

DOI: 10.16210/j.cnki.1007-7561.2019.05.010

天然色素虾青素的功能性研究进展

孟 昂¹, 赵晓燕¹, 朱运平², 张晓伟¹, 刘红开¹, 朱海涛¹

(1. 济南大学 烹饪学院食品科学与营养系, 山东 济南 250022;

2. 北京工商大学 食品学院, 北京 102488)

摘要: 虾青素属于类胡萝卜素中的叶黄素类, 是许多微藻、酵母和细菌合成的次级代谢产物。因其独特的化学结构, 虾青素已被列为多种急性或慢性疾病的最佳预防和治疗药剂。该综述根据目前研究动态, 总结了虾青素在多种生物活性中的现有数据, 包括抗氧化、调节炎症与动脉粥样硬化、皮肤损伤、神经变性、肿瘤以及免疫活性, 改善认知功能, 修复 DNA 损伤, 以期对虾青素的功能性研究提供理论指导。

关键词: 虾青素; 生物利用; 生物活性; 研究进展

中图分类号: TS202 文献标识码: A 文章编号: 1007-7561(2019)05-0049-06

Research progress on function of natural pigment astaxanthin

MENG Ang¹, ZHAO Xiao-yan¹, ZHU Yun-ping², ZHANG Xiao-wei¹, LIU Hong-kai¹, ZHU Hai-tao¹

(1. Department of Food Science and Nutrition, Culinary Institute, University of Jinan,

Jinan Shandong 250022; 2. School of Food and Chemical Engineering,

Beijing Technology and Business University, Beijing 102488)

Abstract: Astaxanthin belongs to lutein in carotenoids and is a secondary metabolite synthesized by many microalgae, yeasts and bacteria. Astaxanthin has been listed as one of the best preventive and therapeutic agent for many acute or chronic diseases due to its unique chemical structure. Based on current research trends, the existing data on astaxanthin in various biological activities, including antioxidants, regulation of inflammation and atherosclerosis, skin damage, neurodegeneration, tumor and immune activity, improved cognitive function and repair of damaged DNA, were summarized in order to provide theoretical guidance for the functional study of astaxanthin.

Key words: astaxanthin; biological utilization; biological activity; research progress

到目前为止, 至少有 600 多种天然类胡萝卜素被人类发现, 基于其化学结构中是否含氧, 可以把类胡萝卜素分为两类, 一类是含氧的类胡萝卜素——叶黄素类, 包括叶黄素、虾青素等; 一类是不含氧的类胡萝卜素——胡萝卜素, 包括 β -胡萝卜素、番茄红素等^[1]。虾青素 (ASX) 在自然界中存在较为广泛, 然而高等生物体内无法合

成 ASX, 一般通过摄食获取。天然 ASX 主要通过微藻或浮游植物进行生物合成, 随后在浮游动物和甲壳类动物中积累, 进而通过捕食关系出现于鱼类、鸟类等更高级生物体内。另外, 一些酵母和细菌也可以合成 ASX, 不过其合成的 ASX 在结构方面存在差异, 如表 1。不同结构的 ASX 在生理功能方面会显示出较大差异, 全反式 ASX 是最为稳定的一种存在形式, 而顺式左旋 ASX 相比于 ASX 其他结构具有更优的生物活性^[2]。目前市场上 95% 的 ASX 是利用石油化工产品合成, 然而合成 ASX 没有已知的人体安全性研究, 并且从

收稿日期: 2019-03-13

基金项目: 国家自然科学基金(21406133), 北京食品营养与健康高精尖创新中心开放基金(20181018)

作者简介: 孟昂, 1993 出生, 男, 硕士研究生。

通讯作者: 赵晓燕, 1975 年出生, 女, 副教授。

未被证明在人体临床试验中有任何健康益处,所以合成 ASX 并未被 FDA 批准作为人类膳食补充剂^[3]。从雨生红球藻中提取的天然 ASX 其化学结构主要为全反式左旋形式,是目前作为人类膳食补充剂的主要来源^[4]。在一些临床研究报道中,ASX 已被证明作为多种疾病的最佳预防和治疗药剂。该文对 ASX 的生物利用状况和生理功能包括抗氧化、抗炎、改善认知功能、修复 DNA 损伤进行综述,并试图找出目前研究在 ASX 生物活性方面的知识差距,为 ASX 的功能性研究提供理论指导。

表 1 不同来源的 ASX 结构差异

种类	生物	立体异构体	含量/(%DW)
海藻	雨生红球藻	3S,3'S	1~5
酵母	法夫酵母	3R,3'R	0.1~0.4
细菌	乳酸分枝杆菌; 短杆菌 103	3S,3'R	<0.05

1 虾青素生物利用状况

由于虾青素具有疏水性,其肠道吸收机制与膳食脂质相似。即在动物胃肠道消化酶的作用下,从其蛋白结合物中分离出来,在十二指肠中与其他脂类物质一起经胆汁乳化后形成乳糜颗粒,自动扩散到肠壁表面,然后由肠粘膜细胞吸收,随后释放到淋巴系统中。一旦肝脏中脂蛋白脂肪酶消化乳糜微粒,ASX 就会与脂蛋白特别是 LDL 同化,进一步分布到其他组织^[5]。ASX 的吸收受其化学性质、饮食和非饮食相关参数的影响^[1]。如表 2,其中以何种形式存在并且是否与其他化合物结合(如蛋白质、脂肪)是影响 ASX 吸收程度的直接因素;加热或挤压处理会导致细胞壁的破坏进而促进 ASX 的释放间接影响吸收;随着机体年龄的增长,任何有关消化道脂肪异常吸收的疾病都会显著影响 ASX 的吸收^[6]。ASX 经肠上皮细胞吸收代谢后,在机体血浆中会表现出不同的存在状态。曾有研究报道,人体在摄入 ASX 后,血液中顺式异构体的 ASX 含量明显高于全反式 ASX^[7],但对原因未做出分析。最新研究成果得出,人体血浆中存在的 ASX 顺式异构体主要是 13-顺式异构体和 9-顺式异构体,其在人体血浆水

平较高是因为人体摄入全反式虾青素为主的食物后,在体内消化吸收过程中,全反式虾青素因各种因素发生异构化生成顺式异构体,而顺式虾青素又具有高生物利用率及较高的细胞分泌率,有利其在人体内吸收^[8]。人体内 ASX 的几何异构体已被研究证明,而关于体内 ASX 立体异构体的相关报道较少,尚未标明 ASX 是以左旋形式还是以右旋形式存在,这一问题应该值得关注。

表 2 影响类胡萝卜素吸收的因素

化学结构			饮食参数	其他因素
酯化水平	几何异构体	立体异构体	脂肪含量	年龄
单酯	全反式	3S,3'S	脂肪类型	性别
二酯	顺式	3R,3'R	处理方法	营养状况
游离形态		3S,3'R	摄食时间	感染

2 ASX 的生理功能

2.1 抗氧化活性

ASX 通过接受或提供电子而中和自由基或其他氧化剂,并且在此过程中不被破坏或成为促氧化剂,其线性、极性-非极性分子布局使其能够精确地插入膜中并跨越其整个宽度而不破坏细胞膜^[9],ASX 的此些特性为其体内抗氧化等作用奠定了基础。人体生命运动过程中会产生自由基,其中多为氧自由基,而体内细胞电子被抢夺是引发各种疾病的关键因素,为消除人体过量自由基,抗氧化剂的存在至关重要^[10]。表 3 为天然抗氧化剂清除自由基能力的比较。基于目前研究,相比较而言 ASX 最适合清除单线态氧自由基和超氧阴离子自由基。在单线态氧淬灭过程中,能量会从单线态氧转移到 ASX 分子中,而富含能量的 ASX 分子又可通过将能量转化为热量释放返回基态,使 ASX 分子不仅完整,还可以进行下一次的单线态氧淬灭^[17]。B. Capelli 等^[14]在测定天然抗氧化剂清除超氧阴离子自由基的试验中得出,相比较维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、碧萝芷等抗氧化剂,ASX 在清除自由基方面不仅高达 14~16 倍的抗氧化活性,同时比合成的 ASX 高约 20 倍。然而最近一项研究与 B. Capelli 等人的研究结果产生矛盾,Janina Dose 等^[18]表明合成 ASX 并不能清除超氧阴离子自由基。造成这种结果存在

表 3 天然抗氧化剂清除自由基能力的比较

自由基类型	天然抗氧化剂清除能力	虾青素来源/纯度	作者/年限
淬灭单线态氧	虾青素>番茄红素> β -胡萝卜素>维生素 E	购买自 SIGMA/纯度未知	Y. Nishida et al/2007 ^[11]
氧自由基吸收能力	杨梅素>表没食子儿茶素没食子酸酯>儿茶素>表儿茶素>白藜芦醇>山奈酚>ASX	购买自 Tokyo/纯度未知	Sueishi Y et al/2012 ^[12]
清除羟基自由基	低浓度时: 维生素 E>虾青素>角黄素> β -胡萝卜素>维生素 C 高浓度时: 维生素 E>维生素 C>虾青素> β -胡萝卜素>角黄素	购买自 SIGMA/纯度未知	Chang et al/2013 ^[13]
清除超氧阴离子	天然虾青素>维生素 E>碧萝芷>合成虾青素> β -胡萝卜素>维生素 C	来自 CyanotechCorpo -ration/纯度未知	B Capelli et al/2013 ^[14]
清除过氧化氢	低浓度时: 维生素 E>维生素 C>虾青素>角黄素> β -胡萝卜素 高浓度时: 维生素 E>维生素 C>虾青素> β -胡萝卜素>角黄素	来自 CyanotechCorpo -ration/纯度未知	B. Capelli et al/2013 ^[14]
TEAC 实验	有机溶剂提取 ASX>超临界 CO ₂ ASX 提取>人工合成 ASX	自雨生红球藻中提取/纯度未知	P. Régnier et al/2015 ^[15]
ORAC 实验	有机溶剂提取 ASX>超临界 CO ₂ ASX 提取>人工合成 ASX	自雨生红球藻中提取/纯度未知 (天然 ASX)	P. Régnier et al/2015 ^[15]
清除 DPPH	维生素 C>虾青素~番茄红素>维生素 E> β -胡萝卜素>叶黄素	购买自 CCGB/纯度 10%	刘晓星/2018 ^[16]

差异的原因可能是实验方法或实验条件的不同,也可能是合成 ASX 本身就没有抗氧化能力。抗氧化能力是否与抗氧化剂纯度相关,相关参考文献尚未表明。

2.2 抗炎活性

炎症反应是机体健康免疫功能的关键部分,

但长期炎症通常被认为是各种健康问题的根源,包括导致动脉粥样硬化、皮肤损伤、神经变性、肿瘤与免疫失调等,ASX 在整个身体中的穿梭能力使其能够靶向许多高应激炎症区域如:心脏、大脑、眼睛、皮肤等,从而发挥其抗炎作用。表 4 为 ASX 抗炎活性的相关实验研究。

表 4 为 ASX 抗炎活性相关实验研究

炎症与疾病	作用对象	ASX 含量/来源	作用时间	对比实验	结果	作者/年限
预防炎症导致动脉粥样硬化	C57BL/6J 小鼠	0.02% (w/w) /来自富士化工(全反式 ASX)	12 w	维生素 E	ASX 降低血浆 TG、TC、NEFA、AST 和 ALT 水平。维生素 E 倾向于降低 TG 和 TC 水平,但不影响 NEFA, ALT 和 AST 水平。	YNi et al/2015 ^[19]
预防炎症导致皮肤损伤	HaCaT 细胞	5 μ M/来自富士化工	24 h	空白对照	ASX 降低合成 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 水平,同时抑制 mRNA 表达的 MIF、IL- β 和 TNF- α 的释放。	Yoshihisa Y et al/2014 ^[20]
	HR-1 小鼠	10 μ g 或 20 μ g·cm ⁻² /未标明来源	4 w (3 次/周)	空白对照	ASX 抑制 iNOS 和 COX-2 的表达以及促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IgE 的释放。	Park et al/2018 ^[21]
调节炎症导致神经变性	大鼠	10 mg·kg ⁻¹ /未标明来源	6 w (5 天/周)	空白对照	老年雌性海马小脑中 IL1 β 减少但 IL10 增加。老年雄性海马表现出相似的效果。	Baliotti et al/2015 ^[22]
	成年小鼠	25 mg·kg ⁻¹ /购买自 Santa Cruz Biotechnology	10 w	空白对照	NF- κ B 核转位,下调海马和额叶皮质中 TNF- α 的表达。	Zhou X et al/2015 ^[23]
预防炎症导致肿瘤发展	BALB/c-nu 裸鼠	25 或 100 mg·Kg ⁻¹ /购买自 Sigma	31 d	空白对照	高虾青素组减少 PCNA 和 Ki67 蛋白表达水平,低虾青素组与模型组无显著性差异。高虾青素促进肿瘤凋亡而抑制肿瘤的生长。	倪晓锋 /2017 ^[24]
调节炎症导致免疫失调	河豚	80、160、200 mg·kg ⁻¹ /未标明来源	8 w	空白对照	在高温胁迫下 ASX 可以增加 SOD, CAT 和 HSP70 的 mRNA 表达水平	Cheng C H et al/2017 ^[25]
	雌性 ICR 小鼠	0.083、0.167、0.5 g·kg ⁻¹ ·BW/来自雨生红球藻	30 d	空白对照	ASX 增强细胞免疫功能、体液免疫功能、单核-巨噬细胞功能 3 个方面的免疫力功能	刘颖芬等 /2017 ^[26]

动脉粥样硬化 (AS) 是冠心病、脑梗死、外周血管病的主要原因。最近对 AS 的研究集中于

炎症,为疾病的机制提供新的见解。研究认为 AS 是一种以慢性炎症变化为特征的疾病,许多炎症

信号通路与 AS 的早期发生、病变进展以及最终的急性并发症有关^[27]。ASX 能够减轻过多的肝脏脂质积累和过氧化，激活星状细胞以改善肝脏炎症和纤维化^[19]，使其可能成为一种新型的、有希望的动脉粥样硬化治疗药物。持续氧化应激是导致慢性炎症的关键机制。紫外线 (UV) 诱导的皮肤炎症主要原因是细胞内活性氮/氧物质的产生和角质细胞的凋亡，ASX 会引起诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶 (COX)-2 水平显著降低，并且在紫外线照射后降低角质细胞中前列腺素 E2 的释放，进而抑制角质细胞的凋亡^[20]，ASX 对 iNOS 的抑制作用对于炎症性疾病中皮肤抗炎药物的开发具有重要意义。促炎因子浓度的增加与抗炎介质的产生减少是老年大脑的特征，同时也是许多神经退行性疾病的病理特征。小胶质细胞是大脑的常驻巨噬细胞，并且密切参与 CNS 免疫应答^[28]。随着年龄的增长，CNS 反应会有所失调，其特征表现为在没有免疫刺激的情况下促炎因子的基础输出升高，且终止小胶质细胞活化的调节信号不敏感，造成神经组织损害^[27]。ASX 可以特异性调节小胶质细胞功能，Baliatti 等^[22]通过对老龄大鼠喂养 ASX，观察到 ASX 降低了老年雌性大鼠的海马和小脑中的 IL-1 β ，并在雌性大鼠小脑中和雄性大鼠海马中检测到 IL-10 的增加，表明补充 ASX 可以在不同性别中不同地改变细胞因子活性从而达到治疗神经性疾病的目的。慢性炎症也是癌症的标志之一。炎症反应通常与微生物反应有关，肠道中有无数细菌菌株，它们通常与宿主和谐共存，但细菌群体的任何实质性转变都会对炎症反应产生相当大的影响并促进肿瘤

发展^[29]。最近研究表明，在前列腺癌患者和良性前列腺增生的菌群结构基本相似，而具体菌种的数量在组间有很大差异，ASX (100mg/kg) 可以通过抑制 Lactobacillus 菌种数量的增长而达到抑制肿瘤增长的目的^[24]。免疫细胞对氧化应激特别敏感，因为它们的质膜中含有高百分比的多不饱和脂肪酸，通常情况下会产生更多的氧化产物。活性氧和氮物质的过量产生会使体内氧化剂与抗氧化剂平衡失调，导致细胞膜、蛋白质和 DNA 的破坏^[30]。ASX 可以显著影响机体免疫功能。在高温胁迫试验中，补充膳食 ASX (80~320 mg/kg) 可以明显增加河豚 SOD、CAT 和 HSP70 基因的表达，抑制高温诱导的 ROS 产生，提高河豚生长性能，增强其非特异性免疫能力^[25]。此外，ASX 免疫调节作用还可以作用于特异性免疫，刘颖芬等^[26]在探究 ASX 对小鼠免疫力的试验中，证明雨生红球藻 ASX 能够增强淋巴细胞增殖能力等特异性免疫应答反应。

2.3 改善认知能力

多柔比星 (DOX) 是 FDA 批准用于治疗多种癌症最有效和最基本的抗肿瘤药物之一^[31]。尽管其具有突出的临床效果，但同时 DOX 也会引起强烈的神经毒性，表现为记忆障碍、反应慢、注意力不集中以及语言困难等症状。有研究证明通过 ASX 治疗 (25 mg/kg) 能够停止 DOX 诱导的氧化和炎症损伤，阻止炎症介质释放，抑制神经胶质细胞活化，抑制过度活跃的 AChE 酶，同时保持线粒体的完整性，以此避免 DOX 导致的认知功能紊乱^[32]。其机制如图 1 所示。创伤性脑损伤 (TBI) 是一种严重危害人类健康的疾病，其发

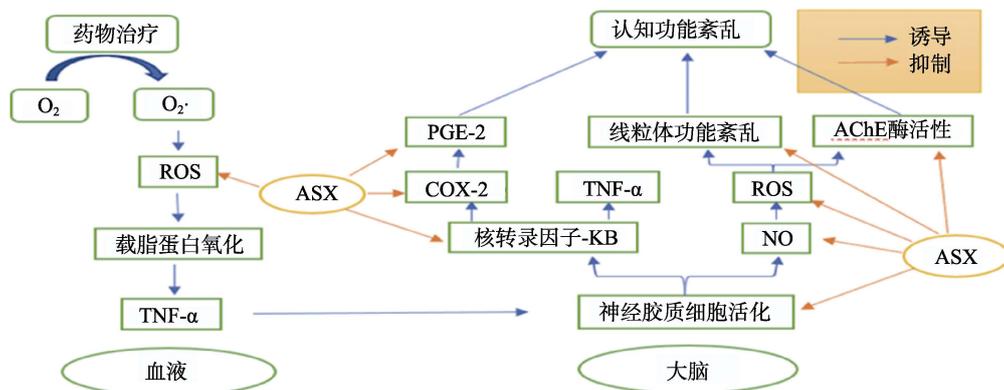


图 1 ASX 改善 DOX 导致的认知功能紊乱

病机制是通过直接的物理创伤或者继发性损伤诱导神经细胞死亡、激活慢性炎症等一系列级联反应,最终导致神经变性,对机体运动、认知和智力功能等健康产生严重影响^[33]。有研究发现 TBI 模型口服 AST 后减少了皮质中的病变大小和神经元丢失,还恢复了大脑皮层中脑源性神经营养因子、突触蛋白和突触素的水平,提高神经元存活和可塑性,从而促进认知功能的恢复^[34]。

2.4 修复 DNA 损伤

人体细胞每天会在内外源性 DNA 损伤因子的作用下产生大量不同类型的 DNA 损伤,而人体细胞内也存在较为全面的 DNA 修复机制来应对这些损伤,恢复 DNA 的完整性和保真性,从而维持遗传稳定性。DNA 损伤应答是细胞维持基因组稳定性的基石,它的缺陷会导致包括癌症在内的多种疾病的发生与发展。环磷酰胺是一种广泛应用于癌症治疗的烷化剂。然而,它对人和实验动物的正常细胞表现出严重的细胞毒性,并且它的毒性作用与基因组不稳定性以及 DNA 损伤有关,ASX 被证明可以通过激活 Nrf2 信号通路,调节 NQO-1 和 HO-1 的基因表达而发挥其对环磷酰胺诱导的氧化应激和 DNA 损伤的保护作用^[35]。蛋白激酶 B 在调节 DNA 损伤反应和基因组稳定性方面具有重要作用,研究表明抑制蛋白激酶 B 活性会影响 DNA 双链断裂的修复,而 ASX 对蛋白激酶 B 信号通路具有调节作用,这种调节作用有助于维持基因组稳定性并抵消 DNA 损伤^[3]。

3 结语

天然 ASX 已被毒理学试验证实是安全且生物可利用的化合物。目前在欧洲、日本和美国已经广泛食用 ASX 产品作为膳食补充剂,FDA 建议每天摄入 4~6 mg 虾青素膳食补充剂为最佳摄入量,最多不可超过 12 mg^[3]。同时 ASX 在化妆品(膏霜、唇用香脂等)、饲料工业(饲料添加剂)、医药工业(美国 Cyanotech 公司推出缓解运动疲劳的 ASX 药品)和食品工业(着色)等较多领域都已占有良好市场。

基于以上参考文献及实验数据(非全面),或许在 ASX 的研究中存在以下几点实验缺点和突

出问题,探索不同的解决方案处理这些研究缺陷,有助于 ASX 成为预防和治疗各种急性和慢性疾病有价值的选择。

(1) 需明确 ASX 以何种状态产生的实验数据,包括 ASX 的顺反异构体以及 ASX 的降解或氧化产物。

(2) 用于机体试验的 ASX 的最佳预防/治疗剂量需要实验支持。

(3) ASX 与药物联合作用的研究较少。

(4) 不同来源的 ASX 应用于同一实验是否会产生不同的影响?

(5) 对机体进行 ASX 干预试验后,缺乏对 ASX 排泄物的研究。

(6) 对机体进行 ASX 干预试验终止后,ASX 的去向?

(7) 服用时,ASX 以何种状态(固体、半固体、液体)进入体内?

参考文献:

- [1] VISIOLI F, ARTARIA C. Astaxanthin in cardiovascular health and disease: mechanisms of action, therapeutic merits, and knowledge gaps[J]. *Food Function*, 2017, 8(1): 39-63.
- [2] 刘涵,陈晓枫,刘晓娟等.不同几何构型虾青素的体外抗氧化作用及对秀丽隐杆线虫氧化应激的保护作用[J].*食品科学*, 2019, 40(3): 178-185.
- [3] DAVINELLI S, NIELSEN M, SCAPAGNINI G. Astaxanthin in skin health, repair, and disease: a comprehensive review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(4): 522.
- [4] M M R SHAH, Y LIANG, J J, et al. Astaxanthin-producing green microalga *haematococcuspluvialis*: from single cell to high value commercial products, front[J]. *Plant Sci.*, 2016, 7, 531.
- [5] 刘合露,郑怀平,张涛等.水产动物体内虾青素的代谢及转运沉积[J].*海洋科学*, 2010, 34(4): 104-108.
- [6] FIEDOR J, BURDA K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease[j]. *Nutrients*, 2014, 6(2): 466-488.
- [7] ØSTERLIE, M. Plasma appearance and distribution of astaxanthin E/Z and R/S isomers in plasma lipoproteins of men after single dose administration of astaxanthin[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2000, 11(10): 482-490.
- [8] 杨成.含氧类胡萝卜素异构体的制备纯化,吸收代谢及对肠道功能的影响[D].江南大学,2018.
- [9] KIDD P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential[J]. *Alternative Medicine Review*. 2011, 16: 355-364.
- [10] 李云.综述自由基对人体健康的影响及目前的预防措施[J].*内蒙古石油化工*, 2011, 37(01): 87-89.

- [11] Y NISHIDA, E YAMASHITA, W MIKI. Quenching activities of common hydrophilic and lipophilic antioxidants against singlet oxygen using chemiluminescence detection system[J]. *Carotenoid Sci*, 2007, 11: 16–20.
- [12] SUEISHI Y, ISHIKAWA M, YOSHIOKA M, et al. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC) of cyclodextrin-solubilized flavonoids, resveratrol and astaxanthin as measured with the ORAC-EPR method[J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2012, 50(2): 127–132.
- [13] CHANG C S, CHANG C L, LAI G H. Reactive oxygen species scavenging activities in a chemiluminescence model and neuroprotection in rat pheochromocytoma cells by astaxanthin, beta-carotene, and canthaxanthin[J]. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2013, 29(8): 412–421.
- [14] B CAPELLI, D BAGCHI, G CYSEWSKI. Synthetic astaxanthin is significantly inferior to algal-based astaxanthin as an antioxidant and may not be suitable as a human nutritional supplement[J]. *NutraFoods*, 2013(12): 145–152.
- [15] P REGNIER, J BASTIAS, V RODRIGUEZ-RUIZ, et al., Astaxanthin from *haematococcus pluvialis* prevents oxidative stress on human endothelial cells without toxicity[J]. *Mar. Drugs*, 2015, 13(5): 2857–2874.
- [16] 刘晓星. 虾青素与 5 种天然抗氧化剂的抗氧化活性比较研究[D]. 河北工程大学, 2018.
- [17] F BOHM, R EDHE, T G Truscott. Interactions of dietary carotenoids with singlet oxygen (1O_2) and free radicals: potential effects for human health[J]. *Acta Biochim Polonica*, 2012, 59(1): 27–30.
- [18] DOSE J, MATSUGO S, YOKOKAWA H, et al. Free radical scavenging and cellular antioxidant properties of astaxanthin[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(1): 103.
- [19] Y Ni, M NAGASHIMADA, F ZHUGE, et al, Astaxanthin prevents and reverses diet-induced insulin resistance and steatohepatitis in mice: A comparison with vitamin E[J]. *Scientific Reports*, 2015(5): 17192.
- [20] YOSHIHISA Y, REHMAN M U, SHIMIZU T. Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, inhibits ultraviolet-induced apoptosis in keratinocytes[J]. *Exp. Dermatol.* 2014, 23: 178–183.
- [21] PARK, J H, YEO, et al. Anti-inflammatory effect of astaxanthin in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model[J]. *Experimental Dermatology*, 2018, 27(4): 378–385.
- [22] BALIETTI M, GIANNUBILO S R, GIORGETTI B, et al. The effect of astaxanthin on the aging rat brain: gender-related differences in modulating inflammation[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2015, 96(2): 615–618.
- [23] ZHOU X, ZHANG F, HU X, et al. Inhibition of inflammation by astaxanthin alleviates cognition deficits in diabetic mice[J]. *Physiology & Behavior*, 2015, 151: 412–420.
- [24] 倪晓锋. 虾青素的抗氧化作用及其对前列腺癌影响的生物学机理研究[D]. 浙江大学, 2017.
- [25] CHENG C H, GUO Z X, YE C X, et al. Effect of dietary astaxanthin on the growth performance, non-specific immunity, and antioxidant capacity of pufferfish (*Takifugu obscurus*) under high temperature stress[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2017, 44(1): 209–218.
- [26] 刘颖芬, 辛乃宏, 李炳乾等. 雨生红球藻虾青素对小鼠免疫调节的研究[J]. *食品研究与开发*, 2017, 38(20): 183–187.
- [27] B GRIMMIG, S KIM, K NASH, et al. Neuroprotective mechanisms of astaxanthin: a potential therapeutic role in preserving cognitive function in age and neurodegeneration[J]. *Gero Science*, 2017, 39: 19–32.
- [28] KETTENMANN H, HANISCH U-K, NODA M, et al. Physiology of microglia[J]. *Physiol Rev* 2011, 91: 461–553.
- [29] LASRY A, ZINGER A, BEN-NERIAH Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer[J]. *Nature Immunology*, 2016, 17(3): 230–240.
- [30] PAEK J, CHYUN J, KIM Y, et al. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7(1): 18.
- [31] VOLKOVA M, RUSSELL R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment[J]. *Current Cardiology Reviews* 2011, 7(4): 214–220.
- [32] EI-AGAAMY, S E, ABDEL-AZIZ, et al. Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in experimental rat model: impact on oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 55(7): 5727–5740.
- [33] BORLONGAN C, ACOSTA S, DE LA PENA I, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities[J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015, 97.
- [34] Ji X, PENG D, ZHANG Y, et al. Astaxanthin improves cognitive performance in mice following mild traumatic brain injury[J]. *Brain Research*, 2017, 1659: 88–95.
- [35] TRIPATHI D N, JENA G B. Astaxanthin intervention ameliorates cyclophosphamide-induced oxidative stress, DNA damage and early hepatocarcinogenesis in rat: Role of Nrf2, p53, p38 and phase-II enzymes[J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2010, 696(1): 69–80. 完