

# 南极磷虾油的营养特性及其改善 骨质疏松症的研究进展

胡子聪<sup>1,2,3</sup>, 杨可君<sup>4</sup>, 房翠兰<sup>5</sup>

(1. 温州市农业科学研究院 浙南作物育种重点实验室, 浙江 温州 325006; 2. 西南大学 食品科学学院, 重庆 400715;  
3. 温州市农业科学研究院 食品科学研究所, 浙江 温州 325006; 4. 温州医科大学附属骨科医院, 浙江 温州 325027;  
5. 重庆市九龙坡区疾病预防控制中心, 重庆 400039)

**摘要:** 南极磷虾油(AKO)是一种新型的海洋功能性油脂。为了促进 AKO 的临床应用,在综述 AKO 营养组成的基础上,对 AKO 改善骨质疏松症的作用机制进行了阐述,并对未来的重点工作进行了展望。AKO 富含磷脂、 $n-3$  型多不饱和脂肪酸( $n-3$  PUFA)、虾青素、 $\alpha$ -生育酚等多种活性因子。AKO 改善骨质疏松症的作用机制有 3 种,即抑制破骨细胞产生、促进骨细胞形成和调控骨髓间充质干细胞。在 AKO 未来的深入研究中,应聚焦于大规模临床研究、标准剂量和长期效果验证等方面。

**关键词:** 南极磷虾油; 脂质; 脂质伴随物;  $n-3$  型多不饱和脂肪酸; 骨质疏松症

中图分类号: TS225.2; R151 文献标识码: A 文章编号: 1003-7969(2024)04-0032-08

## Research progress on nutritional properties of Antarctic krill oil and its improvement on osteoporosis

HU Zicong<sup>1,2,3</sup>, YANG Kejun<sup>4</sup>, FANG Cuilan<sup>5</sup>

(1. Southern Zhejiang Key Laboratory of Crop Breeding, Wenzhou Academy of Agricultural Science, Wenzhou 325006, Zhejiang, China; 2. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China;  
3. Institute of Food Science, Wenzhou Academy of Agricultural Science, Wenzhou 325006, Zhejiang, China;  
4. Orthopedic Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang, China;  
5. Centre for Disease Control and Prevention of Jiulongpo, Chongqing 400039, China)

**Abstract:** Antarctic krill oil (AKO) is a novel marine functional lipid. In order to promote the clinical application of AKO, the nutritional composition of AKO was summarized, the mechanism of AKO in improving osteoporosis was described, and the future key work was prospected. AKO is rich in phospholipids,  $n-3$  polyunsaturated fatty acids ( $n-3$  PUFA), astaxanthin,  $\alpha$ -tocopherol, and other bioactive factors. There are three mechanisms for AKO to improve osteoporosis, namely, inhibiting osteoclastogenesis, promoting osteoblastogenesis, and regulating bone marrow mesenchymal stem cells. Future in-depth investigations into AKO should focus on large-scale clinical trials, standardized dosages, and long-term efficacy validation.

**Key words:** Antarctic krill oil; lipid; lipid concomitant;  $n-3$  polyunsaturated fatty acid; osteoporosis

收稿日期: 2023-09-06; 修回日期: 2023-12-27

基金项目: 重庆市首批公共卫生重点学科(理化与卫生毒理)建设项目

作者简介: 胡子聪(1996), 男, 助教, 硕士, 研究方向为食品科学(E-mail) huzc1996@163.com。

通信作者: 房翠兰, 高级工程师, 硕士(E-mail) 13883980162@163.com。

骨质疏松症是一种骨形成和吸收之间的平衡受损所导致的慢性全身性骨病,其特征是骨量低、骨组织微结构损坏,以及骨折风险增加<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化的不断加剧,骨质疏松症已成为一个世界性的医学和社会经济问题。根据全球数据统计,到 2030 年,全球骨质疏松症患者的人数将超过 13.6 亿<sup>[2]</sup>。骨质疏松症的常规治疗仅限于使用骨形成促进剂、骨吸收抑

制剂(主要包括双磷酸盐、雌激素、特立帕肽等)进行药物治疗,但由于长期使用副作用多、价格昂贵、患者依从性低,限制了其应用和疗效<sup>[3]</sup>,因此有必要制订更有效的骨质疏松症康复策略和使用代替这些药物且不良反应小的营养补充剂。

南极磷虾油(Antarctic krill oil, AKO)是从南极海域野生的磷虾中提取的一种新型的海洋功能性油脂<sup>[4]</sup>。AKO中富含磷脂、*n*-3型多不饱和脂肪酸(*n*-3 PUFA)、虾青素、 $\alpha$ -生育酚等多种营养成分,具有抗氧化、抗炎和免疫调节等功效,安全且无副作用<sup>[5]</sup>。AKO是一种含磷脂型*n*-3 PUFA的物质,其磷脂结构与人体细胞中的高度相似,故容易被人体吸收和利用<sup>[6]</sup>。近年来的研究显示,AKO可能是骨骼疾病的一种有效预防或治疗选择,其通过抑制破骨细胞活性,调节骨髓间充质干细胞的功能,促进骨形成,并抑制骨吸收,来改善骨质疏松症<sup>[7-8]</sup>。然而,鲜有学者对AKO的营养特性展开系统研究。本文综述了AKO的营养组成及改善骨质疏松症的作用机制,旨在为AKO的临床应用提供理论参考。

## 1 南极磷虾油的营养组成

### 1.1 脂质

AKO中脂质主要由极性脂磷脂(PL)和中性脂甘油酯(TG)组成。其中,PL是参与人体代谢的重

要化合物,具有改善记忆力、调节免疫功能以及降低癌症和心血管疾病风险等多种生理功能<sup>[9-10]</sup>,其组成包括磷脂酰胆碱(PC)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酰丝氨酸(PS)、鞘磷脂(SM)、溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)、磷脂酰乙醇胺(PE)等<sup>[11]</sup>。Xie等<sup>[12]</sup>利用高效液相色谱(HPLC)-蒸发光散射检测器(ELSD)检测发现,AKO中的PL主要为PC和PE,在总PL中占比分别为87.93%~95.16%和4.84%~12.07%。AKO脂质中PL与TG含量与制备方法有关。Wang等<sup>[13]</sup>采用蛋白酶酶解结合溶剂萃取法制备的AKO中,PL含量为33.49%~50.19%。刘丽等<sup>[14]</sup>报道,AKO中PL含量是最高的(56%~81%),其次是TG(12%~38%)。然而宋泽宇<sup>[15]</sup>的研究表明,采用超临界CO<sub>2</sub>萃取技术提取的AKO中TG含量最高(87.63%),未检测出PL成分。赵泓博<sup>[16]</sup>的研究也表明,利用超临界CO<sub>2</sub>萃取技术提取的AKO中绝大部分都是TG(含量在80%以上),但随着提取时间的延长,TG的含量呈显著下降的趋势,而PL含量逐渐增加。

脂肪酸组成是评价油脂品质特征和营养特性的重要指标之一。表1列举了AKO和其他5种常见海洋鱼油的脂肪酸组成。

表1 南极磷虾油与其他5种海洋鱼油的脂肪酸组成

脂肪酸	AKO <sup>[17]</sup>	深海鱼油 <sup>[18]</sup>	带鱼油 <sup>[19]</sup>	三文鱼油 <sup>[18]</sup>	沙丁鱼油 <sup>[18]</sup>	金枪鱼油 <sup>[18]</sup>	%
C14:0	10.25 ± 0.23	7.39 ± 0.02	5.38 ± 0.57	5.26 ± 0.11	7.90 ± 0.00	2.85 ± 0.06	
C15:0	0.45 ± 0.02	0.74 ± 0.01	ND	0.37 ± 0.01	0.49 ± 0.01	0.84 ± 0.02	
C16:0	21.99 ± 0.11	19.44 ± 0.01	26.16 ± 0.60	13.55 ± 0.20	17.33 ± 0.08	20.10 ± 0.45	
C17:0	0.14 ± 0.01	0.90 ± 0.01	0.33 ± 0.05	0.63 ± 0.01	0.51 ± 0.02	0.96 ± 0.10	
C18:0	1.19 ± 0.14	3.44 ± 0.01	6.46 ± 1.06	3.25 ± 0.06	3.36 ± 0.11	4.61 ± 0.07	
C20:0	ND	0.62 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.25 ± 0.01	0.14 ± 0.06	0.20 ± 0.01	
C22:0	ND	1.27 ± 0.03	ND	4.12 ± 0.07	1.02 ± 0.06	0.53 ± 0.05	
C24:0	ND	1.34 ± 0.02	0.16 ± 0.04	3.55 ± 0.06	2.50 ± 0.08	1.00 ± 0.49	
C14:1	0.21 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.08 ± 0.11	0.23 ± 0.00	0.09 ± 0.01	
C15:1	ND	0.13 ± 0.01	ND	0.03 ± 0.04	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.01	
C16:1	4.79 ± 0.05	8.71 ± 0.01	6.00 ± 0.86	6.60 ± 0.05	10.34 ± 0.01	4.38 ± 0.09	
C17:1	0.20 ± 0.02	0.31 ± 0.00	ND	0.49 ± 0.01	0.10 ± 0.05	0.81 ± 0.04	
C18:1 <i>n</i> -9	10.83 ± 0.18	15.34 ± 0.04	38.07 ± 1.61	24.94 ± 0.36	13.59 ± 0.23	21.20 ± 0.13	
C18:1 <i>n</i> -7	7.77 ± 0.11	ND	ND	ND	ND	ND	
C20:1 <i>n</i> -9	6.27 ± 0.11	2.99 ± 0.04	0.90 ± 0.43	4.72 ± 0.08	1.41 ± 0.08	2.08 ± 0.18	
C24:1	ND	ND	1.22 ± 0.28	ND	ND	ND	
C18:2 <i>n</i> -6	2.01 ± 0.01	3.95 ± 0.01	0.53 ± 0.16	9.43 ± 0.19	1.28 ± 0.06	1.68 ± 0.03	
C18:3 <i>n</i> -3	2.30 ± 0.03	1.11 ± 0.01	0.39 ± 0.12	1.69 ± 1.82	0.80 ± 0.13	0.31 ± 0.06	
C20:2 <i>cis</i>	ND	0.31 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.69 ± 0.01	0.20 ± 0.04	0.35 ± 0.02	
C20:3 <i>n</i> -3	0.18 ± 0.00	0.15 ± 0.02	ND	0.28 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.26 ± 0.01	
C20:4 <i>n</i> -6	0.37 ± 0.00	1.08 ± 0.01	0.61 ± 0.09	0.68 ± 0.01	1.03 ± 0.09	2.33 ± 0.01	

续表 1

脂肪酸	AKO <sup>[17]</sup>	深海鱼油 <sup>[18]</sup>	带鱼油 <sup>[19]</sup>	三文鱼油 <sup>[18]</sup>	沙丁鱼油 <sup>[18]</sup>	金枪鱼油 <sup>[18]</sup>
C20:5n-3(EPA)	17.40 ± 0.17	12.42 ± 0.01	3.19 ± 0.52	8.34 ± 0.19	21.80 ± 0.16	6.36 ± 0.01
C22:2 cis	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C22:6n-3(DHA)	11.26 ± 0.01	12.75 ± 0.03	10.12 ± 1.34	9.64 ± 0.19	14.14 ± 0.25	26.95 ± 0.20
MUFA	30.95 ± 0.23	31.69 ± 0.04	46.34 ± 1.42	37.35 ± 0.48	25.74 ± 0.25	28.66 ± 0.30
SFA	34.42 ± 0.05	35.74 ± 0.05	38.69 ± 0.68	31.17 ± 0.38	34.36 ± 0.07	31.28 ± 0.15
PUFA	34.63 ± 0.21	32.58 ± 0.00	14.97 ± 2.06	31.49 ± 0.84	39.91 ± 0.32	40.08 ± 0.15
n-3 PUFA	31.63 ± 0.19	26.75 ± 0.01	13.70 ± 1.92	20.18 ± 1.42	37.21 ± 0.54	35.43 ± 0.16
n-6 PUFA	3.00 ± 0.00	5.52 ± 0.01	1.15 ± 0.15	10.62 ± 0.21	2.51 ± 0.12	4.65 ± 0.05

注:ND表示未检出

由表 1 可知,AKO 中所含的脂肪酸以棕榈酸(C16:0)、二十碳五烯酸(C20:5n-3,EPA)、二十二碳六烯酸(C22:6n-3,DHA)、油酸(C18:1n-9)、肉豆蔻酸(C14:0)、C18:1n-7、顺-11-二十碳烯酸(C20:1n-9)和棕榈油酸(C16:1)为主。AKO 中 PUFA 含量丰富,其 PUFA 含量(34.63%)分别是带鱼油(14.97%)的 2.3 倍,EPA 含量(17.40%)明显高于深海鱼油(12.42%)、带鱼油(3.19%)、三文鱼油(8.34%)和金枪鱼油(6.36%),DHA 含量(11.26%)与深海鱼油(12.75%)、带鱼油(10.12%)、三文鱼油(9.64%)、沙丁鱼油(14.14%)相当。AKO 中 n-3 PUFA(主要由 EPA 和 DHA 组成)尤为丰富,占总脂肪酸的 31.63%,这可能与磷虾以单细胞海洋微藻为食有关<sup>[20]</sup>。

脂肪酸在 PL 和 TG 结构中的位置分布对 AKO 的营养、吸收和代谢至关重要。研究发现,TG 组成中最多的是 14:0/16:0/18:1、16:0/16:1/16:1、16:0/18:1/18:1 和 16:0/16:0/18:1,其相对含量分别为 7.97%、5.92%、5.45% 和 4.83%,这与脂肪酸组成中较高含量的 14:0、16:0、16:1 和 18:1 有关<sup>[21]</sup>。然而 Gigliotti 等<sup>[22]</sup>研究发现,AKO 中 EPA 和 DHA 在 PL 中的含量分别是 TG 中的 12 倍和 16 倍,证实了 AKO 中 EPA 和 DHA 大部分以 PL 的形式存在。Xie 等<sup>[12]</sup>对比发现,AKO 中 PL 型 EPA(23.65%~28.10%)和 DHA(16.71%~21.03%)含量显著高于 TG 型 EPA(2.83%~3.48%)和 DHA(1.40%~1.74%)含量。Winther 等<sup>[23]</sup>利用高效液相色谱-电喷雾质谱(HPLC-ESI-MS)技术鉴定 AKO 磷脂组成时发现,PC 分子中 n-3 PUFA 具有较高的丰度,有 7 种 PC 在 sn-1 和 sn-2 位上均含有 n-3 PUFA,分别为 PC(18:4/20:5)、PC(18:4/22:6)、PC(20:5/20:5)、PC(20:5/22:6)、PC(20:5/23:5)、PC(22:6/22:6)和 PC(20:5/22:5)。PL 型 EPA/DHA 与传统的 TG 型鱼油不同,它更有助于其他脂溶

性成分的吸收利用<sup>[24]</sup>。体内消化吸收实验显示,AKO+虾青素组大鼠血清中虾青素含量分别是鱼油+虾青素组和虾青素组大鼠的 4.02 倍和 8.37 倍,说明 AKO 能够显著改善虾青素的生物利用度,且效果优于鱼油<sup>[25]</sup>。

## 1.2 脂质伴随物

### 1.2.1 虾青素

虾青素是一种广泛存在于海洋生物和微生物中的类胡萝卜素,具有较强的抗炎和抗氧化等作用<sup>[26]</sup>。南极磷虾是虾青素的良好来源,AKO 中虾青素含量为 272.75~553.45 mg/kg<sup>[13]</sup>,其中虾青素主要以脂肪酸酯的形式存在。Colletti 等<sup>[27]</sup>研究表明,AKO 中虾青素由 6% 游离虾青素、43% 虾青素单酯和 51% 虾青素双酯组成。周庆新等<sup>[28]</sup>研究发现,以正己烷-乙醇(体积比 6:4)为溶剂提取的 AKO 中的虾青素主要以单酯和双酯形式存在,酯化态的虾青素占比高达 98.3%,而游离态虾青素占比低至 1.62%。不同的虾青素组成主要归因于虾青素分子的极性,酯化态虾青素的极性低于游离态虾青素,当利用有机溶剂(如正己烷、氯仿等)提取 AKO 时,酯化态虾青素与溶剂间的亲和力高于游离态虾青素,使得更多的酯化态虾青素被提取出来<sup>[29]</sup>。

### 1.2.2 维生素

维生素 E 是一种必需的微量营养素和脂溶性抗氧化剂,具有保护组织脂质过氧化的作用<sup>[30]</sup>。维生素 E 包括生育酚和生育三烯酚,均分别有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  及  $\delta$  4 种同分异构体,其中  $\alpha$ -生育酚的生物活性最强<sup>[31]</sup>。AKO 中总生育酚含量为 39.28 mg/100 g,其中以  $\alpha$ -生育酚为主(38.17 mg/100 g),其次是  $\gamma$ -生育酚(1.11 mg/100 g)<sup>[13]</sup>。Liu 等<sup>[32]</sup>采用不同提取方法制备的 AKO 中的  $\alpha$ -生育酚含量在 33.37~49.98 mg/100 g 之间,显著高于其他海洋生物油,如海豹油(4.5 mg/100 g)<sup>[33]</sup>、大黄鱼油(4.23 mg/100 g)<sup>[34]</sup>和大西洋鲑鱼油(1.7~

4.8 mg/100 g)<sup>[35]</sup>。

维生素 A 是一种必需的微量营养素,对机体生长和免疫具有重要的调节作用。通过食物或膳食补充剂摄入足够的维生素 A 被证明可以保持骨骼健康,维生素 A 可能是潜在的骨保护剂<sup>[27]</sup>。AKO 中维生素 A 含量为 95.32  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ <sup>[13]</sup>。由于提取方法中所使用的有机溶剂种类不同,导致 AKO 中维生素 A 含量存在明显差异。Liu<sup>[32]</sup> 比较了超临界  $\text{CO}_2$ 、正己烷、亚临界正丁烷、亚临界二甲醚和乙醇等溶剂对 AKO 中维生素 A 含量的影响,结果显示,使用正己烷作为溶剂提取的 AKO 中维生素 A 含量最高,而使用乙醇作为溶剂提取的 AKO 中维生素 A 含量最低,这与维生素 A 作为脂溶性维生素在极性溶剂(乙醇)中的溶解度较低有关。

### 1.2.3 其他

AKO 作为一种天然的营养补充剂,还含有丰富的甾醇类物质,在总脂质中的占比为 2.3% ~ 3.9%<sup>[11]</sup>。胆固醇是 AKO 中最主要的甾醇之一,其含量约为 66.1 mg/100 g,显著高于其他海洋鱼油,如鳕鱼油(59 mg/100 g)和三文鱼油(45 mg/100 g)<sup>[36]</sup>,胆固醇在总甾醇中的占比超过 70%<sup>[11]</sup>。AKO 中的胆固醇是合成许多其他重要分子(如激素和维生素 D)的前体物质,并且参与维持细胞膜完整性和流动性,对于血脂代谢具有显著的调节作用,然而膳食中过量的胆固醇摄入可能会造成心血管疾病发病率升高<sup>[37]</sup>。

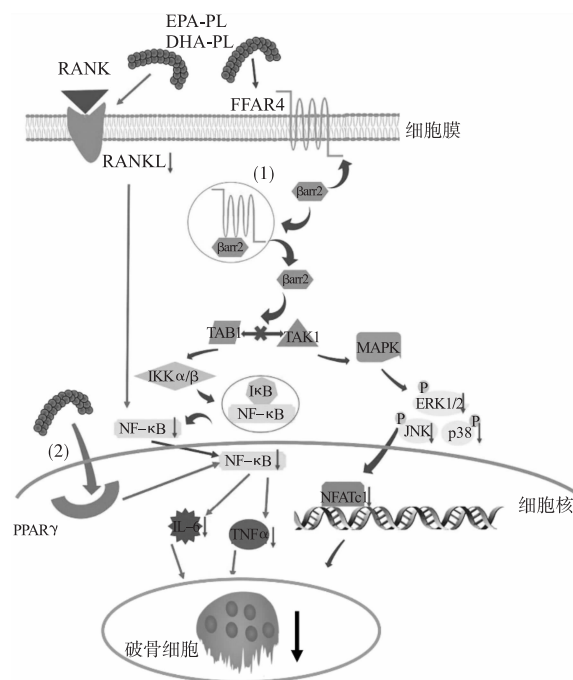
## 2 南极磷虾油改善骨质疏松症的作用机制

AKO 主要通过调节骨形成和骨吸收在骨代谢保护中发挥重要作用,首先 AKO 可以改变骨细胞膜磷脂的脂肪酸组成,抑制相关炎性细胞因子的产生,抑制骨吸收,防止骨质流失,其次 AKO 通过阻止生成抑制成骨细胞生成的产物(如过氧化脂质等)来促进骨形成<sup>[8,38]</sup>。因此,在梳理国内外相关研究成果的基础之上,总的来说,AKO 改善骨质疏松症的潜在作用机制主要包括以下 3 种,分别是抑制破骨细胞产生,促进骨细胞形成和调控骨髓间充质干细胞。

### 2.1 抑制破骨细胞产生

为了保持矿化平衡和结构完整性,骨骼需要不断地进行重建,破骨细胞和成骨细胞负责持续吸收和生成骨基质,这个过程被称为骨再生。如果这个过程被干扰或中断,就会导致骨质疏松症的发生<sup>[39]</sup>。Wang 等<sup>[40]</sup> 研究发现,AKO 通过调节自噬和凋亡相关基因表达的机制,改善关节软骨结构,抑制软骨细胞增生性分化和异常凋亡,发挥抗骨质疏松

作用。研究显示,AKO 中磷脂型长链 PUFA,如磷脂型 EPA(EPA-PL)和磷脂型 DHA(DHA-PL)可有效抑制破骨细胞产生,且抑制效果优于甘油酯型 EPA 和甘油酯型 DHA<sup>[41]</sup>。由于磷脂的两亲性,EPA-PL 和 DHA-PL 在消化过程中可以不依赖于胆盐而更易被消化吸收,相较于 TG 具有更高的生物利用度<sup>[42]</sup>。图 1 总结了 EPA-PL 和 DHA-PL 抑制破骨细胞产生的分子机制。



注:RANK. 核因子- $\kappa\text{B}$  受体活化因子;RANKL. 核因子- $\kappa\text{B}$  受体活化因子配体;FFAR4. 游离脂肪酸受体 4; $\beta\text{arr}2$ .  $\beta$ -阻滞蛋白 2;TAB1. 转化生长因子  $\beta$  活化激酶 1;TAK1. TAK1 结合蛋白-1;IKK $\alpha/\beta$ .  $\kappa\text{B}$  抑制因子激酶  $\alpha/\beta$ ;MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶;I $\kappa\text{B}$ . 丝氨酸特异的蛋白激酶;NF- $\kappa\text{B}$ . 核因子- $\kappa\text{B}$ ;PPAR $\gamma$ . 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ ;ERK1/2. 细胞外信号调节激酶 1/2;JNK. 应激活化蛋白激酶;p38. 蛋白激酶;IL-6. 白细胞介素-6;TNF $\alpha$ . 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;NFATc1. 活化 T 细胞核因子 c1

图 1 EPA-PL 和 DHA-PL 抑制破骨细胞产生的分子机制(根据文献<sup>[43]</sup>整理)

骨髓 FFAR4 是  $n-3$  PUFA 的特异性细胞表面受体,在成骨细胞、破骨细胞和骨髓间充质干细胞中表达<sup>[44]</sup>。激活 FFAR4 可以诱导  $\beta\text{arr}2$  信号通路和 PPAR $\gamma$  的表达<sup>[43]</sup>。一方面,FFAR4 促使 EPA-PL 和 DHA-PL 将  $\beta\text{arr}2$  聚集至细胞膜中,FFAR4/ $\beta\text{arr}2$  复合物的形成和内化阻止 TAK1/TAB1 复合物的形成,通过抑制 p38、JNK、ERK1/2 的表达、NF- $\kappa\text{B}$  的磷酸化来抑制 MAPK 和 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路,最终使得调控破骨细胞分化和功能的关键基因 NFATc1 下调,使破骨细胞产生受到抑制<sup>[45-46]</sup>。

另一方面, $n-3$  PUFA 是 PPAR $\gamma$  的天然配体,通过 PPAR $\gamma$  介导抑制骨髓间充质干细胞中 NF- $\kappa$ B 活化和降低 TNF $\alpha$ 、IL-6 来抑制破骨细胞形成<sup>[47-48]</sup>。此外 EPA-PL 和 DHA-PL 还能通过抑制 RANKL 受体激活剂的表达,减少与 RANK 的结合,抑制 NF- $\kappa$ B 的活化来抑制破骨细胞形成<sup>[49]</sup>。Zhan 等<sup>[38]</sup> 研究证实,AKO 通过调节骨保护素/RANKL/NF- $\kappa$ B(OPG/RANKL/NF- $\kappa$ B) 信号通路来抑制破骨细胞活化。

## 2.2 促进骨细胞形成

机体内骨形成和骨吸收之间的不平衡导致骨质疏松症的发生,主要临床表现为骨量减少、骨组织微观结构遭受破坏及骨折风险增加。

首先,AKO 中  $n-3$  PUFA 对促进骨形成,带动骨量增加,修复骨组织微结构具有关键作用<sup>[38]</sup>。AKO 通过增加血清中生长激素(GH)-胰岛素样生长因子-1(IGF-1)通路和软骨内成骨相关因子的分泌,增加肝脏和骨中 IGF-1 的表达,促进软骨细胞增殖和分化、血管侵袭以及与骨形成相关基因的表达<sup>[7]</sup>。Zhan 等<sup>[7]</sup> 研究证实,AKO 促进了青春期(21 日龄)雄性 ICR 小鼠纵向骨的生长,提高了骨骼的矿物质含量和强度,通过加快纵向骨生长的速率和增加生长板高度来支持软骨内成骨过程。

其次,AKO 中丰富的磷脂型 EPA 和 DHA 通过调控软骨内成骨关键基因的表达,加速软骨内部的骨化过程,促进骨质疏松模型小鼠的骨折愈合<sup>[50]</sup>。李媛媛等<sup>[51]</sup> 研究发现,AKO 能够显著增加血管入侵相关因子(VEGF、血小板衍生生长因子和血管紧张素 1)、软骨基质降解因子 MMP-13 以及骨生成相关基因(*Col1a*、骨钙素和骨形态发生蛋白 2)的表达,显著降低软骨细胞增殖和肥大相关基因(聚集蛋白聚糖 *Aggrecan* 和 *Col10a*)的表达,促进骨质疏松模型小鼠的损伤修复。

此外,炎症反应也是造成骨质疏松症的重要因素之一,AKO 中具有抗炎效应的虾青素和  $n-3$  PUFA 等可通过调节与炎症反应相关的细胞因子来改善成骨细胞代谢<sup>[52]</sup>。高剂量前列腺素 E2(PGE2)可以抑制成骨细胞增殖,调控 PGE2 生成的最关键的酶是环氧酶 2(COX-2),而 EPA-PL 可以下调 COX-2 的表达和活性,使 PGE2 生成减少,从而促进成骨细胞形成<sup>[38,53]</sup>。

## 2.3 调控骨髓间充质干细胞

骨髓间充质干细胞主要存在于骨髓和皮下脂肪中,是一种具有自体增殖和多向分化能力的成体干细胞,具有多向分化潜能,能够分化为多种不同类型

的细胞,如成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等<sup>[54]</sup>,在体内起着重要的作用,参与了骨组织再生和修复过程<sup>[55]</sup>。AKO 被证明可以通过清除衰老的骨髓间充质干细胞,改善其增殖活性和骨生成,并抑制骨髓间充质干细胞分化为脂肪而导致的骨细胞减少效应,这为骨质疏松症的治疗提供了新的治疗策略<sup>[39]</sup>。Mao 等<sup>[56]</sup> 研究了 AKO 对地塞米松引起的小鼠机体骨质疏松症不良反应的改善作用,结果显示:AKO(160 mg/kg)使脂肪生成标记基因 *ap2* 和 *FABP4* 的表达分别下降 33.92% 和 24.32%,骨唾液酸蛋白引物(BSP)和 I 型前胶原蛋白(*Col1a*)表达量分别上升 135.00% 和 127.78%。此外,骨髓间充质干细胞的成骨和成脂分化受到关键分化调节因子的调控作用,Runx2 相关转录因子 2(*Runx2*)是分化为成骨细胞的关键转录因子,而 PPAR $\gamma$  是分化为成脂细胞的关键,PPAR $\gamma$  通过抑制 *Runx2* 的转录活性来刺激脂肪生成<sup>[57-58]</sup>,AKO 能够显著增加 *Runx2* 蛋白的表达,抑制 PPAR $\gamma$  的表达,从而促进骨髓间充质干细胞的定向成骨分化,达到预防骨质流失,改善骨密度、生物力学强度和松质骨微观结构的功效<sup>[59]</sup>。

## 3 结语

AKO 是  $n-3$  PUFA 的良好来源,还富含磷脂、虾青素和  $\alpha$ -生育酚等营养成分,有助于改善骨质疏松症。近年来,越来越多的动物实验和临床试验表明,AKO 通过抑制破骨细胞产生、促进骨细胞形成和调控骨髓间充质干细胞来增加骨密度,改善骨微结构,并减少骨质流失。然而关于 AKO 改善骨质疏松症的潜在机制和临床应用的研究仍存在局限性,未来的重点工作应聚焦于以下 3 个方向:①开展大规模临床研究。目前关于 AKO 改善骨质疏松症的相关研究都是基于动物实验和小规模的临床试验,虽然这些初步研究结果具备参考价值,但仍需要更多大规模的临床研究来验证 AKO 在骨质疏松症治疗中的有效性和安全性。②统一标准剂量。关于 AKO 改善骨质疏松症的最佳剂量尚不清楚。不同的剂量可能会产生不同的效果,需要更多针对剂量选择和应用方式的研究来支持特定剂量范围。③验证长期效果。关于 AKO 长期应用下对骨密度和骨健康的影响还知之甚少。虽然一些研究表明 AKO 在短期内可以改善骨密度和骨微结构,但对于长期应用下的效果和安全性,仍需要更多长期随访的临床试验来进行评估。

## 参考文献:

- [1] MARCUCCI G, DOMAZETOVIC V, NEDIANI C, et al. Oxidative stress and natural antioxidants in osteoporosis:

- Novel preventive and therapeutic approaches [J/OL]. *Antioxidants* (Basel), 2023, 12(2): 373 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.3390/antiox12020373>.
- [2] 杨志, 李琦. 中医治疗骨质疏松的研究进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(2): 185-186.
- [3] MA Y, QIU S, ZHOU R. Osteoporosis in patients with respiratory diseases [J/OL]. *Front Physiol*, 2022, 13: 939253 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.939253>.
- [4] WANG C C, KONG J Y, XUE C H, et al. Antarctic krill oil exhibited synergistic effects with nobiletin and theanine on regulating ligand-specific receptor-mediated transcytosis in blood-brain barrier by inhibiting alkaline phosphatase in SAMP8 mice[J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2023, 67(8): e2200825 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200825>.
- [5] YANG S, HE Q, SHI L, et al. Impact of Antarctic krill oil supplementation on skeletal muscle injury recovery after resistance exercise[J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(3): 1345-1356.
- [6] 宋迪, 范宁宁, 赵福江, 等. 南极磷虾油对2型糖尿病防治作用研究进展[J]. *中国卫生产业*, 2011, 8(12): 171-172.
- [7] ZHAN Q, TIAN Y, DAI Y, et al. Antarctic krill oil promotes longitudinal bone growth in adolescent male mice [J]. *Food Biosci*, 2019, 28: 170-176.
- [8] DAI Y, ZHANG L, YAN Z, et al. A low proportion  $n-6/n-3$  PUFA diet supplemented with Antarctic krill (*Euphausia superba*) oil protects against osteoarthritis by attenuating inflammation in ovariectomized mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(15): 6766-6779.
- [9] WANG Y, LIU Y, MA L, et al. The oxidation mechanism of phospholipids in Antarctic krill oil promoted by metal ions[J/OL]. *Food Chem*, 2020, 333: 127448 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127448>.
- [10] XIANG X, ZHOU X, WANG W, et al. Effect of Antarctic krill phospholipid (KOPL) on high fat diet-induced obesity in mice[J/OL]. *Food Res Int*, 2021, 148: 110456 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110456>.
- [11] XIE D, GONG M, WEI W, et al. Antarctic krill (*Euphausia superba*) oil: A comprehensive review of chemical composition, extraction technologies, health benefits, and current applications[J]. *Compr Rev Food Sci F*, 2019, 18(2): 514-534.
- [12] XIE D, JIN J, SUN J, et al. Comparison of solvents for extraction of krill oil from krill meal: Lipid yield, phospholipids content, fatty acids composition and minor components[J]. *Food Chem*, 2017, 233: 434-441.
- [13] WANG L L, YANG F, RONG Y L, et al. Effects of different proteases enzymatic extraction on the lipid yield and quality of Antarctic krill oil [J]. *Food Sci Nutr*, 2019, 7(7): 2224-2230.
- [14] 刘丽, 刘承初, 赵勇, 等. 南极磷虾的营养保健功效以及食用安全性评价[J]. *食品科学*, 2010, 31(17): 443-447.
- [15] 宋泽宇. 南极磷虾油绿色提取工艺研究[D]. 辽宁大连: 大连工业大学, 2014.
- [16] 赵泓博. 南极磷虾油分级制备及其品质分析[D]. 辽宁大连: 大连工业大学, 2019.
- [17] 谢丹. 南极磷虾油的分级制备及功能评价[D]. 江苏无锡: 江南大学, 2019.
- [18] 李峰, 杨雪, 金俊, 等. 鱼油中多不饱和脂肪酸的位置分布检测方法[J/OL]. *中国油脂*: 1-14 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.19902/j.cnki.zgyz.1003-7969.230024>.
- [19] 李邵宇, 阎莹莹, 应晓国, 等. 带鱼鱼油的提取及理化特性研究[J]. *浙江海洋大学学报(自然科学版)*, 2023(1): 20-28.
- [20] VASILAKI A, MENTE E, FOUNTOULAKI E, et al. Fishmeal, plant protein, and fish oil substitution with single-cell ingredients in organic feeds for European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) [J/OL]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1199497 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1199497>.
- [21] CASTRO-GÓMEZ M P, HOLGADO F, RODRÍGUEZ-ALCALÁ L M, et al. Comprehensive study of the lipid classes of krill oil by fractionation and identification of triacylglycerols, diacylglycerols, and phospholipid molecular species by using UPLC/QToF-MS[J]. *Food Anal Meth*, 2015, 8(10): 2568-2580.
- [22] GIGLIOTTI J C, DAVENPORT M P, BEAMER S K, et al. Extraction and characterisation of lipids from Antarctic krill (*Euphausia superba*) [J]. *Food Chem*, 2011, 125(3): 1028-1036.
- [23] WINTHER B, HOEM N, BERGE K, et al. Elucidation of phosphatidylcholine composition in krill oil extracted from *Euphausia superba* [J]. *Lipids*, 2011, 46(1): 25-36.
- [24] 唐一新. 摄食南极磷虾油对大鼠的脂质代谢及对虾青素消化吸收的影响[D]. 山东青岛: 青岛大学, 2019.
- [25] 刘小芳, 刘建志, 唐一新, 等. 南极磷虾油改善虾青素生物利用度的研究[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(7): 141-148.
- [26] CAO Y, YANG L, QIAO X, et al. Dietary astaxanthin: An excellent carotenoid with multiple health benefits[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(18): 3019-3045.
- [27] COLLETTI A, CRAVOTTO G, CITI V, et al. Advances in technologies for highly active  $\omega-3$  fatty acids from

- krill oil: Clinical applications[J/OL]. *Mar Drugs*, 2021, 19(6): 306 [2023 - 09 - 06]. <https://doi.org/10.3390/md19060306>.
- [28] 周庆新, 黄子倩, 谷彩霞, 等. 南极磷虾油中虾青素分子种组成及其消化吸收特性研究[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(12): 347 - 353.
- [29] LAMBERTSEN G, BRAEKKAN O R. Method of analysis of astaxanthin and its occurrence in some marine products [J]. *J Sci Food Agric*, 1971, 22(2): 99 - 101.
- [30] GALLI F, BONOMINI M, BARTOLINI D, et al. Vitamin E ( $\alpha$  - tocopherol) metabolism and nutrition in chronic kidney disease [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 989 [2023 - 09 - 06]. <https://doi.org/10.3390/antiox11050989>.
- [31] MEULMEESTER F L, LUO J, MARTENS L G, et al. Antioxidant supplementation in oxidative stress - related diseases: What have we learned from studies on  $\alpha$  - tocopherol? [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2322 [2023 - 09 - 06]. <https://doi.org/10.3390/antiox11122322>.
- [32] LIU S, HU W, FANG Y, et al. Extraction of oil from wet Antarctic krill (*Euphausia superba*) using a subcritical dimethyl ether method [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(59): 34274 - 34282.
- [33] MEYER B J, LANE A E, MANN N J. Comparison of seal oil to tuna oil on plasma lipid levels and blood pressure in hypertriglyceridaemic subjects [J]. *Lipids*, 2009, 44(9): 827 - 835.
- [34] 赵腾飞, 贺苏, 王道飞, 等. 大黄鱼油提取工艺优化及品质分析 [J]. *湖北农业科学*, 2023, 62(1): 145 - 151, 156.
- [35] ORLANDO P, GIARDINIERI A, LUCCI P, et al. Impact of traditional and mild oven cooking treatments on antioxidant compounds levels and oxidative status of Atlantic salmon (*Salmo salar*) fillets [J/OL]. *LWT - Food Sci Technol*, 2020, 134: 110011 [2023 - 09 - 06]. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110011>.
- [36] TOU J C, JACZYNSKI J, CHEN Y C. Krill for human consumption: Nutritional value and potential health benefits [J]. *Nutr Rev*, 2007, 65(2): 63 - 77.
- [37] KIM O K, YUN J M, KIM D, et al. Krill oil inhibits cholesterol synthesis and stimulated cholesterol excretion in hypercholesterolemic rats [J/OL]. *Mar Drugs*, 2022, 20(10): 609 [2023 - 09 - 06]. <https://doi.org/10.3390/md20100609>.
- [38] ZHAN Q, TIAN Y, HAN L, et al. The opposite effects of Antarctic krill oil and arachidonic acid - rich oil on bone resorption in ovariectomized mice [J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 7048 - 7060.
- [39] YANG M, WU D, CHENG S, et al. Inhibitory effects of Atlantic cod (*Gadus morhua*) peptides on RANKL - induced osteoclastogenesis *in vitro* and osteoporosis in ovariectomized mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(4): 1975 - 1988.
- [40] WANG K, HAN L, ZHU Y, et al. Antarctic krill oil improves articular cartilage degeneration via activating chondrocyte autophagy and inhibiting apoptosis in osteoarthritis mice [J]. *J Funct Foods*, 2018, 46: 413 - 422.
- [41] 王章铁. 磷脂对骨骼肌损伤修复的影响及南极磷虾油的应用研究 [D]. 江苏 无锡: 江南大学, 2022.
- [42] AHMED M K, AHMED F, TIAN H S, et al. Marine omega - 3 ( $n - 3$ ) phospholipids: A comprehensive review of their properties, sources, bioavailability, and relation to brain health [J]. *Compr Rev Food Sci Food F*, 2020, 19(1): 64 - 123.
- [43] GUO D, ZHAO M, XU W, et al. Dietary interventions for better management of osteoporosis: An overview [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(1): 125 - 144.
- [44] GAO B, HUANG Q, JIE Q, et al. GPR120: A bi - potential mediator to modulate the osteogenic and adipogenic differentiation of BMMSCs [J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14080 [2023 - 09 - 06]. <https://doi.org/10.1038/srep14080>.
- [45] KASONGA A E, KRUGER M C, COETZEE M. Free fatty acid receptor 4 -  $\beta$  - arrestin 2 pathway mediates the effects of different classes of unsaturated fatty acids in osteoclasts and osteoblasts [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(3): 281 - 289.
- [46] KIM H J, YOON H J, KIM B K, et al. G protein - coupled receptor 120 signaling negatively regulates osteoclast differentiation, survival, and function [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(4): 844 - 851.
- [47] NAKANISHI A, TSUKAMOTO I.  $N - 3$  polyunsaturated fatty acids stimulate osteoclastogenesis through PPAR $\gamma$  - mediated enhancement of *c - Fos* expression, and suppress osteoclastogenesis through PPAR $\gamma$  - dependent inhibition of NF $\kappa$ B activation [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(11): 1317 - 1327.
- [48] NAKANISHI A, IITSUKA N, TSUKAMOTO I. Fish oil suppresses bone resorption by inhibiting osteoclastogenesis through decreased expression of M - CSF, PU. 1, MITF and RANK in ovariectomized rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(6): 1896 - 1903.
- [49] SUN D, KRISHNAN A, ZAMAN K, et al. Dietary  $n - 3$  fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(7): 1206 - 1216.
- [50] WANG F, WANG X, WANG K, et al. Phosphorylated

- peptides from Antarctic Krill (*Euphausia superba*) improve fracture healing in mice with ovariectomy induced osteoporosis[J/OL]. *J Food Biochem*, 2017, 41(6): e12408[2023-09-06]. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.06.004>.
- [51] 李媛媛, 毛相朝, 唐彭皓, 等. 南极磷虾油对骨质疏松模型小鼠骨折愈合的促进作用[J]. *食品科学*, 2019, 40(11): 159-166.
- [52] 郭红燕, 雷涛. 多不饱和脂肪酸与骨质疏松症的相关性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(1): 88-91.
- [53] ZADEH - ARDABILI P M, RAD S K. Anti - pain and anti - inflammation like effects of Neptune krill oil and fish oil against carrageenan induced inflammation in mice models: Current statues and pilot study [J/OL]. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2019, 22: e00341[2023-09-06]. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00341>.
- [54] QUARATO E R, SALAMA N A, LI A J, et al. Efferocytosis by bone marrow mesenchymal stromal cells disrupts osteoblastic differentiation via mitochondrial remodeling[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 428 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05931-9>.
- [55] XU T, HUA Y, MEI P, et al. Black phosphorus thermosensitive hydrogels loaded with bone marrow mesenchymal stem cell - derived exosomes synergistically promote bone tissue defect repair[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(20): 4396 - 4407.
- [56] MAO L, WANG F, LI Y, et al. Oil from Antarctic krill (*Euphausia superba*) facilitates bone formation in dexamethasone - treated mice[J]. *Food Sci Biotechnol*, 2019, 28(2): 539 - 545.
- [57] ZHANG L, SU P, XU C, et al. Melatonin inhibits adipogenesis and enhances osteogenesis of human mesenchymal stem cells by suppressing PPAR $\gamma$  expression and enhancing Runx2 expression [J]. *J Pineal Res*, 2010, 49(4): 364 - 372.
- [58] FARSANI Z H, BANITALEBI E, FARAMARZI M, et al. Effects of different intensities of strength and endurance training on some osteometabolic miRNAs, Runx2 and PPAR $\gamma$  in bone marrow of old male wistar rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(2): 2513 - 2521.
- [59] ABSHIRINI M, ILESANMI - OYELERE B L, KRUGER M C. Potential modulatory mechanisms of action by long - chain polyunsaturated fatty acids on bone cell and chondrocyte metabolism[J/OL]. *Prog Lipid Res*, 2021, 83: 101113 [2023-09-06]. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101113>.

(上接第31页)

### 3 结论

在本试验条件下,文冠果油组小鼠跳台试验、避暗试验、水迷宫试验均为阳性,表明文冠果油有改善小鼠记忆功能。通过测试小鼠海马和大脑皮质组织中神经递质5-HT、ACh、NE、DA含量和AChE活性表明,文冠果油是通过改善单胺类神经递质和胆碱能神经递质的代谢而发挥其作用的。

### 参考文献:

- [1] 杨小慧, 石光波, 拜晓彬, 等. 文冠果落果黄酮成分分析及抑菌性评价[J]. *食品科学*, 2018, 39(10): 53-58.
- [2] LANG Y, SUN Y, FENG Y, et al. Recent progress in the molecular investigations of yellow horn (*Xanthoceras sorbifolia* Bunge)[J]. *Bot Rev*, 2020, 86(2): 136-148.
- [3] LI Q, CHEN J, YU X, et al. A mini review of nervonic acid: Source, production, and biological functions [J/OL]. *Food Chem*, 2019, 301: 125286[2022-07-26]. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125286>.
- [4] 韩锋, 王建民, 邓邵清, 等. 食品添加剂新品种: 神经酸对改善记忆的影响及在益智食品方面的应用研究进展[J]. *中国供销商情: 乳业导刊*, 2003(1): 18-20.
- [5] 蒲定福, 冯自伟, 郑仁健, 等. 神经酸来源新方向的探讨[J]. *中国油脂*, 2021, 46(8): 76-80, 86.
- [6] 赵立言, 于炎冰, 张黎. 神经酸研究现状及前景[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(3): 282-285.
- [7] 吴冰洁, 顾平, 王铭维, 等. 中汇川黄液对癫痫大鼠海马和大脑皮质糖皮质激素受体的影响[J]. *河北中医*, 2002(1): 68-70.
- [8] 朱林娜. 运动联合丰富环境干预对大鼠学习记忆及海马单胺类神经递质的影响[D]. 江苏扬州: 扬州大学, 2021.
- [9] 许玉珉, 沈晓明, 兰瑞, 等. 开心散对APP/PS1小鼠学习记忆能力和突触功能的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20): 15-22.
- [10] 胡翠翠. 基于海马胆碱能神经元调控研究微波辐射致神经行为改变的机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [11] 王爱梅, 耿若君, 李弋, 等. 早莲草对老年痴呆模型大鼠学习记忆及海马神经递质的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(3): 332-335.
- [12] 王力华. 文冠果的食用和药用价值[J]. *中国医药指南*, 2006(10): 41-43.