

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2024.0331

虾青素的生殖保护及在围产医学中作用的研究进展

邱吉苗¹, 冯佳婷², 宣荣荣², 张永妍^{2*}

(1.中国人民解放军联勤保障部队第九〇六医院, 浙江 宁波 315000; 2.宁波大学附属第一医院, 浙江 宁波 315020)

摘要: 虾青素是一种叶黄素类胡萝卜素, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、保护神经及心血管系统等多种药理和生物活性, 已成为食品、营养品和医药等领域的高需求天然产物及研究热点。目前, 越来越多的研究证据表明虾青素具有良好的生殖保护作用, 包括治疗多囊卵巢综合征、卵巢癌、子宫内膜异位症及生殖系统炎症等引起的女性生殖系统功能损伤, 且可增加辅助生殖治疗的成功率。此外, 虾青素在防治子痫前期及妊娠期糖尿病等多种围产疾病方面也显示出了独特的优势。本文对虾青素在生殖保护及在围产医学中应用现状及其作用机制进行综述。

关键词: 虾青素; 抗氧化; 生殖保护; 妊娠并发症

中图分类号: X703

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2024) 05-0094-08

虾青素(Astaxanthin, AST)是一种脂溶性类胡萝卜素, 目前主要有两种来源, 包括天然提取和化学合成。天然虾青素主要存在于海洋生物中, 如鲑鱼、磷虾和藻类植物等, 其最主要的来源是雨生红球藻^[1]。合成虾青素由石化产品通过复杂的工艺流程产生, 虽然其生产难度和费用远低于天然虾青素, 但合成虾青素在体内无法转化为天然构型, 因此其抗氧化活性及稳定性明显降低, 且应用范围受限^[2]。大量研究表明, 天然虾青素的抗氧化活性和生物利用度比合成虾青素高, 疗效更好且无毒副作用^[3]。近年来, 虾青素由于具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节及食用安全性高等特点而被批准应用于新资源食品, 其在心血管疾病、癌症等疾病中的应用受到广泛关注^[3-4], 在生殖医学和围产医学领域的应用研究也取得了较大进展, 本文对此综述近十年的研究进展, 以期对虾青素在该领域的进一步开发利用提供参考。

1 虾青素的结构、功能和安全性

虾青素的化学名称为 3,3'-二羟基-4,4'-二酮基- β , β -胡萝卜素, 分子式为 $C_{40}H_{52}O_4$ 。如图 1 所示, 虾

青素分子由一条共轭多烯链和两侧的离子环组成, 其中共轭多烯链使虾青素具有共轭双键, 所以与其他类胡萝卜素相比, 虾青素具有更强大的清除单线态氧和自由基的能力^[5], 且可以与细胞膜内外两侧结合^[6]。虾青素末端环捕获细胞膜表面及膜内的自由基, 而多烯链捕获细胞膜内的自由基^[7]。此外, 虾青素经单线态氧淬灭后, 能以热能的形式耗散能量, 回到基态^[8]。因此, 虾青素的结构特征决定了其成为迄今为止已发现的最强的天然抗氧化剂, 其抗氧化能力是 β -胡萝卜素的 10 倍, 是维生素 E 的 100 倍^[9]。

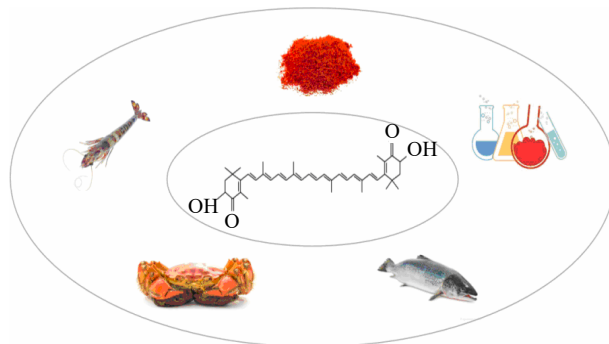


图 1 虾青素的化学结构式及来源

收稿日期: 2024-03-29.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 宁波市自然科学基金(2021J241); 浙江省卫生健康科技计划(2022KY1151); 浙江省医药卫生科技计划(2023RC083)。

第一作者: 邱吉苗, 主管护师, 主要研究方向: 妊娠并发症。E-mail: 275979931@qq.com

*通信作者: 张永妍, 副主任医师, 主要研究方向: 子痫前期。E-mail: 624657411@qq.com

目前,天然虾青素已被批准用于人类消费,包括食品、化妆品、保健品和药品等^[2,9].美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于1999年批准虾青素作为膳食补充剂.2010年11月,虾青素被中国卫生部特批为新资源食品.2018年欧盟《新型食品法规》生效,规定了虾青素的每日最高摄入量为 $8\text{ mg}^{[10]}$.而合成虾青素需从石化产品中提取,引发了食品安全、污染和可持续性问题^[11],因此尚未应用于食药领域.

近年来,国内外学者通过大量动物实验和临床研究探索了虾青素的生物安全性,结果均未显示毒副作用,为其在生殖医学和围产医学领域的临床应用提供了安全性证据. Choi 等^[12]通过给大鼠静脉注射或口服不同浓度的虾青素,发现大鼠口服虾青素的剂量($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和人类受试者(40 mg)具有相似的浓度—时间曲线下的总面积(AUC 值),虾青素静脉注射(5 、 10 、 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和口服(100 和 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)后,其药代动力学参数分别具有剂量依赖性和非剂量依赖性.此外,由于虾青素的亲脂性,在临床研究中不允许虾青素胃肠外给药. Okada 等^[13]在之前的一项研究中,观察了20名受试者在餐前和餐后不同时间口服虾青素的生物利用度,第1组在餐前2h给予含有 4 mg 虾青素的胶囊;同时,第2组在餐后10min给予相同剂量的虾青素.每个胶囊含有 52 mg 血球藻提取物、橄榄油和维生素E.他们发现,餐后组的 AUC_{0-168} 是餐前组的2.4倍,这表明餐后组饮食中脂肪的存在促进了虾青素的吸收. Lin 等^[14]对怀孕大鼠模型连续90d灌胃虾青素晶体($750.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),发现虾青素对孕鼠的体重、肝肾功能、器官完整性和重量、胎儿发育等均无不良影响. Vega 等^[15]报道,持续13周接受含有 1.52% 虾青素($880\sim 1240\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的饲料对雌性大鼠未显示毒性效应;此外,在器官发育期间服用含有 1.39% 虾青素($457\sim 957\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的饲料对雌性大鼠的后代没有产生不良影响. Schneider 等^[16]以新西兰兔为研究对象,发现投喂 $400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的合成虾青素对母体繁殖和胎儿发育未造成不良影响. Niu 等^[17]通过对虾青素的分布、血浆浓度、急性毒性、遗传毒性和重复剂量毒性的研究,评估了天然虾青素的安全性,结果显示天然虾青素对怀孕小鼠没有不

良影响. 石丽丽等^[18]使用3种不同剂量(2.38 、 4.75 、 $9.50\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)的虾青素进行小鼠精子畸形试验,结果表明虾青素对精子无致畸作用. Sekikawa 等^[19]发现口服虾青素($\text{LD}_{50}>20\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)对孕鼠染色体和有丝分裂器官无损伤作用. 此外,临床研究报道,在成人中使用虾青素($6\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)没有发现不良反应^[20]. Park 等^[21]研究发现,补充膳食虾青素($8\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)可以增强健康年轻女性的免疫应答,对生殖健康具有重要意义.但由于妊娠人群的特殊性,目前暂无虾青素在孕妇体内应用的临床研究,需要更多的临床前研究来进一步证实虾青素的安全性及其作用机制,为虾青素在围产疾病中的开发应用提供安全性保障.

2 虾青素的生殖保护作用

2.1 虾青素在多囊卵巢综合征中的作用

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是育龄期妇女常见的内分泌疾病,也是无排卵性不孕症的主要原因^[22]. PCOS 诊断标准主要包括排卵功能障碍、高雄激素血症和卵巢多囊形态^[23]. PCOS 的病因尚有争议,其中胰岛素抵抗和肥胖被认为与该病的发生密切相关^[23-24]. 另一方面, PCOS 患者体内存在炎症及氧化应激^[25-26],而胰岛素抵抗、肥胖及高雄激素血症等可能会加剧这种代谢异常的程度^[22],增加不孕及流产风险.

Gharaci 等^[27]证实,虾青素提高了 PCOS 患者的抗氧化能力,使 PCOS 患者血清过氧化氢酶(Catalase, CAT)和总抗氧化能力(Total Antioxidant Capacity, TAC)水平显著升高,此外,卵巢颗粒细胞中 Nrf2、HO-1 和 NQ-1 等抗氧化相关蛋白的表达显著增加. Ebrahimi 等^[28]研究了虾青素对脱氢表雄酮诱导的 PCOS 模型小鼠氧化应激的保护作用,结果显示,虾青素降低了氧化应激因子 H_2O_2 的水平,抑制了颗粒细胞凋亡,同时增加了 PI3K/AKT 的表达水平,而且改善了小鼠的排卵异常. 此外,虾青素可以通过 MAPK、PI3K-AKT 等通路显著改善胰岛素抵抗^[29-30],从而提高 PCOS 患者的排卵率及妊娠率,为 PCOS 引起的不孕症患者的治疗提供参考.

2.2 虾青素在卵巢癌中的作用

癌症的本质是恶性细胞的不断增生,已有大

量研究^[31-32]证实虾青素可通过抑制肿瘤细胞的增殖和促进肿瘤细胞的凋亡等方式发挥抗癌作用。卵巢癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤,近年来卵巢癌开始出现年轻化趋势,对年轻女性的生育问题有着重大的影响。一方面,它会降低患者的怀孕意愿,另一方面,它的治疗方式包括放疗和化疗也会对性腺功能和生育能力产生影响^[33]。因此,降低卵巢癌的发病率对于保留患者的生理和生育功能至关重要。近年来,学者对虾青素在卵巢癌中的作用及其机制也进行了探索。

Terlikowska 等^[34]发现早期卵巢癌患者血清中虾青素、全反式视黄酸和 α -胡萝卜素等生物活性化合物水平显著降低。李维等^[35]证实了虾青素对卵巢癌 SKOV3 细胞生长和侵袭具有明显的抑制作用,其机制可能是通过降低基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、周期素依赖性蛋白激酶 6(Cyclin-Dependent Kinase 6, CDK6)及周期蛋白 A(Cyclin A)的表达量,将 SKOV3 细胞周期阻滞在 G1 期。人血清白蛋白(Human Serum Albumin, HSA)是血浆中含量最丰富的蛋白,HSA 结合对药物的运输、释放和溶解度等有显著影响^[36]。Su 等^[37]采用虾青素联合人血清白蛋白处理卵巢癌 SKOV3 细胞,发现两者联合治疗可显著抑制核因子 κ B (Nuclear Factor-kappa B, NF- κ B)的表达和细胞核的转位,进而增强虾青素对 SKOV3 细胞的细胞毒作用。进一步研究显示,虾青素联合 HAS 降低了 SKOV3 细胞的耐药性,并抑制了 SKOV3 细胞的迁移。因此,虾青素可以显著抑制卵巢癌的增殖、侵袭和迁移,且解决卵巢癌耐药这一临床治疗难题,为虾青素治疗卵巢癌提供了理论基础。

2.3 虾青素在子宫内膜异位症中的作用

子宫内膜异位症是一种常见的妇科疾病,其特点是有活性的内膜细胞种植在子宫内膜以外的位置,从而导致盆腔疼痛或不孕等症状。越来越多的证据表明,免疫和炎症在子宫内膜异位症的发生和进展中起着关键作用^[38],导致子宫内膜发育不良及分泌功能障碍,影响胚胎着床,最终导致不孕或流产。虾青素可通过多种途径发挥抗炎及免疫调节作用,降低子宫内膜对细胞因子的反应性,提高自然妊娠率^[39]。Oliveira 等^[40]发现虾青素复合物能抑制阴道黏膜和子宫内膜异位症细胞的过度

活化,且对白色念珠菌和脂多糖的刺激具有抗炎作用,其机制可能是通过抑制细胞中 C-C 基序趋化因子配体(Chemokine C-C motif Ligand, CCL)2、CCL3、CCL5、白细胞介素(Interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、NF- κ B、环氧化酶-1 (Cyclo-Oxygenase-1, COX-1)和磷脂酶 A2 (Phospholipase A2, PLA2) mRNA 的表达来实现。此外,虾青素复合物能够抑制 MMP-2、MMP-9 和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) mRNA 的表达和分泌,提示虾青素是一种良好的治疗子宫内膜异位症的候选药物。

2.4 虾青素在生殖系统炎症中的作用

盆腔炎和阴道炎是妇科常见的疾病^[41],其中,盆腔炎可分为宫体炎、附件炎(输卵管、卵巢炎)、盆腔结缔组织炎及盆腔腹膜炎等。有研究表明,盆腔炎和阴道炎可增加女性不孕的风险^[42]。炎症是机体对于刺激的一种防御反应,有助于维持机体稳态,但也是多种生殖系统疾病的发病机制,而减轻生殖系统的炎症状态可以提高患者的妊娠率。

虾青素在抗炎反应中的各种机制已得到证实。虾青素可以通过抑制 NF- κ B、p65 的核转位,显著降低脂多糖诱导的 IL-6 和 IL-1 β mRNA 的表达,同时降低巨噬细胞中 NADPH 氧化酶 2 (NADPH Oxidase 2, NOX2)的表达^[43]。此外,体内和体外研究表明,虾青素可以通过调节细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)和 p38 MAP 激酶的表达来影响 MAPK 信号通路,从而减少炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的释放^[44]。虾青素还可通过依赖/不依赖 Nrf2 的机制下调 NF- κ B,从而发挥抗炎作用^[45]。而 Ballesti 等^[46]证实虾青素调节炎症的功能存在性别差异,在给予 6 周虾青素($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)后,与对照组相比,虾青素治疗组雌性大鼠海马和小脑中的 IL-1 β 显著减少而 IL-10 增加,提示虾青素对雌性大鼠可能具有更强大的保护能力。以上证据提示,虾青素优越的抗炎性能使其可能为妇科炎症的治疗提供新的思路。

2.5 虾青素在辅助生殖技术中的应用

近年来,生育年龄推迟、生活压力和不良生活习惯等问题的突出,进一步加重了我国育龄夫妇

不孕不育的负担,需进行辅助生殖治疗的人群也随之逐年增长。随着虾青素的生物活性新功能不断被发现,虾青素在辅助生殖技术中的研究成为新热点。Hu 等^[47]的研究表明,虾青素通过增强精子的抗氧化和运动能力,可提高保存在 17℃ 中的精液质量。在 Gharaei 等^[27]的研究中,与安慰剂组相比,虾青素组 PCOS 患者的 MII 卵母细胞和高质量胚胎率明显增加。以上证据表明虾青素可以保护精子和卵子,这为虾青素在辅助生殖领域的开发和利用提供了依据。

3 虾青素对妊娠并发症的作用

3.1 虾青素对孕妇癫痫及胎儿神经发育的影响

产前母亲癫痫发作可能导致胎儿缺血缺氧,最终导致胎儿出现不可逆的脑损伤^[48],使婴儿精神发育迟缓和儿童晚年认知缺陷风险增加^[49]。据文献^[50]报道,氧化应激与缺血缺氧后的脑损伤密切相关。因此,胎儿的脑损伤可能与氧化应激有关,而虾青素作为一种强效的抗氧化剂,可能对产前母亲癫痫发作引起的胎儿神经元损伤具有治疗作用。Lu 等^[51]的研究结果表明,孕期母体癫痫发作对新生大鼠的海马造成了轻微的神经元损伤,包括明显的细胞丢失和神经元变性。相比之下,产前虾青素治疗显著减轻了新生大鼠海马神经元的损伤。同时,胎盘损伤明显减轻。此外,虾青素还激活了新生大鼠海马区 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-Response Element Binding protein, CREB)和脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)的表达。有研究表明 CREB 和 BDNF 在发育过程中与神经发生、增殖和分化密切相关,其缺失会导致认知能力下降^[52]。因此,产前给予虾青素可能对母体癫痫发作引起的胎儿脑损伤和认知缺陷具有治疗作用。

怀孕期间母体的产前应激会导致后代精神障碍的风险增加。Sekikawa 等^[19]发现虾青素可通过减轻氧化应激来缓解产前应激导致的抑制性神经祖细胞迁徙延迟,进而保护子代大脑的发育。Davis 等^[53]研究表明,虾青素可抑制产前应激导致的小鼠子代小胶质细胞分化增加、雌性后代内侧额叶皮质小白蛋白中间神经元减少以及雄性后代海马 GAD67GFP+细胞减少。此外,虾青素可部分预防

雄性后代的感觉运动门控缺陷。Al-Amin 等^[54-55]表示,虾青素能通过其抗氧化特性显著降低产前母体丙戊酸或脂多糖暴露所导致的成年后代的行为缺陷,显示出神经保护作用。Roudmajani 等^[56]通过对雄性幼仔进行体重和长度、血清促性腺激素和睾酮激素水平、精子质量、性腺和脑组织形态以及 SOX9 和 GnRH 基因表达的分析,认为虾青素能有效减少 NMRI 小鼠成年雄性后代产前脂多糖暴露所造成的不良影响。以上这些研究表明,虾青素对母体应激导致的胎儿神经发育障碍具有抑制作用,在预防母体癫痫及氧化应激所致的后代神经系统损伤中具有广阔的应用前景。

3.2 虾青素在子痫前期中的作用

子痫前期(Preeclampsia, PE)是一种常见的妊娠并发症,是导致孕产妇及围产儿死亡的主要病因,其临床表现为高血压、蛋白尿以及多种脏器功能障碍^[57]。付久园等^[58]研究发现,虾青素能减少 H₂O₂ 诱导的人胎盘滋养细胞 HTR-8/SVneo 氧化应激损伤,其机制可能与干扰 NADPH 氧化酶/ROS 信号通路活性有关。宣荣荣等^[59-60]的研究结果表明,虾青素能有效降低 PE 孕鼠的血压并减少其蛋白尿。虾青素治疗组大鼠血液中的 MDA 显著下降且 SOD 活性显著升高,胎盘螺旋动脉明显减少,说明虾青素对 PE 具有显著的预防作用。因此,虾青素可能是一种有前景的预防和治疗 PE 的有效分子,但未来还需要更多的临床前研究来阐明其作用机制。

3.3 虾青素在妊娠期糖尿病中的作用

妊娠期糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)是妊娠期首次出现的因母体糖代谢异常而发生的糖尿病,是最常见的妊娠合并症之一。研究发现虾青素对 GDM 具有治疗作用。Chen 等^[61]报道,虾青素可通过恢复 GDM 小鼠肝脏中的 Nrf2/HO-1 抗氧化途径来缓解葡萄糖耐受不良和 β 细胞功能不足,抑制体内氧化应激,提高抗氧化酶活性。Feng 等^[62]研究表明,虾青素可能通过调节妊娠小鼠骨骼肌炎症和胰岛素抵抗来缓解 GDM 症状。因此,虾青素有望成为一种治疗 GDM 的新药物,但仍需进一步研究,明确其作用机制及安全性。

综上所述,虾青素在多种生殖和围产期疾病中均有一定的防治作用,具体机制详见表 1。

表 1 虾青素在生殖保护和围产疾病中的防治作用及机制

疾病类型	模型	给药剂量及疗程	作用	机制	文献
多囊卵巢综合征	PCOS 患者	8 mg·d ⁻¹ , 40 d	减少氧化应激损伤	血清 CAT 和 TAC 升高; 卵巢颗粒细胞 Nrf2、HO-1 和 NQ-1 表达升高	[27]
	BALB/c 小鼠	高(1 mg·kg ⁻¹), 中(0.1 mg·kg ⁻¹), 低(0.01 mg·kg ⁻¹)	抗氧化, 促进排卵	激活 PI3K/AKT 通路	[28]
卵巢癌	人卵巢癌细胞 (SKOV3)	50、100、200 μmol·L ⁻¹	抑制卵巢癌细胞生长和侵袭	下调 MMP-2、MMP-9、CDK6、Cyclin A 等细胞周期和侵袭相关蛋白	[35]
	人卵巢癌细胞 (SKOV3)	10 mmol·L ⁻¹	诱导卵巢癌细胞凋亡, 克服细胞耐药, 抑制细胞迁移	诱导 NF-κB 失活, 激活 p53 和 MAPKs 通路	[37]
子宫内膜异位症	VK2 E6/E7 细胞和 KLE 细胞	10 mg·L ⁻¹ , 200 mg·L ⁻¹	抑制炎症和细胞增殖	抑制 CCL2、CCL3、CCL5、IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、NF-κB、COX-1、PLA2、MMP-2、MMP-9 和 VEGF	[40]
辅助生殖	PCOS 患者	8 mg·d ⁻¹ , 40 d	提高卵母细胞和胚胎质量	激活 Nrf2/HO-1 和 NQ1 信号通路	[27]
	SD(Sprague-Dawley)大鼠	30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 整个孕期	神经保护	诱导幼鼠海马中 CREB 和 BDNF mRNA 和蛋白质的水平; 降低幼鼠海马中 MDA 水平, 提高谷胱甘肽(GSH)水平	[51]
子痫前期	HTR-8/SVneo 细胞 (PE)	10 nmol·L ⁻¹	减少氧化应激损伤	调控 NADPH 氧化酶/ROS 信号通路	[58]
	SD 大鼠; 人脐静脉内皮细胞 (HUVECs)	5、15、25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , GD5-GD21; 0.1、1、10 μmol·L ⁻¹	减少胎盘氧化应激和炎症损伤	降低 MDA, 增加 SOD 活性; 减少 NF-κB 的表达; 调控 Rho/ROCK 信号通路; 增加 HO-1, caspase 3 的表达	[59-60]
妊娠期糖尿病 (GDM)	C57BL/KsJ ^{db/+} 小鼠	30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 20 d	缓解葡萄糖耐受不良和 β 细胞功能不足	Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路	[61]
	C57BL/KsJ ^{db/+} 小鼠	25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , GD0-GD21	降低骨骼肌炎症和胰岛素抵抗	促进葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)易位; 恢复肿瘤坏死因子抑制的 ROS 生成和胰岛素相关信号	[62]

4 总结和展望

随着医学科学的发展, 虾青素因其潜在的药理作用及食用安全性而在优生优育中具有重要的应用价值. 本研究综述了虾青素在生殖医学中的应用现状, 发现其通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等多种途径, 拮抗各种因素造成的排卵障碍及生殖系统损伤, 并且对子痫前期等围产疾病具有显著的防治作用, 为不孕症、辅助生殖及妊娠并发症等领域的防治提供了新思路.

然而, 由于妊娠人群的特殊性和孕产妇用药的限制性, 目前虾青素在生殖医学和围产医学疾病中的应用仍处于基础研究阶段, 目前暂无虾青素在孕妇体内应用的临床研究, 其在围产医学中

的研究仍局限于动物实验, 仍需进一步探索其作用机制及在孕妇群体中的应用安全性. 此外, 由于天然虾青素的低水溶性、结构不稳定性等缺陷, 虾青素仍面临生物利用度低、缺乏合适的给药系统和提取方式等问题. 因此, 未来需要更多的动物或细胞模型, 以及大规模的临床试验来验证虾青素的保护作用及具体的作用机制. 此外, 如何提高虾青素的生物利用度, 研究新型纳米给药系统提高虾青素的溶解性和稳定性, 增强虾青素的靶向性, 也将是未来的研究方向, 对于实现安全、高效、精准防治生殖损伤及围产疾病具有重要意义, 相信在不远的未来虾青素能应用于临床实践, 用于防治妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病等围产疾病, 为广大患者带来福音.

参考文献:

- [1] AMBATI R R, PHANG S M, RAVI S, et al. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications: a review[J]. *Marine Drugs*, 2014, 12(1):128-152.
- [2] STACHOWIAK B, SZULC P. Astaxanthin for the food industry[J]. *Molecules*, 2021, 26(9):2666.
- [3] JAFARI Z, BIGHAM A, SADEGHI S, et al. Nanotechnology-abetted astaxanthin formulations in multimodel therapeutic and biomedical applications[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 65(1):2-36.
- [4] MULARCZYK M, MICHALAK I, MARYCZ K. Astaxanthin and other nutrients from *Haematococcus pluvialis*-multifunctional applications[J]. *Marine Drugs*, 2020, 18(9):459.
- [5] MIKI W. Biological functions and activities of animal carotenoids[J]. *Pure and Applied Chemistry*, 1991, 63(1):141-146.
- [6] PASHKOW F J, WATUMULL D G, CAMPBELL C L. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease[J]. *The American Journal of Cardiology*, 2008, 101(10A):58D-68D.
- [7] GOTO S, KOGURE K, ABE K, et al. Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2001, 1512(2):251-258.
- [8] SANDMANN G. Antioxidant protection from UV- and light-stress related to carotenoid structures[J]. *Antioxidants*, 2019, 8(7):219.
- [9] GUERIN M, HUNTLEY M E, OLAIZOLA M. *Haematococcus* astaxanthin: applications for human health and nutrition[J]. *Trends in Biotechnology*, 2003, 21(5):210-216.
- [10] BRENDLER T, WILLIAMSON E M. Astaxanthin: how much is too much? A safety review[J]. *Phytotherapy Research*, 2019, 33(12):3090-3111.
- [11] LI J, ZHU D L, NIU J F, et al. An economic assessment of astaxanthin production by large scale cultivation of *Haematococcus pluvialis*[J]. *Biotechnology Advances*, 2011, 29(6):568-574.
- [12] CHOI H D, KANG H E, YANG S H, et al. Pharmacokinetics and first-pass metabolism of astaxanthin in rats[J]. *British Journal of Nutrition*, 2011, 105(2):220-227.
- [13] OKADA Y, ISHIKURA M, MAOKA T. Bioavailability of astaxanthin in *Haematococcus* algal extract: the effects of timing of diet and smoking habits[J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2009, 73(9):1928-1932.
- [14] LIN Y J, LIN J Y, WANG D S, et al. Safety assessment of astaxanthin derived from engineered *Escherichia coli* K-12 using a 13-week repeated dose oral toxicity study and a prenatal developmental toxicity study in rats[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2017, 87:95-105.
- [15] VEGA K, EDWARDS J, BEILSTEIN P. Subchronic (13-week) toxicity and prenatal developmental toxicity studies of dietary astaxanthin in rats[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2015, 73(3):819-828.
- [16] SCHNEIDER S, MELLERT W, SCHULTE S, et al. A developmental toxicity study of 3S, 3'S-Astaxanthin in New Zealand white rabbits[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 90:95-101.
- [17] NIU T T, ZHOU J W, WANG F, et al. Safety assessment of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*: acute toxicity, genotoxicity, distribution and repeat-dose toxicity studies in gestation mice[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2020, 115:104695.
- [18] 石丽丽, 韩超, 赵金鹏, 等. 虾青素的毒理学安全性评价研究[J]. *中国食物与营养*, 2019, 25(1):31-35.
- [19] SEKIKAWA T, KIZAWA Y, LI Y M, et al. Effects of diet containing astaxanthin on visual function in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study[J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2023, 72(1):74-81.
- [20] SPILLER G A, DEWELL A. Safety of an astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* algal extract: a randomized clinical trial[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2003, 6(1):51-56.
- [21] PARK J S, CHYUN J H, KIM Y K, et al. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7:18.
- [22] BRASSARD M, AINMELK Y, BAILLARGEON J P. Basic infertility including polycystic ovary syndrome[J]. *The Medical Clinics of North America*, 2008, 92(5):1163-1192.
- [23] DUMESIC D A, OBERFIELD S E, STENER-VICTORIN E, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome[J]. *Endocrine Reviews*, 2015, 36(5):487-525.
- [24] CHEN L, XU W M, ZHANG D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertility and Sterility*, 2014, 102(4):1167-1174.
- [25] AKAN O Y, BILGIR O. The relation of dermcidin with insulin resistance and inflammation in women with

- polycystic ovary syndrome[J]. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 2022, 68(6):820-826.
- [26] MOTI M, AMINI L, MIRHOSEINI ARDAKANI S S, et al. Oxidative stress and anti-oxidant defense system in Iranian women with polycystic ovary syndrome[J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2015, 13(6):373-378.
- [27] GHARAEI R, ALYASIN A, MAHDAVINEZHAD F, et al. Randomized controlled trial of astaxanthin impacts on antioxidant status and assisted reproductive technology outcomes in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2022, 39(4):995-1008.
- [28] EBRAHIMI F, ROSTAMI S, NEKOONAM S, et al. The effect of astaxanthin and metformin on oxidative stress in granulosa cells of BALB C mouse model of polycystic ovary syndrome[J]. *Reproductive Sciences*, 2021, 28(10):2807-2815.
- [29] NISHIDA Y, NAWAZ A, KADO T, et al. Astaxanthin stimulates mitochondrial biogenesis in insulin resistant muscle via activation of AMPK pathway[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11(1):241-258.
- [30] ARUNKUMAR E, BHUVANESWARI S, ANURADHA C V. An intervention study in obese mice with astaxanthin, a marine carotenoid: effects on insulin signaling and pro-inflammatory cytokines[J]. *Food & Function*, 2012, 3(2):120-126.
- [31] KOWSHIK J, BABA A B, GIRI H, et al. Astaxanthin inhibits JAK/STAT-3 signaling to abrogate cell proliferation, invasion and angiogenesis in a hamster model of oral cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109114.
- [32] HORMOZI M, GHOREISHI S, BAHARVAND P. Astaxanthin induces apoptosis and increases activity of antioxidant enzymes in LS-180 cells[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47(1):891-895.
- [33] SCHMIDT K T, LARSEN E C, ANDERSEN C Y, et al. Risk of ovarian failure and fertility preserving methods in girls and adolescents with a malignant disease[J]. *BJOG*, 2010, 117(2):163-174.
- [34] TERLIKOWSKA K M, DOBRZYCKA B, KINALSKI M, et al. Serum concentrations of carotenoids and fat-soluble vitamins in relation to nutritional status of patients with ovarian cancer[J]. *Nutrition and Cancer*, 2021, 73(8):1480-1488.
- [35] 李维, 张卫平, 马静. 虾青素对卵巢癌细胞生长及侵袭的作用及机制[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2019, 42(3):199-204.
- [36] QI J X, GOU Y, ZHANG Y, et al. Developing anticancer ferric prodrugs based on the N-donor residues of human serum albumin carrier IIA subdomain[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(16):7497-7511.
- [37] SU X Z, CHEN R, WANG C B, et al. Astaxanthin combine with human serum albumin to abrogate cell proliferation, migration, and drug-resistant in human ovarian carcinoma SKOV3 cells[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2019, 19(6):792-801.
- [38] SYMONS L K, MILLER J E, KAY V R, et al. The immunopathophysiology of endometriosis[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2018, 24(9):748-762.
- [39] CHEW B P, MATHISON B D, HAYEK M G, et al. Dietary astaxanthin enhances immune response in dogs[J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2011, 140(3/4):199-206.
- [40] OLIVEIRA C R, POLONINI H, MARCUCCI M C, et al. MiodesinTM positively modulates the immune response in endometrial and vaginal cells[J]. *Molecules*, 2022, 27(3):782.
- [41] CHENG Y, YUAN Y C, JIN Y H, et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: a systematic review protocol[J]. *Medicine*, 2018, 97(13):e0225.
- [42] TAO X, GE S Q, CHEN L, et al. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study[J]. *Clinics*, 2018, 73:e364.
- [43] FARRUGGIA C, KIM M B, BAE M, et al. Astaxanthin exerts anti-inflammatory and antioxidant effects in macrophages in NRF2-dependent and independent manners[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018, 62:202-209.
- [44] YANG X, GUO A L, PANG Y P, et al. Astaxanthin attenuates environmental tobacco smoke-induced cognitive deficits: a critical role of p38 MAPK[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17(1):24.
- [45] KOHANDEL Z, FARKHONDEH T, ASCHNER M, et al. Nrf2 a molecular therapeutic target for Astaxanthin[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 137:111374.
- [46] 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*, 2016, 96(2):615-618.
- [47] HU Y M, HU J H, PANG W J, et al. Astaxanthin improves preserved semen quality at 17 °C by enhancing sperm antioxidant and motility properties[J]. *Reproduction in Domestic Animals*, 2022, 57(10):1187-1197.
- [48] LIMA D C, VALE T G, ARGANÑARAZ G A, et al. Behavioral evaluation of adult rats exposed *in utero* to

- maternal epileptic seizures[J]. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2010, 18(1/2):45-49.
- [49] SHORVON S D. Longer term outcome of children born to mothers with epilepsy[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2004, 75(11):1517-1518.
- [50] PING Z, LIU W W, KANG Z M, et al. Sulforaphane protects brains against hypoxic-ischemic injury through induction of Nrf2-dependent phase 2 enzyme[J]. *Brain Research*, 2010, 1343:178-185.
- [51] LU Y, WANG X X, FENG J J, et al. Neuroprotective effect of astaxanthin on newborn rats exposed to prenatal maternal seizures[J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 148:63-69.
- [52] XIE T, WANG W P, JIA L J, et al. Environmental enrichment restores cognitive deficits induced by prenatal maternal seizure[J]. *Brain Research*, 2012, 1470:80-88.
- [53] DAVIS J L B, O'CONNOR M, ERLBACHER H, et al. The impact of maternal antioxidants on prenatal stress effects on offspring neurobiology and behavior[J]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2022, 95(1):87-104.
- [54] AL-AMIN M M, RAHMAN M M, KHAN F R, et al. Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism[J]. *Behavioural Brain Research*, 2015, 286:112-121.
- [55] AL-AMIN M M, SULTANA R, SULTANA S, et al. Astaxanthin ameliorates prenatal LPS-exposed behavioral deficits and oxidative stress in adult offspring[J]. *BMC Neuroscience*, 2016, 17:11.
- [56] ROUDMAJANI E G, GOUDARZVAND M, ROODBARI N H, et al. Astaxanthin ameliorates the impairment consequence of prenatal bacterial lipopolysaccharide exposure in adult male offspring NMRI mice[J]. *Physiology & Behavior*, 2022, 257:113993.
- [57] SIBAI B H, DEKKER G, KUPFERMINE M. Pre-eclampsia[J]. *Lancet*, 2005, 365(9461):785-799.
- [58] 付久园, 景阳, 肖艳平, 等. 虾青素对过氧化氢诱导胎盘滋养细胞 HTR-8/SVneo 的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1):72-75.
- [59] XUAN R R, NIU T T, CHEN H M. Astaxanthin blocks preeclampsia progression by suppressing oxidative stress and inflammation[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(3):2697-2704.
- [60] 宣荣荣, 高鑫, 吴玮, 等. 虾青素对子痫前期大鼠的预防效果[J]. *药学报*, 2014, 49(10):1400-1405.
- [61] CHEN Y Y, TANG J C, ZHANG Y H, et al. Astaxanthin alleviates gestational diabetes mellitus in mice through suppression of oxidative stress[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2020, 393(12):2517-2527.
- [62] FENG W H, WANG Y X, GUO N, et al. Effects of astaxanthin on inflammation and insulin resistance in a mouse model of gestational diabetes mellitus[J]. *Dose-Response*, 2020, 18(2):1559325820926765.

Research progress on the reproductive protection of astaxanthin and its role in perinatal medicine

QIU Jimiao¹, FENG Jiating², XUAN Rongrong², ZHANG Yongyan²

(1.No. 906 Hospital of People's Liberation Army, Ningbo 315000, China;

2.The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315020, China)

Abstract: Astaxanthin (AXT) is a lutein carotenoid with various pharmacological and biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, and neurological and cardiovascular system protection. AXT has become a high-demand natural product. Increasing evidence has suggested that AXT was effective for the treatment of female reproductive system impairment caused by polycystic ovary syndrome, ovarian cancer, endometriosis, and reproductive system inflammation. AXT has also been shown to increase the success rate of assisted reproductive therapy. In addition, AXT has been demonstrated great advantages in the prevention and treatment of various perinatal diseases such as preeclampsia and gestational diabetes. Here, we review the latest progress in the therapeutic effects of AXT and the underlying mechanism.

Key words: astaxanthin; antioxidant; reproductive protection; complications of pregnancy

(责任编辑 韩 超)