

# 海洋中药牡蛎的化学成分、药理活性及开发应用

代春美<sup>1,2</sup>, 廖晓宇<sup>2</sup>, 叶祖光<sup>1\*</sup><sup>1</sup>中国中医科学院中药研究所, 北京 100070; <sup>2</sup>辽宁医学院, 锦州 121000

**摘要:** 本文对近十年来牡蛎的化学成分、药理活性及开发应用情况进行了综述, 牡蛎的化学成分主要包括蛋白质、糖类物质, 具有提高机体免疫力、抗肿瘤等药理活性, 具有作为保健品及海洋中药新药的开发及应用价值。

**关键词:** 海洋中药; 牡蛎; 药理活性

中图分类号: R932

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.3.028

## Review on Chemical Composition, Pharmacological Activity and Application of Marine Traditional Chinese Medicine Oyster

DAI Chun-mei<sup>1,2</sup>, LIAO Xiao-yu<sup>2</sup>, YE Zu-guang<sup>1\*</sup><sup>1</sup> Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100070, China; <sup>2</sup> Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, China

**Abstract:** Oyster was widely used as marine Traditional Chinese Medicine. This paper summarized the research status of traditional knowledge, chemical composition and pharmacological effects of oyster. Polysaccharide and protein may be the primacy composition that showed immune-enhancing and antitumor effects. The paper provided references for the development of new drug and health products from oyster.

**Key words:** marine traditional Chinese medicine; oyster; pharmacological effects

国家 863 计划海洋技术领域“海洋传统药源生物(中药)资源开发利用”主题项目中提出, 推动我国海洋中药资源的研究、挖掘与利用、强化我国海洋药物研究开发特色, 拓展中药研究开发资源领域, 对防病治病, 维护人类健康具有极其重要的科学价值和现实意义。针对海洋中药质量控制水平不够完善的现状, 亟待对临床常用海洋中药的资源、化学成分、质量标准、药效研究进行梳理和提升。

作为海洋中药中常用的临床用药牡蛎(*Ostrea concha*), 不仅是一种肉嫩、味鲜、营养价值极高的海产食品, 也是历版中国药典收录的中医临床常用药。牡蛎俗称生蚝、蛎黄、海蛎等, 为牡蛎科动物, 我国主要品种有长牡蛎、近江牡蛎和大连湾牡蛎等。牡蛎其药用部位主要为肉和壳, 本文就牡蛎的化学成分、药理作用及开发前景进行综述, 为牡蛎作为海洋中药新药成药性评价及保健食品的开发提供科学依据。

## 1 牡蛎的化学成分

综合近十年的文献研究表明, 牡蛎肉含有丰富的糖原、蛋白质、氨基酸、牛磺酸、脂肪酸、维生素和无机盐。氨基酸含有缬氨酸, 苏氨酸, 亮氨酸, 谷氨酸, 半胱氨酸, 甘氨酸等 10 种必须氨基酸; 具有多种生理功能的牛磺酸含量高达 3.332%; 脂肪酸含有多种类脂化合物和(-3 系列化合物, 如脂肪酸、二十五碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)等。糖类化合物主要有葡萄糖、阿拉伯糖、岩藻糖等多种单糖; 维生素有 A1, B1, B2, B6, B12, D, E 等; 无机盐有铁, 铜, 锌, 锰, 钙, 磷, 碘等; 另有研究表明, 牡蛎无机盐中锌的含量居人类食物之首, 100 mg 牡蛎中就含锌 47 mg<sup>[1]</sup>。牡蛎壳中含有碳酸钙、磷酸钙, 其碳酸钙含量为 80%~95%, 可作为原料制成“活性钙冲剂”。

## 2 牡蛎的药理活性

### 2.1 牡蛎的免疫增强作用

蔡冰娜等研究表明, 牡蛎肽肠内制剂可以维持

小鼠正常生理生化功能,明显增强细胞免疫、NK 细胞活性,0.04 g/g·bw 剂量就能增强小鼠巨噬细胞吞噬功能<sup>[2]</sup>。Cheng JY 等研究表明牡蛎多糖能增强 Th1 免疫活性,促进脾细胞增殖、依赖 IL-2 的 T 细胞增殖,提高脾细胞新陈代谢、增强 INF- $\gamma$  的表达<sup>[3]</sup>。江长优等研究表明,50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的牡蛎多糖体外能显著促进巨噬细胞的增殖和吞噬;100 mg/kg 牡蛎多糖能够在一定程度上提高小鼠脏器系数和淋巴细胞增殖能力,提高变态反应强度<sup>[4]</sup>。Wang YK 等研究表明,牡蛎水解产物能使接种 S180 肿瘤细胞的小鼠的脾指数、胸腺指数显著增加,NK 细胞活性显著增强,巨噬细胞的吞噬率显著提高<sup>[5]</sup>。

## 2.2 牡蛎的抗肿瘤作用

Wang YK 等研究表明,牡蛎水解产物能显著抑制移植在 BALB/c 小鼠体内的 S180 细胞的生长,提示牡蛎水解产物的抗肿瘤作用可能是通过增强机体免疫效应实现的<sup>[5]</sup>。陈艳辉等研究表明,一定浓度的牡蛎多糖对鼻咽癌 CNE-1 和血管内皮细胞的生长具有抑制作用<sup>[6]</sup>。吴红棉等采用 MTT 法测定近江牡蛎糖胺聚糖(GC)对 K562、CNE-2Z、Hela 细胞增殖的影响,结果显示糖胺聚糖 CG、CGIa、CGIIa 均可抑制 K562、CNE-2Z 细胞的生长,其中 CGIa 对肿瘤细胞的抑制作用最强,对 5-Fu 有增敏作用;CG 对移植性肉瘤抑制率高达 44.66%,与 CXT 合用后抑制率可提高至 67.96%,且对 CXT 损伤的小鼠免疫功能有一定的修复作用;CG 与 CXT 合用后能延长 L1210 腹水瘤小鼠和 EAC 小鼠的生命,其生命延长率分别高达 50.27%、55.27%<sup>[7]</sup>。杨雪等研究发现,牡蛎甲醇提取物具有广谱的体外抗肿瘤活性,说明小分子有机质是发挥“软坚散结”抗肿瘤作用不可忽视的有效物质基础<sup>[8]</sup>。王振华等研究发现牡蛎多肽(OPP)能明显抑制内皮细胞增殖、迁移、促进内皮细胞凋亡,从而产生明显的抗血管生成作用<sup>[9]</sup>。

## 2.3 牡蛎的抗氧化、抗疲劳作用

林海生等制备出的分子量主要集中在 500 ~ 3091 u 的牡蛎蛋白酶解物(EHOP)具有较强的还原性,在体外对羟自由基、超氧阴离子有较好的清除能力,浓度为 25 mg/mL 时,其还原力  $A_{700}$  为 0.44,超氧自由基清除率和羟自由基清除率分别为 68.68%、21.20%<sup>[10]</sup>。卢学敏等采用 Alcalase 碱性蛋白酶和菠萝蛋白酶分别酶解牡蛎蛋白,获得的含有牡蛎活性肽的酶解产物具有一定的还原能力和清

除超氧自由基的能力<sup>[11]</sup>。邵江娟等以牡蛎壳粉为原料,水煎提取有机质,双缩脲法定性分析、含量测定,再通过阴离子交换层析、反向  $C_{18}$  柱层析分离得到的牡蛎壳寡肽产品具有较强的清除 DPPH 自由基和超氧阴离子自由基的能力<sup>[12]</sup>。叶建仔等研究发现,牡蛎提取物能促进大鼠肝糖原、肌糖原等能源物质的积累,保证大鼠运动期间较高的血糖水平及较好的运动能力,说明牡蛎提取物中含有抗疲劳的物质<sup>[13]</sup>。通过研究牡蛎提取物对大强度训练大鼠运动能力与血清和骨骼肌 LDH 活性及 LA 含量的影响发现,牡蛎提取物能明显提高大鼠运动能力,延长力竭时间,运动组大鼠血清和骨骼肌的 LA 含量均高于对照组和牡蛎组,血清中 LDH 活性高于对照组和牡蛎组,而骨骼肌 LDH 活性低于对照组和牡蛎组,说明牡蛎提取物能提高大鼠的运动能力,具有较好的抗疲劳作用<sup>[14]</sup>。

## 2.4 牡蛎的降血糖作用

于红霞等用牡蛎提取物给小鼠灌胃,灌胃 4 w 后,模型组和牡蛎提取物剂量组腹腔注射四氧嘧啶给小鼠(200 mg/kg·bw),对照组注射生理盐水,72 h 后观察各指标变化,结果显示,牡蛎提取物组小鼠胰岛素水平明显高于模型组,血糖、肿瘤坏死因子水平明显低于模型组,胰腺病理变化较模型组轻,这说明牡蛎提取物除能降低血糖外,对四氧嘧啶所致的小鼠胰腺细胞也有一定的保护作用<sup>[15]</sup>。

## 2.5 牡蛎的降血压、降血脂作用

苑园园等用不同蛋白酶解牡蛎蛋白发现,胃蛋白酶酶解牡蛎蛋白 15 min 后的酶解产物对 ACE 具有较强抑制活性<sup>[16]</sup>。皱贤刚等用高脂饲料饲喂鹌鹑 10 w 建立高脂血症模型,于第 10 w 末用牡蛎降脂胶囊治疗 6 w,治疗期间除对照组其他各剂量组均正常饲喂高脂饲料。结果显示 0.6 g/kg、1.2 g/kg 剂量组鹌鹑血清中 TG、TC、LDL-C、Apo B 的水平显著降低,Apo AI、LCAT、HL、LPL 的含量明显升高,这说明牡蛎降脂胶囊能激活载脂蛋白、脂代谢酶,具有调节血脂、降脂的作用<sup>[17]</sup>。

## 2.6 牡蛎的保肝、护肝、醒酒作用

杨勇进等用 500 mL/L 酒精给大鼠灌胃 8 w 建立酒精性肝损伤模型,研究结果发现给予牡蛎的大鼠血清中 IL-17、TNF- $\alpha$ 、ALT、AST 明显降低,说明牡蛎提取物具有明显的降酶保肝作用<sup>[18]</sup>。张博等用牡蛎提取物对 23 例乙醇性肝病病人进行治疗,结果发现,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移

酶(AST)、总胆红素(TBIL)、TC、TG明显下降,说明牡蛎提取物对乙醇性肝病疗效较好<sup>[19]</sup>。黄健等用高度白酒造成小鼠醉酒及肝损伤模型,结果发现小鼠的醉酒耐受时间明显延长,醉酒时间明显缩短,血清中乙醇含量显著降低,肝功能明显得到改善,说明牡蛎提取物具有一定的预防醉酒作用,有明显保护肝损伤的作用<sup>[20]</sup>。

### 2.7 牡蛎的其他作用

苏开鑫等通过用泼尼松建立大鼠骨代谢紊乱模型,研究发现牡蛎提取物可有效提高由泼尼松引起的骨钙、骨磷、骨锌、骨铁含量的下降,能有效预防泼尼松造成的大鼠骨代谢紊乱<sup>[21]</sup>。刘红丹等以中性蛋白酶为工具酶对牡蛎进行酶解,研究结果发现粗提取物中浓度为1000 μg/mL的多肽,对HIV-1蛋白酶抑制率最高,高达81.95%<sup>[22]</sup>。马勇臻等用维甲酸(RA)50 mg/kg一次灌胃建立小鼠神经管缺陷畸形(NIDs)模型,研究结果发现10g/kg牡蛎提取物组鼠胚中吸收胎、死胎、畸形明显减少,神经上皮中Cx43表达明显降低,从而说明牡蛎提取物具有拮抗RA对鼠胎的致畸作用<sup>[23]</sup>。刘飞等研究发现,胃蛋白酶酶解的水提物持钙活性比较强,添加浓度超过200 mg/mL时,其钙络合能力已超出酪蛋白磷酸肽(CPP)<sup>[24]</sup>。Seo JK等将牡蛎组织在弱醋酸溶剂里煮沸的同时加入蛋白酶抑制剂分离出的组蛋白cvH2B具有强烈的抗革兰阴性菌活性,如人类病原细菌、副溶血性弧菌、创伤弧菌<sup>[25]</sup>。李祺福等采用酸抽提、凝胶柱层析等方法分离提取的牡蛎低分子活性多肽BPO-L能有限抑制人肺癌A549细胞增殖,使其阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,其c-myc、MTP53等癌基因蛋白表达也减弱,而p21<sup>WAF1/CIP1</sup>和Rb等抑癌基因表达活性增强<sup>[26]</sup>。

## 3 牡蛎产品的开发

牡蛎肉和牡蛎壳都有其各自的价值,利用牡蛎肉、牡蛎壳开发功能性牡蛎产品具有较高的社会价值和经济价值,牡蛎已被我国卫生部门批准为第一批既是药材又是食品的海洋资源。牡蛎的产品开发涉及到材料、食品、保健品等领域。

### 3.1 牡蛎壳的开发

李泳等用可溶性淀粉及改性后的牡蛎壳粉制成的包和材料与Vc按10:1的比例进行包和,从而使Vc具有抗氧化性<sup>[27]</sup>。牡蛎壳原料经900℃活化2h可制备出一种主成分为CaO、具有空隙多、比表面

积大等优异结构的高效吸附材料;其水化产物Ca(OH)<sub>2</sub>与染料分子形成氢键,进一步提高了其吸附性能。这种吸附材料能有效处理含刚果红的废水,具有良好的经济和社会效益<sup>[28]</sup>。

### 3.2 牡蛎肉的开发

在日本,人们将牡蛎去壳进行煮制后分离出牡蛎肉(另做罐头)的汤汁浓缩成膏状物即得成品,因其富含牛磺酸、谷氨酸、精氨酸、脯氨酸、丙氨酸,还含有核酸、核苷酸、琥珀酸等从而具有促进人体新陈代谢、维持和恢复人体生理功能的作用;另外,人们提取的牡蛎精汁还有抗癌、强骨、补脑安神、美肤之功效,其味甜美鲜香,广泛用于中、西餐及日本餐。日本还开发了以牡蛎精汁、糖类为主要成分的粘稠性风味健康调味料,其含盐量在5%以下。王颖等研发了一种集营养、美味于一体,具有一定滋补保健作用的新型牡蛎即食食品,解决了以往牡蛎食用不便的问题<sup>[29]</sup>。也有人通过用牡蛎肉中的活性物质经过水提、活性炭脱腥、乳酸菌发酵研制出了一种口感清爽、形态均一、营养丰富的发酵型牡蛎饮料<sup>[30]</sup>。

### 3.3 牡蛎产品开发的现状分析及展望

我国虽对牡蛎的开发应用已经进行了很多研究,商业产品也已面世,但比较关注牡蛎的全营养价值,生产过程中采用的分离技术、工艺方法比较复杂落后,从而导致产品中的活性成分含量降低,与美国、日本相比,仍处于初级保健品阶段。近年来,美国、日本、欧洲等通过用现代生物技术及食品加工高新技术对牡蛎中功能活性成分进行研究开发,研制出了液体型、片剂型、胶囊型的功能食品、疗效品。随着食品、营养、医药及生物技术的发展,我国对牡蛎营养、药用及营养保健的认识越来越深入,开发出新功能牡蛎保健品已成为近年来研究牡蛎的热点。

随着科学技术的发展,全球环境污染也在加剧,部分牡蛎体内Cd、As等重金属及微生物含量严重超标,不能达到开发功能性产品的要求。如何通过各种理化手段降低牡蛎中重金属含量、减少微生物数量是促进牡蛎功能性食品开发的首要问题。有人研究发现牡蛎中钠、钾含量较高:100g牡蛎肉中钠、钾含量分别为194.00、195.00mg,这与我们医疗保健中所提倡的低钠膳食相矛盾,因此,在不影响牡蛎功能性产品质量和风味的前提下,需对其进行脱盐处理。

综上所述,从20世纪70年代至今,牡蛎的药理活性的研究得到不断发展,牡蛎的提取工艺不同,得

到的牡蛎提取物组分就不同,表现出的药理活性也有所差异。随着科学技术的发展,人们对牡蛎药理和临床的研究已经突破了其在传统应用中的认知,如增强机体免疫力、抗高血压、抗菌、抗病毒等。近年来,牡蛎中主要药效成分逐渐被人们知晓、细分化,主要成分的分离、提纯、鉴定工艺也逐渐被优化。作为海洋中药的典型代表,牡蛎分布广,药用价值和营养价值都值得关注,需要进一步完善和建立与药效相关的质量控制标准,课题组在 863 课题的研究中,在中医药理论的指导下,将进一步研究开发针对提高机体免疫力功效如抗肿瘤及感染辅助用药的现代海洋中药新药及保健食品。

#### 参考文献

- Xu Q(许茜), *et al.* Research advance on the modern clinical trials of ocean traditional Chinese medicine oyster meat. *Prog Mod Biom* (现代生物学进展), 2012, 32: 6398-6400.
- Cai BN(蔡冰娜), *et al.* Influence of oyster peptide enteral nutrition preparations on immune function in mice. *Lishizhen Med Mat Med Res* (时珍国医国药), 2010, 21: 2816-2818.
- Cheng JY, *et al.* Pacific oyster-derived polysaccharides enhance antigen-specific T helper(Th)1 immunity *in vitro* and *in vivo*. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35: 235-240.
- Jiang CY(江长优), *et al.* The study of oyster polysaccharide on enhancing immune function in mice. *Tradit Chin Med Pat Pre* (中成药), 2013, 35: 1062-1065.
- Wang YK, *et al.* Oyster (*Crassostrea gigas*) hydrolysates produced on a plant scale have antitumor activity and immunostimulating effects BALB/c mice. *Mar Drugs*, 2010, 8: 255-268.
- Chen YH(陈艳辉), *et al.* Experimental study of oyster meat hydrolysates (antitumor active peptide) by animal protease enzyme hydrolysis. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2010, 8: 167-169.
- Wu HM(吴红棉), *et al.* The anti-tumor effect of oyster glycosaminoglycans *in vivo* and *in vitro*. *Mod Food Sci Technol* (现代食品科技), 2014, 6(15): 18-23.
- Yang X(杨雪), *et al.* The study on HPLC contour spectra of ocean traditional Chinese medicine oyster extract based on the antitumor activity *in vitro*. *J Ocean Univ China* (中国海洋大学学报), 2015, 45(9): 90-96.
- Wang ZH(王振华), *et al.* The study of anti-angiogenesis effect of oyster peptide. *Chin J Lun Can* (中国肺癌杂志), 2009, 12: 841-847.
- Lin HS(林海生), *et al.* Oyster hydrolysates preparation and antioxidant activity. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2013, 16: 163-167.
- Lu XM(卢学敏), *et al.* The bacteriostasis activity and oxidation resistance of oyster active peptides. *China Brew* (中国酿造), 2013, 32(2): 77-80.
- Shao JJ(绍蒋娟), *et al.* The extraction and separation of oyster antioxidant peptide. *J Chin Med Mater* (中药材), 2013, 36: 1395-397.
- Ye JZ(叶健仔), *et al.* The effect of oyster extract on rats exercise capacity and sugar supply. *J Yangtze Univ, Nat Sci Ed* (长江大学学报, 自科版), 2013, 10(18): 80-82.
- Ye JZ(叶健仔), *et al.* The effect of oyster extract on LDH activity and LA in exercise rats serum and skeletal muscle. *J Shaoyang Univ, Nat Sci* (邵阳学院学报, 自科版), 2013, 10(2): 51-54.
- Yu HX(于红霞), *et al.* Protective effect of oyster extract on islet B cell in mice. *Chin J Pub Health* (中国公共卫生), 2006, 22: 978-979.
- Yuan YY(苑园园), *et al.* The condition optimization of the enzymatic preparation of oyster ACEI peptides. *J Chin Instit Food Sci Technol* (中国食品学报), 2013, 13: 115-120.
- Zhou XG(皱贤刚), *et al.* Blood lipid regulating effect of oyster and its mechanism. *China Pharm* (中国药业), 2014, 23(7): 6-7.
- Yang YJ(杨勇进), *et al.* The effect of oyster extract on IL-17 and INF- $\gamma$  in alcoholic liver injury rats. *World Chin J Digestol* (世界华人消化杂志), 2011, 19: 177-180.
- Zhang B(张博), *et al.* The clinical effect for the treatment of alcohol liver disease with oyster extract. *Acta Aca Med Qingdao Univ* (青岛大学医学院学报), 2010, 46: 122-124.
- Huang J(黄键), *et al.* Protective effect of oyster on drunkenness and alcoholic liver injury in mice. *J Chin Instit Food Sci Technol* (中国食品学报), 2012, 12(10): 29-32.
- Su KX(苏开鑫), *et al.* Effect of oyster meat extract on bone metabolism of osteoporosis rats caused by steroids. *Chin J Vital Dis* (中国自然医学杂志), 2009, 11(2): 97-99.
- Liu HD(刘红丹), *et al.* The preparation of HIV-1 protease inhibitory peptides and its inhibition rate studies in oyster. *Food Res Dev* (食品研究与开发), 2014, 35: 128-132.
- Ma YZ(马勇臻). Experiment research of oyster extract antagonising neural tube defects caused by retinoic acid in mice. *Rep Con* (生殖与避孕), 2011, 31: 225-229.
- Liu F(刘飞), *et al.* Calcium performance study of oyster extract. *Food Mac* (食品与机械), 2014, 30: 166-168.
- Seo JK, *et al.* American Oyster, *Crassostrea virginica*, expresses a potent antibacterial histone H2B protein. *Mar Biotechnol*, 2010, 12: 534-551