岩藻黄素抗肥胖和抗糖尿病活性研究进展

彭娟，邓夏青，敖钰舒，袁建平
（中山大学海洋学院，广东广州 510275）

摘要：目前肥胖和Ⅱ型糖尿病已迅速成为世界范围内的流行病。一种在褐藻中发现的典型类胡萝卜素-岩藻黄素，具有潜在的抗肥胖和抗糖尿病活性，可能对治疗肥胖以及糖尿病有显著疗效。岩藻黄素含有一个丙二烯键以及两个羟基的多烯发色团尾端，这种独特的化学结构是其具有重要生物活性的关键因素。岩藻黄素可以诱导线粒体解偶联蛋白 1(UCP1)在白色脂肪组织(White Adipose Tissue, WAT)的表达从而增加产热，还可以通过调节 WAT 中的细胞因子分泌来改善胰岛素抵抗并降低血糖水平。本文通过查阅大量相关文献，对岩藻黄素抗肥胖以及抗糖尿病作用进行全面综述。

关键词：岩藻黄素；抗肥胖；抗糖尿病；解偶联蛋白；细胞因子

文章篇号：1673-9078(2015)9-314-325 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2015.9.051

Anti-obesity and Anti-diabetic Effects of Fucoxanthin

PENG Juan, DENG Xia-qing, AO Yu-su, YUAN Jian-ping
(School of Marine Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Obesity and type II diabetes are rapidly taking a form of global epidemics. Fucoxanthin, a characteristic carotenoid found in brown seaweeds, has potential anti-obesity and anti-diabetic properties and may be effective for the treatment of these two conditions. The polyene chromophore tail of fucoxanthin, which contains an allenic bond and two hydroxyl groups, is believed to be a key factor for the bioactivities of the compound. Fucoxanthin induces mitochondria uncoupling protein 1 in white adipose tissue (WAT), which leads to increased heat production. In addition, fucoxanthin improves insulin resistance and decreases blood glucose levels through the regulation of cytokine secretion in WAT. This article provides a comprehensive review of the anti-obesity and anti-diabetes effects of fucoxanthin.

Key words: fucoxanthin; anti-obesity; anti-diabetic; uncoupling protein; cytokine

由于越来越西式的饮食习惯以及缺乏锻炼的生活方式，全球的肥胖人数在不断增加，而肥胖又是Ⅱ型糖尿病、高血压以及血脂异常的主要风险因子。人们将这三类病统称为代谢综合症。目前，世界六大主要国家里有近 8.6 亿代谢综合征患者，它的发生已经成为世界性的问题[1]。尽管肥胖、高血压、高血脂和糖尿病以前大多被认为是由于生活方式引起的疾病，但内脏脂肪的积累也是常见的诱因之一。肥胖人体内过度的脂肪积累导致白色脂肪组织（White Adipose Tissue，WAT）中脂肪因子的调节功能异常，这和代谢综合症的发展密切相关。此外，最近的研究表明肥胖发展时巨噬细胞会浸润 WAT，导致患者长期处于一种轻度炎症状态，主要表现为促炎性脂肪因子水平的上升，以及一种抗炎症脂肪因子脂联素（Adiponectin，APN）水平的下降[2~3]。Suganami 等人报道了来自脂肪细胞以及巨噬细胞的饱和脂肪酸以及肿瘤坏死因子α（Tumor Necrosis Factorα，TNF-α）会分别组织一条旁分泌途径来引发脂肪细胞中的炎症[4]。肥胖 WAT 中促炎脂肪因子的过量生成在胰岛素抵抗以及肥胖型Ⅱ型糖尿病的致病机理中扮演重要角色。

岩藻黄素（Fucoxanthin），亦称褐藻素、岩藻黄质，为存在于食用藻如裙带菜(*Undaria pinnatifida*)，*Hijikia fusiformis* 和马尾藻(*Sargassum fulvellum*)的一种海洋主要类胡萝卜素[5]。它参与光合作用的光化学系统Ⅱ，在叶绿体的类囊体中同叶绿素 a 和一些蛋白质组装成为岩藻黄素叶绿素蛋白质复合体（Fucoxanthin Chlorophyll Protein, FCPs），起光捕获和光传递作用。现有研究证明岩藻黄素具有抗肿瘤、抗炎、清除自由基、减肥、抗糖尿病等多种生物学效应，目前已广泛用于食用着色剂和保健食品方面[6]。尽管岩藻黄素在脂质代谢方面有显著功效，但国内相关方面的研究报道尚且少见。

本论文旨在阐明、总结现国内外学者对岩藻黄素在减肥以及抗糖尿病的相关研究进展及在国内外的最新应用，从而为将其更好地应用在医药以及营养保健领域提供参考。

收稿日期：2014-12-03
基金项目：国家自然科学基金资助项目（41206122）
作者简介：彭娟（1980-），女，博士，副教授，研究方向：微藻生物技术
通讯作者：袁建平（1962-），男，博士，教授，研究方向：微生物化学

1 岩藻黄素的理化性质与代谢

1.1 理化性质

根据现有文献，其中文名为岩藻黄素，英文名为fucoxanthin。岩藻黄素的分子式则是 $C_{42}H_{58}O_6$。根据国际理论与应用化学协会(IUPAC)，其系统命名为(3S,5R,6S,3'S,5'R,6'R)-5,6-Epoxy-3'-ethanoyloxy-3,5'-dihydroxy-6',7'-didehydro-5,6,7,8,5',6'-hexahydro-β, β-caroten-8-one3'-acetate[7]。分子量：658.91，密度 1.09，熔点 166~168 ℃，不溶于水但溶于某些有机溶剂，如石油醚、正己烷、三氯甲烷等。在低温、弱光和偏酸性溶液中较为稳定，在酸或者弱碱条件下会发生颜色可逆变化，在强碱、强光或者高温条件下则会被破坏[8]。

岩藻黄素的完整结构以及手性最早由 Englert 等人于 1990 年确定[9]，见图 1。和其他类胡萝卜素如 β-类胡萝卜素以及叶黄素等都不相同，它有分子中含一个丙二烯键(C-7')和 5，6-环氧化物的独特结构，并具有羟基、羰基及羧基等含氧官能团，这可能是造成其独特生物学活性的重要影响因素[10-11]。岩藻黄素是第一个在海洋褐藻中被发现具有丙二烯键的类胡萝卜素[12]，而这个丙二烯键很可能是其具有较高抗氧化活性的关键因素[13]。

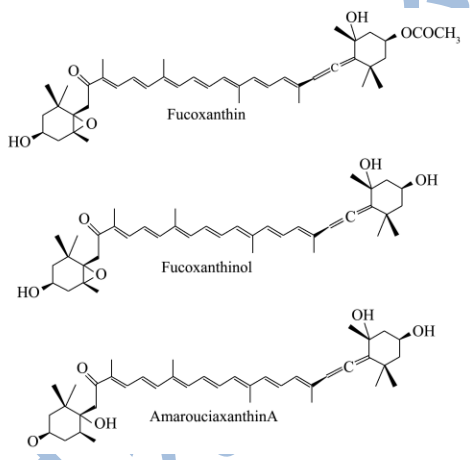


图 1 岩藻黄素及其代谢物的分子结构

Fig.1 Molecular structures of fucoxanthin and its metabolites

1.2 代谢以及生物利用率

类胡萝卜素在十二指肠与其他脂类物质一起经胆汁乳化后形成混合微团，然后由肠黏膜细胞吸收。Sugawara 等人发现，磷脂强烈影响类胡萝卜素的吸收，其细胞吸收则取决于类胡萝卜素的亲脂性[14]。他们认为胰腺磷脂酶 A2 和溶血卵磷脂对类胡萝卜素在胃肠道的吸收起关键的调控作用，并认同类胡萝卜素是通过简单的易化扩散机制被小肠上皮细胞吸收的。Yonekura 等认为类胡萝卜素在老鼠小肠中比叶黄素酯具有更加稳定的吸收[15]，而且其代谢物在体内比虾青素具有更高的积累速率[16]。

以前曾经报道过在喂食了褐藻 *Fucus serratus* 的白莱航下蛋母鸡体内，岩藻黄素在胃肠道内腔被吸收并进一步通过血液吸收，~~其~~其代谢产物岩藻黄醇成为蛋黄中出现的一种主要类胡萝卜素[17]。Sugawara 等人证实岩藻黄素在被分化的 Caco-2 细胞（一种用于研究人类小肠上皮细胞对食物中化合物吸收作用的组织培养模型）吸收时水解为岩藻黄醇[18]。他们的研究发现喂食小鼠岩藻黄素后岩藻黄醇在鼠血浆中出现，这表明膳食性岩藻黄素在胃肠道被脂肪酶以及胆固醇酯酶等消化酶水解为岩藻黄醇，被小肠黏膜细胞内吸收后入血液循环。故体内岩藻黄醇的生物利用率要比岩藻黄素高[19]。

Asai 等人在 TCR 小鼠和 HepG2 细胞中研究了岩藻黄醇的进一步生物转化并证实了岩藻黄素的另一代谢物[20]。由于首先在在海洋被囊动物 *Amarocium pliciferum* 被发现，故被命名为 amarouciaxanthin A(图 1)。岩藻黄醇通过脱氢作用/异构化向 amarouciaxanthin A 的转化首先在肝脏中被发现，同样也在 HepG2 细胞中被证实。故岩藻黄素在胃肠道被转化为岩藻黄醇后在肝脏中被转化为 amarouciaxanthin A[16,20~23]，此外，在血浆以及肝脏中没有检测出岩藻黄素[20~21]。

Yonekura 等[21]发现在连续 14 d 每天喂食 128nmol 岩藻黄素的 ICR 小鼠体内，岩藻黄醇和 amarouciaxanthin A 主要在脂肪组织中积累(3.13-3.64 μmol/kg)，是在血浆、肝脏和肾脏中积累的 2.2 到 2.6 倍(1.29~1.80 μmol/kg)。ICR 小鼠中 amarouciaxanthin A 也可能进一步转化为更多的极性代谢物[24]。Sangeetha 等人详细地报道了小鼠体内除了岩藻黄醇以及 amarouciaxanthin A 之外岩藻黄素各种各样的代谢物，为岩藻黄素提供了一个在大鼠血浆或在肝脏中可能的代谢机制，并推测这些代谢物的形成可能与异构化、脱氢、氧化、去乙酰以及脱甲基作用等的酶促反应相关。

在人体试验中，Asai 等对五名健康的志愿者进行了一周的裙带菜膳食测试以检测岩藻黄素的肠道吸收情况。他们检测了志愿者在摄食前后其血浆中岩藻黄素代谢物的浓度，结果显示摄入岩藻黄素一周后(6.1mg/天)血浆中岩藻黄醇的浓度为 0.8 nmol/L，但没有检测到岩藻黄素或者 amarouciaxanthin A，这也可能是由于海藻基质中的某种成分（如膳食性纤维）阻碍了小肠对岩藻黄素的吸收[25]。

另外，岩藻黄素能在室温下溶于中链甘油三酯和鱼油，但在植物油中溶解度较低，有报道显示岩藻黄素和食用油或者脂质的膳食组合可以提高 KK-Ay 小鼠对岩藻黄素的吸收率[26~28]。

2 岩藻黄素潜在的改善脂质代谢作用

肥胖与Ⅱ型糖尿病是常见的内分泌代谢疾病，并已经成为世界范围的流行病。目前的研究结果显示，肥胖，尤其是腹部型肥胖，是Ⅱ型糖尿病的独立危险因素。肥胖和Ⅱ型糖尿病均为与生活方式密切相关的多因素、多基因遗传性疾病，但两者之间的关系及其发病机制尚不十分明确[29~30]。

2.1 抗肥胖活性

肥胖在细胞生物的水平来说，其特征是脂肪细胞内成纤维前脂肪细胞向脂肪细胞的转化以及脂肪组织中脂肪细胞的增长与增大。脂肪组织的增长是脂肪细胞数量增加和体积增大的结果。脂肪组织中的多能干细胞 MSC 向前脂肪细胞定向分化及前脂肪细胞的增殖会导致脂肪细胞的数量增加，而脂肪细胞内脂滴的不断汇聚融合会引起脂肪细胞的体积增大[31]。

Wang 等人[32]提出抗肥胖可能是通过减少能量摄入或者增加能量消耗。此外，抑制前脂肪细胞分化增殖、脂肪生成以及促进脂解作用以及脂肪氧化也都为改善肥胖的可能机理。故本文将从岩藻黄素减少能量摄入、增加能量消耗、抑制前脂肪细胞分化增殖、脂肪生成以及促进脂解作用以及脂肪氧化等方面作用阐述其抗肥胖作用。

2.1.1 能量摄入的减少

Matsumoto 等人[33]用 2 mg 测试油乳化剂给小鼠进行十二指肠灌注，四小时后对照组、岩藻黄素组素和岩藻黄醇组小鼠体内被释放入淋巴的甘油三酯（Triglyceride, TG）水平分别为 113.5、59.4 和 53.1 μmol，表明岩藻黄素和岩藻黄醇在 4 h 内总共降低了近 50%的甘油三酯释放入淋巴液。饮食中添加了类胡萝卜素的小鼠体内的淋巴和血液中甘油三酯水平的上升远比对照组要少，这说明岩藻黄素或岩藻黄醇可以抑制淋巴对甘油三酯的吸收以及甘油三酯在全身血液中浓度的升高。

然而，当岩藻黄素和岩藻黄醇和预消化过的豆油一起被注入时，这种抑制作用完全被解除。这提示我们这些类胡萝卜素对胃肠道中甘油三酯吸收的抑制可能是通过他们对甘油三酯消化的抑制作用而实现的。进一步的体外实验发现，两种类胡萝卜素都抑制了大鼠胰腺脂肪酶活性，因此，这些类胡萝卜素很可能是通过抑制肠腔中胰脂肪酶的活性来抑制甘油三酯的吸收，而且岩藻黄素和岩藻黄醇对脂肪酶的抑制活性十分相似。

尽管和临床治疗中的使用的抗肥胖药剂相比，岩藻黄素的抑制作用要低得多，但是副作用，如腹泻，也比他们少的多。因此，类胡萝卜素或许是预防餐后高脂血一种更加温和、安全的选择。

2.1.2 能量消耗

2.1.2.1 提高 UCP1(Uncoupling Protein)在 WAT 中的表达

解偶联蛋白是一类位于线粒体内膜上的载体，属于线粒体载体超家族，可以将 H+从线粒体内膜渗漏到线粒体基质中，减少 ATP 的合成并产生热能。即它的热能产生与 ATP 的合成无直接关系，氧化脂肪放出的能量以一种更直接的方式消散。质子漏消耗的能量在静息代谢率（Resting Energy Expenditure，REE）中占有相当大的比重。有实验表明，骨骼肌通过质子漏消耗的能量可占到总能量的 20%~50%[34]。

现阶段已知的 UCP 包括 UCP1、UCP2、UCP3、UCP4、BMCP1 以及植物中的 UCP 等。UCP1、UCP2 和 UCP3 在结构上十分相似，均以二聚体形式存在于线粒体内膜。目前的研究表明，UCP1 的表达是全身能量支出的重要组成之一，它可以介导由食物或温度变化诱导产生的适应性产热，UCP1 基因剔除的小鼠在寒冷中无法维持体温。故 UCP1 在控制能量稳态和体重中有重要作用。它的功能紊乱会导致肥胖。和 UCP1 相比，UCP2 和 UCP3 对非颤栗性产热来说没那么重要。尽管 UCP2 和 UCP3 也能像 UCP1 一样有适应性产热功能，但目前认为他们更主要是在控制活性氧(Reactive Oxygen species, ROS)产生以及调节脂肪酸氧化中起作用[35~36]。

由于 UCP1 主要在褐色脂肪组织中表达，而成年人含有很少褐色脂肪（Brown Adipose Tissue，BAT），大多数脂肪都存在于 WAT 中，故 WAT 中的 UCP1 越来越在肥胖治疗中受到关注，因此，通过食物诱导在 WAT 中产生 UCP1 将会成为肥胖一种重要且理想的治疗方法。

近来很多研究发现岩藻黄素具有提高 UCPI 在 WAT 中异位表达的作用[2~3,37~40]。Woo 等人[37]通过实验发现高剂量（0.2 %）的岩藻黄素浓度提高了高脂饮食诱导的肥胖小鼠体内 UCP1、UCP3 在 BAT 中的表达以及 UCP2 在附睾 WAT 的表达，而低剂量（0.05 %）岩藻黄素只提高了 UCP1 mRNA 在附睾白色脂肪组织中的含量。Maeda 等[38]用从食用藻裙带菜 *U. pinnatifida* 中提取的脂质喂食小鼠及大鼠后，其腹部

白色脂肪组织减少，尽管对照组的小鼠 WAT 中也有少量 UCP1 表达，但喂食了裙带菜脂质小鼠的 WAT 检测到明显的 UCP1 蛋白以及 mRNA 的信号。而除了 WAT 之外，肝脏以及其他器官的重量都没有显著区别。此外，WAT 中的 UCP2 mRNA 的表达和对照组相比却有所下降。这些结果表明裙带菜脂质饲料组小鼠 WAT 重量的降低可能是通过 UCP1 在 WAT 表达而进行的生热作用而非通过 UCP2 的表达。值得注意的是，岩藻黄素并不影响瘦弱 C57BL/6J 小鼠体内的血糖水平或者 WAT 的重量，这说明表明岩藻黄素对 WAT 重量的抑制只是针对小鼠肥胖发展过程中的脂肪组织[2]。另外，有报道显示岩藻黄素和鱼油[3]、源于扇贝的磷脂[39]等的膳食组合又具有提高 UCP1 在 WAT 中表达的作用。

然而，对于岩藻黄素以及提高 UCP1 在 WAT 中的表达并因此导致 WAT 重量下降的具体分子机制仍未探明。以前曾经报道过 UCP1 在过量表达叉头螺旋 c2（Foxc2)的小鼠 WAT 中被发现[41]。Foxc2 属翼状螺旋 /叉头转录因子家族，在脂肪组织及骨骼肌中均有表达，研究人员发现 Foxc2 表达于小鼠的 WAT 和 BAT 中。研究发现，Foxc2 在能量代谢中发挥重要调节作用：Foxc2 高表达可以诱导棕色脂肪分化，提高胰岛素敏感性，从而预防肥胖及胰岛素抵抗的发生。这提示我们 Foxc2 与物质代谢以及脂肪组织中 UCPs 的表达有着密切的关系，故进一步的实验可以探究岩藻黄素与 Foxc2 基因表达的之间的关系。

2.1.2.2 提高了 WAT 中 β3 肾上腺素受体 mRNA 的表达

β3 肾上腺素受体(β3-adrenoceptors, β3-AR/ Adrb3)基因的产物为肾上腺素受体亚单位之一，属于 G 蛋白偶联受体超家族，首先在大网膜和皮下脂肪组织中被发现，后来有些报道认为在胃肠道与支气管平滑肌、骨骼肌乃至心肌中都有 β3 -AR 存在[42]。目前认为 β3 -AR 主要在 BAT 和 WAT 中表达，在肌肉、肝脏、膀胱、回肠等部位也有。β3-AR 激动剂可提高 UCP1 mRNA 在体内表达，刺激 BAT 的解偶联，达到产热效果。此外，β3-AR 激动剂能有效地增加 BAT 的脂解作用，释放脂肪酸，提高 BAT 的非颤栗产热作用，减少脂肪垫的储存而减轻体重。

Maeda 等人[24]对肥胖模型小鼠喂食富含岩藻黄素的裙带菜脂类饮食进行了研究，他们用给小鼠喂食高脂肪（HFC）或正常的脂肪（NFC）饮食 10 周作为对照组，并在高脂肪饮食喂养组继续给予 5 周的富含岩藻黄素的裙带菜脂类饮食（HF-WL），结果发现富含岩藻黄素的裙带菜脂类饮食组中小鼠 WAT 内 β3-AR mRNA 和对照组相比有所上升，这可能也是岩藻黄素引起脂肪组织重量下降的原因之一。

2.1.3 抑制脂肪细胞的分化增殖

脂肪细胞由起源于中胚层的多能干细胞逐步分化发育而来，脂肪细胞的分化是指由前脂肪细胞转变为成熟脂肪细胞的过程，该过程受一些中枢调控因子的调控，还伴随着脂肪细胞的增殖。此外，分化过程中有大量的基因表达，如 CCAAT/增强子-结合蛋白家族(C/EBPs)、过氧化物酶体增殖物激活受体家族(Peroxisome Proliferators- activated Receptors, PPARs)及螺旋-环-螺旋转录因子家族等其他转录因子，目前研究的比较多的是前两种。张宇星等[43]的研究结果表明 PPAR-γ、C/EBP-β 和固醇调节元件结合蛋白(SREBP-1) 可能是调控猪脂肪前体细胞分化的关键转录因子。根据目前的研究来看，岩藻黄素的抗肥胖作用部分原因也是通过其对脂肪细胞分化增殖而实现的。

PPARs 是一种核内受体转录因子，具有多种生物学效应，又被称作脂肪酸感受器，主要参与脂肪酸的代谢。如可以促进脂肪细胞分化以及脂肪生成，增强机体对胰岛素的敏感性，调节体内糖平衡，抑制炎症因子生成及炎症形成，并可以影响肿瘤生长，对心血管产生保护效应[44]。脂肪组织中一些细胞因子如 TNF-α、TGF -β、INF-γ 以及白介素 1(Interleukin，IL-1)、IL -2 等抑制了脂肪生成。活化后的 PPARγ 能降低这些细胞因子表达，从而促进脂肪生成。

C/EBPα 作为脂肪生成的主要调节因子之一，在脂肪生成过程中具有多种作用。它和 PPARγ 之间存在交叉调节，缺乏 C/ EBPα 的小鼠脂肪组织呈现发育缺陷，脂肪积累减少，不能诱导内源性 PPARγ 表达。这些细胞同时表现出缺乏由胰岛素激活的葡萄糖转运，并降低胰岛素受体和胰岛素受体底物-1(IRS -1)的基因表达和蛋白磷酸化，提示 C/ EBP 对 PPAR 的调节在维持脂肪细胞分化中起重要作用[44]。

Maeda 等[24]的试验中，经过 120 h 的孵化后，5 μM 岩藻黄醇使细胞内的 PPARγ 的表达量降至没有用类胡萝卜素处理过的对照组的 47%，用岩藻黄素处理 120 h 后同样也下调了 PPARγ 的表达。且对于 3T3-L1 细胞中的脂肪细胞来说，岩黄藻醇的抑制作用比岩黄藻素还要明显，并且两者都下调了细胞甘油 3 磷酸脱氢酶 GPDH 的活性。故岩藻黄素也通过下调 PPARγ 表达的抑制了脂肪细胞的分化以及脂肪生成。而 GPDH 到目前为止主要是作为一种脂肪前体细胞分化的标志物而被广泛地采用[45]，故其活性的下降也是分化被抑制的一种体现。

岩藻黄素的另一代谢物 amarouciaxanthin A 也被发现以剂量依赖性方式抑制 GDPH 的活性，且抑制作用比岩藻黄醇要强[46]。此外，amarouciaxanthin A 通过下调 PPAR γ 和 C/EBPα、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白 aP2、脂蛋白脂酶 LPL 抑制脂肪细胞分化，且其对 3T3-L1 分化的抑制作用要比岩藻黄醇、异构岩藻黄醇以及 amarouciaxanthin B 都强。aP2 和 LPL 是脂肪细胞中专一表达的参与 PPARγ 和 C/EBPα 调节的代谢作用的分子[47]。

另外，有研究发现由岩藻黄素以及石榴籽油 PSO 组合成的 Xanthigen 可以激活胰岛素触发信号并引起 Akt 依赖的 FoxO1 和 FoxO 3a 的磷酸化[48]。这说明它可能可以促进胰岛素激活的 PI3K/Akt 信号所致的 FoxOs 磷酸化失活和并和蛋白结合，使其无法入核，故也无法和 DNA 结合，从而无法使下游基因进行转录。而综合现有文献，我们可以得出胰岛素以及 IGF-1 信号通路可以通过激活 PI3K/Akt 以及下游转录因子 FoxOs 促进脂肪细胞分化[49]，故岩藻黄素对其的磷酸化失活作用也将影响其对脂肪分化的作用。

其实，最新的研究表明，岩藻黄素可能在脂肪细胞分化的不同阶段对脂肪细胞时期不同作用的。Kang 等人[50]将 3T3-L1 前脂肪细胞的分化分为早期（0~2 d）、中期（2~4 d）以及晚期（4 d 以后）三个阶段，并研究了岩藻黄素在 3T3-L1 前脂肪细胞分化的三个阶段对脂肪生成的作用。他们通过红油染色法证实岩藻黄素在早期时以剂量依赖性的方式促进 3T3-L1 脂肪分化以及脂质积累。分子水平上则表现为岩藻黄素以剂量依赖的方式增加了 PPARγ、C/EBPα、SREBP1c 的蛋白表达以及 aP2 和脂联素 mRNA 的表达。这些结果表明岩藻黄素在早期通过调节关键转录因子促进 3T3-L1 脂肪细胞分化。然而，在分化中期以及晚期，它却显著抑制了 PPARγ、C/EBPα、aP2 和 SREBP1c 的表达，从而抑制脂肪细胞的分化。

对于岩藻黄素起抑制作用的分子机制，Okada 等人[51]曾报道过新黄质对 3T3-L1 细胞分化过程中的脂质积累、甘油三磷酸脱氢酶活性以及 aP2 的表达也具有明显的抑制作用，然而，用具有酮基或者环氧基（rac)-α-胡萝卜素或者类胡萝卜素处理细胞则并不能导致 GPDH 的水平显著上升。同样，羟基类胡萝卜素、环氧-羟基类胡萝卜素以及酮羟基类胡萝卜素也同样没有明显效果。这为岩藻黄醇等对脂肪细胞分化作用的抑制作用活性和其丙二烯键的结构具有密切关系提供了证据。然而，Yim 等[46]发现，有丙二烯键的类胡萝卜素如 amarouciaxanthin A、岩藻黄醇以及异构岩藻黄醇对脂肪细胞的分化的抑制作用是不同的。故除了丙二烯键以外，应该还有别的结构和化学性质在调节脂肪细胞分化中起作用，仍需要进一步的实验来弄清这些胡萝卜素起抑制作用的其它活性结构。

2.1.4 抑制脂肪合成

Woo 等[37]通过在小鼠体内的实验发现岩藻黄素显著地下调了附睾脂肪组织中多种生脂酶（Fatty Acid Synthase, FAS、ME 和 G6PD）的活性及其 mRNA 的表达，使得脂生成的下降。腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated Protein Kinase，AMPK)为在细胞发生氧化应激反应如血糖缺乏、缺氧以及活性氧反应等情况下由 LKBI 激活的代谢总开关[52~53]。在能量消耗的过程中，AMPK 通过钝化乙酰辅酶 A 羧化酶（Acetyl-CoA Carboxylase，ACC）抑制脂肪酸的从头合成。ACC 作为脂肪合成的限速酶，催化脂肪酸合成的第一步反应，将乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A，然后进一步形成长链脂肪酸，最后合成三酰甘油和磷脂。研究表明，ACC 受磷酸化和去磷酸化的调节：磷酸化是其失活状态，而去磷酸化是其激活状态。

Kang 等[54]从小海带 Petalonia binghamiae extract (PBE)中分离出来的岩藻黄素提高了成熟 3T3-L1 脂肪细胞中 AMPK、ACC 以及抑癌基因 LKB1 的磷酸化水平。说明岩藻黄素通过磷酸化失活 ACC 和 LKB1 从而抑制脂肪酸的从头合成。在高脂肪膳食的小鼠附睾组织中，AMPK 以及 ACC 磷酸化水平明显下降，AMPK 信号通路被激活从而促进脂肪酸的从头合成。

另外，SREBP-1c 因具有潜在的生脂作用，故也被称为脂肪细胞定向分化因子 1(Adipocyte Determination and Differentiation Dependent Factor 1，ADD1)。目前，很多研究证实 SREBP-1c 是调控胆固醇脂肪酸和甘油三酯合成的关键因子[55]。过量的 SREBP-1c 增加了 3T3-L1 前体脂肪细胞中脂肪酸合酶以及乙酰辅酶 A 羧化酶等脂肪沉积相关基因的表达，从而促进脂质合成[56]。PBE 同样被发现可以减少 SREBP1c 在成熟 3T3-L1 脂肪细胞中的表达，从而抑制脂肪的合成[54]。

在 Lai 等人[57]关于 Xanthigen 的试验中，通过免疫印迹法证实 Xanthigen 可以通过显著下调脂肪生成关键转录因子 PPARγ、C/EBPβ 和 γ、以及参与脂肪生成的一种关键酶-脂肪酸合成酶 FAS 的蛋白水平从而抑制脂肪合成。

2.1.5 提高脂解作用

脂肪细胞的脂解过程主要是在脂肪分解酶的作用下由甘油三酯逐级降解为甘油二酯，甘油一酯，单酰甘油酯，最终分解为甘油和游离脂肪酸，而被释放入血液中，以供其他组织利用，此过程也称为脂肪动

员。

Lai 等[57~58]在对 Xanthigen 的研究中发现，其可以显著上调 SIRT1 蛋白在分化了的 3T3-L1 脂肪细胞中的表达。据文献记载，SIRT1 为 NAD+依赖性组蛋白去乙酰化酶，在已经分化的脂肪细胞中，上调的 SIRT1 可以促进脂肪分解以及减少脂肪重量[59]。另外，在脂肪细胞中，SIRT1 也可以通过对 FoxO1 去乙酰化控制脂解作用[60]。

而在 Maeda 等人的利用肥胖小鼠模型进行的研究中，他们发现摄入岩藻黄素有利于促进模型小鼠 WAT 中 β3-肾上腺素受体 mRNA 的表达。依据现有的文献，Adrb3 表达的上调可能会影响脂解作用以及产热作用[61~63]。另外，肥胖的程度也和 WAT 中 Adrb3 基因表达的损失程度有关[61]。

2.1.6 提高脂肪氧化

β 氧化途径(β oxidation pathway)是脂肪酸氧化分解的主要途径，脂肪酸被连续地在 β 碳氧化降解生成乙酰辅酶 A，同时生成 NADH 和 $FADH_2$，因此可产生大量的 ATP。真核生物体内完成脂肪酸 β 氧化的器官有线粒体和过氧化物酶体，线粒体中脂肪酸 β 氧化的情况已经比较明确，随着研究的不断深入，过氧化物酶体脂肪酸 β 氧化在脂代谢中的作用渐受重视，其氧化机制与线粒体的相似，但不完全相同。区别在于 1 $FADH_2$ 的电子直接传递给 O_2，生成 H_2O_2，H_2O_2 马上转化为 H_2O 和 O_2。故能量以热量形式散发，而不是储存于 ATP 中，故也成为抗肥胖研究的目标靶点之一。

2.1.6.1 提高血浆脂联素水平

Woo 等人[37]的实验发现岩藻黄素以剂量依赖性的方式提升血浆脂联素水平。脂联素是一种由 apM1 基因编码的脂肪组织特异性血浆蛋白，约占总血浆蛋白的 0.01%，该基因高度表达于白色脂肪组织，具有 244 个氨基酸多肽[64]。APN 为脂肪细胞特异分泌的细胞因子，具有增强胰岛素敏感性、抗高血糖、抗动脉粥样硬化等效应。其可以降低血游离脂肪酸以及降低促使脂肪酸向肝脏转运的分子表达，促进肝细胞乙酰竣化酶的磷酸化，增强肉碱脂酰转移酶-1（Carnitine Patmitoryl Transferase-1，CPT-1）的活性，从而促进促进肝内脂肪酸氧化[65]。故此项试验中喂养了岩藻黄素的小鼠体内的附睾脂肪的显著下降部分可能是脂肪氧化的增加引起的。

2.1.6.2 提高肝脏二十碳五烯酸（Eicosapntemacnioc Acid，EPA）和二十二碳六烯酸（Docosahexenoic Acid，DHA）水平

EPA 和 DHA 为人体必须的 ω-3 系列多不饱和脂肪酸，他们均是 ω-3 长链多不饱和脂肪酸（Long-chain Polyunsaturated Fatty Acid, LC-PUFA）和α -亚麻酸（α-Linolenic acid, ALA）的代谢产物，并且是人类不能自身合成的必需脂肪酸。ω-3 多不饱和脂肪酸曾被报道过在多种生理功能中扮演关键角色：如保护心脏、降低三酰甘油和胆固醇、消炎以及抗癌等。EPA 和 DHA 对脂质代谢的功能和海藻脂质抗肥胖的作用密切相关[66-67]。我们知道 ω-3 PUFA 如 DHA 具有降低肝脏脂肪酸合成酶以及提高肝脏脂肪酸β 氧化的活性。临床研究发现应用 Max EAA(天然鱼油浓缩剂) 能使血浆甘油三脂，总胆固醇低密度脂蛋白水平降低，而高密度脂蛋白水平升高。另外，它们能促进血液中脂肪(胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白) 的代谢，被喻为“血管清道夫”，故对于抗肥胖治疗也是一个很有吸引力的靶点。

最近的一些研究都报道了岩藻黄素以及其衍生物对小鼠肝脏 DHA 和 EPA 水平提升作用。Maeda 等[66]的试验中，喂食了岩藻黄素的小鼠和对照组相比体内腹部脂肪的显著下降。气象色谱分析分析显示岩藻黄素提高了喂食了豆油小鼠肝脏中的 DHA 含量，而添加了 0.1%和0.2%纯化岩藻黄素的小鼠肝脏 DHA 则分别提高至对照度的 1.7 和 1.9 倍。而且岩黄藻素组大鼠的肝脏脂质含量要比对照组低，我们知道 ω-3 PUFA 如 DHA 具有降低肝脏脂肪酸合成酶以及提高肝脏脂肪酸 β 氧化的活性。所以肝脏脂质的降低可能是由于肝 DHA 增加的缘故。另外 Tsukui 等[23]的实验也发现膳食岩藻黄素可以增加 C57BL/6J 小鼠体内肝脏中 DHA 总量：喂食了 0.05%岩藻黄素的小鼠肝脏中的 DHA 比对照组高 1.3 倍。

由于 DHA 是由 ALA 通过脱氢以及延生而来，故岩藻黄素引起的肝脏 DHA 含量上升的机制可能是其可能改变了 ω-3 和 ω-6 PUFA 的代谢通路，如调高由 α-亚油酸向 DHA 转化的相关酶的活性。由于催化亚油酸（Linoleic Acid，LA）、ALA 以及 24:5 ω-3 去饱和的 Δ6 脱氢酶曾被报道为反应的限速酶，故岩藻黄素的作用可能与影响其活性相关。此外，肝脏中 DHA 和花生四烯酸 （Arachidonic Acid，AA）的总量也随着脂肪酸的氧化而改变。由于多不饱和脂肪酸的代谢活性在不同类别、不同年龄的老鼠中会有所不同，所以我们需要进一步的实验来弄清岩藻黄素提高肝部 DHA 和 AA 水平的机制。

2.1.6.3 激活 AMPK 通路

前面我们曾经提到过 AMPK 可以通过钝化 ACC 抑制脂肪酸的从头合成。其实，作为一种细胞内的能量平衡重要调整器，AMPK 在血糖以及脂质代谢以及

对代谢综合症如糖尿病、肥胖以及癌症的控制中扮演重要角色。AMPK 活化后对 ACC1 以及羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)的磷酸化促进脂肪酸氧化减少胆固醇合成[68]，并通过上调肉碱棕榈酰转移酶（Carnitine Palmitoyl Transferase 1，CPT 1）、PPARα以及解偶联蛋白的表达激活脂肪酸的氧化[69]。

CPT 1 是定位于线粒体外膜的多次跨膜蛋白，其可以帮助长链脂肪酸（C10-C18)转运进入线粒体内膜。脂酰辅酶 A 向线粒体基质的转运是氧化的限速环节，故 CPT-1，为脂肪酸 β 氧化最重要的限速酶。

Kang 等[57-58]发现，小海带提取物 PBE 的活性成分岩藻黄素修复了因为高脂肪膳食引起小鼠附睾组织 AMPK 以及 ACC 磷酸化水平的下降，激活了 AMPK 信号通路。此外，他们也发现在岩藻黄素也提高了成熟的 3T3-L1 脂肪细胞中 AMPK 以及 ACC 磷酸化的水平以及 CPT-1α mRNA 的表达。也有研究表明含有岩藻黄素的 Xanthigen 可以显著引起 AMPK α、AMPK β 和 ACC 磷酸化，从而激活了分化了的 3T3-L1 脂肪细胞中 AMPK 的信号通路，促进脂肪酸 β 氧化。

2.1.7 改善瘦素抵抗对肥胖的影响

瘦素是肥胖基因表达、脂肪组织分泌的蛋白质产物，通过与其受体结合而发挥作用。瘦素及其受体广泛存在于人的下丘脑、肾脏、心脏、肺和胰岛细胞等组织器官表面。瘦素主要通过与下丘脑受体结合发挥其中枢神经系统作用-抑制食欲、减少能量摄入、增加能量消耗和降低体质量等；而它的外周作用则还包括调节糖代谢的平衡、促进脂肪分解和抑制脂肪合成、参与造血及免疫功能的调节、促进生长等。人血浆瘦素水平升高与人体脂肪重量成正比，瘦素及其受体基因突变可导致病态肥胖[70]。从瘦素对脂肪的生理作用推断，瘦素缺乏或受体缺陷可能导致肥胖。然而根据目前的研究却发现，大多数肥胖者其体内 ob 基因 mRNA 表达增加，血瘦素水平升高，血瘦素水平与肥胖的严重程度呈显著正相关。多数研究认为其与瘦素抵抗有关，如血脑屏障的瘦素转运出现饱和现象，血液中出现瘦素抗体或瘦素拮抗物；下丘脑瘦素信号系统缺陷等，均可导致肥胖的产生[71]。

根据现有的研究来看，岩藻黄素可以显著减少小鼠体内 WAT 中的瘦素 mRNA 的表达[3]，并下调血浆瘦素瘦素水平[3,24,38]。这提示我们岩藻黄素的抗肥胖作用至少部分是通过其对瘦素抵抗的改善而实现的。

2.2 抗糖尿病活性

2.2.1 改善胰岛素抵抗

2.2.1.1 调节炎症因子

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是指胰岛素敏感细胞和组织和如骨骼肌、肝、脂肪等受胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用效能减低的一种病理生理状态，也就是说这些组织细胞对胰岛素的敏感性出现不同程度的下降。IR 是糖尿病、代谢综合征、和动脉粥样硬化的共同病理生理改变。现在研究者们认为 IR 是一个慢性亚临床炎症过程[72~76]，越来越多的证据显示，脂肪组织、脂肪细胞分泌的多种炎症因子和激素可以影响机体的能量摄入、存储和代谢，干扰胰岛素的生理作用，与 IR 发生有密切联系。目前已经被发现的脂肪细胞分泌的细胞因子主要有 TNF-α、IL-6、单核细胞趋化蛋白 1(Monocyte Chemotactic Protein-1, MCP-1)等[77]。

现有很多文献也报道岩藻黄素可以通过调节脂肪细胞中很多炎症因子的表达来改善胰岛素抵抗。Maeda 等[24]的试验显示裙带菜脂质(Wakame Lipids，WLS)可以抑制 MCP-1 mRNA 在白色脂肪组织中的表达，Hosokawa 等人[2]也发现在在分化了的 3T3-F442A 脂肪细胞中，岩藻黄醇减弱了 MCP-1 mRNA 的过量表达。MCP-1 属于趋化因子家族，趋化因子是对白细胞具有趋化作用的一类小分子蛋白质或多肽。MCP-1 被认为直接参与 IR，它能抑制胰岛素介导的葡萄糖的摄取和胰岛素受体酪氨酸磷酸化[78]。

Hosokawa 等人[2]的实验还发现了岩藻黄素（醇）显著降低了肥胖 KK-Ay、ob/ob 和由饮食引起的肥胖小鼠体内 WAT 中以及在分化了的 3T3-F442A 脂肪细胞 TNF-α mRNA 的含量以及 IL-6 和纤溶酶原激活剂抑制因子-1（Plasminogen Activator Inhibitor-1，PAI-1)的水平，但并不影响它们在瘦弱 C57BL/6J 小鼠中的表达。

TNF 来自多种细胞，脂肪细胞是其重要来源之一。细胞受到 TNF-α 刺激时能诱导胰岛素受体底物-1(Insulin Receptor Substrate-1，IRS-1)的丝氨酸磷酸化。这种磷酸化能阻碍 IRS-1 正常的酪氨酸磷酸化，降低 IRS-1 与胰岛素受体的结合能力，从而抑制胰岛素下游信号通路和胰岛素的作用。肥胖/糖尿病 KK-Ay 小鼠体内 WAT 中 TNF-α 的表达明显增加，TNF-α 缺失可阻止轻度高血糖和高胰岛素的发展，明显改善胰岛素受体信号转导，提高胰岛素敏感性[79]。PAI-1 的 mRNA 水平在肥胖脂肪组织中是过量表达的。曾有报道 PAI-1 水平的上升不仅和血栓以及纤维化有关，还将引起肥胖和胰岛素抵抗[80]。因此肥胖 WAT 中 PAI-1 mRNA 表达的下调可能也是岩藻黄素对肥胖以及高血糖症抑制作用的机制之一。

2.2.1.2 改善瘦素抵抗对糖尿病的影响

最近的研究表明，Ⅱ型糖尿病亦存在瘦素抵抗，且与 IR 关系密切，瘦素缺乏和瘦素抵抗均可导致 IR。瘦素缺乏是 IR 最初的原因，但是瘦素绝对缺乏状态很少见，绝大部分Ⅱ型糖尿病者血清瘦素水平正常或升高。瘦素对体内糖代谢的主要器官肝脏、肌肉、脂肪组织等有特异性，还可抑制胰岛素在脂肪细胞中的多种代谢作用，包括葡萄糖转运、脂肪分解、糖原合成等。出现瘦素抵抗的肥胖个体肝细胞的磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(Phosphoenolpyruvate Carboxykinase，PEPCK)活性降低，抑制肝葡萄糖氧化，增加肝糖原贮备，并导致甘油三酯合成增加，减少肝糖产生及输出，故产生 IR，故改善瘦素抵抗也是岩藻黄素改善糖尿病的潜在机制之一。

Maeda 和 Woo 等人[3,37]的研究结果都表明岩藻黄素可以降低实验动物体内血浆瘦素以及 WAT 中瘦素 mRNA 水平。

2.2.1.3 提高 β_3-AR 的表达

另有研究显示 β_3-AR 激动剂可以通过同时增加脂肪组织对胰岛素的敏感性和反应性，对Ⅱ型糖尿病产生治疗作用，故研究其机理会对心血管、肥胖和Ⅱ型糖尿病的治疗有重大意义[24]。而 Maeda 等人[24]的实验也表明岩藻黄素可以提高白色脂肪组织中 β_3-AR mRNA 的表达，故这也成为岩藻黄素改善胰岛素抵抗的可能机理之一。

2.2.2 缓解脂肪组织炎症

脂肪细胞内分泌功能的发现是近年内分泌学科领域的突破性进展之一。从本质上来说，脂肪细胞为结缔组织细胞,很难想象它会具有分泌激素的功能，可根据现有研究来看，脂肪组织不只是一个贮能的仓库(脂库)，而且是一个具有复杂的内分泌及代谢作用、功能十分活跃的器官。脂肪细胞能分泌几十种脂肪细胞因子及蛋白质因子，其中许多因子如 TNF-α、IL-6、PAI-1、游离脂肪酸、瘦素、脂联素、抵抗素等，均为致炎因子或炎症介质。肥胖者脂肪细胞增生或肥大(以肥大为主)，能分泌大量上述致炎因子或炎症介质，可引起或介导炎症反应，因此现在认为肥胖实际是处于一种轻度炎症状态，是引起系统性胰岛素抵抗、Ⅱ型糖尿病及心血管事件的强力独立危险因素[72]。

而现有研究发现这种免疫和炎症过程有可能影响 IR 的发生和发展，在炎症-胰岛素抵抗-DM 这一病理生理过程中，脂肪细胞的内分泌调节功能障碍扮演了重要角色。有人猜测炎症反应也许是连接肥胖和 DM 的桥梁，Suganami 等[75]则进一步证明了浸润巨噬细胞和脂肪细胞直接具有 TNF-α 和饱和脂肪酸参与的旁分泌回路。

很多文献也报道了岩藻黄素或其衍生物对脂肪组织的炎症水平的改善作用。Abidov 等[73]的试验中，Xantigen 可使与中心肥胖呈正相关的炎症相关指标回归正常水平（如 C 反应蛋白），而且 Xanthigen 降低 TG、抗炎症以及降低体重的机制似乎都基于其组分的独立作用：含有 0.8%岩藻黄素的海洋褐藻、海洋褐藻 Omega-3 脂肪酸以及含有 70%PA 的石榴酸。Hosokawa 等人[2]则发现岩藻黄醇还降低了由棕榈树激活的巨噬细胞样 RAW264.7 细胞（棕榈酸处理过的 RAW264.7 巨噬细胞状细胞中具有胰岛素抵抗）中的诱导型一氧化氮合成酶(induced Nitric Oxide Synthase, iNOS)、TNF-α 以及环氧酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)的 mRNA 表达。iNOS 为 NO（炎症介质之一）合成酶，也是一种和炎症病理有关的自由基分子。在肥胖小鼠 WAT 和脂肪细胞中发现它 mRNA 的过量表达；COX-2 为合成另一种炎症介素前列腺素 E2（Prostaglandin E2，PGE2）的诱导酶，它的药理性抑制可减少 WAT 中的 IL-6 水平。以上结果说明岩藻黄醇可以通过下调 WAT 中 NOS 和 COX-2 mRNA 的表达以及脂肪细胞因子的合成来抑制 NO 和 PGE2 的产生从而预防炎症。

另外，摄入岩藻黄素可以通过下调肥胖 KK-Ay 小鼠生殖腺周围脂肪垫以及肠系膜中 WAT 中 MCP-1、IL-6 和 TNF-α 的 mRNA 的过量表达，以减少巨噬细胞对 WAT 的浸润；在分化了的 3T3-F442A 脂肪细胞中，岩藻黄醇减弱了 MCP-1 mRNA 的过量表达以及其蛋白向培养皿的分泌[2]。MCP-1 可以诱导巨噬细胞对 WAT 的浸润并促进炎症细胞因子如 TNF-α 的合成[74]。

2.2.3 促进细胞对葡萄糖的吸收

骨骼肌中葡萄糖转运体 4（Glucose Transporter，GLUT4）是协助葡萄糖转运的主要蛋白质，当摄取葡萄糖时，细胞膜上的 GLUT4 形成一个水性孔道，利于葡萄糖从细胞外顺浓度梯度进入细胞内，从而降低血液中葡萄糖水平。在对Ⅱ型糖尿病的研究中，有越来越多的证据表明它与 GLUT4 的转运障碍有关。研究表明，GLUT4 被包含在特定的囊泡中参与胞内转运过程，GLUT4 贮存囊泡（GLUT4 Storage Vesicle，GSV）主要在细胞内部各细胞器以及细胞膜之间循环，这些细胞器包括分选内涵体、再循环内涵体和反面高尔基体网状结构高尔基体外侧的网络(Trans-Golgi network，TGN)等。GSV 在胞内的转运过程受到阻碍，会限制 GLUT4 蛋白在细胞膜上的表达量，从而影响组织对葡萄糖的正常吸收[81]。

Maeda 等[24]发现在喂食高脂饮食的正常小鼠肌肉中岩藻黄素可以食用含岩藻黄素的膳食可以上调

GLUT4 mRNA 的表达促进肌肉对血糖吸收的恢复，从而改善高血糖症状。岩藻黄素还可以通过激活 AMPK 信号通路促进 GLUT4 基因的转录[54, 57-58, 82]。AMPK 的活化能够通过促进 TORC2 蛋白(一种调节转录因子活性蛋白)磷酸化，诱导 GLUT4 向浆膜转移和增加 GLUT4 基因的表达等途径，抑制糖原合成，促进外周组织摄取葡萄糖，促进糖酵解[79]。

在另外一个研究中[83]，研究人员发现食用了岩藻黄素的糖尿病/肥胖 KK-Ay 小鼠的比目鱼肌中，更多的 GLUT4 从胞浆转位到细胞膜上；在具有高糖酵解活性的趾长伸肌中，岩藻黄素也促进了 GLUT4 的表达。进一步的研究发现岩藻黄素提高了小鼠的趾长伸肌和比目鱼肌中 IR mRNA 的表达以及 Akt 的磷酸化水平，它们位于调节 GLUT4 转位的胰岛素信号通路的上游。另外，Kang 等人[54]也发现岩藻黄素以剂量下调的方式减少 IRS-1 和 Akt 的磷酸化抑制成熟 3T3-L1 脂肪细胞对葡萄糖的吸收。

现有的研究表明，在 PGC-1 和 PPAR-γ 的调控下，TRB3 可以通过影响 Akt 的功能下调胰岛素信号传导通路的作用[84]。研究发现，在 TRB3 转基因小鼠的肝细胞中，TRB3 可以通过抑制 Akt 的磷酸化水平，降低糖耐量，使血糖水平升高；在敲除 TRB3 基因的小鼠，肝细胞对胰岛素刺激后的反应敏感性提高，Akt 的磷酸化水平显著升高，血糖降低。这表明岩藻黄素可能是通过上调 IR mRNA 的表达以及活化（磷酸化）Akt 激活胰岛素信号通路使得 GLUT4 转位增加，从而改善 KK-Ay 小鼠的糖尿病症状。

3 结语

近年来随着绿色食品和功能食品风靡全球，天然色素亦日益受到重视。同时，由于不断上升的生活水平，肥胖以及糖尿病也成为世界范围内的流行病，故具有抗肥胖抗糖尿病活性的岩藻黄素日益得到研究者的重视和青睐，并为肥胖与糖尿病的治疗提供了思路上的契机。如本文所述，尽管到目前为止大家对其的作用机制有了一些初步了解，但详细的分子机制仍未被阐明。相信不久的将来，随着研究的深入，岩藻黄素的作用机制将进一步被探明，同时加强岩藻黄素产品的研制与开发，从而使肥胖症以及糖尿病的研究与治疗进入一个全新的时期。

参考文献

[1] Eckel R H, Grundy S M, Zimmet P Z. The metabolic syndrome [J]. Lancet 365, 2005: 1415-1428

[2] Hosokawa M, Miyashita T, Nishikawa S, et al. Fucoxanthin regulates adipocytokine mRNA expression in white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics ,2010, 504: 17-25

[3] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55: 7701-7706

[4] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes [J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2005, 25: 2062-2068

[5] D'Orazio N, Gemello E, Gammone M A, et al. Fucoxantin: A treasure from the sea [J]. Marine Drugs, 2012, 10(3): 604-616

[6] Peng J, Yuan J P, Wu C F, et al. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in Brown Seaweeds and Diatoms: Metabolism and Bioactivities Relevant to Human Health [J]. Marine Drugs, 2011, 9: 1806-182

[7] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005, 332: 392-397

[8] 汪曙晖,薛长湖.岩藻黄素的结构、性质和功能[J].食品工业科技,2010,6(31):408-410
WANG Shu-hui, XUE Chang-hu. Chemical Structure, Properties and Bioactivities of Fucoxanthin [J]. Science and Technology of Food Industry, 2010, 6(31): 408-410

[9] Englert G, Bjornland T, Liaaen-Jensen S. 1D and 2D NMR study of some allenic carotenoids of the fucoxanthin series [J]. Magnetic Resonance in Chemistry,1990, 28(2): 519-528

[10] Nomura T, Kikuchi M, Kubodera A, et al. Proton-donative antioxidant activity of fucoxanthin with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) [J]. Biochemistry and Molecular Biology International, 1997, 42: 361-370

[11] Yan X, Chuda Y, Suzuki M, et al. Fucoxanthin as the major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed [J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 1999, 63: 605-607

[12] Dembitsky V M, Maoka T. Allenic and cumulenic lipids [J]. Progress in Lipid Research,2007,46: 328-375

[13] Sachindra N M, Sato E, Maeda H, et al. Radical scavenging and singlet oxygen quenching activity of marine carotenoid fucoxanthin and its metabolites [J]. Journal of Agricultural

and Food Chemistry, 2007, 55: 8516-8522

[14] Sugawara T, Kushiro M, Zhang H, et al. Lysophosphatidyl choline enhances carotenoid uptake from mixed micelles by Caco-2 human intestinal cells [J]. Nutrition, 2001, 131: 2921-2927

[15] Yonekura L, Kobayashi M, Terasaki M, et al. Keto-carotenoids are the major metabolites of dietary lutein and fucoxanthin in mouse tissues [J]. Nutrition, 2010, 140: 1824-1831

[16] Hashimoto T, Ozaki Y, Taminato M, et al. The distribution and accumulation of fucoxanthin and its metabolites after oral administration in mice [J]. Nutriton, 2009, 102: 242-248

[17] Strand A, Herstad O, Liaaen-Jensen S. Fucoxanthin metabolites in egg yolks of laying hens [J]. Comparative Biochemistry and Physiology A-Molecular & Integrative Physiology, 1998, 119: 963-974

[18] Sugawara T, Baskaran V, Tsuzuki W, et al. Brown algae fucoxanthin is hydrolyzed to fucoxanthinol during absorption by Caco-2 human intestinal cells and mice [J]. Journal of Nutrition, 2002, 132: 946-951

[19] Das S K, Ren R D, Hashimoto T, et al. Fucoxanthin induces apoptosis in osteoclast-like cells differentiated from RAW264.7 cells [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58: 6090-6095

[20] Asai A, Sugawara T, Ono H, et al. Biotransformation of fucoxanthinol into amarouciaxanthin A in mice and Hep G2 cells: formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites [J]. Drug Metabolism and Disposition, 2004, 32: 205-211

[21] Sangeetha R K, Bhaskar N, Divakar S, et al. Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI) [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2010, 333: 299-310

[22] Airanthi M K W A, Sasaki N, Iwasaki S, et al. Effect of brown seaweed lipids on fatty acid composition and lipid hydroperoxide levels of mouse liver [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59: 4156-4163

[23] Tsukui T, Baba N, Hosokawa M, et al. Enhancement of hepatic docosahexaenoic acid and arachidonic acid contents in C57BL/6J mice by dietary fucoxanthin [J]. Fisheries Science, 2009, 75: 261-263

[24] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthinon diet-induced obesity conditions in a murine model [J]. Molecular Medicine Reports, 2009, 2: 897-902

[25] Asai A, Yonekura L, Nagao A. Low bioavailability of dietary epoxyxanthophylls in humans [J]. British Journal of Nutrition, 2008, 100: 273-277

[26] Okada T, Mizuno Y, Sibayama S, et al. Antiobesity effects of Undaria lipid capsules prepared with scallop phospholipids [J]. Journal of Food Science, 2011, 7: H2-H6

[27] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55: 7701-7706

[28] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Effect of medium-chain triacylglycerols on antiobesity effect of fucoxanthin [J]. Journal of Oleo Science, 2007, 56: 615-621

[29] Shuldiner A R, Munir K M. Genetics of obesity: more complicated than initially thought [J]. Lipids, 2003, 38 (2): 97-101

[30] Perus se L, Rankinen T, Zuberi A, et al .The human obesity gene map: the 2004 update [J]. Obesity Research, 2005, 13(3): 381-490

[31] Tang Q, Tamara C, Lane M D, et al. Commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(26): 9607-9611

[32] Wang Y W, Jones P J H. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms [J]. International Journal of Obesity, 2004, 28: 941-955

[33] Matsumoto M, Hosokawa M, Matsukawa N, et al. Suppressive effects of the marine carotenoids, fucoxanthin and fucoxanthinol on triglyceride absorption in lymph duct-cannulated rats [J]. European Journal of Nutrition, 2010, 49: 43-249

[34] Brand M D, Brindle K M, Buckingham J A, et al. The significance and mechanism of mitochondrial proton conductance [J]. International Journal of Obesity, 1999, 23 (Suppl 6): S4-11

[35] Nicholls D G, Locke R M. Thermogenic mechanisms in brown fat [J]. Physical Review, 1984, 64: 1-64

[36] Echtay K S. Mitochondrial uncoupling proteins-what is their physiological role? [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2007, 43: 1351-1371

[37] Woo M N, Jeon S M, Shin Y C, et al. Anti-obese property of fucoxanthin is partly mediated by altering lipid-regulating enzymes and uncoupling proteins of visceral adipose tissue in mice [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2009, 53: 1603-1611

[38] Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005, 332: 392-397

[39] Okada T, Mizuno Y, Sibayama S, et al. Antiobesity effects of Undaria lipid capsules prepared with scallop phospholipids [J]. Journal of Food Science, 2011, 76:H2-H6

[40] Tsukui T, Baba N, Hosokawa M, et al. Enhancement of hepatic docosahexaenoic acid and arachidonic acid contents in C57BL/6J mice by dietary fucoxanthin [J]. Fisheries Science, 2009, 75: 261-263

[41] Cederberg A, Grønning L M, Ahren B, et al. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance [J]. Cell, 2001, 106: 563-573

[42] 赵晓涛,霍勇.肾上腺素 β3 受体基因多态性与肥胖、胰岛素抵抗及高血压[J].中华老年多器官疾病杂志,2003,2(4): 302- 304
ZHAO Xiao-tao, HUO Yong.Gene Polymorphism of β3 Adrenergic Receptor in Obesity, Insulin Resistance and Hypertension [J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2003, 2(4): 302-304

[43] 张罕星,朱晓彤,江青艳,等.猪脂肪前体细胞分化过程中聚脂相关基因的表达模式[J].动物学报,2007,53(1):143-150
ZHANG Han-xing, ZHU Xiao-tong, JIANG Qing-yan, et al. Expression Profile of the Genes Involved in Adipogenesis during Porcine Preadipocyte Differentiation [J]. Acta Zoologica Sinica, 2007 53(1): 143-150

[44] 刘美莲.过氧化物酶体增殖物激活受体研究的新进展[J].国外医学:生理、病理科学与临床分册,2005, 5(21):413-416.
LIU Mei-lian. The New Research Progress of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors [J]. Foreign Medical Sciences:Section of Pathophysiology and Clinical Medicine, 2005, 5(21): 413-416

[45] Gaben-Cogneville A M, Breant B, Coudray A M, et al. Differentiation of new -born rat preadipocytes in culture: effects of insulin and dexamethasone [J]. Experimental Cell Research, 1990, 191 (1): 133-140

[46] Yim M J, Hosokawa M, Mizushina Y, et al. Suppressive effects of amarouciaxanthin A on 3T3-L1 adipocyte differentiation through down-regulation of PPARγ and C/EBPα mRNA expression [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59: 1646-1652

[47] Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre A M, et al. PPARR and PPARγ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene [J]. EMBO Journal, 1996, 15: 5336-5348

[48] Maeda H, Tsukui T, Sashima T, et al. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient [J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition,2008, 17:196-199

[49] Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation [J]. Developmental Cell, 2003, 4 (1):119-129

[50] Kang S I, Ko H C, Shin H S, et al. Fucoxanthin exerts differing effects on 3T3-L1 cells according to differentiation stage and inhibits glucose uptake in mature adipocytes [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011, 409: 769-774

[51] Okada T, Nakai M, Maeda H, et al. Suppressive effect of neoxanthin on the differentiation of 3T3-L1adipose cells [J]. Journal of Oleo Science, 2008, 57: 345-351

[52] Fryer L G, Parbu-Patel A, Carling D. The anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways [J]. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277: 25226-25232

[53] Hardie D G. AMP-activated/SNR1 protein kinases: Conserved guardians of cellular energy [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007: 8774-785

[54] Kang S I, Shin H S, Kim H M, et al. *Petalonia binghamiae* extract and its constituent fucoxanthin ameliorate high-fat diet-induced obesity by activating AMP-activated protein kinase [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 4; 60(13): 3389-95

[55] 李影.SREBPs 调控体脂平衡分子机制研究进展.安徽农业科学,2007,35(20):6041-6043,6046
LI Ying. Research Progress of Molecular Mechanism of Body Lipid Homeostasis Regulation by SREBPs [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2007, 35(20): 6041-6043, 6046

[56] Kim J B, Spiegelman B M. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism [J]. Genes & Development, 1996, 10(9): 1096-1107

[57] Lai C S, Tsai M L, Badmaev V, et al. Xanthigen suppresses preadipocyte differentiation and adipogenesis through down-regulation of PPARγ and C/EBPs and modulation of SIRT-1, AMPK, and FoxO pathways [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60: 1094-1101

[58] Choi K M, Jeon Y S, Kim W, et al. Xanthigen Attenuates

High-fat Diet-induced Obesity through Down-regulation of PPAR gamma and Activation of the AMPK Pathway [J]. Food Science and Biotechnology, 2014, 23(3): 931-935

[59] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-γ [J]. Nature, 2004, 429 (6993): 771-776

[60] Chakrabarti P, English T, Karki S, et al. SIRT1 controls lipolysis in adipocytes via FOXO1-mediated expression of ATGL [J]. Journal of Lipid Research,2011, 52 (9):1693-1701

[61] Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S, et al. Tissue distribution of β3-adrenergic receptor mRNA in man [J]. Journal of Clinical Investigation, 1993,91:344-349

[62] Lonnqvist F, Thome A, Nilsell K, et al. A pathogenic role of visceral fat β3-adrenoceptors in obesity [J]. Journal of Clinical Investigation, 1995, 95: 1109-1116

[63] Collins S, Daniel K W, Rohlfs E M. Depressed expression of adipocyte β-adrenergic receptors is a common feature of congenital and diet-induced obesity in rodents [J]. Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 1999, 23: 669-677

[64] 洪洁,顾卫琼,张翼飞等.胰岛素抵抗综合征患者血清脂联素和胰岛素敏感性的相关研究[J].中华内分泌代谢,2003, 19(3):173-176
HONG Jie, GU Wei-qiong, ZHANG Yi-fei, et al. Study of Correlation between Serum Adiponectin Level and Insulin Sensitivity in Patients with Insulin Resistance Syndrome [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003, 19(3): 173-176

[65] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(12): 2461-2468

[66] Maeda H, Tsukui T, Sashima T, et al. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient [J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2008, 17: 196199

[67] Narayan B, Miyashita K, Hosokawa M. Physiological effects of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoicacid (DHA)-A review [J]. Food Reviews International ,2006; 22: 291-307

[68] Lee W J, Kim M, Park H S, et al. AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPARα and PGC-1 [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2006, 340 (1):291-295

[69] Saha A K, Avilucea P R, Ye J M, et al. Pioglitazone treatment activates AMP-activated protein kinase in rat liver and adipose tissue in vivo [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, 314:580-585

[70] Halaas J L, Gajiwala K S, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene [J]. Science, 1995, 269:543-546

[71] 苏晓艳,方朝晖.瘦素及瘦素抵抗与肥胖、2 型糖尿病的关系研究进展[J].安徽医药,2009 ,13(1): 1-2
SU Xiao-yan, FANG Zhao-hui. Progress on the Study of Leptin, Leptin Resistance and Obesity, Type 2 Diabetes [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2009, 13(1): 1-2.

[72] 李秀钧;赵铁耘.脂肪内分泌学—对经典内分泌学的又一挑战[J].中华内分泌代谢杂志,2002,6(18):167-168
LI Xiu-jun, ZHAO Tie-yun. Fat Endocrinology-another Challenge to the Classical Endocrinology [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2002, 6(18): 167-168

[73] Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, et al. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat [J]. Diabetes Obesity & Metabolism, 2010, 12: 72-81

[74] De Taeye M B, Novitskaya T, McGuinness O P, et al. Macrophage TNG-α contributes to insulin resistance and hepatic steatosis indiet-induced obesity [J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism,2007, 293: E713-E725

[75] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor [J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology,2005; 25: 2062-2068

[76] Festa A D, Agostino R D, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome [J]. Circultion, 2001, 2 (1): 42- 47

[77] Wellen K E, Hotamisligil G S. Inflammation, stress, and diabetes [J]. Journal of Clinical Investigation, 2005, 115: 1111-1119

[78] Sartipy P, Loskutoff D J. Monocyte chemo-attractant protein 1 in obesity and insulin resisance [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003, 100: 7265-7270

[79] Vozarova B, Weyer C, Hanson K, et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion [J]. Obesity Research, 2001, 9: 414-417

[80] Ma L J, Mao S L, Taylor K L, et al. Prevention of obesity and

insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor1 [J]. Diabetes, 2004, 53: 336-346

[81] Abel E D, Peroni O, Kim J K, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver [J]. Nature, 2001, 409: 672-673

[82] Kukidome D, Nishikawa T, Sonod K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia induced mitochondrial reactive oxygen species prodution and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells [J]. Diabetes, 2006, 55 (1): 120-127

[83] Nishikawa S, Hosokawa M, Miyashita K. Fucoxanthin promotes translocation and induction of glucose transporter 4 in skeletal muscles of diabetic/obese KK-Ay mice [J]. Phytomedicine, 2012, 19: 389-394

[84] Du K, Herzig S, Kulkarni R,N, et al. TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver [J]. Science, 2003, 300(5625): 1574-1577

现代食品科技