

庚子嘉平於舊金山

南灣有餘帝莊中亮



放眼言蝦紅素

陳富亮／編著

工學博士



6章 蝦紅素與眼睛健康 (Eye health)

蝦紅素 (Astaxanthin, $C_{40}H_{52}O_4$) 是類胡蘿蔔素一種，色澤為粉紅色，在生物界廣泛存在各種生物的體表、肌肉和組織中積累。蝦紅素為具有酮基 (C=O)，羥基 (OH) 與多烯 (Polyene) 的分子結構，脂溶性，不溶於水，易溶於氯仿、丙酮、苯和二硫化碳等有機溶劑。蝦紅素是單線態氧的強大淬滅劑，比角黃素 (斑螯黃, canthaxanthin)、 β -胡蘿蔔素 (β -carotene) 和玉米黃素 (zeaxanthin) 能有效地阻止不飽和脂肪酸甲酯的過氧化，可發揮強的抗氧化能力，捕捉、消除自由基和活性氧。單線態氧的消除能是維生素E的100~550倍， β -胡蘿蔔素的10~40倍，過氧化脂質過氧化抑制活性是有維生素E的100~1000倍效果，被譽為「超級維生素E」、「超級抗氧化劑」。其抗氧化力：蝦紅素>>葉黃素> β -胡蘿蔔素>>維生素E。蝦紅素可通過血腦屏障並在腦細胞中發揮抗氧化活性。由於這些特性，蝦紅素除了水產養殖魚飼料的增色外，近年來被認為具有強抗氧化能力，並且也被應用於保健食品，化妝品等。

6.1 蝦紅素

6.1.1 蝦紅素性質

蝦紅素 (アスタキサンチン, astaxanthin)

化學名稱：3, 3'-dihydroxy- β , β -carotene-4, 4'-dione；3, 3'-二羥基-4, 4'-二酮基- β , β' -胡蘿蔔素

別名：蝦青素、3, 3'-二羥基- β , β' -胡蘿蔔素-4, 4'-二酮

IUPAC名：(6S)-6-Hydroxy-3-[(1E, 3E, 5E, 7E, 9E, 11E, 13E, 15E, 17E)-18-[(4S)-4-hydroxy-2, 6, 6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl]-3, 7, 12, 16-tetra-methyloctadeca-

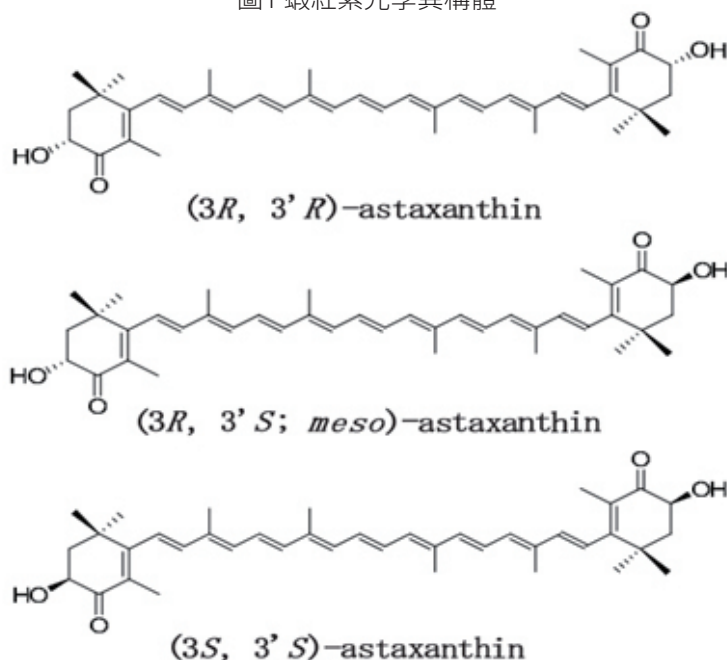
蝦紅素 (astaxanthin) 是具有與β-胡蘿蔔素類似的結構的類胡蘿蔔素，並且兩端的環己烯環 (cyclohexene) 部位之3和3'有有一個羥基 (Hydroxy group, -OH)，在4及4'位有羰基 (carbonyl group, >c=o)，與葉黃素 (Lutein)、玉米黃質 (Zeaxanthin)、角黃素 (Canthaxanthin) 等分類為葉黃素。



蝦紅素有2個手性中心（掌性中心，chiral center），分子中兩端環結構的C-3和C-3'。一個手性中心可以有兩種構像，蝦紅素的兩個手性碳原子C3、C3'都能以R或S的形式存在，蝦紅素的分子構型有三種，天然來源的主要是S型蝦紅素。由於蝦紅素具有對稱的分子結構並且在3，3'位置存在不對稱碳，因此已知三種光學異構體為左旋（3S，3'S）、消旋（3R，3'S，*meso*）與右旋（3R，3'R）形式。（3S，3'S）與（3R，3'R）形式有光學活性的，並且無旋光性（3R，3'S，*meso*）內消旋形式是無光學活性的。蝦紅素在480 nm附近的可見光區吸收光譜中具有局部最大值。

蝦紅素晶體呈現出閃亮的黑紫色，並且該溶液呈現深紅色。由於蝦紅素是脂溶性物質並且具有羥基和羰基，因此極易溶於極性氯仿，丙酮，吡啶等之極性有機溶劑。另一方面，幾乎不溶於非極性有機溶劑如己烷，也不溶於水。

圖1 蝦紅素光學異構體





蝦紅素的3種異構型態存在，其中人工合成蝦紅素為3種結構蝦紅素的混合物（左旋占25%、右旋占25%，消旋50%左右），極少抗氧化活性，與鮭魚等養殖生物體內的蝦紅素（以反式結構3S，3'S型為主）截然不同，紅法夫酵母菌源的蝦紅素是100%右旋（3R，3'R），有部分抗氧化活性；上述兩種來源蝦紅素主要用在非食用動物和物資的著色上。雨生紅球藻的蝦紅素是100%左旋（3S，3 'S）結構，具有最強的生物學活性，CYANOTECH、FUJI、YAMAHA、那米亞發酵等企業經過了多年的研究，用來作為人類的保健食品、高檔化妝品、藥品。蝦紅素在其化學結構中含有兩個氧化基團（two oxygenated groups），其負責增強的抗氧化功能。

在許多能產蝦紅素的藻類中，雨生紅球藻（*Haematococcus pluvialis*）體中蝦紅素含量約0.2%~2%，一般約占類胡蘿波素總量的90%以上。另外，綠球藻（*Chlorococcum* sp.）具有耐高溫、耐極端pH、較快的生長速率和易在戶外培養等優點，極具大規模生產潛力。從藻類提煉出蝦紅素會受限於結構鏈中有脂類，人體必須要有酵素才能吸收，但是利用酵素生產的蝦紅素是游離狀態，較易為人體吸收。

目前由於生物來源的蝦紅素含量還不夠高，化學合成的蝦紅素仍具有一定的競爭優勢。蝦紅素是類胡蘿波素合成的終點，由 β -胡蘿波素轉變為蝦紅素需加上2個酮基和羥基，得到的大多為順式結構。瑞士F.Hoffmann-latoche已完成了全反式蝦紅素的合成。生理功能方面，人工合成蝦紅素的穩定性和抗氧化活性亦比天然蝦紅素低。由於蝦紅素分子兩端的羥基（-OH）可以被酯化導致其穩定性不一樣，天然蝦紅素90%以上酯化形式存在，因此較穩定。合成蝦紅素以游離態存在，因此穩定性不一樣，合成蝦紅素必須要進行包埋才能穩定。合成蝦紅素由於只有1/4左右的左旋結構，因此其抗氧化性也只有天然的1/4左右。



6.1.3 蝦紅素全球生產者概況

蝦紅素在全球約有百億之市場，主要在水產養殖上，目前以鮭魚、鱒魚養殖為消耗大宗，而市場最大之占有率的廠家為DSM及BASF，兩家廠商均以化學合成法為之。以合成法所生產之蝦紅素，目前僅北美地區允許使用於人體，其他地區均尚未核准，主要原因是用合成法所生產之蝦紅素，其產出之化學結構為3R，3'R，3R，3'S，3S，3'S三種型態的混合物，而以生物方式生產只有一種化學結構存在，如藻類3S，3'S或酵母菌的3R3'R，故全球多數地區並不允許使用合成法的蝦紅素應用於人體。但美國FDA對DSM以化學合成生產之蝦紅素（品牌名：AstaSana）是允許使用於膳食補充品（NDI 1173）。

因酵母菌發酵（*phaffia rhodozyma*）只能得到約含0.5%蝦紅素的菌體，其多用於水產養殖，以酵母菌發酵的蝦紅素，其含量低且萃取效率差，故投入量產的廠家較少，如Igene等。

目前用於人體保健食品及化妝品上的蝦紅素，主要以藻類萃取所生產之蝦紅素為主，廠家包括：Cyanotech、Fuji、Algatechnologies、Yunnan Alphy Biotech、BGG、Jingzhou NaturalAstaxanthin、Supreme Biotechnologies、Biogenic及Algalif等。由於藻類生長較為緩慢，需有光線照射，菌體中蝦紅素雖可累積至1~4%，但易受環境因素所影響，產量穩定度較差。在工業化大量生產上有其侷限性。其中Fuji採用類似密閉之照光反應槽生產，品質與生產穩定性應優於其他廠商。由於其生產方式大都需要大量土地面積及生產批次時間較長，故其生產成本甚高，但由於目前蝦紅素需求遠大於供給且並無較佳之生產方式取代藻類萃取，同時用於人體的蝦紅素銷售單價亦高，故全球投入以藻類生產之廠家較多。

除此之外，傳統微生物發酵除上述酵母菌發酵外，採用細菌發酵生產蝦紅素為另一可行之道，日本JX Nippon Oil & Energy採用傳統突變方式，提升傳統菌種*Paracoccus* 之生產效率，可達



到產率2%之蝦紅素產量，為目前傳統生產方式中效率最好之生產方式。其缺點為蝦紅素純度只占其總類胡蘿蔔素之60%。

6.1.4那米亞發酵代謝之蝦紅素優點

由於生物合成學的進步，目前世界上領先採用生物合成方式以微生物發酵生產蝦紅素的廠家，亦不斷增加，採用的菌種包括*Escherichia coli*、*Saccharomyces cerevisiae*、*Yarrowia lipolytica*等，其中那米亞發酵採用的*Escherichia coli*發酵生產平台生產的蝦紅素於2020年11月取得美國FDA新膳食成分（NDI: New Dietary Ingredient）通知，核准於美國上市。同時於2021年取得台灣衛福部核准之非傳統食品原料，為台灣30多年來第一個核准之以基因工程生產之食品原物料，為蝦紅素生產發展的重要里程碑。

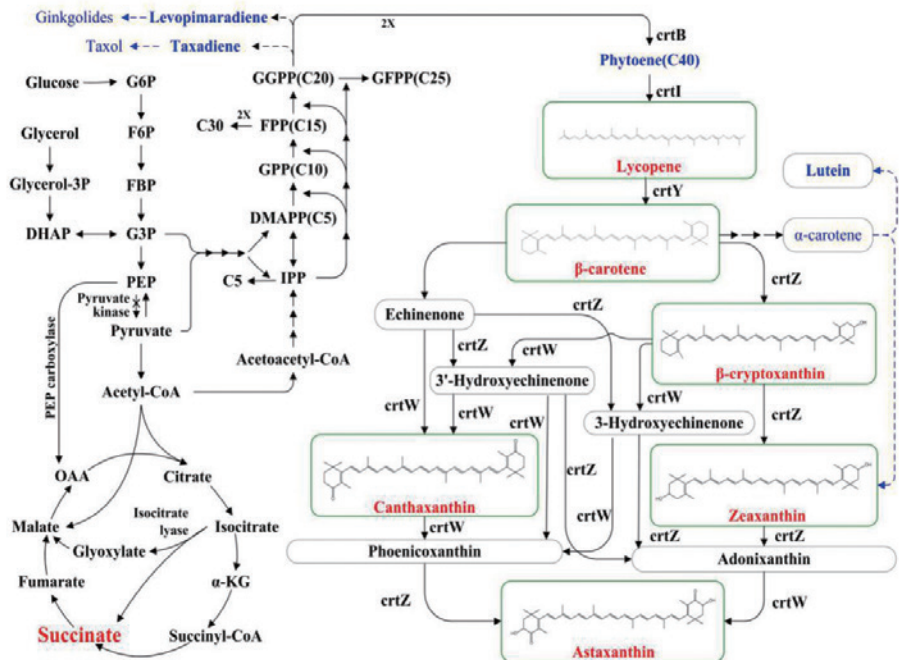
以生物合成所生產之蝦紅素，其光學結構與藻類相同，可作為人用之食品原料；同時其屬於游離形蝦紅素，分子小好吸收。且透過微生物發酵系統，同上述之傳統酵母菌或細菌發酵，相對於藻類生產，生產周期短、可免除環境汙染風險、無需照光且可快速擴充經濟規模之優勢。而與化學合成相較，除了生產成本接近。微生物發酵採用可再生原料為主，相較於化學合成之石化原物料，在永續的生產觀點上更有競爭優勢。除此之外，其又可透過代謝路徑設計生產多樣之產品，其主要缺點為涉及基因工程技術，法規嚴苛及具有GMO之議題，

下圖及下表為各種蝦紅素生產方式的優劣比較及那米亞發酵公司所開發之生產平台：





生產方式	製造商	品牌	光學結構	結構	純度 (人用)	主要用途	法規核准 (人用)	生產 成本	產品	擴充性
化學 合成	DSM (Roche)	Carophyll ® Pink/Asta aSana	3R,3'R 3R,3'S 3S,3'S	free form	高	飼料添加, 食品 (USA)	V	低	多樣化	擴充快
	BASF	Lucantin ® Pink	3R,3'R 3R,3'S 3S,3'S	free form	高	飼料添加		低	多樣化	擴充快
藻類 培養	Cyanotech	BioAstin	3S,3'S	ester form	低	保健食品	V	高	單一產品	擴充慢
	Fuji Chemical	AstaReal	3S,3'S	ester form	低	保健食品	V	高	單一產品	擴充快
	AlgaTecho logies	AstaPure	3S,3'S	ester form	低	保健食品	V	高	單一產品	擴充慢
	湖北荊州 天然蝦紅素	艾詩特®	3S,3'S	ester form	低	保健食品	V	高	單一產品	擴充慢
酵母菌 發酵	Igene	Aquasta	3R,3'R	free form	低	飼料添加		中	單一產品	擴充快
微生物 發酵	JX Nippon oil & nergy	Panacel -AX	3S,3'S	free form	中	飼料添加	V	低	單一產品	擴充快
微生物發 酵(代謝 工程)	那米亞 發酵	LemnaR ed®	3S,3'S	free form	高	保健食品, 飼料添加	V	低	多樣化	擴充快





6.2 蝦紅素的作用

究竟什麼是蝦紅素？蝦紅素其實是一種類胡蘿蔔素，人體不能自然合成，藻類、酵母、鮭魚、鱒魚、南極磷蝦、蝦和小龍蝦等都是蝦紅素的天然來源，目前商業上有多種萃取來源之蝦紅素，但建議可挑選以微生物發酵代謝之蝦紅素或雨生紅球藻為萃取來源的蝦紅素。最初種類豐富的雨生紅球藻，被浮游生物吃掉後，在各種海鮮，魚類和蝦類食物中含量很高。除了鮭魚以外，鮭魚的鱈魚中還積聚著許多貝類，鮭魚卵中有多少貝類含有豐富的蝦紅素，而磷蝦中的蝦紅素含量很高。天然蝦紅素的抗氧化效果比維生素C強6000倍、比輔酶Q10強770倍、比維生素E強100倍、並比β-胡蘿蔔素強5倍。以其高抗氧化潛力而聞名。

蝦紅素具有壓倒性的抗氧化作用，蝦紅素在每個環結構上都含有兩個含氧基團，因此具有強大的抗氧化能力，遠遠超越維他命C、維生素E、葉黃素、茄紅素（Lycopene）。此外，蝦紅素是少數能進入血腦屏障及穿越細胞膜兩側的成分，能由內而外提供最完整的抗氧化效力，無怪乎成為「抗氧化之王」。

蝦紅素的優越之處在於具有大量共軛雙鍵（Conjugated Double Bond），β-胡蘿蔔素為11，而蝦紅素為13，並且具有羰基（Carbonyl Group， $>C=O$ ）和羥基（Hydroxyl Group， $-OH$ ）。事實上，其獨特的共軛多烯中心鏈以及每個紫羅蘭酮環上的羥基（hydroxyl）和酮基（keto）部分有助於清除單線態氧和自由基。羰基不僅有助於共軛雙鍵的數量，而且還可以通過與蛋白質的分子間結合形成類胡蘿蔔素-蛋白質複合物（類胡蘿蔔素蛋白質）。蝦紅素的結構特殊，中間主鏈為親油性的結構可鑲嵌在細胞膜磷脂質雙層中，親水性的酚基苯酮環則可貼附在細胞膜內層與外層並吸收自由基未配對的電子，有效減少自由基活性。

現代社會，人們在電腦、手機等3C電子產品的盛行，卻不保護眼睛，長期注視強光螢幕下讓眼睛因為過度使用，而成為全身上下最過勞的器官。眼睛是脆弱的，也是最容易受到氧化攻擊的器



官，眼科頓時成了熱門話題，眼睛圍繞水晶體的睫狀肌可調節該厚度使之變平或變粗以聚焦。

如果一直用手機等盯著螢幕看，則睫狀肌會繼續收縮，並且會處於肌肉疲勞之類的狀態。控制眼球活動的6條肌肉與調節水晶體的睫狀體肌如持續緊繃，或長時間對焦在固定距離的焦點上，會使得眼睛肌肉的調節能力變差，中老年人開始有老花眼時，眼睛爲了對焦而過度使用，就會造成眼睛過度疲勞。此外，如果年齡在40歲或更高，水晶體會漸漸失去彈性，調節力變弱導致無法調整焦距。並且看近的不清楚，就是老花眼，在這種狀態下強迫自己看近，可能會導致眼睛疲勞、頭痛、紅腫、疼痛、乾澀或乾眼，肩膀僵硬和頭昏眼花等造成眼睛不適。如凝視並減少眨眼，則淚液分泌功能會下降，並且會出現乾眼症，進一步加劇眼睛疲勞。

光保護作用一旦暴露於強光尤其是紫外光下，細胞膜和組織就會產生單線態氧、自由基和光氧化的傷害。光和氧都可以產生自由基，在眼中睫狀肌的肌肉由於活性氧的侵襲威脅而破壞視覺細胞膜中存在的高度不飽和脂質。自然界中類胡蘿蔔素在抵禦紫外光氧化中起著重要作用，經受陽光直射的組織中能夠檢測到類胡蘿蔔素的存在。與 β -胡蘿蔔素和葉黃素相比，蝦紅素能更有效地防止脂類的紫外光氧化。

眼睛和皮膚的紫外光傷害已引起廣泛的重視，因此蝦紅素的紫外保護特性對於維護眼睛和皮膚的健康起著重要作用。近年來具有保護、緩解眼睛視網膜黃斑部的保健食品，除了葉黃素與玉米黃素外，蝦紅素成爲另一個超夯的眼睛保健成分。另外，眼睛中不受控制地產生自由基被認爲最終會導致與年齡有關的黃斑變性、飛蚊症、夜盲症、視網膜剝離病變、老花眼、白內障和青光眼等嚴重眼疾，且有年齡層下降之趨勢，讓人不得不戒慎恐懼。

蝦紅素的另一個顯著作用是對紅血球，紅血球是由血紅素（hemoglobin, Hb）組成的血液成分，其作用是將血紅素吸收的氧氣運送到身體的各個角落。紅血球是在骨髓中製造的，其壽命約爲



120天，如果比使用壽命更早損壞，則數量會更少。隨著年齡的增長，紅血球變得更容易受到氧化攻擊，並可能導致向組織的氧氣輸送受損。蝦紅素對細胞膜的作用對於紅血球可能特別重要。蝦紅素與葉黃素及玉米黃素構造類似（同為類胡蘿蔔素家族），蝦紅素比葉黃素和玉米黃質具有優異抗氧化能力，並對於眼部組織有生物累積性（bioaccumulate），因此對於眼部健康有幫助。

蝦紅素對睫狀肌的鬆弛作用可能改善其調節性。蝦紅素調節力的改善作用應與其增加視網膜毛細血管中血流量的作用及其抑制NF- κ B是自由基炎症反應中的重要轉錄因子，對改善眼疲勞很有用。因此，有關於其功效的研究報告，例如從眼疲勞中恢復以及從肌肉疲勞中恢復。還可以預防和改善與生活方式有關的疾病，例如[新陳]代謝症候群（Metabolic Syndrome）、高脂血症（Hyperlipidemia）、高血壓和糖尿病。不僅如此，蝦紅素對於其他器官如心臟、心血管系統、免疫系統、生殖系統以及消化系統都有很強的修復、保護作用。蝦紅素到達身體各處，並能在各處發揮抗氧化、抗炎等功效，這一巨大的特性是其他抗氧化劑所沒有的。

蝦紅素對眼睛有益的特性使眼睛健康，在人體臨床研究領域與動物實驗的研究結果，均表明蝦紅素對眼睛具有保護作用，而 β -胡蘿蔔素和其他類胡蘿蔔素卻沒有，並且有可靠的證據表明可以幫助預防與年齡有關的黃斑變性和其他退化性疾病。但是由於蝦紅素具有出色的抗氧化劑和抗炎特性，因此有跡象表明在眼和腦健康方面將優於所有其他保健食品。

蝦紅素通過多種不同方式改善眼睛健康，每日12 mg蝦紅素連續四週，有助於增加眼球之脈絡膜（choroidal）的改善毛細血管的血液流量、改善水晶體的調節，具有改善眼部循環的效果促進更清晰的視覺感受等作用。蝦紅素因為其超強抗氧化力功效，目前有多篇文獻報導指出可能具有：保護視網膜、改善眼部疲勞、促進脂肪作為能源使用、提高運動機能、美化皮膚、控制動脈硬化、抗發炎、抑制高血壓狀態、增進長期記憶與短期反應力、更有增加懷孕



機率等。蝦紅素主要支持眼睛的前部，有助於保護視網膜並濾除藍光，但並已顯示出對人類具有抗腫瘤、抗糖尿病、抗炎和活性氧的清除能力。動物模型還顯示蝦紅素對粒線體和視網膜神經節細胞具有保護作用。

6.2.1 蝦紅素穿透人體屏障

在人體中有多道屏障，構成嚴密的防禦系統。這些屏障包括血腦屏障、血眼屏障、血睪屏障、氣血屏障、濾過屏障、包膜屏障等等。這些屏障不僅起著保護機體能更好的運轉，維持人體內各物質的平衡，促進人體的生長發育，生理狀態正常的重要作用，還對機體進行保護和防禦，防範「外敵入侵」的重要作用。1940年代，當時法國的研究人員進行理論研究，然後證實蝦紅素可以穿過血液視網膜屏障，並充當強大的視網膜保護劑。Grangaud&Massonet（1948）在一系列論文中發表第一篇論文，報導蝦紅素在眼中的顯著特性（Grangaud, 1951; Massonet, 1958; Capelli and Cysewski, 2014）。蝦紅素具有很高的抗氧化作用，但實際上，另一個吸引注意的特性是「傳遞力」並非所有物質都能通過屏障。

Tso博士（University of Illinois at Chicago, 1976~1993）研究實驗室的老鼠，並測試眼睛是否含有蝦紅素，然後給大鼠蝦紅素餵食並重新測試，這次發現視網膜中存在蝦紅素。證明蝦紅素可以首先穿過血腦屏障並進入大腦，然後一旦進入大腦，就可以穿過血視網膜屏障到達視網膜和黃斑。通過一系列的測試，Tso博士繼續證明蝦紅素一旦進入眼睛就具有許多保護作用。蝦紅素對眼睛的好處，並確定蝦紅素在眼內的存在，並證明不僅具有穿越血—腦屏障的能力，而且還具有穿越血—視網膜屏障的能力。眼睛和大腦中有所謂的屏障，稱為「血—視網膜屏障（Blood retinal barrier, BRB）」和「血—腦屏障（Blood-Brain Barrier, BBB）」，人體建立「血—腦屏障」和「血—視網膜屏障」可保護大腦和視網膜免受血液中存在的潛在有害物質如自由基的傷害。