

海洋生物资源高值利用研究进展*

李鹏程^{1, 2, 3}

(1. 中国科学院海洋研究所 实验海洋生物学重点实验室 青岛 266071; 2. 青岛海洋科学与技术试点国家实验室 海洋药物与生物制品功能实验室 青岛 266237; 3. 中国科学院海洋大科学研究中心 青岛 266071)

摘要 近年来随着人口增长和社会发展, 人类对生物资源的需求不断增加, 各沿海国家都将目光投向了尚未获得有效开发的海洋生物资源, 从而掀起了世界性开发海洋生物资源的浪潮。海洋生物中蕴藏着许多与陆生生物不同、结构新颖、功能独特的活性物质。如果能将这些活性物质开发成新型海洋药物、生物材料、农用制品、功能食品等高值化产品, 将有望解决当前我国海洋生物产业发展面临的技术水平较低、附加值不高等瓶颈问题。为此, 本文重点针对我国近年来在藻、虾、鱼和水母类等海洋大宗生物资源的高值化利用方面取得的研究进展和成果进行梳理和评述, 对当前我国海洋生物资源高值利用存在的问题和不足进行分析和总结, 并对未来的发展趋势进行展望。

关键词 海洋生物资源; 高值化利用; 研究进展; 问题; 展望

中图分类号 P745 doi: 10.11693/ylhz20200100030

随着人口增长和社会发展, 人类对生物资源的需求不断增加, 而陆生资源日益匮乏, 世界各国都将目光投向了尚未获得有效开发的海洋生物资源。海洋生物体内含有大量的功能活性物质, 蛋白质、多糖、不饱和脂肪酸、牛磺酸等, 如果将其高值加工利用, 提取其中的有效成分, 用于药物、保健品、食品、饲料(饵料)、生物农肥农药、新材料等行业, 可产生巨大的经济效益和社会效益。据统计, 包括海洋在内的水产食物资源每年向人类提供的鱼、虾、贝、藻类等已经占人类食品总量的 30% 以上。对于解决我国人多、地少的生存发展现状, 将丰富的海洋生物资源高值化具有重要的意义。

海洋生物资源高值化是指以海洋动植物、微生物和水产加工副产物或下脚料为原料, 运用生物工程、酶工程、细胞工程和发酵工程等现代生物技术手段, 开发生产海洋药物、海洋食品、海洋保健品、海洋农用制品、海洋化妆品和功能材料、医用生物材料等高值产品。70 年来我国在这方面取得了长足进步及众多科研成果, 促进了我国海洋产业的发展, 体现出科技、经济与社会的三重价值。海洋生物产业正在发展成为高附加值、高效益和巨大潜力的新

兴产业, 必将对山东省乃至全国的新旧动能转换起到巨大的推动作用。

1 海藻资源的高值化利用

自 20 世纪 50 年代以曾呈奎院士为首的科学家试验成功人工养殖海带以来, 在紫菜、江蓠、石花菜等的养殖方面也取得了显著的经济效益。随着海藻养殖业的迅速发展, 各种海藻已成为人类在食品、农业、工业和药用方面的重要原料来源。海藻工业在沿海城市得到迅速扩大和发展。海带人工养殖获得成功, 为海藻工业提供了原料保障, 科研人员提出了海带同时生产褐藻胶、甘露醇和碘的综合利用研究, 经过多年的努力, 于 20 世纪 70 年代正式开始了海带综合利用的大规模工业生产。中国科学院海洋研究所是我国海藻化工行业研究与技术的奠基者, 从 20 世纪 50 年代末就开始了海藻高值化研究与开发, 在 70 年代率先建立了海带加工工业并开发出了海带的“三大宝”: 碘、胶、醇, 结束了我国碘缺乏的历史, 建立了我国第一个褐藻胶生产车间, 奠定了我国海藻化工行业的基础, 先后有“水产品综合利用-海带及卤水提碘”、“海藻的综合利用”、“琼胶素的研制”、“后期紫菜制

* 李鹏程, 博士生导师, 研究员, E-mail: pcli@qdio.ac.cn
收稿日期: 2020-01-20, 收修改稿日期: 2020-04-01

取细菌培养基用琼胶”、“铸造胶的研制及应用研究”、“卡拉胶、琼胶的研制”和“海藻植物空心胶囊的研制”等成果获得省部级奖励。20 世纪 90 年代科研人员将海藻资源利用转向在农业方面的应用, 尤其是海藻肥在农业方面的研究取得了重要研究成果, 并成功实现了海藻肥的工业化生产。近些年来, 海藻生物活性物质在生物刺激素方面开展了一系列的研究工作, 为新型海藻资源农用产品的开发提供了科学依据。

1.1 海藻药物

20 世纪 80 年代开始我国海洋药物的研究和开发已向产业化发展。1985 年, 中国海洋大学管华诗院士以海藻为原料, 经过修饰改性发明了我国第一代海洋药物抗脑血栓降血脂的新药藻酸双酯钠(PSS), 取得了巨大的经济效益和社会效益。同年, 中国科学院海洋研究所李延研究员以海藻中的甘露醇为原料研发了降压降脂防治心血管病海洋新药-甘露醇烟酸酯, 为海藻综合利用开辟了新的途径(李延, 1986)。2003 年, 中国科学院海洋研究所徐祖洪研究员利用从海藻加工的废弃物中提取的褐藻多糖硫酸酯研发的我国首个纯天然海洋新药“海昆肾喜胶囊”面世。另外还有一些正在临床及临床前的新药(表 1)和上百种保健品。2019 年, 国家药品监督管理局批准了中国科学院药物研究所耿美玉研究员团队研发的治疗阿尔茨海默症海洋创新药物——甘露特钠胶囊(GV-971)的上市申请, 成为全球第 14 个海洋创新药物, 该药的主要原料也是海藻。

海洋生物医药的基础研发及成果产业化在国内日益受到关注, 其产值占海洋总产值的比重也快速上升, 已成为蓝色经济新的增长点。

1.2 海藻农用制品

海藻肥含有许多陆地植物不可比拟的重要营养元素, 如碘、镁、钾、钛、锰等, 以及海藻多糖、甘露醇、植物生长素等多种不同的生物活性成分, 因此, 能够促进植物生长, 并提高植物的抗逆抗病能力(李书琴等, 1995)。研究表明, 海藻肥能够提高蔬菜种子的萌芽率(韩丽君等, 2000)、番茄等蔬菜的产量(孙锦等, 2006a)、药用植物当归的产量和等级(孙锦等, 2005), 并且能够降低菠菜中硝酸盐的积累(孙锦等, 2006b)。然而, 海藻肥成分复杂, 很难进行其作用机制的具体研究。

在海藻多糖或寡糖作为生物刺激素方面, 近年来, 研究表明, 蜈蚣藻多糖能够促进盐胁迫下水稻种子的发芽势、根长、活力指数等(Liu *et al*, 2019); 浒

苔多糖能够提高盐胁迫下玉米、小麦的生长和光合作用(李冰, 2013); 褐藻胶寡糖能够诱导植物愈伤组织的产生及植物抗旱抗病能力(刘瑞志, 2009)。这主要是由于海藻多糖或寡糖能迅速增强植物抗逆酶类的活性, 对引起细胞损伤的物质进行清除, 从而提高植物的抗逆能力(刘瑞志, 2009; 李冰, 2013)。

表 1 我国正在研究和开发的海洋药物
Tab.1 Marine drugs under research and development in China

物质名称	生理作用	临床阶段
911(聚甘古酯)	抗艾滋病	
D-聚甘酯	抗脑缺血	
916(几丁糖酯)	抗动脉粥样硬化	
K001(螺旋藻肽聚糖)	抗肿瘤	
玉足海参多糖	抗脑缺血	
HSH-971(藻类多糖)	抗老年痴呆	
HSH-872	抗尿路结石	申请临床批文
HSS(鲨肝刺激物质)	抗肝炎	申请临床批文
A1998(海星甾醇)	抗心律失常	临床前
海鞘醇	抗病毒性肝炎	临床前
rAPC(重组藻胆蛋白)	抗肿瘤	临床前
YCP(真菌多糖)	抗肿瘤	临床前
Philinopside A	抗肿瘤	临床前
SO3(芋螺毒素)	镇痛	临床前
GFP(藻类多糖)	抗血栓	临床前
YC-1(甾体)	保护中枢神经元	临床前
TTX	戒毒	临床前
1t14a	镇痛	临床前

用作动物饲料添加剂的海藻大多为大型褐藻, 蛋白质含量较低, 但它含有的碘、矿物质、微量元素、各种维生素以及海藻多糖等, 能够补充动物所需营养, 刺激动物生长, 提高动物的免疫力和抗病能力。研究表明, 动物添喂海藻粉后, 可提高奶牛的产奶量, 绵羊的产毛量, 减少猪肝脏寄生虫, 提高蛋鸡的产蛋量和鸡蛋的品质(王怀禹, 2009)。因此, 海藻作为动物饲料添加剂的开发和利用有着非常广阔的前景。

1.3 海藻食品

海藻食品分为简单加工和深加工两种类型。简单加工是将海藻如紫菜、海带等经过净化、软化、熟化、杀菌等工艺加工成海藻丝、卷、饼等食品, 这种简单加工食品产量很大, 种类繁多, 但加工档次较低。深加工食品是指以海藻为原料, 提取其中的有效成分, 作为功效因子添加到食品中, 这一类食品大多属于有疗效的保健食品。如减肥和降压健胃等作用的海藻茶、海藻饮料、海藻糖果等。另一方面, 从海藻中提取的褐藻胶、卡拉胶、琼胶等可作为食品的增稠剂、赋形剂、凝胶剂和品质改良剂使用(侯萍等, 2019)。

1.4 日化用品

褐藻胶是一种亲水性聚合物, 具有高度的安全性和配伍性能, 且兼具良好的增稠性、成膜性和凝胶性能, 在日用化学品中可以广泛用于各种护肤剂、整发剂、防汗剂、洗涤剂 and 牙膏制品的加工与生产(甘纯玑, 1987)。

2 虾蟹壳资源的高值化利用

甲壳素又名甲壳质、几丁质、壳多糖, 英文名 Chitin, 学名为 N-乙酰-2-氨基-2-脱氧-D-葡萄糖, 分子式为 $(C_8H_{13}NO_5)_n$, 单体之间是以 β -(1,4)糖苷键连接, 分子量一般在 10^5 左右, 理论含氮量 6.9%。甲壳质广泛存在于无脊椎动物的外壳, 昆虫的外骨骼, 内角质层, 某些真菌的胞壁中。地球上甲壳质的生物合成量每年达数十亿吨, 仅次于纤维素。壳聚糖是甲壳素的脱乙酰产物, 又名甲壳胺、可溶性甲壳质, 英文名 Chitosan, 与甲壳质相比, 壳聚糖的溶解性大为改善, 因而其应用范围也更广。甲壳素/壳聚糖经过化学修饰或改性, 可制成具有特殊性质和用途的甲壳质系列衍生物。目前, 甲壳素、壳聚糖及其衍生物在农业、环境保护、食品工业、生物医药、分析化学及轻纺工业等不同的行业领域有广泛的应用。

我国早在 20 世纪 50 年代就开展了甲壳素/壳聚糖制备的初步研究, 当时是为了我国印染和电影胶片工业开展的, 但由于技术和应用原因, 未取得大的进展。中国科学院海洋研究所是我国较早开展甲壳素研究的单位之一, 1991 年在荣成建立了当时最大规模的甲壳素工业化生产厂, 为我国甲壳素行业的发展壮大做出了巨大贡献。1997 年中国科学院海洋研究所承担了国家 863 项目“优质甲壳质、壳聚糖工业化生产新技术”, 是该领域首个列入国家 863 的课题, 1999 年“新型生态农药农乐一号的产业化及系列产品开发”被列入 863 重大产业化项目, 获得 863 重要贡献奖, 为我国海洋生物资源在陆地农业上的应用开辟了新途径。在高值化利用方面取得了显著的成绩, 先后开发出“农乐一号”海洋生物制剂、烟草专用制剂“农乐二号”、功能型肥料“海力壮”、环保型生物农药“海力源”。在海洋药物和海洋农用生物制品研究方面取得重大突破, 提高了我国甲壳资源高值化利用水平, 推动了海洋产业高效持续发展, 取得了显著的经济社会效益。从 20 世纪 90 年代起, 我国对甲壳素/壳聚糖及其衍生物研发逐渐重视, 越来越多的科研机构投入到该领域的研究当中, 并已取得了大量科研成果。

2.1 甲壳素/壳聚糖在农业上的研究与应用

壳聚糖作为一种无毒、生物相容性好、易降解的海洋天然氨基多糖在农业中可以作为植物生长调节剂、抑菌剂、土壤改良剂、种衣剂、果蔬保鲜剂等使用。

2.1.1 甲壳素/壳聚糖农药 在已有登记壳聚糖类农药产品中, 几丁多糖或氨基寡糖素主要作为原药或与其他活性成分复配发挥作用, 通过结构改性可显著提高其杀菌、杀线、杀虫活性(Meng *et al*, 2012; Qin *et al*, 2012, 2013; Li *et al*, 2016c; Liu *et al*, 2017), 这也是近年来甲壳多糖农用研究的重要方向之一。中国科学院海洋研究所在国内较早开展了壳聚糖衍生物的抑菌、杀虫活性研究, 从 2000 年初, 通过亚结构拼接、生物等排、先导优化等策略制备了十余类 200 余种新型壳聚糖衍生物, 并系统研究了其抑菌、杀虫活性, 筛选出数个有应用潜力的壳聚糖衍生物, 近年来开展了壳聚糖与阿维菌素、恶霉灵、啞霉胺等多种农药偶合物的协同作用研究, 发现通过将整个农药分子引入到壳聚糖结构中, 不仅可实现协同增效的作用, 还可以提高农药的稳定性。此外, 针对传统金属农用杀菌剂存在的易产生药害、稳定性较差等问题, 研发了新型壳聚糖希夫碱铜复合剂可作为有机铜制剂替代品而应用到杀菌剂上(Liu *et al*, 2017), 目前该研究已获得多项发明专利。通过近 20 年的持续研发, 中国科学院海洋研究所已经在海洋多糖/寡糖衍生化及农用活性方面取得了系列阶段性进展(郭占勇, 2007; 钟志梅, 2008; 秦玉坤, 2012; 李俨, 2016; 范兆乾, 2018; 刘卫翔, 2018; 朱俊, 2019), 形成了自己的研究特色和优势。

尽管海洋甲壳资源农药的研发取得了不少成绩, 但也存在着相关农用生物制品的科研成果产业化水平低, 投资小, 生产设备陈旧, 工艺技术落后, 难以形成规模化生产, 影响消费者接受度和市场推广等问题。当前, 甲壳素/壳聚糖农药的研究正处于初步阶段, 今后将侧重于新技术、新菌种、新活性物质的探索, 相信面对严峻的环境压力、巨大的农业市场、广阔的开发潜力, 甲壳素/壳聚糖农药将会得到进一步的开发。

2.1.2 壳聚糖/壳寡糖肥料 以壳聚糖/壳寡糖为主要活性成分开发新型海洋生物肥料也是当前的研究热点。壳聚糖/壳寡糖具有药肥双效的功能, 即保水持水、杀菌抗菌、协调营养、调节植物生理, 在施加后能够增强作物抗逆抗病, 获得增产、改善品质的效果。同时, 甲壳素能够改善土壤微环境、改善土壤理

化性状、提升土壤肥力(杨正涛等, 2018)。目前, 壳聚糖可以有水溶肥的形式制成肥料, 另外壳聚糖还可作为缓释材料来提高肥料的使用率(王晶, 2016)。中国科学院海洋研究所在此方面取得多项成果: 完成山东省重大项目“海洋生物农肥、农药产业化关键技术及示范”(与好当家公司合作), 国家农转基金项目“环保型海洋生物功能肥料产业化关键技术及示范”等多项海洋农肥重大项目, 获得肥料登记证 4 个, 相关国家发明专利授权 30 余项。但我国壳聚糖/壳寡糖生物肥产业尚存在许多问题: 尚未建立统一的行业标准, 产业整合度不高, 造成市场的产量质量差异巨大, 良莠不齐, 甚至存在“山寨甲壳素肥”, 造成市场上诸多乱象; 而且国内有相当多的肥料经销商和农户对生物肥的功效、使用等方面的知识相对不足, 对绿色农业、无公害农业认识还比较淡薄。相信随着肥料产业升级转型和新型农业的发展, 壳聚糖/壳寡糖有机肥的优势将更加凸显。突破技术制约, 制定统一国家标准, 将是今后促进我国甲壳素系列肥料发展壮大发展的关键。

2.1.3 甲壳素系列生物刺激素 壳聚糖/壳寡糖还可以作为一种新型生物刺激素来使用。植物生物刺激素包括一些活性物质和(或)微生物, 应用于植物或植物根系周围时, 这些物质和(或)微生物可以刺激植物自然生理过程, 以增强或有益于植物对营养的吸收、营养吸收效率的提升、对非生物胁迫的耐受性和农作物品质的提升。虽然生物刺激素的学术概念近年才提出, 但在之前已有发挥类似作用的产品上市。例如, 中国科学院海洋研究所研制的“农乐一号”海洋生物制剂和“农乐二号”烟草专业制剂, 是国内首次开发的农用海洋高新技术产品, 其主要成分就是生物刺激素, 能够明显提高农作物、蔬菜、瓜果、烟草的抗病能力, 增产效果明显。这两个产品的成功开发, 为国内研究利用海洋生物资源开发生物刺激素进行了开拓性的探索, 发挥了很好的示范引领作用。

生物刺激素系统的研究和开发应用在我国还较少, 虽然其中的甲壳素和壳聚糖衍生物已有实际应用, 但作为一个统一类别进行研究还不多见, 也缺乏生物刺激素立法和标准。因此, 目前生物刺激素产品主要以叶面肥、水溶肥的形式在市场上销售。2018年首个生物刺激素团体标准, 由中国生物刺激剂发展联盟、山东卫康生物医药科技有限公司、中国科学院海洋研究所等单位起草并发布。生物刺激素在我国多以新型肥料的形式在市场上销售, 消费者对生物刺激素的认

识不高, 还需进一步的推广普及, 而前提是形成成熟的生物刺激素产业。生物刺激素对我国2020年化肥农药使用量零增长战略实施具有推进作用, 对我国农业可持续发展具有重要意义, 在加强技术创新, 加强市场准入及监管的推动下, 将会快速发展。

2.2 在海洋食品方面的应用

壳聚糖具有多种生物活性和功能性质, 如增强免疫力、抗氧化、调节肠道菌群等等(Xing *et al*, 2005; Xia *et al*, 2011), 这些多方面的生理活性使得壳聚糖作为保健食品应用开发十分活跃, 在美国、日本、韩国等一些国家均有以壳聚糖为功能成份的保健品。目前我国食品药品监督管理局批准的以壳聚糖及其衍生物为主要原料开发的保健食品也有上百余种, 壳聚糖保健食品正在受到消费者的日益重视, 市场前景巨大。壳聚糖的分子量大小对其理化性质具有重要的影响, 将壳聚糖降解成为低分子量的壳寡糖后, 水溶性增加, 易被吸收, 且在抗氧化、免疫调节等方面生物活性显著增强(Liaquat *et al*, 2018), 这使得壳寡糖在食品领域的应用更为广泛。在中国科学院海洋研究所与山东卫康生物医药科技有限公司的共同努力下, 2014年国家卫计委批准壳寡糖为新食品原料(2014年第6号), 壳寡糖新食品原料的获批, 使得其在普通食品的应用得到发展。

2.3 甲壳素/壳聚糖在医药与医用材料领域的研究与应用

壳聚糖由于具有止血、抑菌、愈创、镇痛、减少疤痕增生等多种生物学功能, 已被广泛应用于可降解吸收的生物医用止血材料、损伤组织再生修复材料、组织工程支架材料的制造(Khora *et al*, 2003; Rinaudo, 2006)。另外, 壳聚糖具有良好的生物相容性、可降解性和低毒性, 被广泛应用于靶向药物递送、药物缓释等领域(Şenel *et al*, 2004)。基于壳聚糖链上的游离氨基和羟基等多重活性中心, 可通过化学、物理修饰制备pH、热敏感响应性以及能够跨越血脑屏障等特征的纳米胶束、纳米纤维和纳米球等, 进而实现口服、肠外药物递送、结肠靶向药物递送、癌症治疗、疫苗递送和基因递送等(张恩惠, 2017; Zhang *et al*, 2017, 2019a, 2019b)。在药用方面, 壳聚糖及其衍生物具有良好的抗肿瘤活性, 清除自由基活性、降血糖及降脂等活性。何学斌等(2003)采用荷瘤小鼠研究了壳聚糖在体内、体外的抗肿瘤活性。结果表明, 壳聚糖能提高荷瘤小鼠免疫功能, 还可以降低化疗药物的毒副作用, 对荷瘤小鼠有较强的抗肿瘤作用。Jin等(2017)

研究发现不同分子量的 α -、 β -壳聚糖对油脂、胆固醇均具有吸附活性和胰脂肪酶抑制活性。Xing等(2015)研究发现不同取代位点的壳聚糖硫酸酯均具有降血糖活性,取代位点是影响其活性的主要因素,3位羟基取代的壳聚糖硫酸酯的降血糖活性最佳。

2.4 壳寡糖的制备与分离纯化技术

壳寡糖的制备技术一直是国内外甲壳素、壳聚糖产业研发的重点领域。目前,壳寡糖可以通过壳聚糖的酸解、氧化降解和酶解制备。在酸性溶液中,壳聚糖链会发生部分水解进而形成许多分子量大小不等的寡糖片段。目前工业上很少使用酸水解法制备壳寡糖。氧化降解法具有低成本、环保等优点,引起研究者的广泛关注。主要的氧化剂包括过氧化氢(Tishchenko *et al.*, 2011)、过硼酸钠(林正欢等, 2002)、臭氧(Yue *et al.*, 2009)、过硫酸钾(Hsu *et al.*, 2002)等,其中过氧化氢氧化法研究最多,是一种非常有前景的技术手段。中国科学院海洋研究所发明了一种微波辅助氧化降解壳聚糖的方法,通过微波辐射,可以有效的加快壳聚糖的氧化降解,使其在更低的过氧化氢浓度和温度下进行,且能够大幅缩短反应时间,有利于节约能源。同时产物保持了壳寡糖的基本化学结构,适合低分子量壳聚糖、壳寡糖的大规模生产(刘松等, 2005; Li *et al.*, 2012b)。相关方法已获得了国际发明专利授权(Li *et al.*, 2010)。酶解法条件温和,环境友好且安全性好,是目前在壳寡糖工业化生产中最为常用的方法。值得注意的是,目前制备的壳寡糖产物是一个非常复杂的寡糖混合物,其中含有各个分子量、各种乙酰度的壳寡糖。以这些复杂的寡糖混合物进行试验很难明确具体是哪些分子在发挥生物功能,这也成为壳寡糖功效关系以及活性机制研究的“卡脖子”问题。壳寡糖的不同单体所起作用不同,而且由于单体标准品的缺失,限制了对壳寡糖质量标准的评定。因此,对每一个单一聚合度的壳寡糖进行分离纯化十分必要。近几年,国内外多位研究学者通过固定化铜离子()亲和色谱(Le Dévédec *et al.*, 2008)、离子交换色谱(Xiong *et al.*, 2009)、聚丙烯酰胺凝胶电泳(高丽霞等, 2013)等初步建立了壳寡糖的分离方法,可以得到高纯化的二、三、四糖(纯度>98%)和较高纯度的五、六、七糖(80%—90%)片段。Li等(2013a, 2016a)前期对壳寡糖的分离也进行了大量的工作,通过弱阳离子交换色谱结合固相萃取技术大大提升了壳寡糖的分离纯度和分离范围,通过一次分离,即可得到七种高纯度的壳寡糖片段,壳二-八糖,其中二糖-六

糖纯度都大于98%,七糖纯度大于92%,壳八糖纯度大于90%。同时,建立了氨基寡糖分离的液相色谱保留方程,为其进一步色谱规模放大提供理论模型。在此基础上,通过定位乙酰化技术和离子交换色谱建立了单一聚合度、特定N-乙酰化壳寡糖的制备与分离工艺,实现了两种N-乙酰化壳三糖和六种N-乙酰化壳六糖的分离纯化(Li *et al.*, 2013b, 2017)。值得注意的是,尽管国内外有关甲壳寡糖的分离已取得了较大的进展,但对于壳聚糖链中复杂序列寡糖片段的分离方法研究较少,目前报道的复杂序列寡糖都是通过化学或生物合成法获得(Yang *et al.*, 2014),步骤十分繁琐且一次只能获得个别单一序列的寡糖,限制了壳聚糖链功效关系的研究发展,复杂序列寡糖片段的分离方法亟需解决。

3 低值鱼及加工副产物的高值利用

我国低值鱼大约2500万吨,加工副产物约1700万吨,以鱼皮为原料制备胶原蛋白技术取得长足进步,国内已有多家企业产量超千吨。通过生物酶解技术从低值鱼中提取生物活性肽,将其制成新型高营养食品、功能性食品和特殊医学用途配方食品已取得显著成效。中国科学院海洋研究所李鹏程课题组研究了酶技术制备的鲑鱼活性肽对力竭游泳小鼠具有抗疲劳的功效(Wang *et al.*, 2014),能够提高小鼠空间学习和记忆能力(Wang *et al.*, 2018),该研究为研发新型运动员食品和提高儿童记忆力食品提供了理论依据;中国海洋大学李八方课题组开展了鳕鱼皮胶原肽对缺钙大鼠的促钙吸收作用的研究,证实了鳕鱼皮胶原肽能够促进大鼠机体和骨骼的发育(卢玉坤等, 2013)。

随着生物技术的飞速发展,越来越多的生物活性肽被分离纯化并人工合成,表现出多样的化学结构和药理活性,被人类加以研究和利用。但目前对于海洋生物活性肽的研究还远远不够,许多海洋物种来源的活性肽还没有列入研究范围,且由于现有的生物活性肽结构非常复杂,活性物质含量较低等原因,也成为海洋多肽类保健品和新药研发需要面对的困难(白威等, 2005)。

4 水母资源的高值利用

水母属刺胞动物,我国近海已记录的水母约420种,约占全球已记录种类的三分之一(张芳, 2008),常见的大型水母有海蜇、沙海蜇和霞水母等。我国是世界上最早研究开发、利用水母资源作为食物的国家,

水母不仅是美味佳肴,也是治病良药。据明朝李时珍《本草纲目》所述:“海蜇,气味咸温无毒,主治妇人老损、积血带下,小儿风疾丹毒、烫火伤”等。因此,水母是一种医食兼用的海洋生物。刘希光等(2007)分析了海蜇三个不同部位(海蜇皮、海蜇头和海蜇生殖腺)的氨基酸和脂肪酸组成,海蜇三个部位中氨基酸成分齐全,含量丰富,其中生殖腺中氨基酸总量和必需氨基酸含量均远高于海蜇皮和海蜇头,且必需氨基酸的构成与人体所需氨基酸组成比较接近。海蜇三个部位均含有饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸,但三个部位的脂肪酸组成差别不大,海蜇皮、海蜇头和海蜇生殖腺中饱和脂肪酸分别占总脂肪酸的44.90%、45.40%和42.40%,单不饱和脂肪酸分别占总脂肪酸的15.50%、14.30%和16.40%,多不饱和脂肪酸分别占总脂肪酸的36.23%、37.10%和38.70%,主要为C22:6(DHA,7.05%—12.06%),C20:4(AA,7.68%—15.2%)和C20:5(EPA,6.12%—8.01%)(刘希光等,2004)。海蜇蛋白肽具有抗氧化、降血压活性,并能降低细胞内酪氨酸酶活性,减少黑色素的形成,可应用于功能食品、化妆品及医药等领域(Yu *et al.*, 2006; Zhuang *et al.*, 2009, 2012)。

水母毒素主要存在于触手的刺丝囊中,具有独特的结构和多种生物活性,在杀虫、抗肿瘤等方面具有潜在的应用价值。Li等(2014, 2016b)利用蛋白质组学和转录组学方法对沙海蜇和白色霞水母毒素蜇伤因子进行了全面分析,分别从沙海蜇毒素和白色霞水母毒素中鉴定出181和174个与蜇伤相关的毒素因子,包括磷脂酶A₂、金属蛋白酶、C-型凝集素、溶血毒素、钾离子通道抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂等。沙海蜇毒素具有杀虫活性,对梨网蝽48h的LC₅₀为123.1μg/mL(Yu *et al.*, 2005)。水母毒素具有抗肿瘤活性,白色霞水母毒素人结肠癌H630细胞48h的IC₅₀为5.1μg/mL(Li *et al.*, 2012a)。但水母毒素是引起蜇伤的“罪魁祸首”,具有溶血活性、酶活性、皮肤毒性及致死毒性等(Li *et al.*, 2018, 2019; Yue *et al.*, 2019),根据水母毒素的生物活性与理化性质,中国科学院海洋研究所研制了水母蜇伤解毒剂,能有效缓解水母蜇伤引起的红肿、瘙痒、疼痛等症状。

5 存在问题和展望

我国海洋生物产业发展速度迅猛,在一些领域的研究已经达到国际先进水平,尤其是海藻、甲壳资源高值利用等方面的发展引人注目。但在看到我国海

洋生物技术发展成绩和优势的同时,也必须清醒地认识到我们自身发展存在的严重问题与挑战。目前我国海洋生物产业中高技术含量、高附加值的产品偏少。海洋水产品加工产业仍以劳动密集型食品加工为主,而且还面临着各沿海省市同质化严重问题。海洋药物虽已经研发多年,但实现产业化的不多。

科技创新是加快海洋生物产业发展的首要推动力,加快海洋生物关键技术研发,推进海洋生物技术的研发和网络平台的建设,是当前海洋生物产业发展面临的核心问题。在充分认识海洋生物资源多样性的前提下,需要加强海洋高新技术的研发与应用,进一步拓展海洋生物资源的综合立体开发;此外,入海陆域污染物增多致使海洋生物资源和生态环境面临较沉重的压力,给经济和社会的健康、协调发展带来不利影响。海洋环境生态是蓝色经济赖以持续发展的基础,政府应加快推动可持续发展体系建设,以实现海洋生物产业可持续发展。

目前,世界范围内海洋生物产业的规模已经高达数万亿美元,预计今后5年的年增长率将高达15%—20%。世界上各海洋强国纷纷从可持续大规模供给的海洋生物资源出发,建立了海洋生物创新产业集群体系。海洋经济日益成为区域经济发展的新增长点,海洋生物产业作为海洋新兴产业体系的重要组成部分,必将在促进蓝色经济发展中发挥重要作用。

海洋生物资源是一个巨大的范畴,内容丰富,因受到知识和版面的限制不能一一述评,本文仅对大宗海洋生物资源高值利用情况进行简单总结,遗漏在所难免。

致谢 本文在资料整理和撰写过程中得到了刘松、邢荣娥、于华华、陈晓琳、李克成、李宪瑾、秦玉坤、李荣锋、王雪芹、杨皓月等同仁的大力协助,一并致谢!

参 考 文 献

- 王 晶, 2016. 海洋生物多糖包膜缓释肥的制备及释放性能研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 王怀禹, 2009. 海藻在畜禽养殖业中的应用. 养殖与饲料, (4): 63—66
- 甘纯玗, 1987. 褐藻胶在日用化学品中的应用. 日用化学工业, (4): 31—32
- 白 威, 田敏卿, 马亚平等, 2005. 海洋天然产物中活性肽类成分研究进展. 海南医学院学报, 11(4): 346—349
- 卢玉坤, 姜慧明, 王景峰等, 2013. 鳕鱼皮胶原蛋白肽的促钙吸收作用. 中国海洋药物, (4): 49—56
- 朱 俊, 2019. 三类壳寡糖衍生物的制备及对南方根结线虫杀

- 灭活性初步研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)硕士学位论文
- 刘松, 邢荣娥, 于华华等, 2005. 微波辐射对不同介质均相壳聚糖的降解研究. 食品科学, 26(10): 30—34
- 刘卫翔, 2018. 壳聚糖基有机金属配合物的设计、合成及其抗菌活性研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 刘希光, 于华华, 刘松等, 2007. 海蜇不同部位的氨基酸组成和含量分析. 海洋科学, 31(2): 9—12
- 刘希光, 于华华, 赵增芹等, 2004. 海蜇不同部位脂肪酸的组成研究. 分析化学, 32(12): 1635—1638
- 刘瑞志, 2009. 褐藻寡糖促进植物生长与抗逆效应机理研究. 青岛: 中国海洋大学博士学位论文
- 孙锦, 韩丽君, 于庆文, 2005. 海藻提取物在当归上的应用效果. 海洋科学, 29(4): 8—10
- 孙锦, 韩丽君, 于庆文, 2006a. 海藻提取物(海藻肥)在蔬菜上的应用效果研究. 土壤肥料, (2): 47—51
- 孙锦, 韩丽君, 于庆文等, 2006b. 海藻提取物对菠菜硝酸盐积累的影响及机理. 海洋科学, 30(4): 6—9
- 李延, 1986. 新降血脂药——甘露醇烟酸酯的研制. 海洋科学, 10(2): 59
- 李冰, 2013. 浒苔硫酸多糖对NaCl胁迫下植物的影响. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文, 79—81
- 李俨, 2016. 壳聚糖与三种农药偶合物的制备及协同效果研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 李书琴, 王孝举, 1995. 海藻液体肥的研究. 海洋科学, 19(3): 4—6
- 杨正涛, 辛淑荣, 王兴杰等, 2018. 甲壳素类肥料的应用研究进展. 中国农业科技导报, 20(1): 130—136
- 何学斌, 薛存宽, 沈凯等, 2003. 壳多糖抗肿瘤作用及对荷瘤小鼠免疫功能的影响. 医学导报, 22(4): 228—231
- 张芳, 2008. 黄东海胶质浮游动物水母类研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 张恩惠, 2017. 多西紫杉醇/壳聚糖靶向载药系统的制备及抗肿瘤活性研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 范兆乾, 2018. 含磷、硫、氟壳聚糖衍生物的制备及杀线虫活性研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 林正欢, 夏峥嵘, 李绵贵等, 2002. 低聚水溶性壳聚糖的制备研究. 精细石油化工进展, 3(10): 14—16, 20
- 郭占勇, 2007. 水溶性壳聚糖衍生物的取代基团及氨基正电性对抑菌活性的影响. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 钟志梅, 2008. 含硫、磷壳聚糖新衍生物的制备、结构与抑菌活性关系研究. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 侯萍, 何进武, 刘肖冰等, 2019. 海藻多糖在食品添加剂中的应用研究进展. 保鲜与加工, 19(5): 196—200
- 秦玉坤, 2012. 新型含氮、硫、磷壳聚糖衍生物的制备、抑菌活性与机理初探. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所)博士学位论文
- 高丽霞, 李春霞, 王世欣等, 2013. 不同聚合度的壳寡糖单体的制备及其分析. 中国海洋药物, 32(3): 21—27
- 韩丽君, 范晓, 房国明, 2000. 海藻提取物对蔬菜种子萌芽的影响. 海洋科学, 24(11): 8—10
- Hsu S C, Don T M, Chiu W Y, 2002. Free radical degradation of chitosan with potassium persulfate. Polym Degrad Stab, 75(1): 73—83
- Jin Q, Yu H H, Wang X Q *et al*, 2017. Effect of the molecular weight of water-soluble chitosan on its fat-/cholesterol-binding capacities and inhibitory activities to pancreatic lipase. PeerJ, 5: e3279
- Khora E, Lim L Y, 2003. Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials, 24(13): 2339—2349
- Le Dévédec F, Bazinet L, Furtos A *et al*, 2008. Separation of chitosan oligomers by immobilized metal affinity chromatography. J Chromatogr A, 1194(2): 165—171
- Li C P, Li P C, Feng J H *et al*, 2012a. Cytotoxicity of the venom from the nematocysts of jellyfish *Cyanea nozakii* Kishinouye. Toxicol Ind Health, 28(2): 186—192
- Li Y, Liu S, Qin Y K *et al*, 2016c. Synthesis of novel pyrimethanil grafted chitosan derivatives with enhanced antifungal activity. Biomed Res Int, 2016: 8196960
- Li K C, Liu S, Xing R E *et al*, 2013a. High-resolution separation of homogeneous chitooligomers series from 2-mers to 7-mers by ion-exchange chromatography. J Sep Sci, 36(7): 1275—1282
- Li K C, Liu S, Xing R E *et al*, 2013b. Preparation, characterization and antioxidant activity of two partially N-acetylated chitotrioses. Carbohydr Polym, 92(2): 1730—1736
- Li K C, Xing R E, Liu S *et al*, 2012b. Microwave-assisted degradation of chitosan for a possible use in inhibiting crop pathogenic fungi. Int J Biol Macromol, 51(5): 767—773
- Li K C, Xing R E, Liu S *et al*, 2016a. Advances in preparation, analysis and biological activities of single chitooligosaccharides. Carbohydr Polym, 139: 178—190
- Li K C, Xing R E, Liu S *et al*, 2017. Access to N-acetylated chitohexaose with well-defined degrees of acetylation. Biomed Res Int, 2017: 2486515
- Li P C, Xing R E, Liu S *et al*, 2010-01-19. Low molecular weight chitosan oligosaccharides and its preparation method: US, US 7648969B2
- Li R F, Yu H H, Xue W *et al*, 2014. Jellyfish venomics and venom gland transcriptomics analysis of *Stomolophus meleagris* to reveal the toxins associated with sting. J Proteom, 106: 17—29
- Li R F, Yu H H, Yue Y *et al*, 2016b. Combined proteomics and transcriptomics identifies sting-related toxins of jellyfish *Cyanea nozakii*. J Proteom, 148: 57—64
- Li R F, Yu H H, Yue Y *et al*, 2018. Combined proteome and toxicology approach reveals the lethality of venom toxins from jellyfish *Cyanea nozakii*. J Proteom Res, 17(11): 3904—3913
- Li A Y, Yu H H, Li R F *et al*, 2019. Inhibitory effect of metalloproteinase inhibitors on skin cell inflammation induced by jellyfish *Nemopilema nomurai* nematocyst venom. Toxins, 11(3): 156
- Liu H, Chen X L, Song L *et al*, 2019. Polysaccharides from

- Grateloupia flicina* enhance tolerance of rice seeds (*Oryza sativa* L.) under salt stress. *Int J Biol Macromol*, 124: 1197—1204
- Liu W X, Qin Y K, Liu S *et al*, 2017. Synthesis, characterization and antifungal efficacy of C-coordinated *O*-carboxymethyl chitosan Cu(II) complexes. *Carbohydr Polym*, 160: 97—105
- Liaqat F, Eltem R, 2018. Chitooligosaccharides and their biological activities: A comprehensive review. *Carbohydr Polym*, 184: 243—259
- Meng X T, Xing R E, Liu S *et al*, 2012. Molecular weight and pH effects of aminoethyl modified chitosan on antibacterial activity in vitro. *Int J Biol Macromol*, 50(4): 918—924
- Qin Y K, Liu S, Xing R E *et al*, 2012. Synthesis and characterization of dithiocarbamate chitosan derivatives with enhanced antifungal activity. *Carbohydr Polym*, 89(2): 388—393
- Qin Y K, Liu S, Xing R E *et al*, 2013. Synthesis and antifungal evaluation of (1, 2, 3-triazol-4-yl)methyl nicotinate chitosan. *Int J Biol Macromol*, 61: 58—62
- Rinaudo M, 2006. Chitin and chitosan: properties and applications. *Prog Polym Sci*, 31(7): 603—632
- Şenel S, McClure S J, 2004. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. *Adv Drug Deliv Rev*, 56(10): 1467—1480
- Tishchenko G, Šimůnek J, Brus J *et al*, 2011. Low-molecular-weight chitosans: Preparation and characterization. *Carbohydr Polym*, 86(2): 1077—1081
- Wang X Q, Xing R E, Chen Z Y *et al*, 2014. Effect and mechanism of mackerel (*Pneumatophorus japonicus*) peptides for anti-fatigue. *Food Funct*, 5(9): 2113—2119
- Wang X Q, Yu H H, Xing R E *et al*, 2018. Effect and mechanism of oyster hydrolytic peptides on spatial learning and memory in mice. *RSC Adv*, 8(11): 6125—6135
- Xia W S, Liu P, Zhang J L *et al*, 2011. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides. *Food Hydrocoll*, 25(2): 170—179
- Xing R E, He X F, Liu S *et al*, 2015. Antidiabetic activity of differently regioselective chitosan sulfates in alloxan-induced diabetic rats. *Mar Drugs*, 13(5): 3072—3090
- Xing R E, Liu S, Guo Z Y *et al*, 2005. Relevance of molecular weight of chitosan and its derivatives and their antioxidant activities in vitro. *Bioorg Med Chem*, 13(5): 1573—1577
- Xiong C N, Wu H G, Wei P *et al*, 2009. Potent angiogenic inhibition effects of deacetylated chitohexaose separated from chitooligosaccharides and its mechanism of action in vitro. *Carbohydr Res*, 344(15): 1975—1983
- Yang Y, Yu B, 2014. Recent advances in the synthesis of chitooligosaccharides and congeners. *Tetrahedron*, 70(5): 1023—1046
- Yu H H, Liu X G, Dong X L *et al*, 2005. Insecticidal activity of proteinous venom from tentacle of jellyfish *Rhopilema esculentum* Kishinouye. *Bioorg Med Chem Lett*, 15(22): 4949—4952
- Yu H H, Liu X G, Xing R E *et al*, 2006. In vitro determination of antioxidant activity of proteins from jellyfish *Rhopilema esculentum*. *Food Chem*, 95(1): 123—130
- Yue W, He R A, Yao P J *et al*, 2009. Ultraviolet radiation-induced accelerated degradation of chitosan by ozone treatment. *Carbohydr Polym*, 77(3): 639—642
- Yue Y, Yu H H, Li R F *et al*, 2019. Insights into individual variations in nematocyst venoms from the giant jellyfish *Nemopilema nomurai* in the Yellow Sea. *Sci Rep*, 9: 3361
- Zhang E H, Xing R E, Liu S *et al*, 2017. Comparison in docetaxel-loaded nanoparticles based on three different carboxymethyl chitosans. *Int J Biol Macromol*, 101: 1012—1018
- Zhang E H, Xing R E, Liu S *et al*, 2019a. Current advances in development of new docetaxel formulations. *Expert Opin Drug Deliv*, 16(3): 301—312
- Zhang E H, Xing R E, Liu S *et al*, 2019b. Vascular targeted chitosan-derived nanoparticles as docetaxel carriers for gastric cancer therapy. *Int J Biol Macromol*, 126: 662—672
- Zhuang Y L, Sun L P, Zhang Y F *et al*, 2012. Antihypertensive effect of long-term oral administration of jellyfish (*Rhopilema esculentum*) collagen peptides on renovascular hypertension. *Mar Drugs*, 10(2): 417—426
- Zhuang Y L, Sun L P, Zhao X *et al*, 2009. Antioxidant and melanogenesis-inhibitory activities of collagen peptide from jellyfish (*Rhopilema esculentum*). *J Sci Food Agric*, 89(10): 1722—1727

RESEARCH PROGRESS IN HIGH-VALUE UTILIZATION OF MARINE BIOLOGICAL RESOURCES

LI Peng-Cheng^{1, 2, 3}

(1. *Key Laboratory of Experimental Marine Biology, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China;*
2. *Laboratory for Marine Drugs and Bioproducts, Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266237, China;* 3. *Center for Ocean Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China*)

Abstract In recent years, with the increase in population and social development, human demand for biological resources has been increasing, and all coastal countries have set their sights on marine biological resources that have not yet been developed effectively, thus setting off a worldwide wave of development of marine biological resources. Marine organisms contain many active substances that are different from those of terrestrial organisms with special structures and unique functions. If these active substances can be developed into high-value products such as new marine drugs, biomaterials, agricultural products, and functional foods, it will hopefully solve the bottlenecks such as the low technological level and low added value currently faced in China's marine biological industry. Therefore, this article focuses on the research progress and achievements made in China in recent years on the high-value utilization of marine bulk biological resources such as algae, shrimp, fish and jellyfish. In addition, the problems and deficiencies of the current high value utilization of marine biological resources in China are analyzed and summarized, and the future development trend is prospected.

Key words Marine biological resources; high-value utilization; research progress; existing problems; prospect