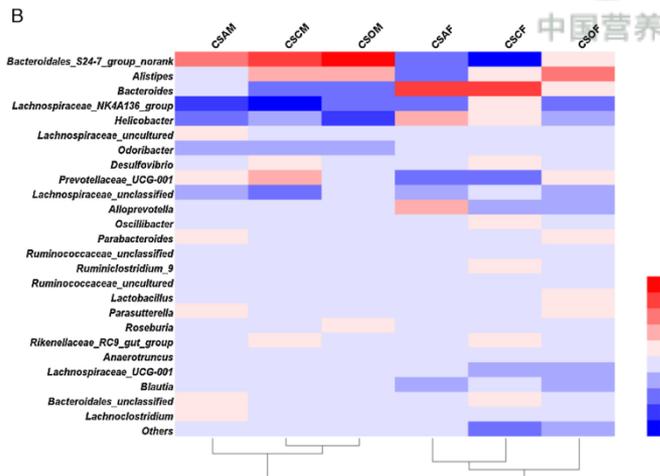
Shang Q, et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2016, 86: 112-118.

分离鉴定一株新型CS降解菌 *Clostridium hathewayi* R4

CS的益生元作用

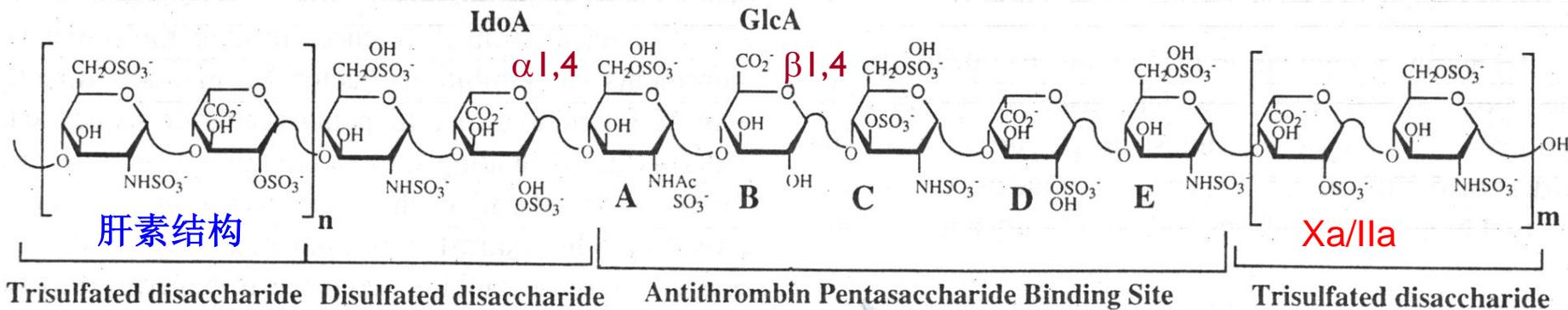


口服CS改变雌雄小鼠肠道菌群结构，增加肠道Bacteroidetes含量（门水平）。



口服CS增加肠道*Desulfovibrio* spp. 及*Lactobacillus* spp. 含量（属水平），进一步研究发现，CS调节肠道菌群不会引起菌群结构失调，是一种安全的肠道微生物生态调节剂。

3. 抗心血管病活性



1916年Heparin, 动物来源, 价格昂贵

8个低分子肝素产品! 1个合成肝素五糖!

海洋类肝素药物

全球70亿美元/年

质量难控制!



1985年PSS: 海藻资源丰富, 价格低

PSS,PMS, HLT, PGS, 91I, 97I, HS203共7个!

我国首个海洋药物, 是以褐藻酸为原料经降解和酯化制备而成的一种线性聚阴离子化合物, 具有类肝素样作用。

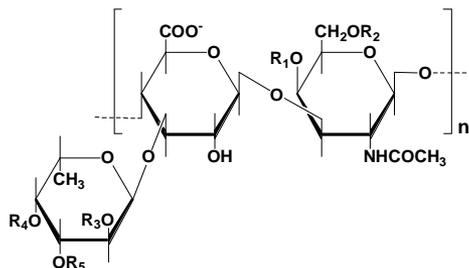
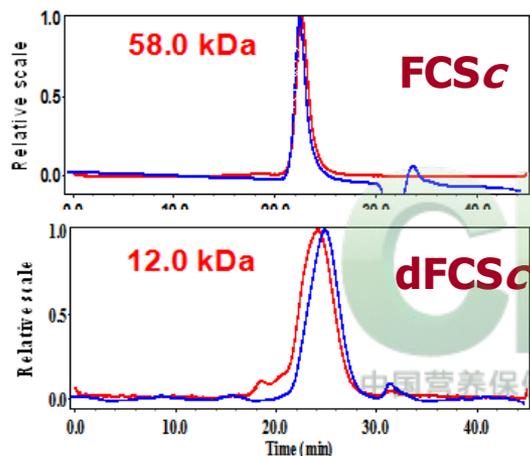
降低血液粘度, 改善微循环, 抗血栓, 抗凝血



4. 海洋多糖抗肿瘤活性

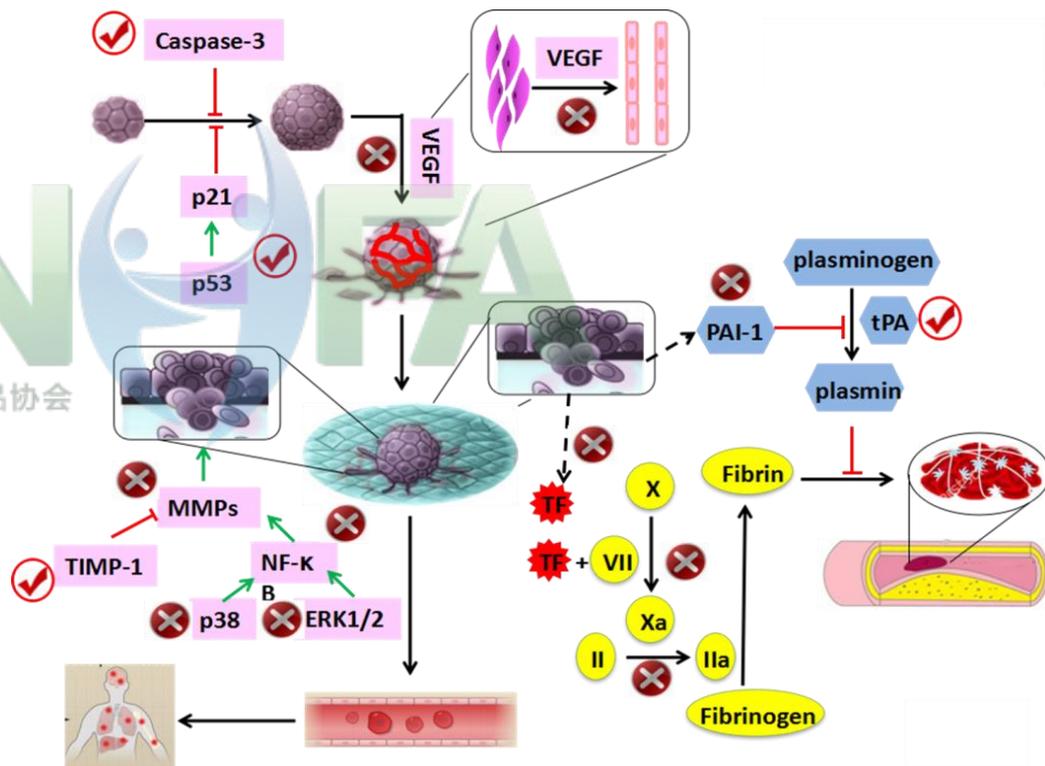
- ◆ 抑制肿瘤细胞的生长、增殖、转移；
- ◆ 抑制凝血系统和促进纤溶系统作用，实现缓解肿瘤诱发的血液高凝状态的功能，从而抑制瘤栓的形成

抗特鲁索综合征



*Cucumaria frondosa*来源FCSc的基本结构

Fuc branches: 2,4-di-S (39%) 3,4-di-S (~41%)



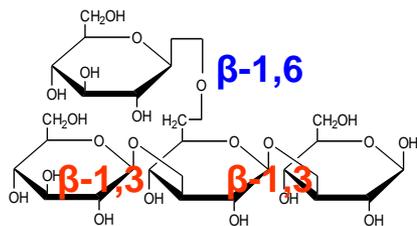
FCS抗瘤栓的分子机制

Liu X, *Molecules*, 2016, 21(5)

Liu X, *Carbohydr. Polym.*, 2016, 152

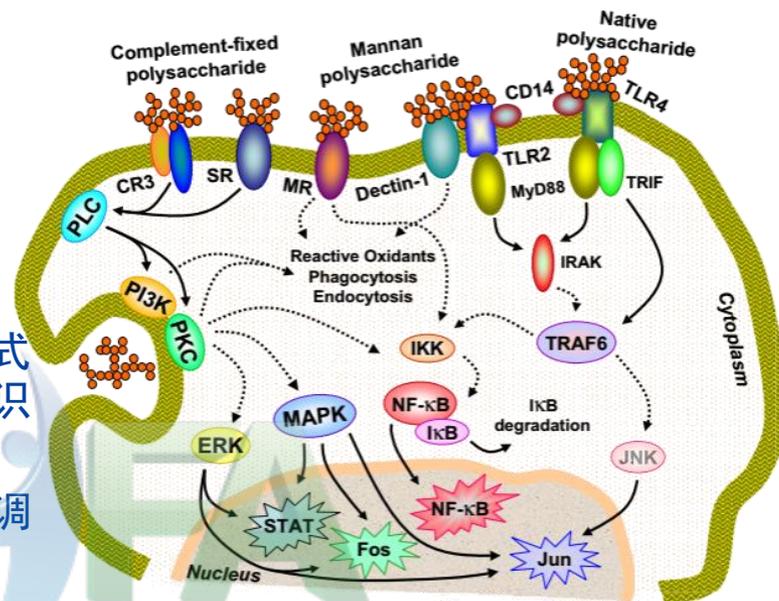
国家发明专利: 201610738115X

增强机体免疫系统能力



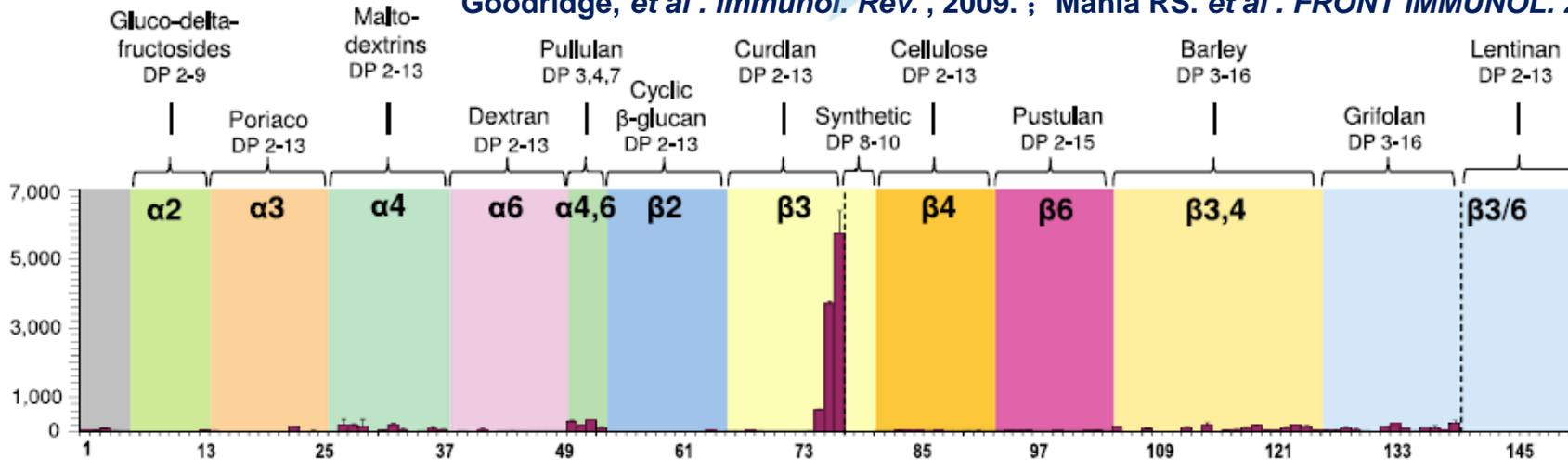
褐藻淀粉 laminaran; 海洋候选药物 BG136

- ◆ 外源性多糖作为一种病原体相关分子模式 (PAMPs), 可被模式识别受体 (PRRs) 识别, 激活机体免疫系统;
- ◆ β -1,3-葡聚糖可与DECTIN-1结合, 激活免疫调节系统发挥抗肿瘤作用



中国营养保健食品协会

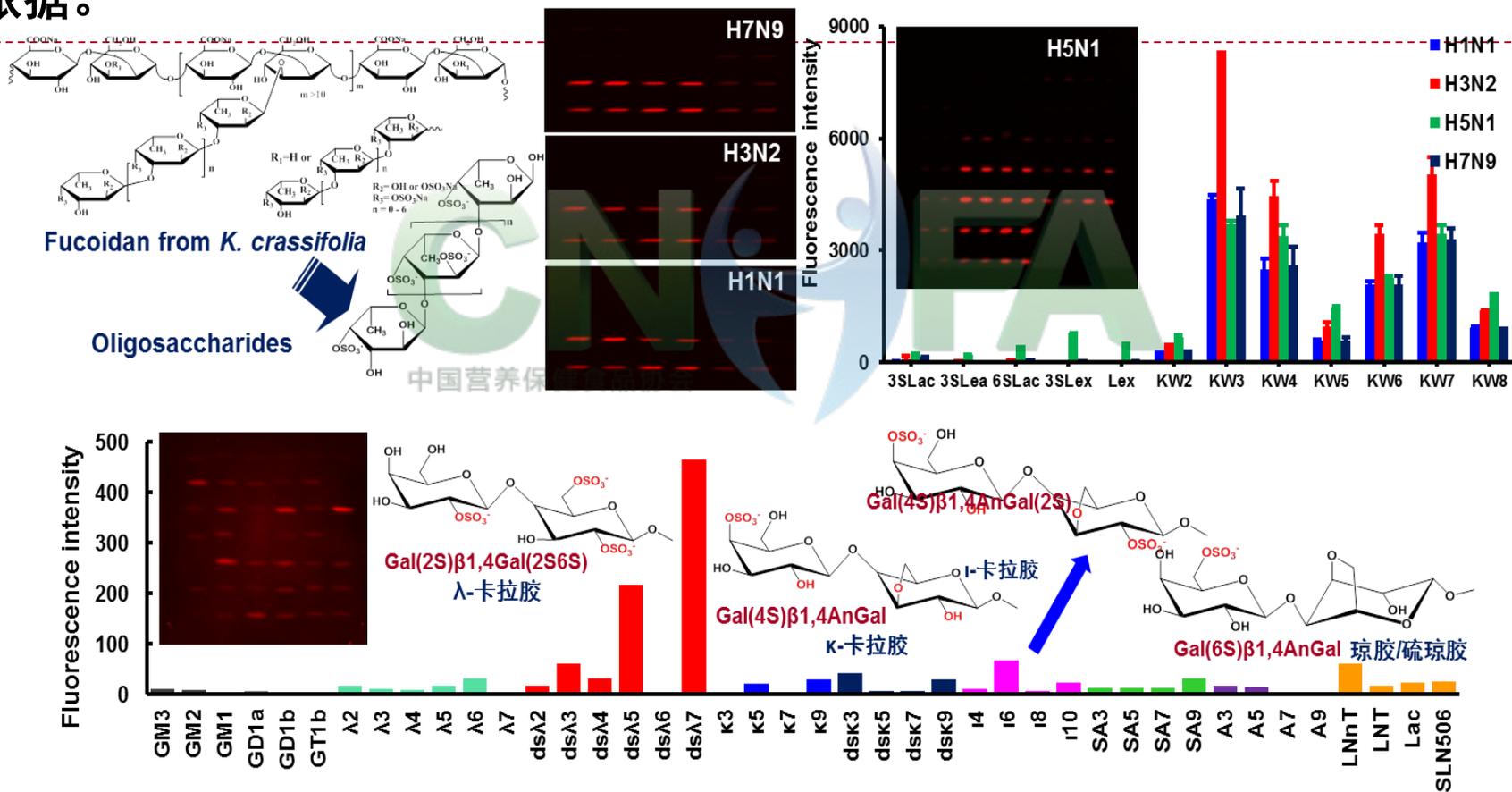
Goodridge, et al. *Immunol. Rev.*, 2009. ; Mahla RS. et al. *FRONT IMMUNOL.* 2013



Molecular & Cellular Proteomics, 2015, 14: 974-988

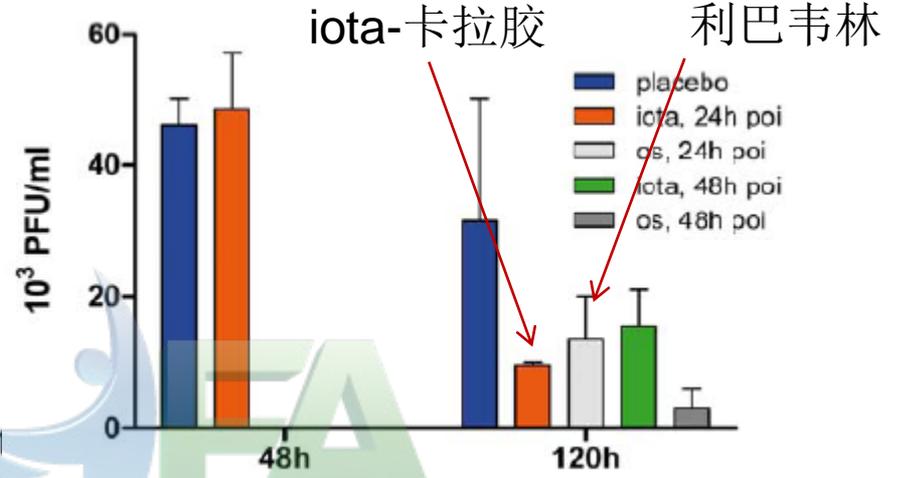
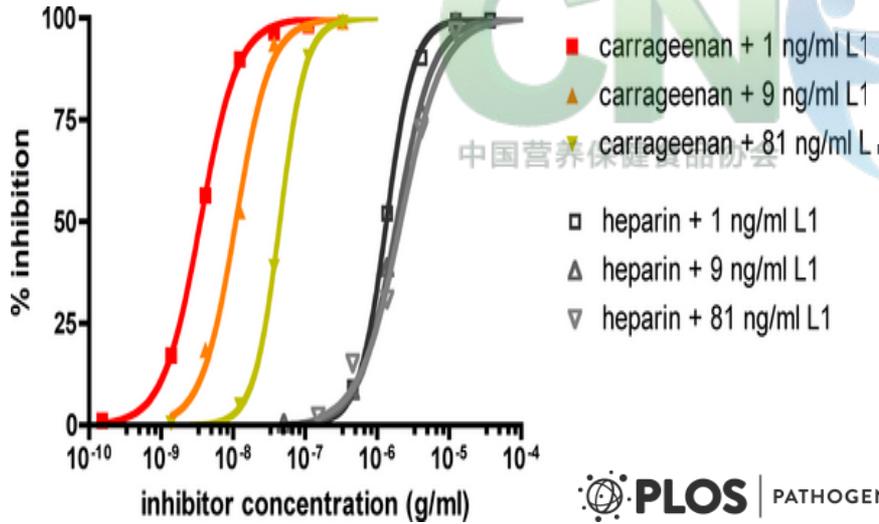
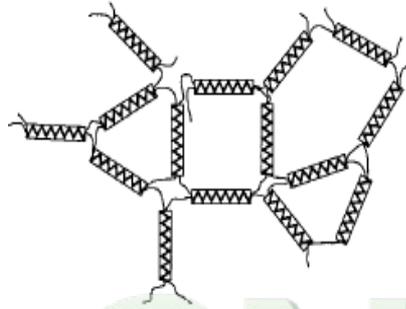
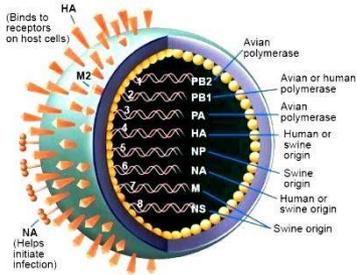
5. 海洋多糖抗病毒活性

基于糖芯片技术发现了硫酸多糖KW以及含有Gal β 1-4R结构的寡糖能够特异性与不同亚型神经氨酸酶 (NA) 结合，为具有**广谱抗流感病毒活性糖类**开发奠定了理论依据。



H1N1流感病毒

Iota-卡拉胶结构图



抗宫颈癌病毒HPV

抗各种禽流感病毒，预防！

2014年：l-卡拉胶作为治疗感冒药物上市

德国：勃林格殷格翰医药公司 Boehringer – Ingelheim



Reduz em **92%** o principal vírus da constipação

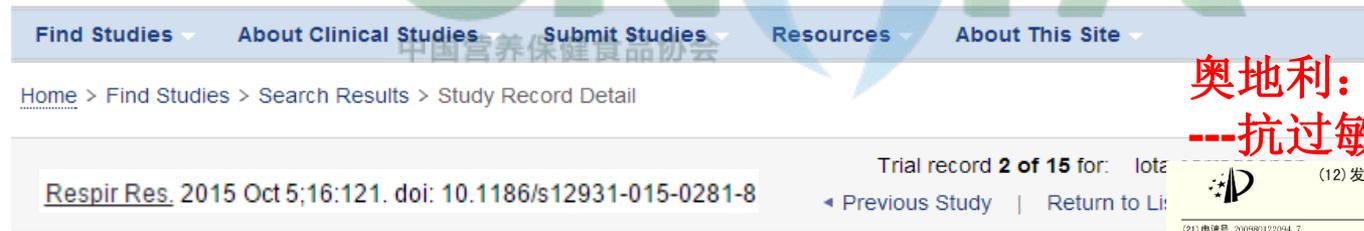


9.99 €/20 mL

39个国家OTC用
(103.7元/瓶)

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health



lota-Carrageenan Nasal Spray in Common Cold

This study has been completed.

Sponsor:
Boehringer Ingelheim

Information provided by (Responsible Party):
Boehringer Ingelheim

ClinicalTrials.gov
NCT0194463

First received: September 13, 2013
Last updated: April 2, 2015
Last verified: March 2015
History of Changes

Bisolviral® (0.12%l-卡拉胶鼻用喷剂)
Carrogelose® (奥地利, 抗病毒)

奥地利：玛丽诺姆德公司
---抗过敏、抗病毒

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102063869 A
(43) 申请公布日 2011.05.18

(21) 申请号 200980122094.7 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2009.06.30 AB1K 31/731 (2006, 01)
(30) 优先权数据 AB1P 11/06 (2006, 01)
AB1P 27/14 (2006, 01)

地址 奥地利维也纳
(72) 发明人 安德里亚·格拉索尔
伊娃·普里斯赫 格拉索尔
(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
代理人 丁彦兰 范宏成 权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称
抗过敏的海洋生物聚合物

卡拉胶安全性争议



J. K. Tobacman, Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environ. Health Perspect.* 2001, 109: 983

2001年, JECFA (FAO/WHO) 规定降解卡拉胶不能用作食品添加剂

2007年, JECFA (FAO/WHO) 进一步规定在婴儿配方中不允许使用卡拉胶, 同时规定食品级卡拉胶中分子量 < 50kDa 的含量不能超过 5%。

肠道疾病



食品添加剂——卡拉胶

J.K.Tobacman, S.Bhattacharyya, A.Borthakur, P. K.Dudeja, **The Carrageenan Diet: Not Recommended.** *Science*, 2008,321:1040-1041

Bhattacharyya S, J.K.Tobacman, EXposure to common food additive carrageenan alone leads to fasting hyperglycemia and in combination with high fat diet exacerbates glucose intolerance and hyperlipidemia without effect on weight, *J Diabetes Res.* 2015;2015:513429

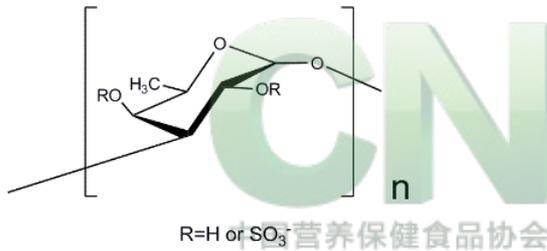
6. 海洋多糖改善代谢综合征研究

代谢综合征
(MetS)



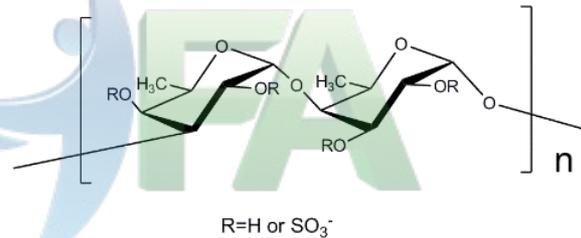
全球范围内发病率日益升高

2013年，中国大于18岁的人群中
代谢综合征的发病率为21.3%



Fucoidan with type I chain

Laminaria japonica (海带),
Cladosiphon okamuranus (海蕴)



Fucoidan with type II chain

Ascophyllum nodosum (泡叶藻),
Fucus evanescens (墨角藻)

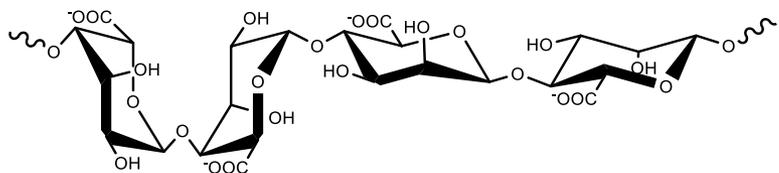


Shan X, et al., Int. J. Biol. Macromol., 2016
Shang Q, et al., J. Funct. Foods, 2017

Summary of the Dietary Fibers that are Typically Effective on MetS

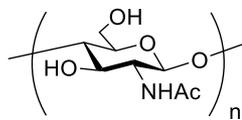
Fiber type	Derivation	Medical uses	References
Guar gum	Ground endosperm of <i>Cyanopsis tetragonolobus</i>	Hyperglycemia, hypercholesterolemia, obesity	(Butt, Shahzadi, Sharif & Nasir, 2007)
β -glucan	Oat bran	Hypercholesterolemia, Atherosclerosis	(Delaney et al., 2003 ; Kerckhoffs, Hornstra & Mensink, 2003)
Psyllium	Plantago ovata	Hypercholesterolemia	(Anderson et al., 2000 ; Knopp et al., 1999)
Cellulose	Oat bran	Hypercholesterolemia	(Van Beresteyn, Van Schaik & Kerkhof Mogot, 1979)
Sugarbeet pulp	Sugarbeet	Hyperglycemia, Hyperinsulinemia	(de Leeuw, Jongbloed & Verstegen, 2004)
Glucomannan	Roots of <i>Amorphophallus Konjac</i>	Hyperglycemia, hypercholesterolemia, obesity	(Alonso-Sande, Teijeiro-Osorio, Remuñán-López & Alonso, 2009)
Pectin	Cell wall of citrus fruits, apples, and some vegetables	Postprandial hyperglycemia	(Sanaka, Yamamoto, Anjiki, Nagasawa & Kuyama, 2007)
Alginate	Cell walls of brown algae	Hyperglycemia	(Brownlee et al., 2005)
Wheat fiber	Wheat	Hyperglycemia, hyperinsulinemia, Hypercholesterolemia	(Brownlee et al., 2005 ; Ziegenhagen, Tewinkel, Kruis & Herrmann, 1991)
Xylan	Corn cob	Hypercholesterolemia	(Childs et al., 2014)

7. 海洋糖基医用材料的开发与应用

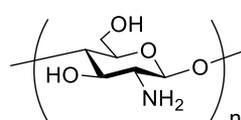


古洛糖醛酸

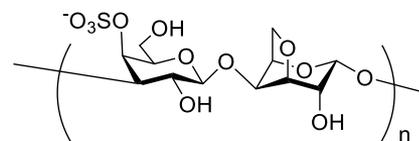
甘露糖醛酸



Chitin



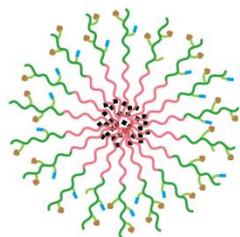
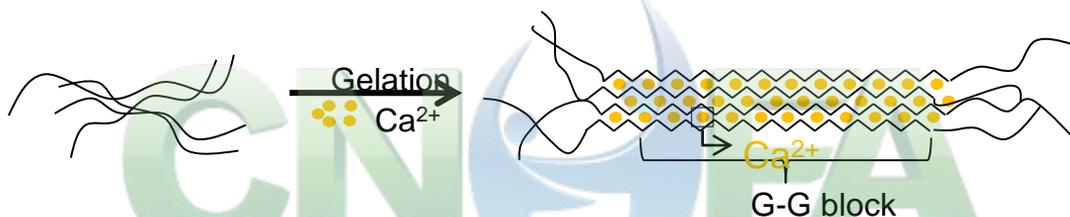
Chitosan



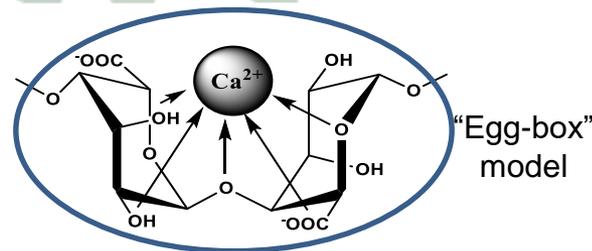
Kappa-carrageenan



TGC161
抗HPV凝胶



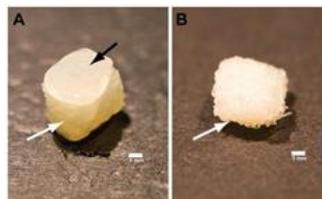
- ~ = Cationic chitosan
- ~ = Hydrophobic molecule
- ~ = Anionic molecular or drug
- = Targeting ligand
- = Prodrug
- = Encapsulated drug
- ~ = Crosslinker



抗菌凝胶



止血材料



生物支架



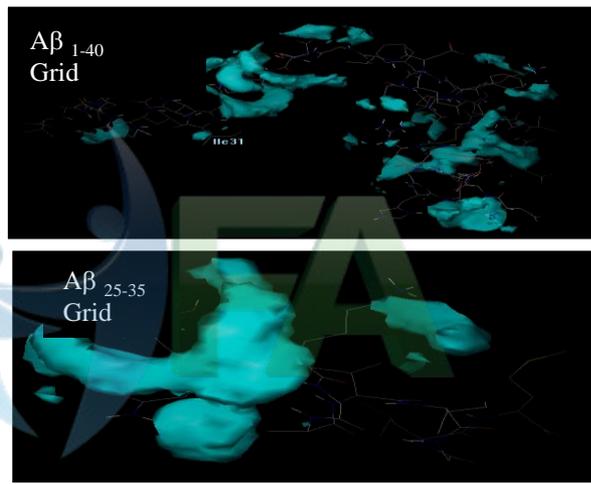
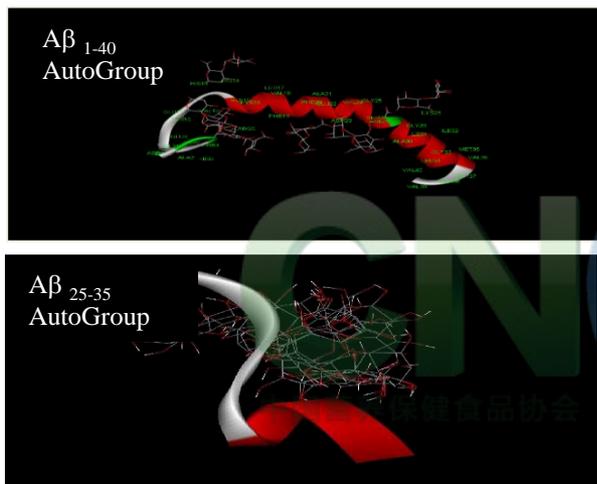
创伤敷料

8. 抗老年痴呆活性

国际第15个海洋药物有望2019年上市：GV-971

全球投入1260亿美元16年无抗老年痴呆药物上市

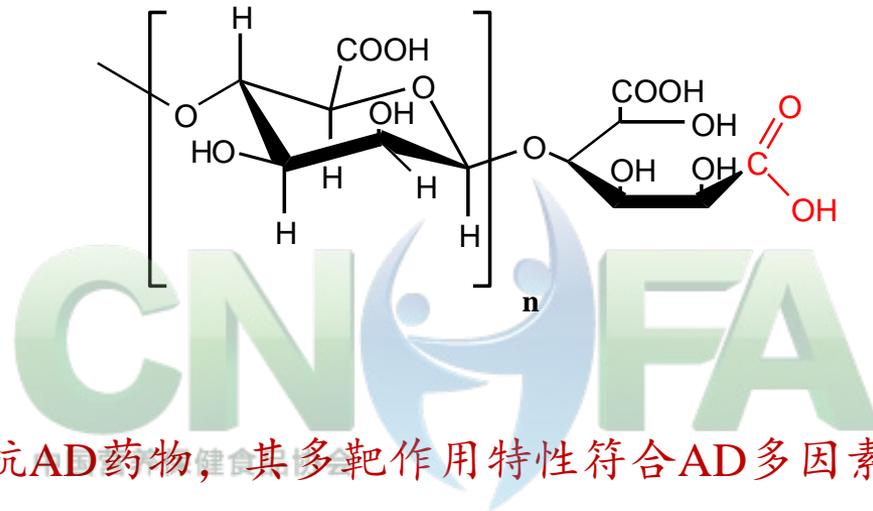
中国海洋大学2009年以8130万美元转让给国外抗AD海洋药物



2018年7月17日，由中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所和上海绿谷制药联合研发的治疗阿尔茨海默症新药“甘露寡糖二酸（GV-971）”顺利完成临床3期试验，971有望成为全球第1个抗AD药物！



GV-971: 海洋褐藻来源的褐藻胶经分级和自由基降解得到的甘露糖二酸寡糖。



➤ 国际首个多靶抗AD药物，其多靶作用特性符合AD多因素发病学说

971能多位点、多片段、多状态地捕获β淀粉样蛋白（Aβ），抑制β淀粉样蛋白纤丝的形成，使其解聚为无毒单体，还可以通过调节胃肠道菌群，增强身体免疫力，减轻脑内神经炎症，阻止阿尔兹海默症的病程进展

➤ 不同于抗体或小分子：971安全性好、可长期服用

➤ 首个寡糖类抗AD药物，创新的作用模式与独特的多靶作用特征，为抗AD药物研发提供思路，为深度理解AD发病机制提供新视角

史海秘闻：徐福东渡为秦始皇所求仙药——海带！



第20卷第3期
2001年5月

水产科学
FISHERIES SCIENCE

Vol.20, No.3
May., 2001

秦始皇寻找的长生不老药应是海带

王民生

(中国水产科学研究院 渔业综合信息研究中心, 北京 100039)

关键词: 秦始皇; 长生不老药; 海带

中图分类号: Q949.288.5

文献标识码: C

文章编号: 1003-1111(2001)03-0036-01

中国西汉时期,在史官司马迁撰写的《史记》“秦始皇本纪第六”一节中有这样一段文字:“齐人(齐国人,今山东胶南人-注释,下同)徐市(音fú,福)等上书,言海中有三神山,名曰蓬萊、方丈、瀛洲,仙人(长生不老人)居之。请得斋戒,与童男童女求之。于是(秦始皇)遣徐市发童男童女数千人,入海求仙人”。另据该书“封禅书第六”一节中记载,在战国末期,渤海沿岸的诸侯中,迷信长生不老,想寻找三神山的还有齐威王、齐宣王、燕昭王等人,他们都曾经派人入海探险。徐市只是入海探险者中的一位。

三神山在哪儿?仙人的长生不老之药是什么?此后便有了后文,成了中国的一个千古之谜。所以就出现了形形色色的传说,或演义性、猜想性的记述。

船队离开中国东航,从纪伊半岛的熊野浦登陆,到达了日本,并且一去未返。现在,日本和歌山县东南端的新宫市,就有一座名山叫蓬萊山的山,那里还保留着秦始皇寻找长生不老药的使者——徐市的墓。

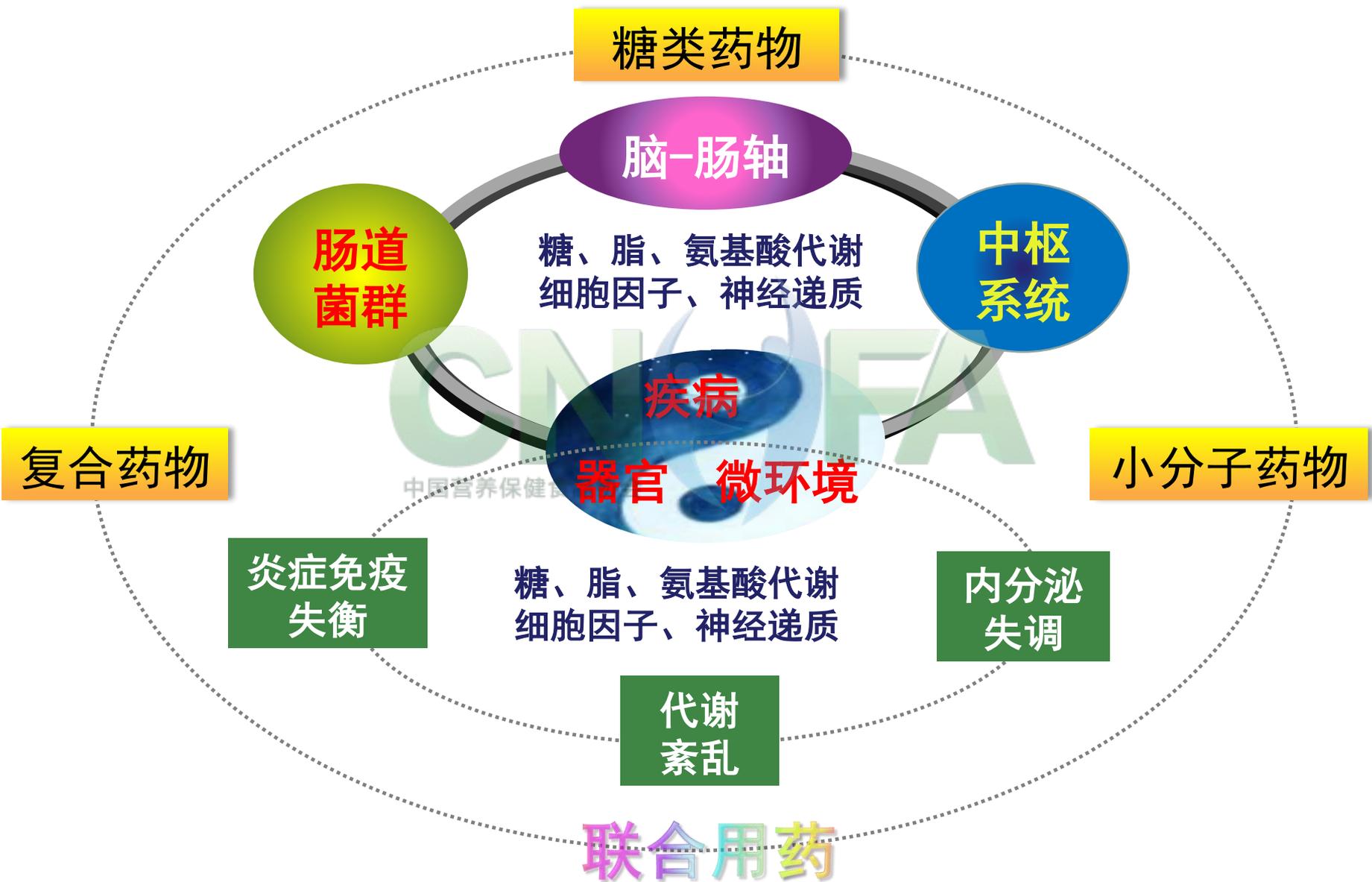
根据日本的海藻学家、北海道大学水产学部大石圭一教授对日本有关史料的研究认为,徐市在日本寻找的长生不老药,其实就是被日本称为长寿菜的海带。1985年,海藻学家大房刚博士在《海洋蔬菜——保健海藻指南》一书中也引用过大石圭一的这段话。这一结论,在日本海藻学界至今没有人提出过异议。

在秦始皇时代,中国的沿海没有自然生长的海带,人们没有食用海带可延年益寿、或海带对于人体具有特殊保健作用的体验。我想,这可能是中国方面支持大石圭一论点的一个实证。

现代日本的海藻学家、医学博士、农学博士、北海道大学水产学部大石圭一教授认为,当年徐福为秦始皇所寻找的仙药,其实就是被日本人称为长寿菜的海带。

海带中主要多糖成分之一:褐藻胶!

糖类药物开发——有望引领国际复杂疾病治疗新模式



致 谢



研究团队



管华诗 院士



于广利 教授, 院长



李春霞 教授



毛文君 教授



赵峡 教授



蔡超 副教授



李国云 副教授



蒋昊 副教授



郝杰杰 副教授



王伟 副教授

合作伙伴

美国伦斯勒理工学院

- Prof. Robert J. Linhardt
- Prof. Fuming Zhang
- Dr. Lingyun Li

英国帝国理工学院

- Prof. Wengang Chai

糖化学与糖药物学研究团队





中國海洋大學
OCEAN UNIVERSITY OF CHINA

海納百川 取則行遠

欢迎各位同行提问交流!

