

方格星虫主要活性成分及功能特性的研究进展

韩琳¹, 曹际娟¹, 于国友², 刘裕^{1*}, 姚子昂^{1*}

(1. 大连民族大学生命科学学院, 辽宁大连 116600)(2. 威海康博尔生物药业有限公司, 山东威海 264200)

摘要: 方格星虫属于药食两用的海洋无脊椎动物, 富含多糖、多肽、蛋白质以及微量元素等活性成分, 具有免疫调节、降血糖、抗氧化、抗血栓、促伤口愈合、抗辐射等多种生物功效。近年来, 为深入挖掘方格星虫在生物医药领域和食品科学领域的潜在应用价值, 国内外对方格星虫展开了研究。鉴于此, 本文对方格星虫活性成分的提取、生物活性的研究进展及其在食品中的应用前景进行了详尽论述, 总结并提出了目前存在的问题, 同时展望了未来的研究与应用方向, 旨在为方格星虫的资源开发与其在食品及功能性产品开发等提供一定的科学依据。

关键词: 方格星虫; 活性成分; 功能活性; 食品应用; 开发利用

文章编号: 1673-9078(2026)3-383-391

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.3.1892

Research Progress on the Major Bioactive Compounds and Functional Properties of *Sipunculus nudus*

HAN Lin¹, CAO Jijuan¹, YU Guoyou², LIU Yu^{1*}, YAO Ziang^{1*}

(1.College of Life Science, Dalian Minzu University, Dalian 116600, China)

(2.Weihai Kangboer Biopharmaceutical Co. Ltd., Weihai 264200, China)

Abstract: *Sipunculus nudus* is a marine invertebrate used in medicine and as a food source. It is rich in bioactive compounds, such as polysaccharides, polypeptides, proteins, and trace elements, and exhibits multiple bioactivities that include immunomodulatory, hypoglycemic, antioxidant, antithrombotic, wound-healing promotion, and radioprotective effects. Recently, studies have been conducted worldwide on *S. nudus* to comprehensively explore its potential application value in biomedicine and food science. This review provides a detailed discussion on the extraction of bioactive compounds from *S. nudus*, their biological activities, and their application prospects in food while summarizing existing challenges and proposing directions for future research and applications. The purpose of this review is to provide a scientific basis for the use of *S. nudus* resources and their application in food and functional products.

Key words: *Sipunculus nudus*; bioactive compounds; functional activity; food applications; development and utilization

引文格式:

韩琳,曹际娟,于国友,等.方格星虫主要活性成分及功能特性的研究进展[J].现代食品科技,2026,42(3):383-391.

HAN Lin, CAO Jijuan, YU Guoyou, et al. Research progress on the major bioactive compounds and functional properties of *Sipunculus nudus* [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(3): 383-391.

收稿日期: 2024-12-19; 修回日期: 2025-02-18; 接受日期: 2025-03-04

作者简介: 韩琳 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 海洋生物资源开发与利用, E-mail: Hanlin15343896160@163.com

通讯作者: 姚子昂 (1971-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 海洋生物资源开发与利用, E-mail: ziangyao@163.com; 共同通讯作者:

刘裕 (1993-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 海洋生物资源开发与利用, E-mail: 13644111528@163.com

方格星虫 (*Sipunculus nudus*), 又名光裸星虫, 唐代李珣编著的《海药本草》中记载其名为海蚕沙; 明代李时珍的《本草纲目》记载其名为海蚕。在生物分类学中隶属于星虫动物门、星虫纲、方格星虫目^[1], 是一种药食两用的海洋无脊椎生物^[2]。方格星虫主要分布于我国烟台、厦门、北海、湛江、海口、涠洲岛、台湾等沿海地区; 在国外, 其分布范围则涵盖了大西

洋、太平洋及印度洋沿岸等多个地区, 自然平均生物量为 $22.73 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, 资源总量约为 $4\,000 \text{ t}$ ^[3], 资源蕴藏量丰富, 具备较大的开发利用潜力。方格星虫富含多种活性成分包括多糖、多肽、蛋白质、矿物质、脂肪酸和微量元素等^[4], 具有抗氧化^[5]、降血压^[6]、免疫调节^[7]、促创口愈合^[8]及促进骨组织形成^[7]等多重生物活性功能。随着人们对天然且健康的生物资源的重视, 方格星虫的活性成分及功能活性研究备受关注, 成为生物医药、医用材料、功能性食品等多个领域的研究热点(图1)。

为充分挖掘方格星虫的功能活性及应用价值, 本文归纳总结了方格星虫活性成分的提取工艺、功能活性, 以及在食品工业中的应用现状。同时, 本文也指出了方格星虫研究中的不足之处, 旨在为更充分、更有效地开发和利用方格星虫资源提供科学理论支撑, 进而推动方格星虫资源的合理开发与利用。



图1 方格星虫活性成分及应用

Fig.1 Nutrient composition and application of *Sipunculus nudus*

1 方格星虫主要活性成分

方格星虫作为一种药食两用的海洋生物, 具有多种天然活性成分, 包括多糖、蛋白质、多肽、脂肪酸、矿物质、微量元素等, 在生物和食品领域受到了广泛的关注。目前关于方格星虫活性成分已有部分基础研究。

1.1 多糖

多糖是由单糖单元经糖苷键连接而构成的聚合高分子碳水化合物, 广泛来自于植物细胞壁、药用植物、动物组织、(海洋)动物外壳、细菌、真菌以及海洋藻类等^[9,10]。近年来, 海洋生物源活性多糖被证实具有抗氧化^[11,12]、抗肿瘤^[13,14]、抗辐射^[15]、促进愈合^[16]、免疫调节^[17]等活性功效, 在生物医学、功能性食品等多个学科领域受到了广泛的科学关注。

方格星虫含有约15%的多糖, 主要由阿拉伯糖、葡萄糖和半乳糖组成, 属于酸性多糖^[18], 已被证实具

有抗氧化、免疫调节、促进伤口愈合、抗辐射、抗肿瘤等生物活性。不同提取对方格星虫多糖提取率和结构等影响不同。通过酶法、超声波辅助等方法提取多糖相较于碱法提取, 提取率更高、多糖结构相对更完整^[19-21]。Zhang等^[19]采用碱法提取方格星虫多糖的提取率为1.98%, 且该多糖具有较强的还原力和清除羟自由基能力, 体外对超氧阴离子自由基有一定的抑制作用。为进一步提高方格星虫多糖提取率, 陈文等^[20]通过高压脉冲电场与酶解法相结合提取多糖效率可达6.45%, 且多糖活性不被破坏; Chen等^[21]采用水提法联合超声波辅助提取方格星虫多糖的平均提取率超过7%, 多糖结构相对完整, 提取的多糖具有较好的自由基清除率。

综上发现, 目前方格星虫多糖的研究主要以提取方法及条件优化为主, 并表征其活性。然而揭示方格星虫多糖的结构是非常重要的。多糖的结构决定其功能活性, 如海洋软体动物中硫酸化多糖由于硫酸基团修饰, 具有独特的抗凝血、抗动脉粥样硬化等生物活性^[22]。目前的对方格星虫的结构研究还不足, 未来可深入研究其一级结构并探究其构效关系, 运用先进技术如核磁共振波谱(NMR)、质谱(MS)等解析其精细结构, 结合生物活性测定探究构效关系, 为后续的研究和应用提供科研依据。

1.2 蛋白质及多肽

蛋白质是一类由氨基酸通过肽键连接而成的生物大分子, 主要来源于豆类、奶类、蛋类、肉类、海洋生物等, 是生命活动的主要承担者。随着对海洋蛋白质和多肽的深入研究, 海洋蛋白质和多肽被证明具有抗氧化^[23,24]、免疫调节^[25]、抗血栓^[26]、降血压^[27]等多种生物活性, 广泛应用于生物医药、组织工程、功能化食品等领域。

方格星虫是一种富含蛋白质的生物资源, 其含量通常在60%~70%, 包括多种必需氨基酸、酶类蛋白(溶菌酶等)、结构蛋白等。通过蛋白组学分析、GO分析、KEGG通路分析、OG分析以及Pfam注释, 共鉴定出方格星虫体壁和体腔液共含有1659个蛋白质, 其中有539个蛋白质在体腔液与体壁中呈现差异表达^[2]。方格星虫蛋白质被证实具有良好的生物活性, 是重要的活性物质之一^[28]。不同提取对方格星虫胶原蛋白的提取率和结构也会有一定影响。林海生等^[29]运用酸法、酶法和热水法对方格星虫胶原蛋白进行提取, 对比发现, 热水法提取方格星虫胶原蛋白的成本最低, 且提取率高于酸法和酶法; 酸法提取的方格星虫胶原蛋白三股螺旋结构相对于酶法和热水法而言保持得更

为完整, 蛋白结构分布也更为均匀, 三种方法提取的胶原蛋白均能够显著提高正常和中波紫外线 (UVB) 损伤的 HaCaT 细胞活力, 在皮肤光老化修复方面具有较好的潜在应用前景。

多肽是蛋白质的基本组成单位, 也是蛋白质的水解产物。不同酶处理蛋白质会因蛋白质的氨基酸序列不同, 导致作用位点的数量和分布不同, 而影响蛋白水解度和多肽分子量, 水解得到的不同分子量的多肽会因空间位阻效应、构象稳定性、作用靶点亲和性等因素影响其生物活性^[30-33]。复合蛋白酶酶解方格星虫蛋白水解度达到 24.81%^[30], 中性蛋白酶条件下总蛋白的水解度为 86.1%, 且酶解后的多肽具有显著的清除自由基活性^[31]。同时研究发现, 不同酶处理能得到分子量大小不同的多肽, 均具有良好的生物活性。木瓜蛋白酶酶解方格星虫蛋白质, 制备得到的方格星虫多肽分子量为 5 868, 羧自由基清除率高达 95.42%, 具有较明显的抗氧化能力^[32]。碱性蛋白酶、胰蛋白酶、酸性蛋白酶、菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、复合蛋白酶五种不同酶提取制备得到具有不同大小分子量的方格星虫水溶性多肽, 其体外抗氧化能力明显不同, 低分子量肽段的自由基清除能力较好^[33]。通过胰蛋白酶水解得到两种九肽, 发现两种九肽均具有血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE inhibitor, ACEI) 活性, 为非竞争性抑制剂, 通过分子对接探究发现, 两个新的九肽主要通过氢键和静电力与 ACE 活性位点相互作用^[34]。

通过上述发现, 方格星虫蛋白质和多肽的研究主要从提取方法差异探究其对生物活性的影响, 然而海洋无脊椎动物富含结构蛋白、免疫蛋白、运输蛋白等多种类型的蛋白质, 执行各种免疫和生物学功能^[35], 不同的提取方法会对其结构和生物活性产生一定影响, 接下来为深入分析方格星虫蛋白质及多肽结构, 可采用高效液相色谱 (HPLC)、毛细管电泳 (CE) 等分离纯化技术, 结合傅里叶变换红外光谱 (FT-IR)、圆二色谱 (CD) 等分析检测技术, 提高分析检测灵敏度、分辨率和准确性, 为深入分析鉴定其多肽及蛋白质结构奠定基础。

1.3 微量元素及其他活性物质

方格星虫体壁和体腔液组分极为复杂, 除前文所述的多糖、多肽、蛋白质等成分外, 尚富含多种独特的生物活性物质, 具体包括牛磺酸、赖氨酸、精氨酸等在内的 18 种氨基酸, 以及脂肪酸、锌、铜、铬、硒等微量元素^[36]。尽管这些微量元素在生物体内的含量相对较低, 但与生物的生存和健康紧密相关, 对生物体的生命维持与功能发挥具有至关重要的作用。

采用电感耦合等离子体质谱法测定样品中的矿物元素的方法, 对方格星虫体壁肌肉组织及体腔液中矿物元素构成的分析, 发现钾 (K)、钙 (Ca)、钠 (Na)、镁 (Mg)、铁 (Fe)、锶 (Sr)、砷 (As) 等元素均存在于方格星虫的体壁肌肉与体腔液中^[37]。徐艳等^[38]采用气相色谱-质谱联用技术, 对方格星虫不同组织部位及极性分层中的脂肪酸组成及其含量进行了系统的比较分析。发现方格星虫不同部位的脂肪酸含量与组成存在显著差异, 证实了方格星虫脂肪酸种类的多样性。Yang 等^[39]采用共价加合物化学电离串联质谱法鉴定方格星虫不常见的多不饱和脂肪酸, 鉴定了几种具有聚乙烯中断双键构型的 PUFA, 并验证了 PUFA 可以抵消现代饮食中 n-6/n-3 的不平衡, 有望成为一种潜在的功能性食品。

通过对方格星虫常见且易于鉴定的微量元素的分析与探究, 证明了方格星虫体内微量元素的多样性及功能活性的优异性, 而对于较为稀有或分析难度较高的微量元素, 相关研究尚显不充分, 可以采用灵敏度更高的技术与仪器, 揭示其微量元素组成的丰富多样性。此外, 也可开展多种微量元素及营养成分的综合分析, 深入探讨微量元素与其他营养成分之间的相互作用机制及协同效应, 更全面地揭示方格星虫的营养特性, 为其综合开发利用提供坚实的理论基础和科学依据。

2 方格星虫生物活性研究进展

方格星虫作为一种新型生物材料, 目前在生物医学研究领域内受到了广泛的关注。凭借其独特的生物学特征, 在抗氧化、免疫调节、抗血栓形成、组织修复促进、抗辐射损伤、血压调节以及促进骨组织再生等多个生物学领域展现出了广阔的应用前景。

2.1 抗氧化活性

抗氧化作用又被称为抗氧化自由基反应。相关研究表明, 自由基的过量生成可能与衰老过程、癌症及其他多种疾病的发病机制相关联^[40]。已有文献报道可知, 方格星虫抗氧化特性归结于具有抗氧化活性的成分, 如多糖^[10,21]、多肽^[29-31,41]、纤溶蛋白^[42]、体壁明胶^[43]等。

方格星虫的抗氧化主要是通过对 DPPH 自由基和羟自由基的清除、对超氧阴离子的抑制等途径来实现抗氧化作用。通过方格星虫相关的抗氧化研究表明, 碱法、超声波辅助提取法得到的方格星虫多糖具有显著的还原力及羟自由基清除能力、对超氧阴离子自由基具有一定抑制效应^[10,21]。木瓜蛋白酶、中性蛋白酶、复合蛋白酶等酶解得到的多肽, 对 DPPH 自由

基、羟基自由基及超氧阴离子具有较强的清除能力^[41], 具有显著的清除自由基活性^[42,43], 且经测定发现, 不同大小分子量的多肽其体外抗氧化能力明显不同, 低分子量肽段的自由基清除能力较好^[31]。李映新等^[42]利用硫酸铵盐析法获得了方格星虫纤溶蛋白, 证明了纤溶蛋白对 DPPH 自由基及羟基自由基具有不同程度的清除效果, 具有一定的抗氧化作用。庄毓秀等^[43]则用热水提取获得体壁明胶, 发现方格星虫体壁明胶具有良好的抗氧化性能与酪氨酸酶抑制活性, 为其在食品及化妆品领域的应用提供了坚实的理论基础。徐艳等^[44,45]采用提取、萃取及减压浓缩等一系列技术手段, 制备了具有显著抗氧化活性的方格星虫提取物, 证明了该提取物能够有效清除体内的 DPPH 自由基与羟自由基, 在食品抗氧化剂、功能性食品及医药行业中具有的潜在应用价值。

目前研究表明方格星虫具有一定的抗氧化活性, 但目前其抗氧化作用机制尚未完全明确, 未来可利用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)、蛋白质免疫印迹 (Western blotting) 等技术, 研究抗氧化成分对细胞内抗氧化酶基因表达及蛋白水平的影响, 通过细胞模型探究其对氧化应激相关信号通路如 Nrf2/ARE、MAPK 等的调控机制, 明确其抗氧化分子机制, 为其在生物医药与食品保健品领域的应用提供科学依据。

2.2 免疫调节

免疫调节是机体通过识别并清除抗原性异物, 以维持自身生理稳态与动态平衡的一种关键生理功能, 该功能的实现主要依赖于免疫系统的运作^[46]。方格星虫富含多种具有生物活性的营养物质, 包括活性肽^[47]、酶解物^[29]、糖蛋白^[48,49]等, 这些成分对免疫系统具有显著的调节作用。

目前研究表明, 方格星虫的活性成分多肽、酶解物、糖蛋白等能够通过促进淋巴因子增殖, 提高巨噬细胞活性, 激活转录因子信号通路, 表现出显著的免疫功效。孙瑞坤^[47]通过对提取出的方格星虫免疫活性肽进行体内与体外实验的综合分析, 发现分子量低于 2.5 kDa 的蛋白组分在多个剂量水平下均能显著提升小鼠的细胞免疫功能、体液免疫功能、巨噬细胞活性以及自然杀伤细胞的活性。孙雪萍等^[41]通过深入探究方格星虫酶解物 SNPH 对刀豆蛋白和脂多糖诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖的效应, 发现 SNPH 对上述两种诱导剂所引发的小鼠脾淋巴细胞增殖具有显著的协同刺激作用, 从而展现出卓越的免疫调节活性。Lu 等^[48]、Lin 等^[49]成功从方格星虫中提取出糖蛋白 SGP1 和免疫调节肽 SNPH。研究发现, SGP1 与 SNPH 通

过激活核转录因子 NF- κ B 信号通路, 有效促进了一氧化氮 (NO)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 TNF- α 以及白细胞介素-6 (IL-6) 的分泌, 对巨噬细胞 RAW 264.7 表现出显著的免疫增强效果, 表明它们可能作为潜在的功能性食品配料或免疫调节剂, 在针对免疫功能受损人群的免疫增强产品开发方面具有巨大的应用潜力。

方格星虫活性物质具有一定的免疫调节功效, 根据已有的文献报道, 推测 SGP1 在免疫调节信号通路中主要通过激活 TLR4 信号通路、调控 JAK-STAT 信号通路、影响 PI3K-Akt 信号通路等通路调控达到其免疫调节功能; SNPH 酶解物主要通过结合 PRRs 激活 NF- κ B、调节 IL-1 和 IL-2 等细胞因子信号通路、影响 JAK-STAT、作用 MAPK 信号通路等途径, 调节免疫细胞的活性和功能, 参与免疫细胞的增殖、分化和免疫效应的发挥^[48,49]。但这些调节免疫的机制尚不确切, 后续可通过基因敲除、过表达等技术, 精准探究活性成分的免疫调节靶点, 结合生物信息学分析, 解析其结构与免疫调节功能关系, 全面深入地探究方格星虫活性物质免疫调节的分子机制, 为方格星虫在免疫调节方面提供理论依据和实验支撑。

2.3 促进伤口愈合

皮肤约占身体的 16%, 是人体的第一道防线, 对于创伤修复, 一般可通过机体进行自我修复^[50]。方格星虫生活在海洋环境中, 其皮肤适应高盐、高压、多变水流和微生物丰富的环境, 使得它的皮肤具有独特的防御和修复机制。目前对方格星虫成分的研究发现了多种具有潜在修复功能的物质。

方格星虫活性物质对伤口愈合的促进作用主要是通过调节各类炎症因子的表达水平, 调控信号通路的传导, 促进血管和胶原纤维的形成, 从而促进伤口的愈合。郑志鸿等^[51,52]对方格星虫酶解物和水提物促进小鼠皮肤创伤愈合的活性展开了探究, 结果显示, 方格星虫酶解物和水提物通过下调白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和转化生长因子- β 1(TGF- β 1) 的表达水平, 促进创面皮肤毛细血管和胶原纤维的生长, 推动伤口愈合, 抑制增生性瘢痕的生成, 在皮肤创面修复和疤痕抑制方面具有广阔的临床应用前景及潜在价值。除水提物和酶解物外, 方格星虫体内的胶原蛋白肽、纤溶酶等也对皮肤伤口具有改善作用。Lin 等^[53]以小鼠全皮质伤口为模型, 探讨了光裸方格星虫胶原蛋白肽促伤口愈合活性, 结果表明, 方格星虫胶原蛋白肽在促进伤口愈合过程中通过下调肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和转化生

长因子- β 1 (TGF- β 1) 表达水平, 上调转录激活因子 (Smad7) 的 mRNA 表达水平, 阻断 TGF- β /Smads 信号通路, 诱导细胞增殖和迁移, 明显提升损伤皮肤的治愈率, 缩短结痂时间。黄媛恒等^[54]以方格星虫纤溶酶为原料, 对急性血瘀模型大鼠血液流变性异常及血管内皮损伤的改善作用进行了研究。结果发现, 方格星虫纤溶酶能够纠正血液高黏滞状态, 改善微循环, 对急性血瘀模型大鼠的血液流变性异常和血管内皮损伤均有良好的改善作用。

方格星虫的活性成分对皮肤修复具有积极作用, 能够促进伤口愈合、抑制疤痕生成, 但对具体分子机制层面的探究存在不足。在已有的报道中, 通过蛋白质组学技术分析得到蛋白多糖 Agrin 在早期的伤口微环境中富集, 基质金属蛋白酶 12 (MMP12) 是 Agrin 蛋白多糖的下游因子, 通过调节 MMP12 可以加速伤口愈合^[55]; 通过转录组学分析出降低 TGF- β 信号通路

的表达和增加 Wnt 信号通路的表达可以促进伤口的快速愈合^[56], lncRNA SNHG26 与转录因子 ILF2 相互作用并将其从炎症基因组位点 (如 IL6、IL8 和 CCL20) 重新定位到 LAMB3 的基因组位点促进伤口愈合^[57]。未来可通过转录组学、蛋白质组学等技术, 分析不同活性成分作用下的炎症因子 (VEGF、TGF- β 、IL-1、TNF- α 等)、表达基因 (胶原蛋白基因 COL1A1、COL3A1) 和相关蛋白及蛋白酶的变化, 确定其在皮肤修复各阶段 (如炎症期、增殖期、重塑期) 的关键调控分子和信号通路 (Nrf2/ARE、血管内皮激活通路), 明确不同活性成分间的协同或拮抗关系。此外, 当前对方格星虫活性成分在皮肤修复领域的研究主要局限于体外细胞实验和动物模型建立, 现有促进伤口愈合的修复剂类型相对单一, 后期可以结合临床需求, 设计开发如纳米制剂、生物可降解敷料等多样化修复剂, 提高其促进伤口愈合的效果, 满足临床和市场需求。

表 1 方格星虫其他生物活性
Table 1 Other bioactivities of the *Sipunculus nudus*

探究目的	方格星虫营养成分	结论	参考文献
抗血栓	方格星虫胞外纤溶酶	FEB-1 能切割更多的纤维蛋白原 α 和 β 链, 在体内能够长期稳定存在, 在血栓治疗方面有潜在优势和价值	[58]
	方格星虫纤溶酶	方格星虫纤溶酶可通过影响凝血系统和纤溶系统来抑制血栓的形成, 具有一定的抗血栓形成作用	[59]
		方格星虫纤溶酶可以抑制血栓的形成, 具有一定的抗血栓形成作用	[60]
降血压	方格星虫蛋白 SK	SK 对 FeCl ₃ 诱导颈总动脉血栓形成, 纠正内皮细胞功能障碍, 从而延缓血栓形成过程	[61]
	方格星虫三肽	信号识别修饰方格星虫多肽是一种新型缓释剂, 有望应用于高血压的治疗	[6]
		三肽物质可以减少超氧化物的产生, 去除多余的活性氧, 具有开发抗高血压药物的潜力	[5]
促骨形成	方格星虫三肽	方格星虫三肽通过激活雌激素信号通路促进骨形成	[7]
	方格星虫低聚肽	方格星虫小于 1 000 Da 的寡肽对骨形成有促进作用	[62]
	方格星虫肽	SNP-Ca 增加 Caco-2 细胞的钙摄取, 促进 MC3T3-E1 细胞的增殖、分化和矿化, 注射后骨形成增强, 有望成为一种新型的钙补充剂	[63]
抗辐射	方格星虫多糖	方格星虫多糖对 137Cs γ 射线造成的细胞损伤有较好的防护作用	[64]
		方格星虫多糖通过清除自由基、减轻辐射对细胞 DNA 的氧化损伤、促进 DNA 修复、减少细胞凋亡, 发挥辐射保护作用	[65]
		SNP 具有抗氧化和骨髓损伤保护能力, 在预防辐射损伤中发挥重要作用	[66]
抗肿瘤	方格星虫多糖	SNP 能够增加免疫因子的分泌, 通过线粒体凋亡途径诱导肿瘤细胞凋亡	[67]
	方格星虫三肽	方格星虫三肽对 A375 细胞增殖有抑制作用	[68]
	方格星虫多糖	SNP 抑制 Hepg2.2.15 细胞活力, 可能是一种新型抗肿瘤和抗 HBV 药物	[69]
		SNP 可以增强抗肿瘤免疫反应, 增加 ATF4、DDIT3 和 I κ B α 的表达, 降低 CYR61、HSP90 和 VEGF 表达, 表明 SNP 可能是一种新型抗肿瘤药物	[70]
抗缺氧	方格星虫多糖	SNP 对小鼠正常缺氧、化学麻醉品缺氧和急性脑缺血缺氧模型具有显著的抗缺氧活性, 可以作为一种新的潜在抗缺氧剂进行探索	[71]
修复肾损伤	方格星虫三肽	SRP 通过抑制氧化应激级联反应中 MAPK 通路的激活、抑制炎症反应和恢复细胞凋亡因子来实现肾脏保护	[72]
	方格星虫酶解物	3 个超滤组分均能显著提高顺铂损伤后的 HK-2 细胞的细胞活力, 抑制细胞凋亡和减少细胞内活性氧的累积	[73]

表 2 方格星虫风味与滋味研究
Table 2 Study on flavor and taste of *Sipunculus nudus*

方格星虫活性成分	处理方法	结论	参考文献
方格星虫酶解物	Maillard 反应	酶解物和 Maillard 反应后, 方格星虫酶解物主要挥发性化合物种类增加, 改善了产物的感官特性	[75]
		Maillard 反应减弱了酶解物的苦味和泥土味, 增强了芳香味和焦糖味, 木糖显著增加产物醛类成分的种类和含量, 改善其风味特征	[76]
		Maillard 反应产物氨基酸含量较酶解物降低, 苦味氨基酸含量显著降低, 改善了酶解液的苦味	[77]
方格星虫酶解液	Maillard 反应	Maillard 反应改善了方格星虫酶解液的色泽与风味, 为新型方格星虫调味品的开发提供理论参考	[78]
方格星虫	热处理	烤制方式制备的样本在综合感官及挥发性成分评价中占优, 而热风烘干方式制备的样本呈味成分含量最丰富	[79]
方格星虫干	干燥方法	真空冷冻干燥制得的方格星虫干复水率最大, 蛋白质和总糖含量最高, TVB-N 含量与色差最小; 真空干燥 DSN 感官评分最高	[80]
沙虫干	/	沙虫干的等效鲜味浓度为 49.12 g MSG/100 g, 说明干沙虫具有较强的鲜味, 适合作为鲜味调味品使用	[81]

2.4 其他生物活性

方格星虫还具有抗血栓、降血压、促骨形成、抗辐射、抗肿瘤等多种生物活性（表 1）。方格星虫胞外纤溶酶、纤溶酶通过影响凝血系统和纤溶系统抑制血栓形成^[58-60]；方格星虫蛋白质通过纠正内皮细胞功能障碍，从而延缓血栓的形成^[61]。方格星虫三肽通过减少超氧化物的产生从而降血压^[6]，通过激活雌激素信号通路对促骨形成方面有积极作用^[7]。方格星虫多糖对辐射损伤有保护作用^[64-66]，且能通过多种途径诱导肿瘤细胞凋亡^[68-70]，对肾脏损伤也有一定修复作用^[72,73]。这些研究为方格星虫在生物医药领域的应用提供了更多依据，但仍需进一步深入研究其作用机制，为开发相关药物或治疗手段奠定基础。

3 方格星虫应用现状

方格星虫体内蕴含的丰富营养物质能够赋予其独特的风味与滋味^[74]。目前，市场上的一些方格星虫产品主要有：竹笋冻、方格星虫干、方格星虫胶原粉、方格星虫罐头、方格星虫调味品等。已有研究表明，对方格星虫及活性成分进行美拉德反应、加热等处理后，芳香味和焦糖味等得以增强（表 2），可将其应用于调味料的开发。

通过探究不同处理方式对方格星虫风味变化，发现水煮或蒸煮处理会使方格星虫肉中的氨氧化物、甲烷、硫化氢、芳香烷烃类等特征风味物质含量增加，其中氨氧化物与硫化氢类物质含量的增长尤为显著^[82]，高温水煮和油煎加工均降低了醛类、醇类和酮类物质的相对含量，增加了吡嗪类物质的相对含量^[83]。此外，有研究表明，微波预干燥可减少光裸方格星虫

营养成分的损失，提高脂肪酸氧化程度，有利于挥发性成分的形成^[84]。

方格星虫具有多种具有活性成分，与传统食品原料相比具有更高的营养价值和功能特性，根据其活性成分和功能开发的功能食品具有较好的生物活性。但方格星虫目前在食品领域的研究较为单一，后续可以利用酶解技术将方格星虫胶原蛋白转化为胶原蛋白肽，开发出方格星虫胶原蛋白肽抗氧化饮品；通过热水浸提、醇沉等方法提取出的多糖添加少许薄荷脑等成分制备成含片，研制出具有抗氧化、清除自由基功效且方便携带的方格星虫多糖含片；益生菌（双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等）与方格星虫提取物共发酵会产生协同作用，制备成酸奶、发酵乳饮料等产品，从而调节肠道菌群平衡；多肽能够刺激免疫细胞的增殖和分化，利用现代生物技术将方格星虫多肽制备成胶囊，可以提高机体的免疫功能；结合现代风味科学，在保留传统风味的的基础上，开发出麻辣方格星虫、糖醋方格星虫等。与此同时可以在包装设计和品牌塑造中加入方格星虫捕捞、烹饪等传统民俗图案，提升产品的文化附加值。因此方格星虫功能食品作为一种健康、传统、具有高营养价值的食品，具有广阔的市场空间。

4 总结与展望

方格星虫作为一种药食两用的海洋生物，不仅被用作“冬虫夏草”的替代品进行食疗，还在传统中医中被用于治疗各类疾病，市场需求正逐步扩大。方格星虫富含多种生物活性成分，具有抗氧化、免疫调节、促进伤口愈合、抗血栓、降血压等作用，在功能食品、生物医药、生物材料等领域有着广阔的应用前景。

近年来,国内外研究学者对方格星虫活性成分的提取及生物活性等方面有了深入的研究。但是,目前方格星虫活性物质提取技术仍存在一些不足,现有的活性物质提取方法在效率、纯度以及成本方面尚有一定的提升空间,未来需要持续优化提取工艺,提高活性物质的提取率和纯度,降低生产成本,以满足大规模生产的需求;同时对方格星虫的生物活性的量效和构效关系的研究处于初级阶段,应进一步深入研究方格星虫活性物质本质,借助组学技术、分子模拟等手段揭示不同活性成分及其作用机制,为在食品和医药领域的应用提供更为坚实的理论基础;对于方格星虫产品,将方格星虫活性物质与其他食材或功能性成分进行复配,研究开发具有协同功效的食品,同时加强质量控制,确保产品的质量和安全性,进行毒理学研究、过敏反应评估等,进一步对方格星虫及其活性物质的安全性评价,以保障消费者的健康,提高消费者对方格星虫产品的认知度和接受度,从而为方格星虫带来更为广阔的应用前景。

参考文献

- [1] QI Y, CHEN L, WU B H, et al. *Sipunculus nudus* genome provides insights into evolution of spiralian phyla and development [J]. *Frontiers in Marine Science*, 2023, 9: 1043311.
- [2] CAO Y P, LU X L, DAI Y P, et al. Proteomic analysis of body wall and coelomic fluid in *Sipunculus nudus* [J]. *Fish Shellfish Immunology*, 2021, 111: 16-24.
- [3] 郭文场,周淑荣,董昕瑜,等.中国沿海方格星虫种质资源、养殖和开发利用(2)[J].*特种经济动植物*,2017,20(5):5-8.
- [4] 梁钻好,陈海强,梁凤雪,等.方格星虫的干燥工艺对比及品质评价[J].*现代食品*,2021,16:143-146,155.
- [5] LIU H, CAI X X, HUANG M E, et al. Dual bioactivity of angiotensin converting enzyme inhibition and antioxidant novel tripeptides from *Sipunculus nudus* L. and their related mechanism analysis for antihypertention [J]. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2022, 29(1): 3.
- [6] CAI X X, HUANG M E, HUANG X X, et al. Properties of ACE inhibitory peptides isolated from *Sipunculus nudus* L. and a DSPE-PEG modification for sustained release anti-hypertension agent [J]. *Process Biochemistry*, 2023, 127: 56-65.
- [7] WANG P R, FENG Z H, CHEN S Y, et al. A synthetic peptide from *Sipunculus nudus* promotes bone formation via Estrogen/ MAPK signal pathway based on network pharmacology [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1173110.
- [8] LIN H S, ZHENG Z H, YUAN J J, et al. Collagen peptides derived from italic *Sipunculus nudus* accelerate wound healing [J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1385.
- [9] ZHANG B J, LAN W Q, XIE J. Chemical modifications in the structure of marine polysaccharide as serviceable food processing and preservation assistant: A review [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 223: 1539-1555.
- [10] 刘凯丽,贾瑞博,李燕,等.星虫多糖提取工艺优化及其抗氧化作用研究[J].*中国酿造*,2016,35(8):115-119.
- [11] XIANG X W, WANG R, CHEN H, et al. Structural characterization of a novel marine polysaccharide from mussel and its antioxidant activity in RAW264.7 cells induced by H₂O₂ [J]. *Food Bioscience*, 2022, 47: 101659.
- [12] 封常宁,褚晓,杨亚靖,等.北极海洋真菌*Aspergillus jensenii*胞外多糖的结构及抗氧化活性研究[J].*中国海洋药物*,2023,42(1):1-6.
- [13] WANG Y, GUO X Y, HUANG C X, et al. Biomedical potency and mechanisms of marine polysaccharides and oligosaccharides: A review [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 265: 131007.
- [14] 李尚泉,陈佳,何秀苗.高产胞外多糖海洋芽孢杆菌分离鉴定及其多糖抗肿瘤活性分析[J].*南方农业学报*,2021,52(11):3166-3173.
- [15] 杨睿悦,裴新荣,张召锋,等.海洋蛋白肽及其与灵芝多糖配伍的防辐射作用实验研究[J].*食品与发酵工业*,2008,5:1-5.
- [16] LIU Q, HU L, WANG C X, et al. Renewable marine polysaccharides for microenvironment-responsive wound healing [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 225: 526-543.
- [17] JIANG S X, YIN H N, Qi X H, et al. Immunomodulatory effects of fucosylated chondroitin sulfate from *Stichopus chloronotus* on RAW 264.7 cells [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2020, 251: 117088.
- [18] 董兰芳,张琴,许明珠.方格星虫多糖的分离纯化及单糖组成[J].*食品科学*,2015,36(1):109-112.
- [19] ZHANG Q, DONG L F, TONG T, et al. Polysaccharides in *Sipunculus nudus*: Extraction condition optimization and antioxidant activities [J]. *Journal of Ocean University of China*, 2017, 16(1): 74-80.
- [20] 陈文,王湘君,邵东旭,等.PEF结合酶法提取方格星虫(*Sipunculus nudus*)多糖工艺条件[J].*海洋科学*,2018,42(7):54-63.
- [21] CHEN W, WANG X J, SHAO D X, et al. Study on extraction process of *Sipunculus nudus* polysaccharide and its antioxidant activity [J]. *Agricultural Biotechnology*, 2018, 7(2): 112-118.
- [22] 武潇逸.几种典型海洋软体动物多糖的高效分离纯化及结构分析[D].杭州:浙江大学,2022.
- [23] 黄艺超,张培培,张黎明,等.海洋动物功能蛋白及活性肽研究进展[J].*中国海洋药物*,2023,42(6):77-86.
- [24] WEN Y, DONG X, ZAMORA N L, et al. Physicochemical properties, functionalities, and antioxidant activity of protein extracts from New Zealand Wild Sea Cucumbers (*Australostichopus mollis*) [J]. *Foods*, 2024, 13(17): 2735.
- [25] 韩萌萌,陈迪,杨颖.海洋动物蛋白及其产品应用的研究进展[J].*现代食品*,2024,30(14):220-222.
- [26] CHEN S Z, YUAN L X, GAO L R, et al. Nutrition and cardiovascular disease: The potential role of marine bioactive proteins and peptides in thrombosis prevention [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(13): 6815- 6832.
- [27] 张江涛,冯晓文,秦修远,等.海洋蛋白低聚肽的抗氧化与降血压作用[J].*中国食品学报*,2020,20(11):63-70.
- [28] DIANA R, GOLI E. Marine bioactive peptides with anticancer potential, a narrative review [J]. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2024, 15(4): 118-126.
- [29] 林海生,冯畅,王雯,等.不同方法提取方格星虫胶原蛋白及其酶

- 解物对HaCaT细胞的影响[J].上海海洋大学学报,2023,32(6): 1165-1175.
- [30] 孙雪萍,杨家林,徐艳,等.方格星虫蛋白酶解工艺优化[J].食品与机械,2015,31(2):238-242.
- [31] 黄翠燕,余凯健,廖燕玲,等.沙虫总蛋白提取及酶解条件优化[J].广州化工,2022,50(24):46-49,56.
- [32] ZHU L Y, LI D S, LIAO Y, et al. Made polypeptide from *Sipunculus Nudus* by Papain enzymolysis and its effects on hydroxy radical cleaning [J]. Advanced Materials Research, 2013, 699: 360-366.
- [33] 刘欢,戚怡,唐晓宁,等.方格星虫多肽的结构分析及体外抗氧化活性[J].中国海洋药物,2022,41(5):49-56.
- [34] QI Y, TANG X N, LIU H, et al. Identification of novel nonapeptides from *Sipunculus nudus* L. and comparing its ACEI activities mechanism by molecular docking [J]. International Journal of Peptide Research and Therapeutics, 2022, 28(1): 1-12.
- [35] ZANJANI N T, SAKSENA M M, DEGHANI F, et al. From ocean to bedside: the therapeutic potential of molluscan hemocyanins [J]. Current Medicinal Chemistry, 2018, 25 (20): 2292-2303.
- [36] 徐艳,王慧芹,邹杰,等.方格星虫生物活性成分的研究进展[J].广西科学院学报,2015,31(4):273-280.
- [37] 李俊伟,胡瑞萍,郭永坚,等.方格星虫矿物元素组成及其生物富集特征[J].中国海洋药物,2021,40(2):1-9.
- [38] 徐艳,邹杰,谢一兴,等.广西北海方格星虫脂肪酸的提取及组成分析[J].中国海洋药物,2020,39(2):19-30.
- [39] YANG H, YANG T X, QI L R, et al. Unusual polyunsaturated fatty acids in edible marine worms identified by covalent adduct chemical ionization mass spectrometry [J]. Food Chemistry, 2025, 463: 141287.
- [40] MIGUEL F, REINALDO M, FERNANDO R. Antioxidant activity of MgSO₄ ion pairs by spin-electron stabilization of hydroxyl radicals through DFT calculations: Biological relevance [J]. ACS Omega, 2024, 9(34): 36640-36647.
- [41] 孙雪萍,徐艳,刘布鸣,等.沙虫蛋白酶解产物抗氧化与免疫调节活性的研究[J].现代食品科技,2017,33(4):67-72,18.
- [42] 李映新,李肖肖,刘金远,等.光裸方格星虫纤溶活性蛋白的提取及抗氧化活性研究[J].食品工业科技,2016,37(11):85-88.
- [43] 庄毓秀,林海生,秦小明,等.方格星虫体壁明胶的理化特征及功能特性分析[J].食品与发酵工业,2024,50(17):226-234.
- [44] 徐艳,方格星虫抗氧化提取物的制备方法和用途.广西壮族自治区,广西海洋研究有限责任公司[Z].2022-09-01.
- [45] 徐艳,谢一兴,邹杰,等.方格星虫提取物的抗氧化活性及成分分析[J].食品工业科技,2017,38(21):7-11.
- [46] A E R, ANNE T L, HANNAH D, et al. Nanotopography reveals metabolites that maintain the immunomodulatory phenotype of mesenchymal stromal cells [J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 753.
- [47] 孙瑞坤.裸体方格星虫活性肽的酶法制备及其免疫活性的研究[D].湛江:广东海洋大学,2019.
- [48] LU X L, DAI Y P, YANG S T, et al. Purification and characterization of a glycoprotein from *Sipunculus nudus* and its immune-enhancing activity to RAW 264.7 macrophages [J]. Food Research International, 2023, 174: 113591.
- [49] LIN H S, LI W, SUN R K, et al. Purification and characterization of a novel immunoregulatory peptide from *Sipunculus nudus* L. protein [J]. Food Science Nutrition, 2023, 11(12): 7779-7790.
- [50] 黄海舫,唐乾利,黄许森,等.皮肤创面修复愈合的治疗现状及进展[J].微创医学,2020,15(1):72-74.
- [51] 郑志鸿,章超桦,林海生,等.方格星虫酶解物对小鼠皮肤创伤修复的作用[J].广东海洋大学学报,2020,40(1):97-103.
- [52] 郑志鸿,章超桦,林海生,等.方格星虫水提物促小鼠皮肤创伤愈合及作用机制的研究[J].生物医学工程杂志,2020,37(3):460-468,479.
- [53] LIN H S, ZHENG Z H, YUAN J J, et al. Collagen peptides derived from *Sipunculus nudus* accelerate wound healing [J]. Molecules, 2021, 26(5): 1385.
- [54] 黄媛恒,黄晓亮,覃斐章,等.光裸方格星虫纤溶酶对急性血瘀模型大鼠血液流变学异常及血管内皮损伤的改善作用研究[J].中国药房,2019,30(19):2628-2631.
- [55] SAYAN C, DIVYALEKA S, ONG M L Y, et al. Agrin-Matrix Metalloproteinase-12 axis confers a mechanically competent microenvironment in skin wound healing [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 6349.
- [56] BIAN X L, MA J L, ZHANG X L, et al. Therapeutic angiogenesis using stem cell-derived extracellular vesicles: an emerging approach for treatment of ischemic diseases [J]. Stem Cell Research & Therapy, 2019, 10: 1-18.
- [57] LI D Q, LIU Z, ZHANG L T, et al. The lncRNA SNHG26 drives the inflammatory-to-proliferative state transition of keratinocyte progenitor cells during wound healing [J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 8637.
- [58] JIANG H R, SHI R Y, LI X M, et al. Insight into the thrombolytic ability of an extracellular fibrinolytic enzyme from *Bacillus amyloliquefaciens* GXU-1 isolated from *Sipunculus nudus* [J]. Protein Expression and Purification, 2024, 213: 106371.
- [59] 李映新,黄晓亮,许崇摇,等.光裸方格星虫纤溶酶对FeCl₃诱导大鼠颈动脉血栓的抗栓作用研究[J].中国现代应用药学,2021, 38(15):1798-1802.
- [60] 黄晓亮,李福森,陈铭洁,等.方格星虫纤溶酶抗血栓作用研究[J].食品工业科技,2020,41(10):312-315.
- [61] GE Y H, CHEN Y Y, ZHOU G S, et al. A novel antithrombotic protease from marine worm *Sipunculus Nudus* [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(10): 3023.
- [62] 刘珍,唐晓宁,吴科锋,等.方格星虫低聚肽的分离、鉴定及其促骨发育作用评价[J].食品工业科技,2021,42(20):334-341.
- [63] OU YANG Q Q, JIANG Y W, LIU L F, et al. Preparation and characterization of *Sipunculus nudus* peptide-calcium chelate: Structural insights and osteogenic bioactivity assessment [J]. Journal of Functional Foods, 2024, 122: 106497.
- [64] 高春丽,石特,张俊玲,等.方格星虫多糖对人肠上皮细胞辐射损伤的保护作用[J].辐射研究与辐射工艺学报,2019,37(3):24-32.
- [65] 高春丽.方格星虫多糖对电离辐射所致HUVCE和HIEC损伤的防护作用及其机理研究[D].上海:上海海洋大学,2019.
- [66] LI N, SHEN X, LIU Y, et al. Isolation, characterization, and radiation protection of *Sipunculus nudus* L. polysaccharide [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 83: 288-296.
- [67] ZHOU M Z, ZHI J K, ZHI J Y, et al. Polysaccharide from

- Strongylocentrotus nudus eggs regulates intestinal epithelial autophagy through CD36/PI3K-Akt pathway to ameliorate inflammatory bowel disease [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 244: 125373.
- [68] 戚怡,陈起周,王艺瑾,等.方格星虫三肽对黑色素瘤A375细胞的增殖抑制作用[J].广东医科大学学报,2022,40(3):267-271.
- [69] SU J, JIANG L, WU J, et al. Anti-tumor and anti-virus activity of polysaccharides extracted from *Sipunculus nudus* (SNP) on Hepg2.2.15 [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 87: 597-602.
- [70] SU J, JIANG L L, WU Y P, et al. Immunologic effect of polysaccharides extracted from *Sipunculus nudus* (SNP) on hepatoma HepG2-bearing mice [J]. BioRxiv, 2017, 11: 175190.
- [71] ZHANG C, DAI Z. Anti-hypoxia activity of a polysaccharide extracted from the *Sipunculus nudus* L [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2011, 49(4): 523-526.
- [72] PAN Y M, PENG Z L, FANG Z J, et al. A Tripeptide (Ser-Arg-Pro, SRP) from *Sipunculus nudus* L. improves cadmium-induced acute kidney injury by targeting the MAPK, inflammatory, and apoptosis pathways in mice [J]. Marine Drugs, 2024, 22(6): 286.
- [73] 陶素素,彭志兰,陈晖,等.方格星虫酶解超滤组分对顺铂所致HK-2人肾小管上皮细胞损伤的保护作用研究[J].中国海洋药物,2024,43(2):41-52.
- [74] 李娇,程海涛,张秀霞,等.光裸方格星虫的研究进展[J].河北渔业, 2020,6:46-51.
- [75] 游刚,牛改改,张自然,等.Maillard反应前后方格星虫酶解物挥发性风味成分和感官特性的变化[J].食品工业科技,2020,41(2):39-45,58.
- [76] 游刚,牛改改,董庆亮,等.方格星虫酶解物与4种糖Maillard反应产物的挥发性风味成分变化与感官特性相关性分析[J].食品科学,2019,40(18):259-265.
- [77] 游刚,牛改改.方格星虫酶解物与不同糖Maillard反应特性及其产物特征风味变化[J].食品科学,2019,40(16):83-90.
- [78] 牛改改,游刚,王培,等.方格星虫酶解液Maillard反应条件优化及理化特性变化[J].食品工业科技,2019,40(11):108-114.
- [79] 姜元欣,梁川,江虹锐,等.热处理方式对方格星虫和革囊星虫风味的影响[J].轻工科技,2017,33(9):1-4,7.
- [80] 牛改改,游刚,王培,等.干燥对方格星虫干品质及特征风味的影响[J].食品与发酵工业,2019,45(23):128-135.
- [81] LIU Y, QIU C P. Calculated taste activity values and umami equivalences explain why dried sha-chong (*Sipunculus nudus*) is a valuable condiment [J]. Journal of Aquatic Food Product Technology, 2016, 25(2): 177-184.
- [82] 牛改改,游刚,宋静静,等.加工对方格星虫肉营养组分及特征风味的影响[J].食品工业科技,2018,39(23):64-68,75.
- [83] 游刚,牛改改.水煮或油煎处理对方格星虫肉挥发性风味物质成分变化的影响[J].食品科学,2016,37(18):120-125.
- [84] DAI Y P, CAO Y P, ZHOU W, et al. Hot air drying of *Sipunculus nudus*: Effect of microwave-assisted drying on quality and aroma [J]. Foods, 2023, 12(4): 733.