

马尾藻海藻多糖生物活性研究新进展

周乾云 欧阳月红 李勇 许诺 吴明江 姜潮

(温州大学生命与环境科学学院,浙江温州 325035)

摘要 近年来的研究表明,马尾藻中富含多种新型生物活性化合物,如海藻多酚、海藻多糖及多种硫酸多糖衍生物。在分离出的生物活性成分中,海藻多糖因其具有良好的保健作用和药用效果而备受关注。同时,有大量研究已经证明,马尾藻海藻多糖对人类疾病的预防以及恢复具有积极效果。因此,本文对近年来马尾藻海藻多糖的抗凝血、抗氧化、抗肿瘤、抗血管生成和抗炎活性的最新进展进行了综述,以期能助推马尾藻海藻多糖的研究,并且协助填补理论研究与应用之间的知识鸿沟。

关键词 马尾藻;海藻多糖;抗肿瘤;抗凝血;抗氧化

中图分类号 R284 **文献标识码** A **文章编号** 1007-5739(2019)12-0211-04

Recent Progresses on Bioactivity of Seaweed Polysaccharides from *Sargassum*

ZHOU Qian-yun OU-YANG Yue-hong LI Yong XU Nuo WU Ming-jiang JIANG Chao

(College of Life and Environmental Science, Wenzhou University, Wenzhou Zhejiang 325035)

Abstract Recent studies have shown that *Sargassum* is rich in a variety of new bioactive compounds, such as seaweed polyphenols, seaweed polysaccharides and various sulfated polysaccharide derivatives. Among isolated bioactive ingredients, seaweed polysaccharides have attracted much attention because of their good health care and medicinal effects. More and more studies have proven that the polysaccharide from *Sargassum* has a positive role on the prevention and recovery of human diseases. Therefore, this review on recent advances of the anticoagulant, anti-oxidation, anti-tumor, anti-angiogenic and anti-inflammatory activities of seaweed polysaccharides is expected to help advance the study of seaweed polysaccharides from *Sargassum* and help bridge the knowledge gap between theoretical research and industrial applications.

Key words *Sargassum*; seaweed polysaccharide; anti-tumor; anticoagulant; anti-oxidation

海藻在生物医学领域引起了广泛的关注,主要是由于其含有丰富的生物活性物质且富含多种营养成分,既可作为绿色食物,又可作为潜在生物医学生产资源。已经有大量研究证实了海洋藻类天然产物的抗氧化、抗炎、抗癌、免疫调节、抗糖尿病、抗菌、抗凝血、酪氨酸酶抑制和紫外线保护作用^[1]。

褐藻是一群较高级的藻类,共分为13目,约250属,大约有1500种。某些种类的褐藻已经被证实含有多种生物活性丰富的多糖和糖蛋白^[2-5],其中马尾藻是富硫多糖的潜在来源^[6]。

马尾藻是褐藻的一种,大多数为暖水性生物,在中国、日本、韩国等温水海域广泛分布,因其富含多种营养成分且具有一定的有益功效,而有着长久的食用历史^[7]。很多科学家已经发现了从马尾藻中提取的海藻多糖及其衍生物具有丰富的生物活性,比如马尾藻海藻多糖具有抗氧化、抗凝血、抗病毒、抗肿瘤和抗炎等多种生物和生理活性^[8-12]。在各种马尾藻中发现的海藻多糖多是明显的硫酸多糖,而且各种海藻多糖的生物活性强弱与其硫酸根含量密切相关^[13]。

1 马尾藻海藻多糖的抗肿瘤效果

癌症已经成为人类致死的重要疾病,造成每天数以万计的患者死亡。目前,癌症的主要治疗手段包括化学疗法、介入疗法以及手术干预等,但是这些方法都存在很多临床上的毒副作用,比如肝毒性和久服耐药性,这就促使科研工作者期望寻找一种无害的天然化合物或者替代疗法。现有的研究证明,天然马尾藻硫酸多糖具有明显的抗肿瘤活性,能够抑制肿瘤细胞的增殖、分化和转移^[14]。

肝癌是最常见的恶性肿瘤,是世界第三大常见致死癌症之一^[15]。据报道,一种从羊栖菜(*Sargassum fusiforme*)中热提得到的硫酸多糖(sargassum fusiforme polysaccharides, SFPS)

对体外的人类肝癌细胞 HepG2 具有显著毒性,并能够明显抑制移植鼠体内的肿瘤生长。随着 SFPS 浓度及作用时间的增加, SFPS 能显著抑制人 HepG2 细胞移植瘤裸鼠的肿瘤生长,明显提高荷瘤小鼠血清中鼠抗人肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin, IL-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)水平^[16]。

巨噬细胞在宿主防御包括肿瘤细胞在内的任何细胞的入侵中发挥着重要作用^[17], SFPS 能够促进荷瘤小鼠腹膜巨噬细胞分泌细胞因子(IL-1 和 TNF- α)。这些结果表明, SFPS 激活了荷瘤小鼠腹膜巨噬细胞,增强了荷瘤小鼠的非特异性免疫功能。

编程性细胞死亡(即细胞凋亡)是机体调节生长与死亡平衡的重要手段, SFPS 能够提高 HepG2 细胞的凋亡率,具有细胞毒性,并且随着作用浓度的增加显著增加凋亡蛋白(Bax)的表达,降低细胞凋亡相关基因-2(Bcl-2)的表达,表明 SFPS 的抗癌作用通过调控 Bax 和 Bcl-2 的表达诱导凋亡,抑制 HepG2 肿瘤的生长^[18]。

Palanisamy 等^[19]通过对乳腺癌细胞系 MCF-7 的细胞毒性作用评估了从匍枝马尾藻(*Sargassum polycystum*)中分离得到的岩藻多糖 Fucoidan 的抗肿瘤效果,研究结果表明, Fucoidan 在 50 g/mL 浓度下具有抗增殖作用,可诱导凋亡诱导的人乳腺癌细胞死亡。这一结果与 Yamasakimiyamoto 等^[20]报道结果一致,揭示岩藻多糖通过激活人乳腺癌 MCF-7 细胞的半胱氨酸蛋白酶 8 抗原(caspase-8)诱导细胞凋亡,表明褐藻多糖具有明显的抗乳腺癌活性。

此外,岩藻多糖 Fucoidan 可通过调节细胞周期和凋亡相关基因或蛋白表达,诱导 MCF-7 细胞的 G1 期阻滞和凋亡,同时也参与了活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生,与 MCF-7 细胞的氧化损伤相关^[21]。低分子量海藻多糖

通过与抑癌基因 p53 合作,以防止自发或依托泊苷诱导的 DNA 断裂,并调节 DNA 损伤反应和细胞周期关卡。除了有效降低副作用、提高依托泊苷的治疗效果外,低分子量海藻多糖还能抑制人结肠癌小鼠 HCT116 的肿瘤生长,抑制 M2 巨噬细胞极化^[21]。

上述结果表明,低分子量海藻多糖在治疗癌症方面可能会是一种值得期待的补充剂,因为这种化合物可以增强抑制肿瘤的活性,调节细胞因子组成,改变肿瘤微环境,从而抑制肿瘤生长。

2 马尾藻海藻多糖的抗炎效果

炎症可引起多种疾病,许多研究表明,马尾藻海藻多糖具有抗炎效果。由于目前非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAIDs)的残留副作用,海洋化合物目前正在被研究用来替代抗炎化合物。

由于海洋生物具有抵御生物和非生物胁迫因子的内在机制,是生物活性化合物的蓄水池,可以触发人类的一些免疫反应^[23]。其中一些化合物被用于治疗人类免疫相关疾病,比如炎症。在革兰氏阴性细菌外膜中发现的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)能够激活一系列与炎症相关的细胞间信号通路,包括核因子- κ (nuclear factor- κ , NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)通路^[24]。NF- κ B 是一组转录因子,在宿主防御和炎症反应中对炎症刺激起着至关重要的作用^[25]。NF- κ B 的激活有助于诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶(cyclooxygenase-2, COX-2)、促炎细胞因子(IL-6, IL-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[26]等相关基因的转录。因此,鉴定能够抑制或下调其表达的化合物可能是探索具有潜在抗炎作用新治疗靶点的关键。

利用经 LPS 诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW264.7 细胞模型, Irwandi 等^[27]证实了重缘叶马尾藻(*Sargassum duplicatum*)、宾德马尾藻(*Sargassum binderi*)和微劳马尾藻(*Sargassum fulvellum*)中提取的硫酸多糖具有抗炎活性。冠叶马尾藻(*Sargassum cristaeifolium*)中提取的海藻多糖(*Sargassum cristaeifolium polysaccharide*, SCP)能够抑制 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中 NO 的分泌^[28]。

已知多糖的硫酸盐含量和分子量对其生物活性有显著影响^[29], Tsai 的试验也证明, NO 的分泌与 SCP 的硫酸盐含量和 SCP 的相对分子质量有关。他们的结果还进一步证明了 SCP 通过抑制 MAPK 以及 NF- κ B 信号通路,有效下调 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达。

最近通过对比铜藻(*Sargassum horneri*)海藻多糖(*sargassum horneri polysaccharides*, SP)及其 2 个馏分 F1、F2 的抗炎活性,发现 SP 及其纯化组分 F1 和 F2 对通过 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞分泌促/抗炎细胞因子的影响^[30]。该研究显示,在 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中促炎和抗炎(TNF- α /IL-10)细胞因子的分泌比例通过 SP 和 F1 处理后显著降低,尤其是以高剂量的 F1 处理时效果最显著。作为 SP 的主要成分, F1 的活性明显优于 F2,提示 SP 纯化的 F1 馏分对 LPS 刺激的炎症巨噬细胞具有较强的预防和修复作

用。因此, F1 有可能成为一种有效的抗炎药,在治疗慢性炎症方面具有多种有益的作用。

最新研究成果比较了海藻多糖与传统消炎药阿司匹林对 LPS 刺激的 RAW 264.7 巨噬细胞中 iNOS 和 COX-2 表达水平的影响,根据蛋白表达水平,海藻多糖(25~100 g/mL)预处理后显著且剂量依赖性地抑制 iNOS 和 COX-2 的表达,并使核因子抑制蛋白(nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor- α , I κ B- α)磷酸化至 p-I κ B- α 。而且在 100 g/mL 多糖浓度时的 iNOS 及 50g/mL 时的 COX-2 的抑制水平与 12.5 g/mL 阿司匹林时对 iNOS、COX-2 抑制水平无明显差异。因为 RAW 264.7 巨噬细胞在体外环境中生长,导致试验结果易受人工因素的影响。为了提高试验结果的准确性,该试验组又开展了一系列体内试验,评估了铜藻硫酸多糖对经 LPS 诱导的斑马鱼胚胎细胞心跳水平的保护作用以及细胞的死亡率。此外,还观察到铜藻硫酸多糖对斑马鱼胚胎由 LPS 诱导的 NO 产生表现出一定的保护作用。这些结果表明,铜藻硫酸多糖可以显著保护斑马鱼胚胎抵抗由 LPS 诱导的 NO 产生、降低死亡率^[31]。综上所述,马尾藻海藻多糖具有发展成为炎症治疗材料或药物的潜力。

3 马尾藻海藻多糖的抗血管生成效果

血管生成是由已有血管形成新血管的生理过程,其涉及许多协调的内皮细胞活动,包括增殖、迁移、排列和脊髓形成^[32]。血管生成在肿瘤的生长、移植和转移中起着重要的作用,众所周知,一个有功能的血液系统对于提供营养和氧气以及清除废物是必需的^[33]。因此,抗血管生成治疗已成为开发新型抗肿瘤药物的重点之一。目前,已有的抗血管生成药物大多导致正常的内皮细胞功能障碍,诱导肿瘤产生耐药性,且不具有靶向肿瘤细胞的特异性^[34]。因此,寻找更安全、更有效的抗血管生成药物来治疗癌症已经成为科研人员的迫切愿望。

大量研究报道,天然多糖可以抑制肿瘤细胞增殖,可以直接诱导细胞凋亡,也可联合化疗触发免疫增强。此外,一些来自于海生植物的多糖,如长松藻(*Codium cylindricum*)、墨角藻(*Fucus vesiculosus*)、长叶蜈蚣藻(*Grateloupia longifolia*)等也显示出强烈的抗血管生成活性^[35-37]。更重要的是,许多天然多糖不仅有诱导细胞凋亡和抗血管生成活性的作用,而且相对无毒。因此,具有诱导细胞凋亡和抗血管生成活性的天然海藻多糖可能是肿瘤治疗和辅助治疗的理想选择。

全缘马尾藻(*Sargassum integerrimum*)海藻多糖 SPS 在相对较长的时间和较高的浓度下显著影响人脐静脉内皮细胞的生存能力,重要的是,其选择性抑制新血管形成而不会对已有的血管结构产生任何影响,这表明 SPS 具有作为副作用最小的抗血管生成药物的巨大潜力^[38]。

G.Liu 斑马鱼试验表明,全缘马尾藻海藻多糖可明显阻断斑马鱼胚胎中节段间血管(intersegmental blood vessels, ISV)和肠下血管(intestinal blood vessels under, SIV)的形成,进一步证实了其在体内的抗血管生成作用。同时发现,全缘马尾藻海藻多糖的抗血管生成作用可能与其可以抑制血管内

皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的表达有关。

此外,SPS 可以通过阻断由线粒体介导的凋亡通路和对细胞周期的阻滞诱导癌细胞死亡。因此,全缘马尾藻海藻多糖具有成为新型癌症治疗药物的巨大潜力。

鼠尾藻(*Sargassum. thunbergii*)海藻多糖 STPC2 及羊栖菜岩藻聚糖 FP08S2 被证实可以显著抑制人血管内皮细胞的形成和迁移,并且无显著细胞毒性^[39-41]。STPC2 通过下调基质金属蛋白酶(MMP-2)活性抑制内皮细胞迁移,并下调内皮细胞 VEGF-A 和缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1 α)的表达,而 FP08S2 在人微血管内皮细胞(human microvascular endothelial cells, HMEC1)细胞中阻断了 VEGFR2/Erk/VEGF(extracellular regulating kinase, Erk)信号通路。

此外,STPC2 显著抑制了肺癌细胞 A549 的迁移,在一定程度上抑制了癌细胞的增殖;而 FP08S2 阻碍了 A549 癌细胞异种移植裸鼠的生长和微血管形成。由此证明,STPC2 和 FP08S2 可能是抑制肿瘤生长以及血管生成的新型抗癌药物。

4 马尾藻海藻多糖的抗凝血效果

肝素是一种硫酸多糖,在体内体外都表现出很好的抗凝血作用,其主要制备方法包括酶解-树脂法、盐解-树脂法及 CTAB 提取法(hexadecyl trimethyl ammonium bromide, CATB)。临床上主要用于抗凝血和抗血栓,治疗各种原因引起的弥散性血管内凝血和抗血栓,以及血液透析、体外循环、导管术、微血管手术等操作中的抗凝血处理等^[42]。肝素在血液学和输血医学领域被用作抗凝药物已有 70 多年的历史^[43]。然而,其也存在一些缺点,如生产困难、化学不均匀性、生理变异性及引起自发性出血等^[44]。基于对肝素替代品的使用需安全、自然和简便的要求,海藻多糖与肝素多糖具有相似的离子结构。因此,海藻中丰富的生物活性分子吸引了大量的研究者来研究海藻多糖作为肝素复合物的替代品的抗凝血活性^[45]。

近年来,通过对褐藻马尾藻的发酵研究发现,其具有较强的抗凝血活性^[46]。用海洋乳酸菌发酵马尾藻并进行乙醇沉淀法提取活性化合物,其活化部分凝血活酶时间(activated partial thrombin time, APTT)和渗透检验(penetration test, PT)检测结果显示,与可溶性组分相比,富含糖的沉淀对凝血级联的抑制作用更强,采用阴离子交换层析法纯化沉淀物最终纯化馏分的抗凝活性增加了 2.6~3.9 倍^[47]。此结果相似于通过蛋白水解消化和丙酮沉淀法提取的海藻硫酸多糖,使血液凝固时间比低分子量肝素钠注射液(4.1 $\mu\text{g/mL}$)延长 4.88 倍^[44]。而在采用了 APTT 法、PT 法和 TT 法(thrombin time, TT)考察了多胞藻热水浸提褐藻多糖的抗凝活性后较高的分子量和较高的硫酸化水平是其抗凝血活性的关键^[48-49]。

5 马尾藻海藻多糖的抗氧化效果

天然海藻多糖的抗氧化活性已经被很多研究证实^[50-52]。天然海藻多糖具有不同的理化性质,试验证明,天然海藻多糖及其降解产物的抗氧化能力与其硫酸根含量、分子量大小

及分离提取方式等因素有关。一系列的体外试验证明,分子量及硫酸根含量对铜藻多糖的抗氧化能力具有显著影响,硫酸根含量最高、相对分子量中等的组份的抗氧化能力最强^[53-54]。而且不同的除臭方法对海藻多糖的抗氧化能力也有一定影响,采用活性炭(F_{ac})、离子交换树脂(F_{resin})、碳酸钙(F_{CaCO_3})3 种方法对海藻多糖进行除臭后, F_{CaCO_3} (3%)和 F_{CaCO_3} (5%)是最有效的除臭方法,而且在 F_{CaCO_3} 处理后的海藻多糖的抗氧化活性(二苯代苦味酰基自由基、超氧阴离子和羟自由基)普遍增加^[55]。

为了提高羊栖菜多糖的生物活性,羧甲基化修饰降解多糖(DPSF),得到羧甲基化降解多糖(CDPSF),进一步修饰得到羟基化衍生物(HCDPSF),通过测定 CDPSF 和 HCDPSF 的自由基清除能力和总抗氧化活性,评价其体外抗氧化活性^[56]。结果表明,与 DPSF 相比,CDPSF 和 HCDPSF 的抗氧化活性明显提高。

6 结论

本文总结了海藻多糖在抗癌、抗凝血、抗氧化、抗菌、抗炎等方面的生物活性和药用效果,分析了海藻多糖作为营养品、化妆品或功能性食品以及潜在药物资源的可能性。尤其与使用合成药物治疗疾病相比,海藻糖几乎没有毒副作用。褐藻马尾藻被认为是天然化合物的可靠来源之一,从这种褐藻中分离出的海藻多糖及其衍生物由于具有丰富的生物活性及潜在的多重药用效果,近年来越来越受到科学界的广泛关注。然而,由于研究历史较短,关于这种宝贵海藻多糖的生物活性和药用效果相关信息有限。为此,在本综述中着重讨论了近年来马尾藻海藻多糖的最新药用效果研究进展,更新了从马尾藻中分离出的海藻多糖的生物活性信息,以期促进对马尾藻海藻多糖的多重生物活性的研究,从而有助于马尾藻海藻多糖未来作为新型潜在药物得以应用和开发。

7 参考文献

- [1] BLUNT J W, COPP B R, KEYZERS R A, et al. Marine natural products [J]. Natural Product Reports, 2015, 33(2): 116-211.
- [2] ANDRADE L R, LEAL R N, NOSEDA M, et al. Brown algae overproduce cell wall polysaccharides as a protection mechanism against the heavy metal toxicity [J]. Marine Pollution Bulletin, 2010, 60(9): 1482-1488.
- [3] ERMAKOVA S, MEN"SHOVA R, VISHCHUK O, et al. Water-soluble polysaccharides from the brown alga *Eisenia bicyclis*: Structural characteristics and antitumor activity [J]. Algal Research, 2013, 2(1): 51-58.
- [4] NGO D H, KIM S K. Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae. [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2013, 62(Complete): 70-75.
- [5] WYNNE H B M. Introduction to the algae [J]. Prentice-Hall, 1984, 87(6): 1028-1030.
- [6] ALE M T, MIKKELSEN, JØRN D, et al. Important determinants for fucoidan bioactivity: a critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds [J]. Marine Drugs, 2011, 9(10): 2106-2130.
- [7] CONG Q, XIAO F, LIAO W, et al. Structure and biological activities of an alginate from *Sargassum fusiforme*, and its sulfated derivative [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2014, 69: 252-259.
- [8] MARUDHUPANDI T, KUMAR T T, SENTHIL S L, et al. In vitro antioxidant properties of fucoidan fractions from *Sargassum tenerimum* [J]. Pak J Biol Sci, 2014, 17(3): 402-407.
- [9] DORE C M P G, FAUSTINO ALVES M G D C, POFÍRIO W, et al. A sulfated polysaccharide, fucans, isolated from brown algae *Sargassum*

- vulgare with anticoagulant, antithrombotic, antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 91(1): 467-475.
- [10] LIU L, HEINRICH M, MYERS S, et al. Towards a better understanding of medicinal uses of the brown seaweed *Sargassum* in Traditional Chinese Medicine: A phytochemical and pharmacological review [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 142(3): 591-619.
- [11] KHOTIMCHENKO Y S. Antitumor properties of nonstarch polysaccharides: Fucoidans and chitosans [J]. Russian Journal of Marine Biology, 2010, 36(5): 321-330.
- [12] KANG J Y, KHAN M N A, PARK N H, et al. Antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities of the seaweed *Sargassum fulvellum* and *Sargassum thunbergii* in mice [J]. Ethnopharmacol, 2008, 116(1): 187.
- [13] DUARTE M E R, CARDOSO M A, NOSEDA M D, et al. Structural studies on fucoidans from the brown seaweed *Sargassum stenophyllum* [J]. Carbohydrate Research, 2001, 333(4): 281-293.
- [14] ASANKA SANJEEWA K K, KANG N, AHN G, et al. Bioactive potentials of sulfated polysaccharides isolated from brown seaweed *Sargassum* spp in related to human health applications: A review [J]. Food Hydrocolloids, 2018, 81: 200-208.
- [15] ZHAO X, JIANG K, LIANG B, et al. Anticancer effect of xanthohumol induces growth inhibition and apoptosis of human liver cancer through NF- κ B/p53-apoptosis signaling pathway [J]. Oncology Reports, 2016, 35(2): 669-675.
- [16] FAN S, YU G, NIE W, et al. Antitumor activity and underlying mechanism of *Sargassum fusiforme* polysaccharides in CNE-bearing mice [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 112: 516.
- [17] KATSIARI C G, LIOSSIS S N C, SFIKAKIS P P. The pathophysiological role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: A reappraisal [J]. Seminars in Arthritis & Rheumatism, 2010, 39(6): 491.
- [18] FAN S, ZHANG J, NIE W, et al. Antitumor effects of polysaccharide from *Sargassum fusiforme*, against human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 102: 53-62.
- [19] PALANISAMY S, VINOSHA M, MARUDHUPANDI T, et al. Isolation of fucoidan from *Sargassum polycystum*, brown algae: Structural characterization, in vitro, antioxidant and anticancer activity [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 102: 405-412.
- [20] YAMASAKIMIYAMOTO Y, YAMASAKI M, TACHIBANA H, et al. Fucoidan induces apoptosis through activation of caspase-8 on human breast cancer MCF-7 cells. [J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(18): 8677-8682.
- [21] BANAF A M, ROSHAN S, LIU Y Y, et al. Fucoidan induces G1 phase arrest and apoptosis through caspases-dependent pathway and ROS induction in human breast cancer MCF-7 cells [J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences], 2013, 33(5): 717-724.
- [22] CHEN L M, LIU P Y, CHEN Y A, et al. Oligo-fucoidan prevents IL-6 and CCL2 production and cooperates with p53 to suppress ATM signaling and tumor progression [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 11864.
- [23] POMPONI S. The oceans and human health: the discovery and development of marine-derived [J]. Drugs Oceanography, 2001, 14(1): 78-87.
- [24] GUHA M, MACKMAN N. LPS induction of gene expression in human monocytes [J]. Cellular Signalling, 2001, 13(2): 85-94.
- [25] LI Q, VERMA I M. NF- κ B regulation in the immune system [J]. Nature Reviews Immunology, 2002, 2(12): 975-975.
- [26] BAEUERLE P A, BAICHWAL V R. NF- κ B as a frequent target for immunosuppressive and anti-inflammatory molecules [J]. Advances in Immunology, 1997, 65: 111-137.
- [27] IRWANDI J, ADEMOLA M H, SENAY S, et al. Cytotoxicity and inhibition of nitric oxide in lipopolysaccharide induced mammalian cell lines by aqueous extracts of brown seaweed [J]. Journal of Oleo Science, 2014, 63(8): 787-794.
- [28] WU G J, SHIU S M, HSIEH M C, et al. Anti-inflammatory activity of a sulfated polysaccharide from the brown alga *Sargassum cristaeifolium* [J]. Food Hydrocolloids, 2016, 53(1): 16-23.
- [29] LI B, LU F, WEI X, et al. Fucoidan: structure and bioactivity [J]. Molecules, 2008, 13(8): 1671-1695.
- [30] WEN Z S, XIANG X W, JIN H X, et al. Composition and anti-inflammatory effect of polysaccharides from *Sargassum horneri* in RAW264.7 macrophages [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 88: 403-413.
- [31] SANJEEWA K K A, FERNANDO I P S, KIM S Y, et al. In vitro, and, in vivo, anti-inflammatory activities of high molecular weight sulfated polysaccharide; containing fucose separated from *Sargassum horneri*; Short communication [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 107(Pt A): 803-807.
- [32] ELLIS L M, LIU W, AHMAD S A, et al. Overview of angiogenesis: biological implications for antiangiogenic therapy [J]. Seminars in Oncology, 2001, 28(5 Suppl 16): 94-104.
- [33] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. New England Journal of Medicine, 1971, 285(21): 1182.
- [34] LI S, XU H X, WU C T, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications [J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 1-22.
- [35] ZHANG C, YANG F, ZHANG X W, et al. *Grateloupia longifolia* polysaccharide inhibits angiogenesis by downregulating tissue factor expression in HMEC-1 endothelial cells [J]. British Journal of Pharmacology, 2010, 148(6): 741-751.
- [36] KOYANAGI S, TANIGAWA N, NAKAGAWA H, et al. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities [J]. Biochemical Pharmacology, 2003, 65(2): 173-179.
- [37] MATSUBARA K, MORI M, MATSUMOTO H, et al. Antiangiogenic properties of a sulfated galactan isolated from a marine alga, *Codium cylindricum* [J]. Journal of Applied Phycology, 2002, 15: 87-90.
- [38] LIU G, KUANG S, WU S, et al. A novel polysaccharide from *Sargassum integerrimum* induces apoptosis in A549 cells and prevents angiogenesis in vitro and in vivo [J]. Scientific Reports, 2016, 6: 26722.
- [39] OU M, SUN X, LIANG J, et al. A polysaccharide from *Sargassum thunbergii* inhibits angiogenesis via downregulating MMP-2 activity and VEGF/HIF-1 α signaling [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 94: 451-458.
- [40] CHEN H, CONG Q, DU Z, et al. Sulfated fucoidan FP08S2 inhibits lung cancer cell growth in vivo by disrupting angiogenesis via targeting VEGFR2/VEGF and blocking VEGFR2/Erk/VEGF signaling [J]. Cancer Letters, 2016, 382(1): 44-52.
- [41] CONG Q, CHEN H, LIAO W, et al. Structural characterization and effect on anti-angiogenic activity of a fucoidan from *Sargassum fusiforme* [J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 136: 899-907.
- [42] MOLL S, ROBERTS H R. Overview of anticoagulant drugs for the future [J]. Seminars in Hematology, 2002, 39(3): 145-157.
- [43] THULESIUS O. Phlebography and heparin for deep venous thrombosis introduced by Gunnar Bauer more than 60 years ago [J]. Phlebology, 2006, 21(3): 107-109.
- [44] ALBUQUERQUE I R L, QUEIROZ K C S, ALVES L G, et al. Heterofucans from *Dictyota menstrualis* have anticoagulant activity [J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2004, 37(2): 167-171.
- [45] CHEVOLOT L, FOUCAULT A, CHAUBET F, et al. Further data on the structure of brown seaweed fucans; relationships with anticoagulant activity [J]. Carbohydr Res, 1999, 319(1-4): 154.
- [46] SHOBHARANI P, HALAMI P M, SACHINDRA N M. Potential of marine lactic acid bacteria to ferment *Sargassum* sp. for enhanced anticoagulant and antioxidant properties [J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 114(1): 12.
- [47] SHOBHARANI P, NANISHANKAR V H, HALAMI P M, et al. Antioxidant and anticoagulant activity of polyphenol and polysaccharides from fermented *Sargassum* sp. [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2014, 65(5): 542-548.
- [48] HOU N, ZHANG M, XU Y, et al. Polysaccharides and their depolymerized fragments from *Costaria costata*: Molecular weight and sulfation-dependent anticoagulant and FGF/FGFR signal activating activities [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 105(2): 1511-1513.
- [49] SUN Yuhao, CHEN Xiaolin, LIU Song, et al. Preparation of low molecular weight *Sargassum fusiforme* polysaccharide and its anticoagulant activity [J]. Journal of Oceanology and Limnology, 2018.
- [50] CASTRO L S E P W, PINHEIRO T S, CASTRO A J G, et al. Fucose-

储环节农产品质量安全检测,聘请第三方开展仓储环节农产品“三剂”应用检测。

3.3 强化追溯体系

一是实施主体名录制度。全面摸清辖区内农产品生产销售企业、农民专业合作社等生产经营主体基本信息,计入企业生产档案,实施主体名录管理。二是实施信息化追溯平台管理。按照“统一规范、突出重点、分步推进”原则,将全区“三品一标”生产基地和新增享受区级以上财政支持的农业园区、农民专业合作社、养殖场、家庭农场等纳入青岛市农产品质量安全追溯平台系统管理,并与山东省和农业部农产品质量安全管理平台链接,按照“操作有规程、过程有记录、产品有标识、市场有监管、质量可追溯”的监管机制,推行农产品 QR 二维码追溯和手机扫描查询终端识别,实现了从基地生产管理到市场销售的全程信息化监管。三是实施检测信息化联网运营。将镇、村、基地检测室纳入农产品质量安全监管平台实施监管,达到了监测数据的信息化、电子化管理,通过出圃产品《自检证明》和《产地证明》的实施,实现了生产和销售全程追溯的有机衔接。四是开通镇级监管直通平台。对农产品质量安全追溯体系进行扩容升级,为消费提供直观可靠的查询平台,让消费透明、放心。同时,开发手机终端 APP,简化信息录入形式,提高信息采集普及性、及时性、准确性。五是大力推行农产品合格证制度。加强与食药监部门的协调配合,搞好农产品产地准出与市场准入的有机衔接^⑧,严格落实韭菜产品合格证和市场销售凭证“双证制”管理制度,对韭菜安全实行“零容忍”。建立健全农产品准出与市场准入有效衔接机制,按照《青岛市食用农产品合格证管理办法(试行)》要求,各镇(街、管区)要全面指导推动辖区内食用农产品生产经营企业、农民专业合作社、家庭农场、采摘园等生产主体,规范开具和使用农产品合格证,落实“谁开具、谁负责”原则。

3.4 强化农业执法体系

一是强化投入品源头监管。贯彻落实好新修订的《农药管理条例》,开展农资打假专项治理行动、放心农资下乡进村活动,加大农业投入品监督检查力度,严厉查处各类农产品生产经营违法违规行为,做好群众投诉举报受理和调处,力争办结率达到 100%。二是进一步推动执法力量下沉,落实农产品质量安全网格化执法责任。强化日常执法,督促生产经营主体落实禁限用规定、安全生产休药间隔期和生

高压严打态势,农产品质量安全事故处置率达到 100%。三是扎实推动“检打联动”。围绕产地环境、生产环节、农产品流通环节、投入品监管“四个环节”,组织开展禁限用农药、农资打假等农业投入品质量联合执法检查 and 专项整治行动。加强农产品监测结果运用,严格落实“行刑衔接”和“检打联动”机制,推动农产品质量的投诉受理、农业投入品监测检验鉴定、案件取证以及查处等各项工作互动衔接。严格落实“凡检必公开”要求,依法曝光违规违法企业。完善“三安”联动,加强与公安、市场管理、食药等部门沟通协调,按法定职责传导压力。

3.5 强化诚信生产体系

出台《青岛黄岛区新型农业生产经营主体农产品质量安全管理办法》,建立一整套以农产品质量安全为核心的规范化新型农业生产经营主体准入、准出和奖惩机制。修订完善主体承诺制度、合格证制度、基地生产记录制度、农药经营告知制度、农资经营台账制度、收储运环节监管制度、抽样检测制度、信用评定制度、高风险产品管理制度、时令果蔬采摘管理制度、检打联动与案件移送制度、约谈问责制度等,提高监管针对性和风险防控能力。同时,严格落实山东省、青岛市、黄岛区食品安全“黑名单”管理制度,制订《青岛黄岛区农产品质量安全举报奖励办法》,对农产品生产主体实行质量安全立项及黑榜制度,农产品生产经营单位在农产品生产经营过程中有不良行为记录,将其列入“黑名单”,按照法定程序通过新闻媒体或者网络向社会予以公布,并实施重点监督检查管理。

4 参考文献

- [1] 王仓国.农产品质量安全监管工作现状、存在问题及对策建议:以格尔木市为例[J].农业开发与装备,2017(1):47.
- [2] 陈学东,王芹,逢安,等.黄岛区新型农业生产经营主体情况调查报告[J].青岛农业大学学报(社会科学版),2016,28(4):21-25.
- [3] 杨玲,张梦飞,郭征,等.推进农产品质量安全追溯体系建设的思考[J].农产品质量与安全,2018(2):45-48.
- [4] 魏良胜.农产品质量安全监管现状及对策建议[J].安徽农学通报,2018(8):112-114.
- [5] 中共中央办公厅,国务院办公厅.地方党政领导干部食品安全责任制规定[A/OL].[2019-02-24].https://baike.baidu.com/item/.
- [6] 李先雄.浅谈县级农产品质量安全监管存在的问题及对策[J].农业科技通讯,2015(6):17-19.
- [7] 钱庆乐.浅谈如何加强农产品质量安全监管[J].农技服务,2015(10):37-37.
- [8] 马爱国.当前我国农产品质量安全监管的几个关键问题分析[J].农产品质量与安全,2014(2):8-10.
- [9] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [10] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [11] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [12] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [13] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [14] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [15] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [16] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [17] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [18] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [19] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [20] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [21] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [22] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [23] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [24] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [25] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [26] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [27] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [28] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [29] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [30] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [31] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [32] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [33] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [34] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [35] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [36] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [37] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [38] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [39] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [40] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [41] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [42] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [43] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [44] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [45] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [46] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [47] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [48] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [49] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [50] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [51] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [52] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [53] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [54] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [55] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.
- [56] 曹智.七大专项行动护卫农产品质量安全[N].河北日报,2015-04-15.

(上接第 214 页)

containing sulfated polysaccharides from brown macroalgae *Lobophora variegata*, with antioxidant, anti-inflammatory, and antitumor effects [J]. *Journal of Applied Phycology*, 2014, 26(4): 1783-1790.

- [51] ZHANG Z, WANG F, WANG X, et al. Extraction of the polysaccharides from five algae and their potential antioxidant activity in vitro [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 82(1): 118-121.
- [52] Potential anti-angiogenic, antiproliferative, antioxidant, and anticoagulant activity of anionic polysaccharides, fucans, extracted from brown algae *Lobophora variegata* [J]. *Journal of Applied Phycology*, 2015, 27(3): 1315-1325.
- [53] SHAO P, CHEN X, SUN P. Improvement of antioxidant and moisture-preserving activities of *Sargassum horneri* polysaccharide enzymatic

hydrolyzates [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 74: 420-427.

- [54] SHAO P, CHEN X, SUN P. Chemical characterization, antioxidant and antitumor activity of sulfated polysaccharide from *Sargassum horneri* [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 105(1): 260-269.
- [55] KHALAFU S H S, WAN AIDA W M, LIM S J, et al. Effects of deodorisation methods on volatile compounds, chemical properties and antioxidant activities of fucoidan isolated from brown seaweed (*Sargassum*, sp.) [J]. *Algal Research*, 2017, 25: 507-515.
- [56] L Yinting, C Bingjie, W Weidu, et al. Antioxidant and antimicrobial evaluation of carboxymethylated and hydroxymethylated degraded polysaccharides from *Sargassum fusiforme* [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 118(Pt B): 1550-1557.