

藻蓝蛋白抗氧化作用及其药理活性研究进展

Research progress of the antioxidant activity of Phycocyanin and its application

夏冬^{1,2}, 孙军燕¹, 刘娜娜¹, 刘冰¹, 杜振宁²

(1. 中国科学院 烟台海岸带研究所 海岸带生物学与生物资源利用所重点实验室, 山东 烟台 264003; 2. 烟台大学 药学院, 山东 烟台 264005)

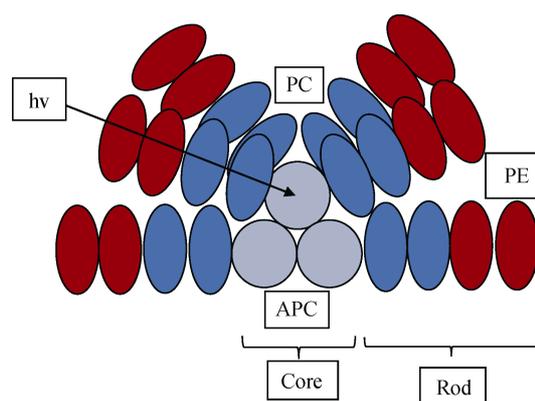
中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 1000-3096(2015)07-0130-06
doi: 10.11759/hyxx20140704001

藻蓝蛋白(Phycocyanin, 简称 PC, 吸收光谱 615~640 nm)是一类普遍存在于蓝藻中具有光合作用的捕光色素蛋白^[1]。藻蓝蛋白具有众多的药理活性, 如抗炎、抗肿瘤、抗过敏、维持机体稳态以及减毒增效等^[2], 药理试验证明其对机体内自由基代谢紊乱具有显著的调节作用。自由基参与很多疾病的发生过程, 包括: 炎症, 动脉粥样硬化, 癌症, 再灌注造成的损害及氧化胁迫引起的其他机能障碍等^[3]。本文对藻蓝蛋白的抗氧化活性和药理效果进行梳理, 推论了藻蓝蛋白的药效活性和抗氧化机理的关系, 为藻蓝蛋白的药理学研究提供参考。

1 藻蓝蛋白的结构与功能

藻类可利用自身的捕光色素复合体的杆状结构来捕光, 色素复合体中含有数千个捕光色素分子, 可帮助海藻吸收极微弱的阳光。钝顶螺旋藻藻胆体的藻蓝蛋白(C-Phycocyanin, C-PC)和别藻蓝蛋白(Allophycocyanin, APC)通过连接蛋白非共价地交联在一起, 能量从 CPC 传到 APC, 最后传到光合作用反应中心以推动光合作用的进行^[4]。藻蓝蛋白的抗氧化作用与其特有的结构有关(图 1)。藻蓝蛋白中捕光色素、色氨酸残基与色基间存在着激发能传递现象^[5], 具有从基态到激发态转变的能力, 具有传递电子的能力传递, 包含了氧化还原的过程。

另外, Stocker 等^[7]研究表明, 胆红素具有消除过氧化物自由基的作用, 其机理是胆红素可将过氧自由基绑定到 C-10 位的四吡咯分子的一个氢原子上, 使自由基与中心碳原子形成共振稳定, 最终扩展到整个胆红素分子。藻蓝蛋白的发色团(藻蓝素)中开放

图 1 藻胆体的基本结构^[6]

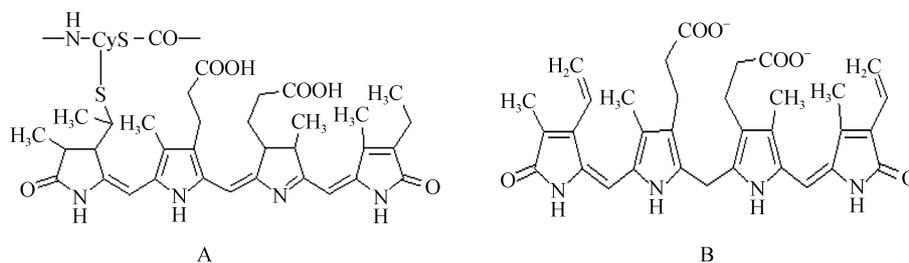
的四吡咯链(如图 2A)与胆红素(如图 2B)非常相似, 或为其抗氧化活性做出贡献。

Romay^[10]首先报道了藻蓝蛋白的抗氧化的特性, 其评价了藻蓝蛋白在体内外作为抗氧化剂的潜力, 实验结果显示藻蓝蛋白能够有效消除羟基自由基和烷氧自由基, 表明藻蓝蛋白具有在体内外作为抗氧化剂的潜力。Halliwell^[11]研究发现, 藻蓝蛋白对肝微粒体脂质过氧化也有抑制作用, 该实验中超氧化物歧化酶(SOD)的抗氧化能力比藻蓝蛋白高 3 倍, 而增加 SOD 的量, 却没有改变藻蓝蛋白的抗氧化能力, 表明它们存在不同的抗氧化作用机制。另外, 藻蓝蛋白的抗氧化机理与常用的抗氧化剂如生育酚和抗坏

收稿日期: 2014-07-04; 修回日期: 2014-09-25

基金项目: 海洋公益性行业科研专项经费资助(201205027)

作者简介: 夏冬(1988-), 硕士研究生, 研究方向为制药工程, 电话: 18364553923, E-mail: xd12231223@126.com; 刘冰, 通信作者, 助理研究员, 电话: 0535-2109174, E-mail: bliu@yic.ac.cn; 杜振宁, 通信作者, 教授, E-mail: zhenningdu@yahoo.co.uk

图2 藻蓝蛋白发色团(A)和胆红素(B)的常见结构^[8-9]

血酸类似,可以抑制2,2-偶氮二(2-咪基丙烷)二盐酸盐引起的红细胞溶血^[12]。Hirata等^[13]研究了藻蓝蛋白对疏水系统的亚油酸甲酯和磷脂酰胆碱脂质体模型的抗氧化作用。该实验表明,每摩尔的藻蓝素(藻蓝蛋白的一个组成部分)的抗氧化活性高于同等摩尔量 α -生育酚。并且,从喷雾干燥的螺旋藻中提取的藻蓝蛋白与从新鲜螺旋藻提取的藻蓝蛋白具有类似的抗氧化活性。因为在干燥过程中藻蓝蛋白的部分脱辅基蛋白会发生变性,这些结果表明藻蓝蛋白的藻蓝素对其抗氧化能力具有重要贡献。该研究显示藻蓝蛋白具有较好的抗氧化活性,干燥后的藻蓝蛋白由于稳定性较好,所以在商业开发上具有重要的利用价值。

2 藻蓝蛋白抗氧化活性与相关药理活性

2.1 藻蓝蛋白抗氧化活性与抗炎作用

首先,藻蓝蛋白可以抑制鲁米诺在碱性条件下的氧化发光反应^[14],作用于吞噬细胞呼吸爆发,使自由基($\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , $\text{RO}\cdot$)和多余过氧化物减少,从而达到抑制作用。有证据^[15]表明活性氧如超氧阴离子,过氧化氢和羟基自由基,可以使花生四烯酸级联,从而造成肥大细胞脱颗粒并释放组胺、5-羟色胺、肿瘤坏死因子和其他炎症介质。而藻蓝蛋白正好能够清除过氧化物,羟基和烷基自由基。Spillert等^[16]为了了解藻蓝蛋白对 H_2O_2 和 $\cdot\text{OH}$ 潜在的清除能力,研究了其对过氧化氢诱导的体外炎症反应模型的抑制作用。结果显示,藻蓝蛋白减轻了葡萄糖氧化酶在小鼠爪子上引起的水肿。因此,藻蓝蛋白对 $\cdot\text{OH}$ 的清除效果使它具有了抗炎作用。在相同的剂量范围内,藻蓝蛋白在角叉菜胶诱导的大鼠后爪水肿和大鼠的棉花小球肉芽肿实验中均具有抗炎活性^[17]。藻蓝蛋白能显著降低花生四烯酸介导的小鼠耳水肿以及角叉菜胶诱导的大鼠足跖浮肿,归因于对活性氧的清除

和对花生四烯酸代谢的抑制。Gonzalez和Fretland等^[18-19]将藻蓝蛋白作用于醋酸诱导的溃疡性结肠炎的动物模型,通过分析结肠组织以及测定髓过氧化物酶活性,结果表明,给予藻蓝蛋白的受损动物结肠炎模型的结肠黏膜中,嗜中性粒细胞浸润显著减少,显著降低产生自由基和多种反应性物质诱发疾病的髓过氧化物酶活性,证实藻蓝蛋白能有效降低乙酸造成的大鼠结肠炎发生率,抗炎机理和其抗氧化活性有关。

2.2 藻蓝蛋白抗氧化活性与保护肝脏的作用

Bhat等^[20]研究了藻蓝蛋白对用R-(+)-长叶薄荷酮和 CCl_4 诱导的大鼠肝毒性药理活性。结果显示藻蓝蛋白可以显著降低两种化合物产生大量自由基引起的肝毒性。2002年,Remirez等^[21]研究了藻蓝蛋白对肝脏枯否细胞氧化应激的相关参数影响。结果显示,藻蓝蛋白显著降低了枯否细胞的吞噬功能和相关的呼吸爆发活动,其原理是藻蓝蛋白减少了氧化应激产生的肿瘤坏死因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和甲亢状态下产生的一氧化氮。所以我们认为,藻蓝蛋白的保肝作用主要归功于其抑制了氧化反应中活性代谢产物的生成以及有效的消除自由基。此外,藻蓝蛋白还可以抑制细胞色素P450介导的一些反应,例如,抑制P450参与的氧化反应活性代谢物的生成。Bhat等^[22]也证实了藻蓝蛋白可以抑制由 CCl_4 诱导的大鼠体内肝脏脂质过氧化反应。

2.3 藻蓝蛋白抗氧化作用与消除白内障作用

Ou等^[23]发现藻蓝蛋白通过线粒体和未折叠蛋白反应途径抑制D-半乳糖诱导的人晶状体上皮细胞凋亡。晶状体上皮细胞凋亡是白内障形成的重要原因,预防LEC细胞凋亡可以作为白内障的一种治疗策略。Kumari等^[24]又研究了藻蓝蛋白对由亚硒酸钠诱导的大鼠白内障的调节作用。实验结果表明藻蓝蛋白可以通过调节体内抗氧化酶的水平,以致减少体内氧化应激反应,降低了亚硒酸钠诱导的白内障

障的发病率。

2.4 藻蓝蛋白抗氧化活性与保护血管作用

Ross^[25]于1999年提出动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,具有慢性炎症反应病理过程的特征。Riss等^[26]实验证实螺旋藻中的藻蓝蛋白通过抑制活性自由基和环氧合酶-2的生成,从而提高了体内抗氧化酶的水平,有效改善了动脉粥样硬化动物氧化应激所造成的炎症损伤,并具有调节血脂的作用。由于动脉粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤做出炎症-纤维增生性反应的结果,褚现明等^[27]通过体内外实验,研究了钝顶螺旋藻藻蓝蛋白对血管平滑肌细胞过度增殖、血管损伤后内膜增生和管腔狭窄的抑制作用和机制。证实藻蓝蛋白可以通过抑制细胞G1/S周期进程,抑制VSMCs的过度增殖及新生内膜的形成,从而降低血管氧化炎症损伤,明显抑制管腔狭窄,因此证明了藻蓝蛋白抗氧化活性对血管健康具有良好的保健预防作用。Strasky等^[28]研究了藻蓝蛋白对血红素加氧酶-1的激活作用,这种酶可以使血红素分解代谢产生强效的抗氧化胆红素。实验结果显示,螺旋藻中的藻蓝素能够减少氧化应激反应,在内皮细胞中激活HMOX1,造成载脂蛋白E基因缺陷小鼠动脉粥样硬化病变中增加HMOX1的表达。这也为藻蓝蛋白降低血管粥样硬化提供了新的理论依据,即增加血红素加氧酶-1的表达来增加抗氧化效果。

2.5 藻蓝蛋白抗氧化活性与神经保护作用

抗氧化能力的下降和氮氧活性自由基的增加与人体器官老化和神经退行性疾病有很大关联^[29-31]。在某些动物模型中注射SOD,发现其可以抑制这些模型的炎症反应,在离体免疫细胞以及动物和人体内,可以增加免疫功能的某些分子表达^[32]。许多临床试验报告表明,在脑损伤或梗死的患者的脑脊液和脑组织中,细胞因子的表达明显增加^[33-34]。藻蓝蛋白的抗氧化性可能作用在细胞因子上,从而及时修复脑损伤,抑制细胞坏死。

Rimbau等^[35]研究发现,藻蓝蛋白可以减少在大鼠海马区红藻氨酸诱导的癫痫反应,具有保护神经元的作用。红藻氨酸导致癫痫是因为其生成了大量氧活性自由基,藻蓝蛋白通过减少自由基起到对神经元损伤的保护作用。该实验提示藻蓝蛋白可以用于治疗神经退行性疾病中的氧化应激诱导的神经元损伤,如阿耳茨海默氏病和帕金森综合症等。另外,Rimbau等^[36]还发现,藻蓝蛋白通过减少氧自由基来

保护体外钾和血清缺乏培养的大鼠小脑颗粒细胞的死亡。Marin等^[37]实验证明,藻蓝蛋白可以保护SH-SY5Y神经细胞免受氧化损伤,减少大鼠视网膜短暂性脑缺血和大鼠脑线粒体内Ca²⁺/磷酸盐引起的功能损伤。

2.6 藻蓝蛋白抗氧化活性与肾肺器官的作用

Shukkur等^[38]实验发现藻蓝蛋白能够预防由草酸在犬肾细胞触发氧化应激介导的细胞损伤,降低细胞中草酸诱导的活性氧(ROS)和脂质过氧化(LPO)反应,对线粒体膜通透性具有显著的保护作用。Zheng等^[39]发现螺旋藻藻蓝蛋白和藻蓝素可以通过抑制氧化应激,从而达到预防糖尿病肾病的发生。口服10周藻蓝蛋白可以防止二型糖尿病小鼠(db/db小鼠)出现蛋白尿和肾系膜扩张,使肿瘤生长因子-β和纤维连接蛋白表达正常化,使肾脏中氧化应激标记物NADPH氧化酶表达降低。另外,在Gonzalez等^[40]的试验中,藻蓝蛋白与卡那霉素合用可以减少大小鼠肾小管血管充血和炎症浸润,降低卡那霉素这种氨基糖甙类抗生素所造成的肾毒性。Sun等^[41]实验证明藻蓝蛋白可以提高肺组织(SOD)和血浆谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低肺组织羟脯氨酸(HYP)、丙二醛(MDA)和血浆MDA含量,减轻百草枯中毒大鼠肺肺炎及后期纤维化程度,对百草枯诱导的大鼠肺肺炎及肺纤维化具有显著的抑制作用。

2.7 藻蓝蛋白抗氧化活性与预防肿瘤作用

邻苯三酚红漂白实验^[42]结果显示,藻蓝蛋白辅基比藻蓝素对过氧亚硝基阴离子有更强的清除作用,而藻蓝素也很显著的抑制了过氧亚硝基阴离子造成的DNA单链断裂,并呈剂量依赖关系,这种效果可能为预防细胞发生癌变打下了基础。Gupta等^[43]研究了藻蓝蛋白对暴露于12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯(12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)的小鼠皮肤肿瘤基因的保护作用。当TPA诱导的小鼠出现肿瘤关键特征因子,如鸟氨酸脱羧酶,环氧合酶-2,白细胞介素6和磷酸化信号转导及转录活化因子3的表达时,使用藻蓝蛋白可抑制这些由TPA引起的肿瘤关键特征因子的表达,并且具有剂量依赖性。Thangam等^[44]对藻蓝蛋白的抗氧化和抑制癌细胞生长进行了研究。通过荧光和相差显微镜观察到藻蓝蛋白可抑制HT-29(结肠癌)和A549(肺癌)细胞的生长,使癌细胞的DNA在G(0)/G(1)期停滞和裂解。

另外,藻蓝蛋白对于化疗过程中产生的机体氧化应激损伤的良好保护能力。Fernandez等^[45]研究了

藻蓝蛋白对顺铂导致的肾毒性的作用,结果显示,藻蓝蛋白可以防止顺铂引起的谷胱甘肽还原酶的降低,减少过氧化氢的含量,维持血液中尿素氮的水平,对氧化应激有良好的抑制作用,具有抑制顺铂所致的肾毒性的作用。不仅如此,多年癌症研究证明,恰当的药物的组合可以有效的提高单一药物在治疗方案中的安全性和有效性^[46]。1998年,辛华雯等^[47]研究了藻蓝蛋白对氨甲蝶呤和顺铂的体外增效作用。结果显示,藻蓝蛋白与氨甲蝶呤合用后显著增强后者的细胞毒性,随着氨甲蝶呤浓度的提高,其增效作用也增强,无藻蓝蛋白与加用藻蓝蛋白的细胞存活率之间存在高度显著性差异,其与现有增效剂维拉帕米(钙离子通道抑制剂)相比,效果相近但毒性更小。Miroslav等^[48]用10%的常规剂量的拓扑替康与藻蓝蛋白联用,效果比单用常规剂量的拓扑替康效果更好,激活了大量的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(caspase-9)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)。在提高拓扑替康的效果的同时降低其副作用的发生。Saini等^[49]也在同年证实了传统的非甾体抗炎药吡罗昔康和藻蓝蛋白联合用药,效果比单用提高70%以上,环氧合酶2(COX-2)表达和前列腺素E2(PGE-2)水平大大降低,DNA断裂也被抑制。不难看出,藻蓝蛋白的抗氧化作用起到了提高免疫力和保护受损器官的作用,而藻蓝蛋白作为一种光敏剂与现有临床抗癌药物的联用将会在化疗的增效方面起到重要的作用。

3 总结与展望

本实验室对重组别藻蓝蛋白的抗氧化活性研究^[50-51]表明,重组别藻蓝蛋白具有清除自由基的能力,但其对不同类型自由基的清除效果有较大差别。由于藻蓝蛋白结构组成与别藻蓝蛋白相类似,藻蓝蛋白的辅基蛋白也具有类似的抗氧化活性^[52]。随后进一步验证藻蓝素(*phycocyanobilin*, PCB)对DPPH自由基的清除作用呈现一定的量效关系^[53];Pleonsil等^[54]的最新研究结果显示,天然藻蓝蛋白的抗氧化活性大于重组藻蓝蛋白。藻蓝蛋白的抗氧化活性,藻蓝色素起到了一部分作用^[13],而辅基蛋白也应具有与藻蓝素不同途径的抗氧化作用^[52],间接证实了藻蓝蛋白是从脱辅基蛋白和藻蓝素两个水平上清除自由基的。

当今,我们已经可以通过比较成熟的化学和生物工程技术得到纯度较高的藻蓝蛋白。但活性会随着原料和提取工艺的不同而出现差别。藻蓝蛋白拥有了良好的抗氧化能力可以为申请保健品和候选药

品打下基础,成功与否取决于其自身良好的品质控制。传统开放式养殖获取藻蓝蛋白需要大量的条件摸索达到品质恒定,而工业化的生物重组表达较为可控,但藻蓝素很难能够通过生物工程装配到多聚体的蛋白亚基上,其得到藻蓝蛋白活性和品质还需进一步研究。另外,藻蓝蛋白代谢产物和衍生物较为复杂。通过口服和注射等给药途径,确定藻蓝蛋白的活性效果是由整体还是由它的代谢产物起到的,是我们接下来所要研究的目标。文中提到了藻蓝蛋白可以在不同的疾病器官中发挥抗氧化作用,藻蓝蛋白是如何进入细胞,又如何发挥作用是研究的关键。螺旋藻的大规模的养殖为藻蓝蛋白开发利用奠定了基础,其功能性食品为其应用进行了探索。因此,未来藻蓝蛋白活性与机制的深层研究和临床试验将为其应用开辟更大的空间。

参考文献:

- [1] Eriksen N T. Production of phycocyanin - a pigment with applications in biology, biotechnology, foods and medicine [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 80(1): 1-14.
- [2] 王庭健, 林凡, 秦松, 等. 藻胆蛋白及其在医学中的应用[J]. *植物生理学通讯*, 2006, 42(2): 303-307.
- [3] Kehrer J P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease [J]. *Crit Rev Toxicol*, 1993, 23: 21-48.
- [4] 王广策, 周百成, 曾呈奎. 钝顶螺旋藻 C-藻蓝蛋白和异藻蓝蛋白能量传递模型的构建[J]. *科学通报*, 1996, 40(8): 741-743.
- [5] 王广策, 曾呈奎. 钝顶螺旋藻 C-藻蓝蛋白分子内不同基团间能量传递的研究[J]. *海洋与湖沼*, 1998, 29(5): 471-475.
- [6] Grossman A R, Schaefer M R, Chiang G G. The phycobilisome, a light-harvesting complex from *Spirulina* under environmental conditions[J]. *Microbiological Reviews*, 1993, 57(3): 725-749.
- [7] Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh A F, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance [J]. *Science*, 1987, 235: 1043-1046.
- [8] Gossauer A, Hirsch W. Syntheses of bile-pigments. 4. total synthesis of racemic phycocyanobilin (phycobiliverdin) and of a homophycobiliverdin [J]. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig*, 1976, 9: 1496-1513.
- [9] Bonnett R, Davies J E, Hursthouse M B. Structure of bilirubin [J]. *Nature*, 1976, 262: 327-328.

- [10] Romay C, Armesto J, Ramirez D, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycoyanin from blue-green algae [J]. *Inflamm Res*, 1998, 47(1): 36-41.
- [11] Halliwell B. How to characterize a biological antioxidant [J]. *Freerad Res Comm*, 1990, 9: 1-32.
- [12] Romay C, Gonzalez R. Phycocyanin is an antioxidant protective of human erythrocytes against lysis by peroxy radicals [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52: 367-368.
- [13] Hirata T, Tanaka M, Ooike M, et al. Antioxidant activities of Phycocyanobilin prepared from *Spirulina platensis* [J]. *Appl Phycol*, 2000, 435-439.
- [14] Romay C, Ledon N, Gonzalez R. Phycocyanin extract reduces leukotrienes B₄ levels in arachidonic acid-induced mouse ear inflammation test [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51: 641-642.
- [15] Lissi E A, Pizarro M, Romay C, et al. Kinetics of phycocyanin bilin groups destruction by peroxy radicals [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28: 1051-1055.
- [16] Spillert C R, Pelosi M A, Parmer L P, et al. A peroxide-induced inflammation model for drug-testing [J]. *Agents and Actions*, 1987, 21: 297-298.
- [17] Romay C, Ledon N, Gonzalez R. Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation [J]. *Inflammation Research*, 1998, 47 (8): 334-338.
- [18] Gonzalez R, Rodriguez S, Romay C, et al. Anti-inflammatory activity of Phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats [J]. *Pharmacological Research*, 1999, 39(1): 55-59.
- [19] Fretland D J, Djuric S W, Gaginella T S. Eicosanoids and inflammatory bowel disease: regulation and prospects for therapy [J]. *Prost Leukotr Ess Fatty Acids*, 1990, 41(4): 215-233.
- [20] Vadiraja B B, Gaikwad N W, Madyastha K M. Hepatoprotective effect of C-Phycocyanin: Protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity in rats [J]. *Biochem and Biophys Res Com*, 1998, 249(2): 428-431.
- [21] Ramirez D, Fernandez V, Tapia G, et al. Influence of C-phycoyanin on hepatocellular parameters related to liver oxidative stress and Kupffer cell functioning [J]. *Inflammation Research*, 2002, 51(7): 351-356.
- [22] Bhat V B, Madyastha K M. C-phycoyanin: a potent peroxy radical scavenger in vivo and in vitro [J]. *Biochem Biophys Res Comun*, 2000, 275(1): 20-25.
- [23] Ou Y, Yuan Z J, Li K P, et al. Phycocyanin may suppress D-galactose-induced human lens epithelial cell apoptosis through mitochondrial and unfolded protein response pathways [J]. *Toxicology Letters*, 2012, 215(1): 25-30.
- [24] Kumari R P, Sivakumar J, Thankappan B, et al. C-Phycocyanin Modulates Selenite-Induced Cataractogenesis in Rats [J]. *Biological Trace Element Research*, 2013, 151(1): 59-67.
- [25] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(2): 115.
- [26] Riss J, Decorde K, Sutra T, et al. Phycobiliprotein C-phycoyanin from *Spirulina platensis* is powerfully responsible for reducing oxidative stress and NADPH oxidase expression induced by an atherogenic diet in hamsters [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(19): 7962-7967.
- [27] 褚现明, 冷敏, 李冰, 等. 藻蓝蛋白抑制血管平滑肌细胞过度增殖性管腔狭窄的机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(10): 1383-1388.
- [28] Strasky Z, Zemankova L, Nemeckova I, et al. *Spirulina platensis* and phycocyanobilin activate atheroprotective heme oxygenase-1: a possible implication for atherogenesis [J]. *Food & Function*, 2013, 4(11): 1586-1594.
- [29] Harman D. Aging: to theory based on free radical and radiation chemistry [J]. *J Gerontol*, 1956, 11(3): 289-300.
- [30] Leibovitz B E, Siegel B V. Aspects of free radical reactions in biological systems: aging [J]. *J Gerontol*, 1980, 35(1): 45-56.
- [31] Ames B N, Shigenaga M K, Hagen T M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging [J]. *Proc Nati Acad Sci USA*, 1993, 90(17): 7915-7922.
- [32] Han S N, Meydani S N. Antioxidant, cytokines, and influenza infection in aged mice and elderly humans [J]. *J Infect Dis*, 2000, 182: 74-80.
- [33] Lynch M A. Age-related impairment in long-term potentiation in hippocampus: A role for the cytokine, interleukin-1 beta? [J]. *Prog Neurobiol*, 1998, 56: 571-589.

- [34] Knoblach S M, Fan L, Faden A I. Early neuronal expression of tumor necrosis factor- α after experimental brain injury contributes to neurological impairment [J]. *J Neuroimmunol*, 1999, 95: 115-125.
- [35] Rimbau V, Camins A, Romay C, et al. Protective effect of C-phycoerythrin against kainic acid-induced neuronal damage in rat hippocampus [J]. *Neuroscience Letters*, 1999, 276: 75-78.
- [36] Rimbau V, Camins A, Pubill D, et al. C-phycoerythrin protects cerebellar granule cells from low potassium/serum deprivation-induced apoptosis [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2001, 364(2): 96-104.
- [37] Marin-Prida J, Penton-Rol G, Rodrigues F P, et al. C-Phycocyanin protects SH-SY5Y cells from oxidative injury, rat retina from transient ischemia and rat brain mitochondria from Ca^{2+} /phosphate-induced impairment [J]. *Brain Research Bulletin*, 2012, 89(5-6): 159-167.
- [38] Farooq Shukkur M, Boppana Nithin B, Asokan Devarajan, et al. C-Phycocyanin confers protection against Oxalate-Mediated oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in MDCK cells [J]. *Plos One*, 2014, 9(4).
- [39] Zheng J, Inoguchi T, Sasaki S, et al. Phycocyanin and phycocyanobilin from *Spirulina platensis* protect against diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress [J]. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 2013, 304(2): 110-120.
- [40] Gonzalez Nunez, Rodriguez Salgueiro, Barco Herrera, et al. Phycocyanin accelerates recovery of renal tissue damaged by kanamycin overdose in rodents [J]. *Acta Microscopica*, 2012, 21(3): 147-154.
- [41] Sun Y X, Zhang J, Yan Y J, et al. The protective effect of C-phycoerythrin on paraquat-induced acute lung injury in rats [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2011, 32(2): 168-174.
- [42] Bhat V B, Madyastha K M. Scavenging of peroxynitrite by phycocyanin and phycocyanobilin from *Spirulina platensis*: Protection against oxidative damage to DNA [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 285: 262-266.
- [43] Gupta N K, Gupta K P. Effects of C-Phycocyanin on the representative genes of tumor development in mouse skin exposed to 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2012, 34(3): 941-948.
- [44] Thangam R, Suresh V, Princy W A, et al. C-Phycocyanin from *Oscillatoria tenuis* exhibited an antioxidant and in vitro antiproliferative activity through induction of apoptosis and G(0)/G(1) cell cycle arrest [J]. *Food Chemistry*, 2013, 140(1-2): 262-272.
- [45] Fernandez-Rojas, Noel Medina-Campos, Omar Hernandez-Pando, et al. C-Phycocyanin prevents cisplatin-induced nephrotoxicity through inhibition of oxidative stress [J]. *Food & Function*, 2014, 5(3): 480-490.
- [46] 蒋明. 药物的规律性组合研究及其方剂学意义 [J]. *中医文献杂志*, 2006, 47(4): 243.
- [47] 辛华雯, 王润帮, 欧阳沙怀, 等. 藻蓝蛋白对氨甲喋呤和顺铂的体外增效研究 [J]. *湖北医科大学学报*, 1998, 19(1), 22-24.
- [48] Gantar M, Dhandayuthapani S, Rathinavelu A. Phycocyanin Induce Apoptosis and Enhances the Effect of Topotecan on Prostate Cell Line LNCaP [J]. *Journal of Medicinal Food*, 2012, 15(12): 1091-1095.
- [49] Saini M K, Vaiphei K, Sanyal S N. Chemoprevention of DMH-induced rat colon carcinoma initiation by combination administration of piroxicam and C-phycoerythrin [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 361(1-2): 217-228.
- [50] Ge B S, Qin S, Han L. Antioxidant properties of recombinant allophycocyanin expressed in *Escherichia coli* [J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*, 2006, 84(3): 175-180.
- [51] 韩璐, 葛保胜, 秦松, 等. 几种重组别藻蓝蛋白的抗氧化活性 [J]. *海洋科学*, 2007, 31(8): 71-74.
- [52] 周战, 陈秀, 张玉忠, 等. 藻胆蛋白脱辅基蛋白对其抗氧化活性的影响 [J]. *海洋科学*, 2003, 27(5): 77-80.
- [53] 陈英杰, 刘少芳, 秦松, 等. 抗氧化活性藻蓝色素与牛血清白蛋白的相互作用 [J]. *药物分析杂志*, 2011, 31(1): 87-89.
- [54] Pleonsil Pornthip, Soogarun Suphan, Suwanwong Yaneenart. Antioxidant activity of holo- and apo-c-phycoerythrin and their protective effects on human erythrocytes [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 60: 393-398.

(本文编辑: 康亦兼)