

# 营养健康新观察

# No. 49

二〇一八年十月

Oct 2018

# NUTRITION NEWSLETTER

达能营养中心通讯

肽营养与健康



# 营养健康新观察

主办单位：达能营养中心

名誉编辑：王 宇

主 编：陈君石 副主编：梁晓峰 杨月欣

委 员（按姓氏笔画顺序）：

丁刚强 马冠生 孙建琴 田向阳

李 勇 苏宜香 吴 坤 张国雄

张立实 易国勤 程义勇 蔡 威

本期责任编辑：李 勇 张国雄

责任校对：张国雄



## Nutrition Newsletter

Sponsorship: Danone Institute China

Honorary Chief Editor: Wang Yu

Chief Editor: Chen Junshi

Associate Editor: Liang Xiaofeng, Yang Yuexin

Committeeman:

Ding Gangqiang, Ma Guansheng, Sun Jianqin, Tian Xiangyang,

Li Yong, Su Yixiang, Wu Kun, Zhang Guoxiong,

Zhang Lishi, YiGuoqin, Cheng Yiyong, Cai Wei

Executive Editor: Li Yong, Zhang Guoxiong

Executive Proofreader: Zhang Guoxiong

# 目次 CONTENT



<b>编者寄语</b>	<b>03</b>	<b>Speech from Editor</b>
肽营养与健康	03	Peptide nutrition and health
<b>达能营养中心工作简讯</b>	<b>04</b>	<b>News from Danone Institute China</b>
2011年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍(2)	04	On-going Project introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2011 (2)
<b>学术报告厅</b>	<b>07</b>	<b>Science Reports</b>
肽	07	Peptides
生物活性肽	12	Bioactive Peptides
生物活性肽在保健 / 功能食品中的应用	17	Application of bioactive peptides in health food and/or functional food
<b>达能焦点论坛</b>	<b>23</b>	<b>Danone Focusing Forum</b>
早产母乳中内源性肽释放量高于其在足月生产母乳中的含量	23	Endogenous Human Milk Peptide Release Is Greater after Preterm Birth than Term Birth
人乳中的酶 / 肽类	24	Enzymes in human milk
血清肽水平的全基因组测序研究：社区研究的动脉粥样硬化风险	25	Whole-genome sequencing study of serum peptide levels: the Atherosclerosis Risk in Communities study
<b>最新情报站</b>	<b>26</b>	<b>New Development in Nutrition</b>
海参胶原低聚肽对糖尿病小鼠术后伤口愈合的促进作用	26	Effect of Sea Cucumber Collagen Oligopeptide in Diabetic Wound Healing
人参低聚肽对急性酒精性肝损伤大鼠的保护作用	31	Study on Protective Effects of Panax Ginseng Oligopeptide on Acute Alcohol-induced Liver Injury and Underlying Mechanism

吉林人参低聚肽对雄性小鼠性功能影响的实验研究	35	Effects of Panax ginseng oligopeptide of Jilin on sexual function in male mice
核桃肽对幼年小鼠学习记忆能力的影响	39	The Effects of Walnut Peptides on Learning and Memory Abilities in Young Mice
燕麦肽增强小鼠免疫力的实验研究	43	Immunomodulatory effects of oat peptides on mice
燕麦肽缓解雄性小鼠体力疲劳作用的实验研究	44	Experimental Study on Anti-fatigue Effect of Oat Peptide
海洋鱼骨寡肽预防去卵巢大鼠骨质疏松的研究	45	Marine fish bone oligopeptide preserves bone mass in ovariectomized rats
海洋胶原肽预防 SAMP8 小鼠学习记忆功能下降的实验研究	48	Preventive effect of Marine Collagen Peptide on learning and memory impairment in SAMP8 mice
海洋胶原肽辅助降血糖的效果研究	52	Evaluation of Marine Collagen Peptide's Effect as Assistant Hypoglycemic Food
<b>会讯及出版物</b>	<b>54</b>	<b>Congress and Publications</b>
肽营养学	54	Peptide Nutrition
<b>征订表</b>	<b>55</b>	<b>Subscription</b>



# 肽营养与健康

上个世纪初，诺贝尔化学奖得主 Emil Fischer 首次提出“Peptide”一词，揭示其化学结构是由酰胺键 -CONH- 构成，开启了“肽”研究的序幕。一个世纪过去了，肽的生理作用及机制被深入研究与阐明，提取 / 人工合成了肽类药物被批准上市，更相继有 14 名科学家因“肽”而获得诺贝尔奖。然而，令人遗憾的是此间绝大多数的研究仅集中在肽生物学和肽化学领域。

早在 2004 年，我就提出“肽营养学”将是一门新兴的营养学科，它有着旺盛的生命力和广阔的发展前景。十余年过去了，随着肽营养学得到了长足的发展，越来越多的肽理论和功能被发现或重新修订。尽管人体主要由 20 种氨基酸组成，但在自然界中存在成百上千种的氨基酸，由他们排列组合形成的肽则是无穷的。其中，小分子的寡肽由于可以利用单独的载体通道直接吸收入血，并起到调控机体生理、生化功能的作用，进而表现出远优于蛋白质和氨基酸的生物肽效价和营养价值。

我课题组作为肽营养学研究方面的开拓者，一直处于国际先导地位。我们运用生物工程、营养学、毒理学等学科，针对生物活性肽的食用安全性、生物活性作用、在食品保健食品和药物研发中的应用进行深入系统的探讨，历经多年的努力，获得了一些成果，包括：1、以多种来源蛋白为原料制备生物活性短肽并制定相应标准；2、完成多种生物活性短肽的安全性和功能学评价，进而形成了较系统的理论，率先出版学术专著三部《肽营养学》、《肽临床营养学》和《人参肽营养学》，科普专著一部《餐桌上的奇妙世界——肽：小分子大功能》；3、建立具有中国特色并被国际同行认可的食源性生物活性短肽研发体系和数据库，并形成产业链，使我国食源性生物活性肽研究和产业化水平达到国际先进水平。随着活性肽研究的不断深入和精准医疗 / 精准营养的兴起，活性肽被逐渐视为机体不同生命周期、不同疾病状态的重要生物标志物，这使活性肽在立体营养，疾病的精准预防、诊断与慢病营养治疗中均发挥着无可比拟的作用。

日前，国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》的大背景下，2017 年 5 月国家发改委出台《关于促进食品工业健康发展的指导意见》，强调了产学研开发生物活性肽具有重要意义。相信，在如此良好的学界和社会氛围下，随着肽营养理论不断发展；研究手段及方法的不断提高，肽营养与精准营养和转化营养的学科交叉，活性肽必将从食品、保健食品、临床特医、治疗药物及治疗手段等多个方面为人类健康做出巨大贡献。



李勇 教授 博士生导师  
中国营养学会常务理事  
中国优生优育协会常务理事  
妇女儿童营养专业委员会主任委员  
膳食与疾病专业委员会主任委员  
中国食品科技学会常务理事  
营养支持专业委员会主任委员  
达能营养中心科学委员会委员





## 2011年“达能营养中心膳食营养研究与宣教基金”介绍(2)

On-going Project introduction of “Danone Institute China Diet Nutrition Research & Communication Grant” in 2011 (2)

### 婴儿喂养方式对产后妇女体重滞留和体成分的影响

The association between infant feeding mode and body composition and weight retention in postpartum women

项目申请者：赖建强

专业技术职称：研究员

工作单位：中国疾病预防控制中心营养与食品安全所

项目资助金额：17.6万

**现状：**超重肥胖是糖尿病、心脑血管疾病等慢性病发病的重要危险因素之一，我国成人超重和肥胖率呈现逐年递增趋势。妊娠与哺乳对女性体重的影响日益受到关注。国外学者曾分析了遗传、喂养方式、膳食结构、社会因素等对产后妇女体重和体成分变化地影响，而国内研究主要采用横断面调查的设计，研究了体重滞留问题，皆缺乏先进体成分测定的方法和技术，缺乏队列或前瞻性研究综合监测体脂成分和体重滞留的变化情况，且没有学者进行喂养方式对产后母亲体成分变化的研究。

**目的：**开展此项研究，希望能够解释我国产后妇女体重变化的原因以及体成分分布情况，预测将来发生超重或肥胖的风险以及类型，阐明喂养方式特别是母乳喂养对乳母健康的影响，为科学制定膳食指导提供依据。

**方法：**研究拟采用营养流行病学和实验室检测结合方法。技术路线：通过前瞻性研究调查婴儿生后6个月内的喂养方式，利用DEXA方法分别在乳母产后1、3、6和12个月时测定体成分以及获得产后18个月内的体重滞留情况。

**预期结果：**利用先进的实验技术监测产后妇女体成分的变化，填补我国在此领域的空白，为制定预防控制妇女肥胖策略提供一定的科学支持。阐明产后不同时期妇女的体重滞留和体成分分布以及不同喂养方式对此的影响，弥补我国在该领域研究的空白，培养硕士研究生1名，在国家核心期刊发表文章2-4篇。

### 老年人吞咽障碍及营养干预的研究

The study of prevalence and nutritional intervention about dysphagia in elderly

项目申请者：陈艳秋

专业技术职称：副主任医师

工作单位：复旦大学附属华东医院

项目资助金额：18万

随着人口老龄化，脑卒中、Alzheimer Disease、认知障碍、忧郁症等老年退行性疾病的发生率越来越高，由此

造成的进食吞咽障碍和营养不良，严重影响老年人的生活质量，使并发症和死亡率增高，医疗费用增加。膳食营养干预是吞咽障碍管理的重要措施，我国目前对于老年人吞咽障碍及其造成的营养不良尚未引起足够的重视，对老年人吞咽障碍的膳食营养干预研究较少。本课题第一部分的研究是采用营养流行病学的研究方法，研究老年人吞咽障碍发生率、营养不良风险及相关危险因素。随后采用随机

对照的临床干预研究，对老年人吞咽障碍患者进行个体化的膳食营养干预，评价营养干预对改善吞咽功能、营养

状况、生活质量的效果，以及对并发症的影响，为制定我国老年人吞咽障碍的膳食营养管理措施提供科学依据。

## 植物甾醇对我国高胆固醇血症患者的干预研究

### Protective effect of phytosterol on hypercholesterolemia patients in China

项目申请者：张召锋

专业技术职称：讲师

工作单位：北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系

项目资助金额：16.8万

血液中胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）浓度升高是引起动脉粥样硬化和冠心病发病的最主要危险因素。降低血液TC和LDL-C浓度可使动脉粥样硬化病变延缓发展或逆转，减少冠心病的发病率和死亡率。研究报道，植物甾醇具有降低胆固醇水平的功能。然而目前关于植物甾醇降低胆固醇的作用主要见于国外的研究报道，研究

的受试对象都是外国人群，目前尚缺乏我国人群的相关资料。由于东西方人群饮食习惯的差异及胆固醇代谢高度个性化的关系，因此植物甾醇对我国高胆固醇血症患者血脂调节作用还不明确。本研究拟在我国北京市卫生系统募集高胆固醇血症患者160-200人，随机分成安慰剂对照组和植物甾醇干预组，实验周期3个月，观察植物甾醇对血清血脂、载脂蛋白apoE和apoB、胆固醇代谢标志物、HDL胆固醇酯化速率及LDLR基因表达的影响，综合评价植物甾醇对我国高胆固醇血症患者血脂的影响，为我国动脉粥样硬化和冠心病的营养防治提供重要依据。

## 水和碳水化合物电解质饮料在不同季节对运动引起的脱水再水合作用的研究

### Study on the Effects of Water and Carbohydrate-electrolyte Beverage on Rehydration during Recovery from Exercise Induced Dehydration in Different Seasons

项目申请者：常翠青

专业技术职称：副研究员

工作单位：北京大学第三医院

项目资助金额：20万

水和电解质平衡对维持细胞、组织和器官功能至关重要，是机体健康和生命的基础。尽管我们知道水对健康的重要性，但我们往往忽略推荐每天水的摄入量，很少关注机体的水合状态是否充分。研究影响机体水和电解质平衡的因素，将有助于了解机体在不同状况下对水的需要和调节，

以便更好地维持机体水和电解质平衡，保障机体健康。本研究针对季节性适应这个因素，通过随机交叉对照试验，在不同季节相同室内热环境条件下，15名健康成年男性进行运动脱水至体重丢失2%，然后在适宜环境中20分钟内摄入与丢失体重等量的水或电解质碳水化合物饮料进行恢复再水合，同时在运动脱水前、后，恢复期的0、10、20、30、60、120和180分钟收集血样和尿样，观察不同时间点机体水和电解质代谢和平衡调节状况，探讨季节适应性对人体水和电解质平衡的调节作用，为制订水每天参考摄入量 and 脱水后合理选择饮料提供科学依据。

## 产后超重、肥胖妇女合理膳食宣教对恢复进程影响的队列研究

### Cohort Study on Postpartum Rehabilitation by Balanced Dietary and Nutrition Intervention for Overweight and Obesity Women

项目申请者：胡传来  
专业技术职称：教授  
工作单位：安徽医科大学公共卫生学院  
项目资助金额：16.26万

随着中国经济的社会的快速发展和居民生活水平的提高，妊娠超重和产后体重滞留现象十分常见，加上传统的“坐月子”指导思想根深蒂固，产后高能量摄入且限制运动，

更加重了产后恢复负担，延长了产后体型和代谢的恢复进程，增加慢性病发病风险。本项目采用前瞻性队列设计，拟利用儿童保健管理体检时机，同时对产后妇女进行多阶段个性化合理膳食和适量运动宣教，通过观察人体测量学指标、生化代谢指标和体成分指标动态改变，揭示膳食营养干预对产后体型和代谢恢复进程的影响，同时以上述指标为基础，探索并筛选简便、易行、可供产后恢复进程监测的指标。

## 西部山区农村寄宿制学校食育教育模式的建立和应用研究

### Study of the Construction and Application of Eating Education Model in Western Rural Boarding Schools

项目申请者：李晓辉  
专业技术职称：副主任医师  
工作单位：成都市疾病预防控制中心  
项目资助金额：19.34万

食育(eating education)是通过多种多样的体验，获得有关‘食’的知识和选择‘食’的能力，培养出能够过健康的食生活的人。食育不仅是营养知识的宣传，它强调实践性，着眼于健康饮食习惯的形成。西部山区农村寄宿制学校的学生生长发育水平较差，营养缺乏病较为普遍。如果从小开始对这些农村儿童进行食育教育，使他们获得应有的营养健康知识和技能，养成正确的健康饮食行为和生活习惯，将对改善他们的营养健康状况有很大的帮助。目前国内还没有针对山区农村寄宿制学校进行食育模式研究的相关报道。本研究旨在通过对地处西部的四川省蒲江县长秋山区农村寄宿制学校食育教育模式的建立、应用和评估，提高当地中小学生的营养健康知识和技能，培养其科学的饮食习惯，改善他们的营养健康状况，同时为西部山区农村寄宿制学校开展有效的营养教育提供范例。

**研究方法：**1、研究对象的选择：选取四川省蒲江县长秋山区农村寄宿制学校3所，其中1所为食育教育模式干预学校，1所为普通营养教育对照学校，1所为空白对照学校。研究对象为3所学校的全部学生。

2、基线调查：采用体检、问卷调查等方法进行。

3、食育教育模式的建立：根据基线调查结果，建立符合山区学校实际的食育教育模式，编写教材，开发教具，培训学校教师。

4、食育教育模式的应用：（1）食育教育实习基地的建立：包括勤工俭学基地的建立，食堂的利用，小卖部的利用。

（2）课堂教育：包括科学的饮食习惯、食品常识、营养和健康知识、烹饪知识。（3）竞技比赛。

5、效果评估：项目实施1年后，与对照组比较研究对象的营养健康状况及营养健康知识和行为状况，学校、家长、学生的支持度等评估食育教育模式的干预效果。

**技术路线：**选择研究对象 基线调查  
食育模式的建立和应用  
终期效果评估。



## 肽

## Peptides

杜倩, 徐美虹, 王军波, 李勇

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

## 摘要:

肽是分子结构介于氨基酸和蛋白质的一类低分子化合物。肽在生物体内的含量极微,但却具有显著的生理活性。肽的吸收效率高,且不影响氨基酸的吸收,具有很大的营养作用。本文将介绍肽的结构分类、吸收和代谢过程,及其独特的优越性。

关键词: 肽

**Abstract:** Peptides are a kind of low molecular compounds, which have a molecular structure between amino acids and proteins. Although there are traces of peptides in organism, the physiological activities they have are significant. The absorption of peptides is highly efficient and has no influence in the absorption of amino acids, which has tremendous nutrition. In this paper, the structure and classification, absorption and metabolism process, and the unique superiority of peptides will be introduced.

**Key words:** Peptides

肽 (peptide) 是氨基酸通过脱水缩合形成的低分子聚合物,从另一角度讲,也可认为是蛋白质的不完全分解产物。机体内很多活性物质,如激素、酶类等本质上都是肽,由于其具有生物活性,在代谢调节、神经传导等方面起着

重要作用,因此又称为生物活性肽 (biologically active peptide / bioactive peptide / biopeptide, BAP)。随着对肽类的深入研究,许多肽类作为生物标记物、疫苗和药物被广泛应用于疾病的诊断、预防和治疗疾病等方面。

## 一、肽的组成和分类

## 1. 肽的组成:

氨基酸是肽类组成的基本单位,存在于自然界中的氨基酸有 300 余种,但被生物体直接用于合成蛋白质的仅有 20 种,除甘氨酸外均属于 L- $\alpha$ -氨基酸。生物体内的内源性肽由 DNA 编码,由 20 种氨基酸中的 2 种或 2 种以上按照不同的排列组合方式以酰胺键连接而成,酰胺键习惯被称为肽键 (peptide bond) (图 1-1)。氨基酸的不同排列顺序就构成了肽的一级结构。组成中少于 10 个氨基酸的肽称为寡肽 (oligopeptide),含 10~50 个氨基酸的肽称为多肽 (polypeptide),含超过 50 个氨基酸的肽衍生物则常定义为蛋白质 (protein) [1]。

常见的肽多为线性,但除了各种线性肽,还有环形肽,即由氨基酸通过肽键连接而成的大小不同的环 (图 1-2)。通常情况下,不同氨基酸组成的肽,在机体内的活性也不同。氨基酸的不同侧链 (图 1-2 中以 R 表示) 对氨基酸的生化作用模式起重要作用。

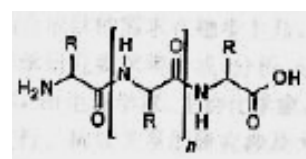


图 1-1 肽键

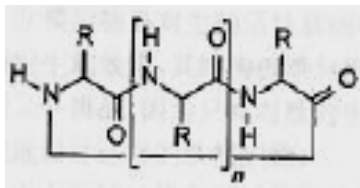


图 1-2 环肽

## 2. 肽的分类：

肽的分类比较复杂，目前尚无一致的分类方法，一般可根据肽的功能、来源和取材分别进行分类。

根据功能可将肽分为生理活性肽 (physiological active peptides) 和食品感官肽 (peptides with sensory properties)。生理活性肽指在体内发挥重要生理作用的肽类化合物，如抗菌及抗病毒活性肽、抗高血压肽、多肽生长因子、免疫活性肽、抗凝肽、神经肽、抗癌肽、激素调节肽及降脂肽等。食品感官肽可能不发挥重要的生理功能，但可改善食品的感官性状，包括味觉肽 (甜味肽、酸味肽、苦味肽、咸味肽)、增加风味肽、表面活性肽、抗氧化肽等。

根据来源可将肽分为内源性生物活性肽 (endogenous original bioactive peptides) 和外源性生物活性肽 (ectogenous original bioactive peptides)。内源性生物活性肽指人体内存在的天然生物活性肽，包括肽类激素、组织激肽、神经肽、抗菌肽等，以酶、激素、神经递质、细胞活素等形式在机体的生理调节中起着重要的作用。外源性生物活性肽包括存在于动物、植物、微生物体内的天然生物活性肽和蛋白质降解后产生的生物活性肽成分。外源性生物活性肽进入机体后经磷酸化作用、糖基化作用或酰基化作用后，通过直接与肠道受体结合发挥与内源性肽相同的功能，参与机体的生理调节。

根据取材将肽分为海洋生物活性肽 (marine bioactive peptides) 和陆地生物活性肽 (terrestrial bioactive peptides)。来自海洋丰富资源中的活性肽可分为两大类，一是自然存在于海洋生物的活性肽，如鱼精蛋白肽、鱼类肽、海鞘肽、海藻肽及贝类肽等；另一类是

海洋生物蛋白质酶解产生的肽，如从沙丁鱼中分离得到的八肽、十一肽，南极磷虾中分离得到的三肽，从红鲟鱼皮中得到的核蛋白肽等。来源于陆地蛋白酶解产物的活性肽可进一步分为植物肽类和动物肽类，植物肽类如大豆肽，动物肽类如胶原肽、乳肽等。

## 二、肽的结构

从肽链上氨基酸的排列顺序到有活性的肽分子，习惯上将肽的结构分为四级。

### 1. 肽的一级结构

肽的一级结构 (primary structure) 即指组成肽的不同氨基酸的排列顺序，即线性序列 (linear sequence of amino acids)。一级结构是肽分子结构的基础，蕴藏着全部结构信息，包括肽键的数目、氨基酸排列顺序和其他共价键的位置等 [2]。

一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基脱水生成肽键，其骨架是由  $-CO-NH-$  的重复肽单位排列而成，称为主链骨架。组成肽链的氨基酸，由于参加肽键的形成而不再是完整的分子，故称为氨基酸残基 (residue)。而肽链第一个氨基酸具有游离氨基，最后一个氨基酸具有游离羧基，分别称为氨基末端 (简称 N-末端) 和羧基末端 (简称 C-末端)。

一级结构中除了肽键还存在其他共价键，如半胱氨酸残基之间的一级二硫键 (disulfide bond)，它们在空间上是相邻的，但在线性氨基酸序列中是不相邻的。这些不同多肽链之间或同一条肽链不同部位之间的共价交联是通过半胱氨酸残基上  $-SH$  基的氧化形成，这些残基在空间上是并列的，产生的二硫化物则称为胱氨酸残基。另外，赖氨酸残基的侧链之间也形成共价交联。

### 2. 肽的二级结构

肽的二级结构 (secondary structure) 是指肽链中主链原子的局部空间排布即构象，一般不涉及侧链部分的构象。

二级结构是完整肽链构象的基础，故也称为构象单元。各类二级结构的形成几乎全是由于肽链骨架中的羰基上的氧原子和亚胺基上的氢原子之间的氢键所维系。其他的作用力如配位键、范德华力也有一定作用。某一肽段或某些肽段间的氢键越多，它们形成的二级结构就越稳定，即二级结构的形成有一种协同趋势。肽的二级结构包括有规律的螺旋结构（如  $\alpha$ -螺旋）和  $\beta$ -片层，部分规则的转角和  $\Omega$  环，以及无序结构等。

### 3. 肽的超二级结构和结构域

超二级结构是介于二级结构和三级结构之间的空间结构，指相邻的二级结构单元组合在一起，彼此相互作用，排列形成规则的、在空间结构上能够辨认的二级结构组合体，并充当三级结构的构件，多数情况下只有非极性残基侧链参与这些相互作用，而亲水侧链多在分子的外表面。超二级结构的基本形式有： $\alpha$  螺旋组合 ( $\alpha\alpha$ )， $\beta$  折叠组合 ( $\beta\beta$ ) 和  $\alpha$  螺旋  $\beta$  折叠组合 ( $\beta\alpha\beta$ ) [1]。

### 4. 肽的三级结构

在二级结构、超二级结构和结构域的基础上，多肽链相隔较远的侧链通过次级键进一步盘绕、折叠成紧密的球状，形成所有原子的特定空间排布，称为三级结构 (tertiary structure)，即指整条肽链中全部氨基酸残基的相对空间位置，也就是整条肽链所有原子在三位空间的排布位置。三级结构稳定的形成主要靠次级键——氢键、疏水键、离子键（盐键）和范德华力 (van der Waals force)。

这些次级键可存在于一级结构序号相隔很远的氨基酸残基的 R 基团之间，因此肽分子的三级结构主要指氨基酸残基的侧链间的结合。次级键都是非共价键，易受环境中 pH、温度、离子强度等的影响，有变动的可能性。二硫键不属于次级键，但在某些肽链中能使远隔的二个肽段联系在一起，这对于肽分子三级结构的稳定上起着重要作用。

## 三、肽在体内的消化和吸收

过去的观点认为，蛋白质进入机体后，在消化道一系列

消化酶的作用下，依次被分解为多肽、寡肽，最终分解为游离氨基酸。机体对蛋白质的吸收只能以游离氨基酸的形式进行。现代科学研究表明，蛋白质降解产物除了游离氨基酸，还有部分是二或三个氨基酸残基组成的寡肽，它们能以完整形式被吸收进入循环系统 [3]。

### 1. 肽的消化

多肽的吸收始于胃，但主要在小肠中进行。胃粘膜主细胞合成并分泌的胃蛋白酶原经胃酸激活生成胃蛋白酶，蛋白质经胃蛋白酶作用后，主要分解成多肽及少量的游离氨基酸。

食物在胃中停留较短时间后便进入小肠，因此在胃中的消化很不完全。进入小肠后，多肽在胰液及肠粘膜细胞分泌的多种蛋白酶及肽酶的共同作用下，进一步水解为寡肽或者游离氨基酸。

小肠中蛋白质和多肽的消化主要依靠胰酶来完成，它们基本上可分为两类，即可以水解肽链内部一些肽键的内肽酶 (endopeptidase) 和从肽链羧基末端逐个水解掉氨基酸残基的外肽酶 (exopeptidase) [1]。这些酶对不同氨基酸组成的肽键有一定的专一性。此外，小肠粘膜细胞的刷状缘及胞液中存在的一些寡肽酶 (oligopeptidase)，如氨基肽酶 (aminopeptidase) 等，也可对多肽的不完全水解产物进行进一步的消化 (图 3-1)。因此，小肠是多肽消化的主要部位。

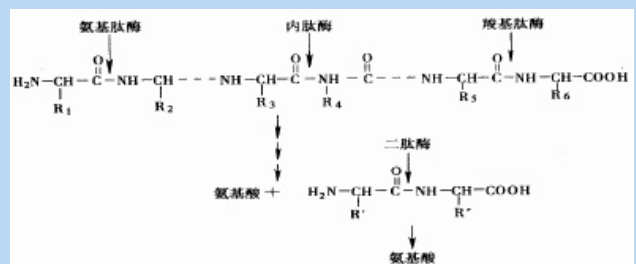


图 3-1 蛋白水解酶作用示意图

引自：张迺衡主编. 生物化学 (第二版) 北京：北京医科大学北京协和医科大学联合出版社，1995

### 2. 肽的吸收机制

现已发现，寡肽（主要是二肽和三肽）和氨基酸存在

两种相互独立的吸收转运机制 [4]。自由氨基酸通过刷状缘膜由特殊的氨基酸转运系统进入肠上皮细胞，寡肽则通过特殊的肽转运系统进行转运。肽转运系统位于小肠上皮细胞的刷状缘膜 [5]。相对于氨基酸载体的专一性，肽载体对肽的氨基酸结构要求较小。

寡肽的吸收是逆浓度进行的，可能通过 3 种过程进入细胞。

## 2.1 主动转运

细胞通过本身的耗能过程使肽分子逆浓度梯度作跨膜运动，即由膜的低浓度一侧移向高浓度一侧的过程。钙泵是肽分子进入细胞常用的主动转运之一，其需要的能量直接或间接的来自三磷酸腺苷（ATP）的分解。这种转运方式在缺氧或添加代谢抑制剂的情况下可被抑制。

## 2.2 具有 pH 依赖性的非耗能性 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交换转运系统

在转运过程中，在刷状缘顶端细胞膜上的肽转运载体小肽转运蛋白 1 (peptide transporter 1, PepT1) 的作用下，使  $\text{H}^+$  和肽分子穿过刷状缘膜转运到细胞内， $\text{H}^+$  向细胞内的电化学质子梯度供能，引起细胞内 pH 值下降。随着细胞内 pH 的降低， $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换转运系统被激活，在将细胞外的  $\text{Na}^+$  转运到细胞内的同时将细胞内的  $\text{H}^+$  转运到细胞外，使细胞内的 pH 值和跨膜电位恢复到基础水平 [6]。缺少  $\text{H}^+$  梯度时，该反应依靠膜外的底物浓度而进行；当存在细胞外高内低的  $\text{H}^+$  梯度时，则依靠逆底物浓度的生物电共转运。

## 2.3 依靠谷胱甘肽转运系统

谷胱甘肽 (glutathione, 即  $\gamma$ -glutamylcysteinyl glycine) 是由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸所组成的三肽，其活性基团是其中半胱氨酸残基上的巯基，故可将其简写成 G-SH。GSH 在肝脏内合成，通过胆小管膜上的转运蛋白运到胆汁和血液 [7]。GSH 的转运蛋白大部分属于多耐药相关蛋白家族 (multidrug resistance associated protein, MRP)，MRP1 和 MRP2 在转运 GSH 过程中发挥重要作用 [8-10]。

试验中发现， $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mn}^{2+}$  均能加快 GSH 的转运速度，其中，二价离子的作用大于一价离子，以  $\text{Ca}^{2+}$  的作用最大 [11]。在体内生理 pH 条件下，GSH 是带负电荷的。当  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  存在时，膜囊内的负电势不影响 GSH 的转运；而在无离子存在或在  $\text{Ca}^{2+}$  存在下，GSH 转运受到膜囊内负电势的抑制。该结果提示， $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  可能同 GSH 协同转运，从而中和了 GSH 的负电荷，加快了 GSH 的转运速度。而  $\text{Ca}^{2+}$  则可能通过改变 GSH 载体脂蛋白微环境，也有可能同 GSH 共同转运，从而促进 GSH 的转运。GSH 转运的最合适 pH 为 7.5，pH 高于或低于此值，转运过程都会受到一定程度的抑制，GSH 的转运过程不依赖于内流  $\text{H}^+$  梯度。GSH 的转运可以被 GSH 的硫衍生物和 GSH 的酯类衍生物所抑制，而不被 Gly、Glu、Cys、双甘肽和三甘肽抑制，这显示 GSH 转运载体具有底物专一性。由于 GSH 作为一种生物活性肽，其转运机制的专一性可能具有生物学上的意义，这一点还有待进一步研究。

## 四、肽的代谢

### 1. 肽在血液循环中的代谢

传统营养理论一直认为，食物中所含的蛋白质经消化而被吸收的氨基酸与体内组织蛋白质降解产生的氨基酸混在一起，分布于体内各处，参与代谢，构成了体内的氨基酸池 (amino acid pool)。氨基酸池通常以游离氨基酸总量来计算，而代谢库中的游离氨基酸也是各种组织细胞氨基酸的唯一来源。但研究证实，血液循环中存在的小肽也能够有效地被多种组织利用。

血液循环中，肽类主要来自消化道吸收、体蛋白分解、机体合成（激素、脑啡肽等）和外源性静脉注射等。寡肽进入肠细胞后，经过二肽酶和三肽酶的水解，最终以游离氨基酸和部分小肽的形式进入血液循环 [12]。但也有多个研究发现，肽能够在血液循环中被消除。例如，给大鼠静脉注射 Met-Leu 和 Gly-Gly，二者很快在血液中被清除，同时血浆、肌肉、肝脏和肾脏中游离的氨基酸浓度逐渐升高。给小鼠静脉注射几种不同的小肽，也可以发现这些小肽的组成氨基酸在血中出现，但其速度并不不同。红细胞对二



肽的吸收和代谢并不会改变血浆内二肽被清除的数量。人体实验也发现，将大剂量 Ala-Glu 和 Gly-Tyr 通过静脉注入人体，结果二者很快从静脉中被清除，同时血浆中出现等摩尔浓度二肽分解的氨基酸。这些血浆中肽组分氨基酸的升高可能是细胞内肽被水解而生成，并随之被释放到血液循环所致；给人静脉连续灌注含有这两种二肽及 18 种游离氨基酸的复合溶液时，则在血浆中出现了等克分子的肽组分氨基酸和浓度低而稳定的二肽。

肽类不能通过肾脏从尿中排除，只有通过血液循环被运送到组织细胞中，进而被肽酶水解，并将其组分氨基酸以游离形式释放进入血液循环，再运送到身体其他部位被利用。

## 2. 小肽在组织细胞中的代谢

各种功能性肽经过血液循环到达靶细胞与受体结合完成激活、调控等生理功能，之后被降解、转化或再利用。到目前为止，人们对肽在组织中代谢、肽被组织利用的生理机制以及控制肽代谢的有关因素尚未能完全清楚。一般认为，肽被机体组织利用（包括合成蛋白质）之前要先被水解成氨基酸。例如，利钠肽可通过受体介导降解及细胞外蛋白酶降解<sup>[13]</sup>。细胞液内通常有可以水解肽的酶存在，其存在又与各种膜有关。存在于细胞液中的酶与在膜上结合的酶有所不同，存在于膜上的酶对肽的水解作用发生在肽被转运通过细胞膜的过程中或之前，而细胞液中的酶对肽的水解则要在肽被转运至细胞内液之后才能发生。这些酶的存在均表明机体组织对肽的利用具有相当的潜力。

肾脏组织中具有较高的能够水解肽的酶活性，肾脏细胞可能具有从循环系统除去二肽，将肽组分氨基酸释放至血液的功能<sup>[14]</sup>。

## 五、肽的优越性

### 1. 吸收率高

研究发现，蛋白质在肽形式下极具活性，小分子的二肽和三肽具有比单一氨基酸更易吸收的特点。它们表面有一层保护膜，不会受到人体的促酶、胃蛋白酶、胰酶、淀粉酶、

消化酶及酸碱物质二次水解，它可不经消化以完整的形式直接进入小肠，被小肠所吸收，进入人体循环系统，发挥其功能，吸收率提高 2 ~ 2.5 倍<sup>[1]</sup>。外源性肽在消化道内直接进入血液只需几分钟至十几分钟的时间就可完成，它的吸收利用程度几乎可达到 100%。这表明肽的生物效价和营养价值均比游离氨基酸要高。

### 2. 微量高效

肽在微量的状态下，就能发挥强大的生理活性。一些具有调节功能的肽的半衰期很短，不会在体内蓄积。

### 3. 不影响氨基酸吸收

寡肽与氨基酸相互独立的吸收机制，有助于减轻由于游离氨基酸相互竞争共同吸收位点而产生的吸收抑制，而且寡肽的迅速吸收及其随后产生的机体内分泌变化可能对机体不同组织的蛋白质代谢产生影响。当机体由于疾病或其他因素对某种氨基酸不能很好吸收时，可通过摄入含有此种氨基酸的寡肽来提供氨基酸，寡肽的这种吸收优势具有很大的潜在营养作用。

## 参考文献

1. 李勇, 蔡木易. 肽营养学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
2. 冯作化, 药立波. 生物化学与分子生物学. 第 3 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
3. Gilbert E R, Wong E A, Webb K J. Board-invited review: Peptide absorption and utilization: Implications for animal nutrition and health[J]. J ANIM SCI, 2008,86(9):2135-2155.
4. 代建国, 李德发, 朴香淑, 等. 二肽在仔猪小肠刷状缘膜囊中跨膜转运的动力学特点研究 [J]. 畜牧兽医学报, 2007(05):471-475.
5. Benner J, Daniel H, Spanier B. A glutathione peroxidase, intracellular peptidases and the TOR complexes regulate peptide transporter PEPT-1 in C.



elegans[J]. PLOS ONE, 2011,6(9):e25624.

6. 贺光祖, 谭碧娥, 肖昊, 等. 肠道小肽吸收利用机制及其营养功能 [J]. 动物营养学报, 2015 (04) :1047-1054.

7. Ballatori N, Dutczak W J. Identification and characterization of high and low affinity transport systems for reduced glutathione in liver cell canalicular membranes[J]. J BIOL CHEM, 1994,269(31):19731-19737.

8. 张雪莹, 杨劲, 尹雪芬, 等. 谷胱甘肽的肝脏转运及其在胆汁淤积中的作用 [J]. 药理学报, 2009 (04) :327-332.

9. Smeyne M, Smeyne R J. Glutathione metabolism and Parkinson's disease[J]. FREE RADICAL BIO MED, 2013,62:13-25.

10. Bachhawat A K, Thakur A, Kaur J, et al. Glutathione transporters[J]. Biochim Biophys Acta, 2013,1830(5):3154-3164.

11. Vincenzini M T, Iantomasi T, Favilli F. Glutathione transport across intestinal brush-border membranes: effects of ions, pH, delta psi, and inhibitors[J]. Biochim Biophys Acta, 1989,987(1):29-37.

12. Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport[J]. ANNU REV PHYSIOL, 2004,66:361-384.

13. Potter L R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation[J]. FEBS J, 2011,278(11):1808-1817.

14. Katsila T, Siskos A P, Tamvakopoulos C. Peptide and protein drugs: the study of their metabolism and catabolism by mass spectrometry[J]. MASS SPECTROM REV, 2012,31(1):110-133.

## 生物活性肽

### Bioactive Peptides

王天星, 徐美虹, 王军波, 李勇

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

#### 摘要:

氨基酸彼此以酰胺键相连而形成的化合物称作肽, 并有寡肽和多肽之分, 前者一般含 10 个以下的氨基酸残基, 后者含 10-50 个氨基酸残基。由于肽的相对分子量对于蛋白质小而且表现为一定的生物活性如降血压、提高免疫、抗癌等, 故而称为生物活性肽。伴随分子生物学、生物化学技术的飞速发展, 人们对生物活性肽的认识和利用水平得到不断的提高, 已成为世界范围内的研究热点, 被誉为 21 世纪人类健康的新宠儿。本文主要从定义、发现、分类、生理功能、代谢吸收及应用这几个方面, 对生物活性肽进行系统的阐述。

**关键词:** 生物活性肽; 分类; 生理功能

**Abstract:** The compounds formed by the amino acids of amino acids are called peptides. And there are the scores of oligopeptides and peptides. The former contains 10 amino acid residues, which contain 10 to 50 amino acid residues. As the relative molecular weight of the peptide is small in protein and can be expressed as a certain biological activity such as lowering blood pressure, improving immunity

and anti-cancer, it is known as bioactive peptide. Along with the rapid development of molecular biology, biochemistry technology, understanding and use of bioactive peptide level are increased constantly. It has become a research focus in the world scope, meanwhile it has been hailed as the new favorite of the 21st century human health. This paper mainly describes the bioactive peptides from the aspects of definition, discovery, classification, physiological function, metabolism absorption and application.

**Key words:** Bioactive Peptides, Classification, bio-function.

生物活性肽 (Bioactive Peptides, BAP) 就是对生物机体的生命活动有益或是具有生理作用的肽类化合物, 是一类相对分子质量小于 6000Da, 具有多种生物学功能的多肽。其分子结构复杂程度不一 [1], 是介于氨基酸与蛋白质之间的分子聚合物, 小至由两个氨基酸组成, 大至由数十个氨基酸通过肽键连接而成 [2], 而且这些多肽可通过磷酸化、糖基化或酰基化而被修饰 [1]。多数生物活性肽是以非活性状态存在于蛋白质的长链中, 当用适当的蛋白酶水解时, 其分子片段与活性被释放出来 [3]。

生物活性肽的发现和研究的, 改变了许多传统的生物医学理论和观点。以前关于消化道腺体分泌的调节, 一直认为是迷走神经兴奋所致, 而生物活性肽的发现改变了这种观点。事实证明, 神经和生物活性肽对胃肠功能的调控是密不可分的, 这种情况也同样出现在其他生理系统中。另外, 传统的消化理论曾认为食物中的蛋白质被人体摄入后, 最终要降解为游离氨基酸, 并以此形式在小肠吸收, 而后来的研究发现, 寡肽也是蛋白质吸收的一个主要形式。人或单胃生物对蛋白质的吸收存在着游离氨基酸和寡肽两种相对独立的运转机制。二肽、三肽的主要吸收方式是以载体调节运输方式被肠道组织直接吸收, 并且在小肠吸收细胞内, 一部分氨基酸可以合成为寡肽, 以合成的寡肽进入肠

系膜静脉, 然后被机体组织利用。

早在 100 多年前, Matthews 就注意到肽的吸收及运转, Agar 等首先观察到肠道能完整的转运双甘肽, Newey 和 Smith 提出了肽可被完整转运的证据。但肽类转运的生理意义, 并未得到普遍认识, 仍被传统的蛋白质消化吸收理论所束缚。直到 20 世纪 80 年代, 给畜禽饲喂低水平蛋白质并补充合成氨基酸的饲料, 畜禽不能获得最佳生长性能和饲料转化效率, 小肽的作用才被人们所重视 [4]。现代生物代谢研究发现: 人类摄取的蛋白质经过消化道的多种酶水解后, 不像以前认为的那样仅以氨基酸的形式吸收, 更多的是以低肽的形式直接吸收, 而且二肽和三肽的吸收速度比相同组成的氨基酸还要快 [2]。这些小肽类物质能够直接参与消化、代谢及内分泌的调节, 其吸收机制优于蛋白质和氨基酸。这是“肽”研究理论和实践的重大突破 [1]。

## 一、生物活性肽的分类

生物活性肽分布广泛, 多来源于动植物体。自 1975 年 Hughes 首先报道从动物组织中发现了具有类吗啡活性的小肽以来, 学者们已经从动物、植物和微生物中分离出多种生物活性肽 [3]。目前生物活性肽尚无一致的分类方法, 按其原料来源可分为海洋生物活性肽和陆地生物活性肽 [2]; 按其分泌部位可分为内源性 (即人体体内存在的天然生物活性肽) 和外源性生物活性肽 (包括存在于动、植物和微生物体内的天然生物活性肽和蛋白质降解后产生的生物活性肽成分) [5]; 按其功能可分为生理活性肽 (包括抗菌肽、神经活性肽、激素肽和激素调节肽、酶调节剂和抑制剂、免疫活性肽、抗氧化肽、矿物元素结合肽等) 和食品感官肽 (呈味肽、表面活性肽、营养肽等)。对于按其功能分类, 由于一些活性肽同时具有多种生理活性, 因此, 实际上的分类是错综复杂、不容易分清的 [6]。

## 二、生物活性肽的生理功能

自然界蛋白质的种类千差万别, 尽管不同的生物都具有功能上非常相似的蛋白质, 但由于其非功能区存在着较大氨基酸差异, 所以不能互相使用, 因为生物正是通过免疫

系统识别自身蛋白和外来蛋白的这些非功能区的差异来清除异己和保持自身稳定性的。生物活性寡肽可有效的避免免疫排斥反应的困扰，从而在不同生物体内使用，这也是生物活性肽应用于医药工业的最重要的基础。目前人们已经发现并逐步应用于临床实践的活性肽的生理功能主要有以下几项 [7、8、9]：

### 1. 抗微生物，增强免疫

抗菌肽、干扰素、白介素及生物防御素等生物活性肽能够激活和调节机体免疫反应，显著提高人体外周血液淋巴细胞的增殖，从而起到抗微生物的作用。另有研究显示，某些寡肽和多肽可增强肝细胞活力，有效的调整淋巴 T 细胞亚群的功能，增强体液免疫和细胞免疫功能，从根本上提高人体免疫力，是治疗和预防各种肝病的有效制剂。

抗菌肽 (antimicrobial peptides) 是生物体经诱导产生的一种具有生物活性的小分子肽，分子量在  $2 \times 10^3 - 7 \times 10^6$  左右。在人体口腔、眼睛中都含有抗菌肽。到目前为止，从生物体中分离获得的抗菌肽已经有超过 200 种。大部分抗菌肽具有强碱性、热稳定性及广谱抗菌等特点。国内外研究成果表明，抗菌肽对部分细菌、真菌、原虫、病毒及癌细胞等均具有强大的杀伤作用。临床试验也表明，在机体感染病菌或可能导致病菌感染的情况下，抗菌肽能快速杀灭已侵入的病菌，并且能阻止病菌的继续感染。Sande 等研究了在体外  $\beta$ -酪蛋白肽 (193-209) 对不同功能的来源于有菌和无菌小鼠的骨髓前巨噬细胞的影响，发现该肽能上调巨噬细胞主要组织相容性复合体 II 抗原的表达，提高巨噬细胞的吞噬活性，刺激少量细胞因子的释放。

### 2. 降血压、降血脂

降血压肽是一种研究的较多的血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotension I-converting enzyme inhibitors, ACEI)，具有免疫促进作用，同时具有减肥作用。目前已经能从人、牛酪蛋白、玉米醇溶蛋白、明胶、酱油、大豆、小麦、海洋鱼贝类及其它食品蛋白中的酶降解物中得到 ACEI，也可以从发酵食物如含瑞士乳杆菌引子的酸奶、发酵的豆腐、奶酪中得到。另外，降血脂作用也在诸多生物

活性肽中陆续被发现。如大豆肽有明显的降低血浆胆固醇的作用，其主要机制可能与促使胆固醇代谢生成的胆汁酸有关。由于大豆肽降血脂的副作用小，在临床上的应用前景被广泛看好 [10]。

### 3. 降血糖

生物活性肽能及时补充体内合成蛋白质的营养元素，从而能够减轻分泌胰岛素的胰岛  $\beta$  及负担，对  $\beta$  细胞起到很好的保护作用。特别是相对胰岛素分泌不足的糖尿病患者尤为适宜。另外，生物活性肽能有效地提高机体免疫力，防治糖尿病合并症的发生，如神经系统病变，心、脑、肾及肢体等处的大血管病变，肾及视网膜等微血管病变，各种感染，如皮肤化脓性感染、肺结核、尿路感染、牙周炎等病变，使这些并发症的发病率大大降低，促进糖尿病患者的机体康复，是糖尿病患者的理想保健食品 [11]。

### 4. 消除疲劳

因生物活性肽易被吸收利用，故当体内消耗过多营养物质，致使体内出现内环境失调，各系统功能处于低效状态而感到疲劳时，服用活性肽就能迅速地使体内缺乏的活性物质和营养得以补充，从而改善细胞代谢，恢复失调的内环境，促进机体各系统之间协调的工作，而达到消除疲劳的目的。

### 5. 抗肿瘤

由于生物活性肽具有免疫调节、抗氧化等多种生物学功能，其在临床肿瘤治疗中也显示了一定的背景。放线菌素 D、博来霉素等生物发酵来源的抗肿瘤肽早已应用临床多年；胸腺肽、干扰素、白介素、抗菌肽等免疫活性肽也已用于人体实体瘤、淋巴瘤、前列腺癌、子宫癌、结肠癌等多种肿瘤的治疗。另外，很多天然活性肽的抗肿瘤作用也陆续被发现，如从海绵中分离出来的环肽 Tapamide 对喉上皮组织癌细胞具有一定的抑制作用；从牡蛎中分离出的低分子肽可明显抑制胃腺癌和肺腺癌细胞的生长和分裂增殖。

## 6. 镇痛

阿片活性肽如脑啡肽及其他神经活性肽，如生长激素抑制剂、舒缓激肽和促甲状腺激素释放激素等，它们在神经系统中起着基础功能作用，如镇痛，而且经消化器官进入机体后无任何副作用，不易产生依赖性。

## 7. 延缓衰老

因生物活性肽分子量小、结构紧凑，能最大限度的捕捉和消除体内过多的自由基及有害物质，抑制自由基的过氧化作用，是细胞功能修复，保持机体活力，减少色素沉着的发生，阻止和推迟老年斑的出现。另外生物活性肽能有效地增强机体免疫功能，维持细胞正常代谢，延缓细胞衰老，延年益寿。

## 8. 调节内分泌

由骨组织中蛋白质降解制得的活性肽，用于白癜风临床试验，发现治愈率达 70% 左右，该种肽类物质含有丰富的酪氨酸及有助于黑色素生成的营养物质，而且这种肽具有很强的调节内分泌的功能，对于由自身免疫功能低下和内分泌障碍等因素引起的白癜风治疗效果更好。

## 9. 抑制血小板聚集和血管收缩

活性肽能有效促进血小板中前列环素的生成，对血小板聚集和血管收缩都有很强的抑制作用，并且可以对抗血栓素 A2 的作用，有效地防止血栓素形成，对心、脑血管病如心肌梗塞和脑梗死的发生有重要作用。日本已申报了治疗心肌梗死的肽类药物专利。活性肽治疗和预防心脑血管疾病的新发现，已为越来越多的研究者所关注。

## 10. 抗氧化、抗风湿作用

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸通过肽键缩合而成的肽化合物，广泛存在于动物肝、血液、酵母和小麦胚芽中，各种蔬菜等植物组织中也有少量分布。GSH 分子结构中含有一个活泼的巯基 (-SH)，

易被氧化脱氢，因而 GSH 具有独特的生理功能——抗氧化性、清除自由基作用，使生物大分子、生物膜免受损害。被称为长寿因子和抗衰老因子。GSH 的生物学功能很多，如 GSH 对于放射线、放射线药物或由于抗肿瘤药物所引起的白细胞减少等症状，能够起到很好的保护作用；GSH 能与进入人体的有毒化合物、重金属离子或致癌物质等相结合，并促其排出体外，起到了中和解毒的作用；GSH 还可抑制乙醇侵害肝产生脂肪肝，利用这种肽制作的药物或保健食品，对治疗和预防各种肝病将会产生意想不到的效果；GSH 能大量结合金属离子，使酶活性降低，从而减少关节腔滑膜的增生；有效清除炎症反应中产生的氧自由基，保护邻近的正常组织、细胞不受破坏，维持关节腔滑液的正常黏度，促进关节创伤的修复，激活病变细胞的活力，有效增强机体的免疫力；GSH 能阻止  $H_2O_2$  氧化血红蛋白，保护血红蛋白发挥输氧功能等。

## 11. 促进矿物质吸收

酪蛋白磷酸肽 (casein phosphopeptides, CPPs) 是一种促进钙、铁吸收的含有 25-37 个氨基酸的肽。它是以乳中的酪蛋白为原料，利用酶技术分离而取得的特定肽片段。

远端回肠是吸收钙和铁的主要场所，食物中的钙通过胃时，碰到胃酸可形成可溶性钙，当到达小肠时，酸度降低，部分钙、铁即与磷酸形成不溶性盐而沉淀排除，导致吸收率下降。而 CPPs 可在 pH 为 7-8 的条件下有效的与钙、铁离子形成可溶性络合物，使钙、铁在整个小肠环境中保持溶解状态，明显的延缓和阻止了难溶性磷酸盐结晶的形成，从而增加远端回肠的钙、铁吸收率，且不需要维生素 D 的参与。此外 CPPs 还可以作为矿物元素，如铁、锰、铜及硒的载体，是一种良好的金属结合肽。因此 CPPs 可以作为以钙、镁、铁等矿物质为原料的营养素补充剂的配料，预防诸如骨质疏松、高血压和贫血等疾病 [12]。

## 三、生物活性肽的吸收机制及特点

生物活性肽主要是激活体内有关酶系，促进中间代谢膜的通透性，或通过控制 DNA 转录或翻译而影响特异的蛋白



合成，最终产生特定的生理效应或发挥其药理作用。小肽在生物体内作为载体和运输工具，将摄入的营养物质输送到人体各个部位，充分发挥其功能。小肽与游离氨基酸的吸收机制不同，小肽的吸收是逆浓度梯度进行的，其转运系统可能有以下3种：第1种是依赖 $H^+$ 浓度或 $Ca^{2+}$ 浓度的主动转运过程，需要消耗ATP，这种转运方式在缺氧或添加代谢抑制剂的情况下被抑制；第2种是具有pH依赖性的非耗能性 $Na^+/H^+$ 交换转运系统，肽转运的动力来源于质子的电化学梯度，质子向细胞内转运产生的动力驱使肽向细胞内运动，这样肽就以易化扩散的形式进入细胞，引起细胞浆的pH值下降，从而活化 $Na^+/H^+$ 通道， $H^+$ 被释出细胞，细胞内的pH恢复到原来水平，然后 $Na^+/K^+$ -ATP酶再将 $Na^+$ 泵出胞膜，此过程需要消耗ATP；第3种是谷胱甘肽(GSH)转运系统，GSH的跨膜转运可被 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Li^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 激活，其中受 $Ca^{2+}$ 的影响最大，这些离子可能跟参与肽转运的某些酶活性有关，该系统的膜外最适pH为7.5，而且GSH转运载体具有底物专一性，即只能转运GSH，这可能是由于GSH在生物膜内具有抗氧化的功能，故该系统具有十分重要的意义<sup>[13]</sup>。

生物活性肽吸收机制有六大特点：(1)不需消化，直接吸收。它表面有一层保护膜，不会受到人体内的胃蛋白酶、胰酶等酶及酸碱物质的二次水解，它以完整的形式直接进入小肠，被小肠吸收，进入人体循环系统，发挥其功能；(2)吸收特别快。吸收进入循环系统的时间，如同静脉注射一样，快速发挥作用；(3)它具有100%吸收的特点。吸收时，没有任何废物及排泄物，能被人体全部利用；(4)主动吸收，迫使活性肽吸收入体内；(5)吸收时，不需耗费人体能量，不会增加胃肠功能负担；(6)起载体作用。它可将人所食的各种营养物质运载输送到人体各细胞、组织、器官。

#### 四、我国生物活性肽的研究应用

目前应用生物活性多肽作为药物、疫苗、导向药物、诊断试剂、酶抑制剂及药物先导化合物等具有广泛的理论和应用价值。中国学者在舟山眼镜蛇毒素中分离得到一种细胞毒素多肽(CTX2F)，能够有效抑制人肺腺癌A549细胞

的增殖<sup>[14]</sup>。20世纪80年代初，STROHMAIER K等发现了口蹄疫病毒的氨基酸片段含有免疫性位点，从而找到了多肽疫苗。赵慧等<sup>[15]</sup>以甘氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-丝氨酸(glycine-arginine-glycine-aspartic acid-serine, GRGDS)五肽修饰的脂质体作为紫杉醇的载体，研究紫杉醇对人卵巢癌SKOV-3细胞和人乳腺癌MCF-7细胞生长的抑制情况，与单纯的脂质体介导相比，其对体内肿瘤的治疗效果更佳。在诊断试剂中，多肽可以作为抗原检测病毒、细菌、支原体、螺旋体等微生物和寄生虫的抗体。郭海燕等<sup>[16]</sup>采用固相合成技术合成了特异性精子肽并建立ELISA方法，可以用于免疫性不孕中抗精子抗体的检测。

生物活性肽的另一个重要应用是在功能食品的开发方面。如日本森永乳业先后开发了8种乳蛋白营养肽<sup>[17]</sup>：W-800没有苦味、更易消化；C-2500溶解性和酸、碱、热稳定性均较好，苦味低，适合做饮料；C-700起泡性和乳化性较好，可用于食品添加剂。大豆肽、GSH和CPPs等活性肽在军用功能性食品的开发上都有较好的前景<sup>[18]</sup>。饲料添加剂也是生物活性肽应用的一个重要的方面，如抗菌肽具有广谱的抗菌作用，对畜禽具有促生长和治疗疾病的功能，是无毒、无害、无残留的绿色产品，有望成为抗生素的替代品<sup>[19]</sup>。

#### 参考文献

1. 杨闯. 生物活性肽在营养保健中的应用[J]. 食品科学, 2003, 24(11):153.
2. 崔凤霞. 海参胶原蛋白生化性质及胶原肽活性研究[D]. 中国海洋大学, 2007.
3. 苏秀兰. 生物活性肽的研究进展[J]. 内蒙古医学院学报, 2006, 28(05):471.
4. Russell J. Molyneux. Research opportunities for bioactive natural constituents in agriculture and food[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002, 50:6936.
5. 王志超, 安玉会. 生物活性肽的研究进展[J]. 河南医学研究, 2004, 13(04):353.
6. 黄德娟, 黄德超. 生物活性肽[J]. 生物学通报,



2006, 41 (04) : 17.

7. Yoshikawa M, Fujita H, Matoba N, et al. Bioactive peptides derived from food proteins preventing lifestyle-related diseases. *Biofactories*, 2000, 12: 143-146.

8. 岑怡红, 方俊, 李宗军. 外源性生物活性肽的研究进展. *中国畜牧兽医*, 2006, 33 (12) : 22-24.

9. 付清泉, 左斌海, 李天全. 几类生物活性肽的研究进展. *航天医学与医学工程*, 2002, 15 (3) : 227-230.

10. 陈慧萍, 吴文言, 徐安龙. 海洋肽类活性物质的研究概况 [J]. *海洋科学*, 2001, 25 (11) : 25.

11. Brantl V, Teschemacher, Henschen, et al. Novel opioid peptides derived from casein (B-casomorphins). I. Isolation from bovine casein peptone [J]. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, 1979, 360(09): 1211.

12. 杜林, 李亚娜. 生物活性肽的功能与制备研究进展 [J]. *中国食物与营养*, 2005, (08) : 18.

13. 刘云国, 李八方, 汪东风, 等. 海洋生物活性肽研究进展 [J]. *中国海洋药物*, 2005, 24 (03) : 52.

14. 许云禄, 杨丽娟, 刘广芬. 舟山眼镜蛇毒细胞毒素的分离纯化及其体外抗肿瘤活性 [J]. *中国生化药物杂志*, 2003, 24 (3) : 127-130.

15. 赵慧, 王坚成, 罗春蕾, 等. 多肽 GRGDS 修饰的紫杉醇长循环靶向脂质体的体外评价 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17 (23) : 2034-2038.

16. 郭海艳, 周文达. 精子肽的固相合成及其在免疫性不孕诊断中的应用研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2008, 23 (2) : 66-68.

17. 吴建中, 赵谋明, 宁正祥. 食品中的生物活性多肽 [J]. *食品与发酵工业*, 2002, 28 (11) : 46-50.

18. 何永水. 生物活性肽及其在军用功能性食品中应用展望 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2007, 25 (6) : 457-459.

19. 赵喜红, 何小维, 罗志刚. 抗菌肽的生物活性、作用机制及应用研究进展 [J]. *中国酿造*, 2007 (4) : 1-5.

## 生物活性肽在保健 / 功能食品中的应用

Application of bioactive peptides in health food and/or functional food

樊蕊, 徐美虹, 王军波, 李勇

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

### 摘要:

生物活性肽具有良好的功能性以及生物活性。应用这些活性肽作为功能 / 保健食品用于疾病的预防和辅助治疗, 具有更广阔的前景。生物活性肽的进一步研究, 为功能 / 保健食品的研制和开发提供新途径和理论依据。生物活性肽已成为筛选保健食品的天然资源宝库, 在保健 / 功能食品、医药等领域应用广泛。

**关键词:** 生物活性肽; 保健食品; 营养; 生理功能

**Abstract:** Bioactive peptides possess strong functional and biological activity. It will show the wide prospect of application in a functional / health food for the prevention and adjuvant treatment of diseases. Further research on bioactive peptides will provide new way and theoretical basis for the research and development of functional / health food products. The bioactive peptides are used

as a natural resources for screening health food products, and are widely used in healthy/functional foods, medicine and other fields.

**Key words:** bioactive peptides; healthy foods; nutrition; biological activity

研究显示生物活性肽具有抗氧化、调节免疫、降血脂、降血压、降血糖、促进钙吸收、抗疲劳、抗衰老、减肥以及抗肿瘤等多种生物学功能。目前生物活性肽已广泛应用于农业、医药、食品等诸多领域，成为具有广阔市场前景的新兴生物产业。

## 一、生物活性肽在食品工业上的应用

活性肽具有较好的酸、碱热稳定性，具有较强的吸湿、保湿效果，水溶性及粘度随浓度变化迟缓等优点，多部分活性肽还具有生理功效，因而易于作为功能因子添加在食品中<sup>[1]</sup>，对提高人民生活质量和健康水平有着广阔的市场前景和社会效益。

### 1. 运动食品

多肽易消化吸收的特点表明了它能够迅速供给机体能量，促进脂质代谢和恢复体力，故可用于制备运动员用食品，目前，国内在运动食品中应用较广泛的包括：蚕蛹肽、大豆多肽等，此产品在促进运动后损伤组织修复，减少细胞内肌酸激酶外渗方面有显著作用<sup>[2]</sup>。

### 2. 军用食品

生物活性肽种类繁多、来源丰富、安全性高、生理功能多样、生物利用率高，在军用功能性食品中具有广阔的应用前景。目前，活性肽已在我军的军用压缩干粮、体力恢复剂、能量棒等产品中得到应用，其功效明显；此外，利用某些生物活性肽的抗菌性，与常规抗生素联用，可防止抗生素耐药性的发生，提高机体对致病微生物的抵抗能力，增强抗感染效果，加速伤口愈合，促进身体恢复。除此之外，某些活性肽如美味肽、甜味肽、鱼精蛋白、溶菌酶等，除

表现出一定生理活性外，还具有呈味及保鲜防腐功能，可有效改善军用功能性食品的感官接受性，提高耐贮藏性<sup>[3]</sup>。

### 3. 特殊医学用途配方食品

(Foods for Special Medical Purpose, FSMP)

我国《特殊医学用途配方食品通则》及《特殊医学用途配方食品良好操作规范》相继出台，其中明确规定食源性的蛋白水解物(肽类)可以作为FSMP中蛋白质(氨基酸)组分的来源<sup>[4]</sup>。

### 4. 食品添加剂

动物来源的活性肽在保持生物学活性的同时也是矿物质和维生素的重要来源，还能被用作增味剂和乳化剂<sup>[5]</sup>。活性肽的抗氧化性和抗菌性对于食品的加工也极为重要，在提高食品营养和功效的同时，也能延长产品的保存期，并且可以替代一些化学合成的抗氧化剂和防腐剂的应用<sup>[6]</sup>。另外，肽类甜味剂也得到了广泛应用<sup>[7]</sup>。酪蛋白肽和酪蛋白磷酸肽还被规定可以用于部分特殊膳食食品(包括婴幼儿配方食品、婴幼儿辅助食品)，其最大使用量小于等于3.0g/kg<sup>[8]</sup>。

## 二、生物活性肽在保健食品中的应用

### 1. 生物活性肽在抗氧化类保健食品中的应用

研究发现自由基与许多疾病如心血管病、白内障、癌症及氧化胁迫的其他机能障碍密切相关，天然抗氧化物也被广泛用于医药和功能性食品。近年来有关生物活性寡肽清除自由基能力的研究已经引起学术界的高度关注，其中包括：肌肽、谷胱甘肽、大豆蛋白酶解物、乳清蛋白肽等。目前，谷胱甘肽在食品工业中可作营养调节剂，可作为稳定剂，将谷胱甘肽添加到酸奶中，可以起稳定作用。

研究发现海洋生物蛋白经酶解处理后会具有抗氧化功能的活性肽<sup>[9-10]</sup>。北京大学李勇教授课题组研究发现，海洋鱼皮胶原肽具有抗氧化保护作用，其抗氧化活性可与维生素E相当<sup>[11]</sup>。

目前对于中草药资源的开发也成为医药领域研究的热点。从阿胶酶解物中分离出抗氧化肽<sup>[12]</sup>，通过人参蛋白分解得到的人参肽<sup>[13]</sup>等，都显示出较强的抗氧化活性。

## 2. 生物活性肽在增强免疫力类保健食品中的应用

增强免疫力保健食品是在日常功能性食品基础上，添加具有增强免疫力抗氧化功能的活性物质，或以天然免疫调节物质本身辅以适当的载体而制成的。大豆活性多肽具有增强细胞免疫功能、体液免疫功能和单核-巨噬细胞吞噬功能等有免疫调节作用。由于这种大豆蛋白活性肽的分子量较小，具有容易吸收、运输速度快等优势。因此，既可以用于功能性食品和保健食品的开发生产，也可作为原料、添加剂或中间体，广泛应用于发酵、制药、食品、化妆品、饲料及植物营养剂等行业。由大豆活性多肽开发研制的增强免疫力保健食品在我国已经屡见不鲜。

酪蛋白是主要的乳蛋白，富含生物活性序列，乳源性酪蛋白免疫调节肽是以我国资源丰富而利用程度相对较低的干酪素作为原料，采用来源广泛、成本较低的微生物蛋白酶酶解技术获得的生物活性肽，大大提高干酪素增值以及我国乳制品科技含量，丰富产品种类，是免疫调节型保健食品的研制开发的新型功能性基料，具有巨大的经济效益和社会效益<sup>[14-16]</sup>。

现有研究证实，人参低聚肽可以显著提高 ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖能力、迟发型变态反应能力、抗体生成细胞数、小鼠碳廓清指数、巨噬细胞吞噬率和吞噬指数、NK 细胞活性，且效果优于乳清蛋白<sup>[17]</sup>。该课题组还对海洋低聚肽进行了免疫调节作用的研究。实验表明，海洋鱼类低聚肽具有增强小鼠免疫功能的作用<sup>[19]</sup>。He 等人通过实验证实了海参肽具有提高免疫的作用，包括：细胞免疫功能、体液免疫功能、单核巨噬细胞功能、NK 细胞活性<sup>[20]</sup>。

## 3. 生物活性肽在辅助降血脂、降血糖、降血压类保健食品中的应用

玉米肽和大豆肽具有降低胆固醇和降血压的作用，可以用玉米肽和大豆肽作为基料，添加部分全脂奶粉、蜂蜜和

强化氨基酸等，制作多种适合老年人生理特点和营养需求的保健食品。此外，海洋生物活性肽由于功能多样、资源丰富，北京大学李勇教授课题组分析发现海洋鱼皮胶原寡肽对大鼠血清总胆固醇（Tc）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-c）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）的影响，在保健食品原料领域具有广阔的开发前景；乳蛋白多肽也可用于生产预防心血管系统疾病的保健食品。

目前可在辅助降血糖保健食品中应用的调节血糖肽主要有抑胃肽、胰高血糖素样肽-1、C 肽、苦瓜多肽、大豆多肽、蚕茧和蚕丝多肽、海洋生物活性肽、蛙类皮肤多肽等。由这种多肽为主要原料研制的降糖保健食品业已在国内上市。

除此之外，海洋胶原寡肽还可显著降低四氧嘧啶糖尿病大鼠的空腹血糖值，并可使其糖耐量能力显著增强<sup>[21]</sup>。海洋寡肽可以促进胰岛素的分泌及功能，减轻胰岛素抵抗。预防和延缓动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[22]</sup>。北京大学李勇教授课题组还证实了海洋胶原寡肽可通过促进伤口皮肤胶原蛋白的合成，从而促进伤口愈合<sup>[23, 24]</sup>。因此，海洋胶原寡肽可以用于改善糖尿病病人伤口愈合。

## 4. 生物活性肽在增加骨密度保健食品中的应用

骨质疏松是一种以骨量减少、骨微细结构破坏为特征，导致骨强度降低、骨脆性增加和骨折危险性增加的一种全身性代谢性骨骼疾病。目前，全世界大约有 2 亿人患有骨质疏松；我国 60 岁以上老人 80% 患有骨质疏松，其中以老年妇女发病率最高。目前骨质疏松已成为全球性的公共卫生问题，对其防治的研究工作显得极为重要和迫切。研究发现，一定剂量的乳清蛋白肽（WPP）能够促进幼年大鼠体格发育和增加长骨矿物质密度<sup>[25]</sup>。

目前在国外市场上已有含酪蛋白磷酸肽（CPPs）的许多适用于儿童、老人、孕妇等不同人群的各种保健食品。日本已将 CPP 应用于儿童咖喱饭、口香糖、饮料等食品和保健品中。它在儿童缺钙、老年人骨质疏松、不育症的治疗和牙齿的保健等方面具有广阔的药用前景。但是影响 CPP 作用的因素比较复杂，这就需要对 CPP 在钙代谢整个过程中的作用作更深入的研究。日本和德国已推出了较多的含有 CPPs 的保健食品，如日本 Suntory 公司推出具有促钙吸

收活性的铁骨饮料、壮骨制剂，德国推出的添加了 CPPs 的饼干、液体营养食品等。日本某公司推出的一种铁骨饮料，就是以含促进钙吸收的 CPPs 为其主要的成分。90 年代，我国的广州轻化所开始进行 CPPs 的研究，现已通过技术鉴定，并实现工业化生产。近年来，中国的一些企业已经将 CPPs 作为营养强化剂添加到 3 段幼儿配方乳粉中 [26]。

## 5. 生物活性肽在缓解体力疲劳保健食品中的应用

据统计抗疲劳功能食品在保健食品市场中占据着相当大的份额。目前，生物活性肽类饮料已成为西方流行的功能性饮料，既可以解渴和补充水分，又能为人体提供所必需的蛋白肽。这类产品，尤其是大豆蛋白活性肽运动饮料在欧美和日本等发达国家比较流行。在运动饮料中添加大豆蛋白活性肽，正是适应了当代人及时补充运动消耗的各种营养素的需求，同时可起到提高机体免疫力、抗疲劳、快速恢复体力等保健作用。饮用添加大豆蛋白活性肽的运动饮料，能使饮用者在吸收各种营养成分的同时，减少对热量物质的摄入量，长期饮用可明显增强体力和耐力。大豆多肽被人体吸收后，可以不经肝脏代谢就被机体利用，能够更快地参与人体的“组织建构”。大豆多肽可以增加肌肉体重，还具有抗氧化、抗自由基的作用，能减少训练后肌肉损伤的发生，提高肌肉耐力并促进疲恢复 [27]。

## 6. 生物活性肽在延缓衰老保健品中的应用

衰老 (ageing, senescence) 又称老化，通常是指在正常状况下生物发育成熟后，随年龄增加自身机能减退，内环境稳定能力与应激能力下降，结构、组分逐步退行性变，趋向死亡，不可逆转的现象。衰老过程在整体、组织、细胞，乃至分子水平皆有所体现。随着年龄的增加，组织、器官的实质细胞数、反应敏感性及功能均逐步下降。但不同器官老化速度及老化方式有所不同。衰老时细胞增值能力下降，功能细胞数逐渐减少，蛋白酶活性降低，胶原、弹力蛋白、结缔组织充斥其间，互相交联，使脏器萎缩、功能下降。采用 D-半乳糖诱导的大鼠模型观察海洋胶原肽对皮肤衰老的影响，通过 HE 染色发现；胶原肽干预组动物皮肤跟模型

组相比，表皮结构完整，真皮层变厚，纤维组织明显增多，排列紧密，成纤维细胞增多。通过胶原弹性纤维染色发现，与模型对照组相比，胶原肽干预组胶原纤维含量明显增多，更加丰富，胶原束变粗，排列致密，呈波浪状，弹性纤维面积增多、细长，有轻度弯曲，排列均匀 [28]。研究证实，海洋胶原肽 (MCP) 对老年学习记忆的改善作用，MCP 干预后老龄小鼠的空间学习记忆能力和被动回避能力明显提高 [29, 30]。因此，生物活性肽在延缓衰老的相关产品中可以发挥显著的效果。

## 三、生物活性肽在营养保健领域的应用产品

目前应用蛋白酶水解制备生物活性肽成为国内外研究的热点，也是研究人员开发新型保健食品及其治疗的主要途径之一。目前的产品类型来看，主要有以下几种：

### 1. 乳活性肽制品

在日本，含生物活性肽的婴幼儿乳粉、液态制品和饮料早已上市。森永公司开发的 4 种乳蛋白生物活性肽产品，是分别有乳清蛋白和酪蛋白开发的活性肽。在配制奶粉、运动食品和临床营养食品的应用有良好的前景。日本的明智公司开发的分子量 1000Da 以下的肽类制品添加在开发的过敏性患者食用的乳粉中。Deltown Specialties 公司制造生产的肽“Pepton”，其专门是美国和欧洲生物活性肽市场主要供货商，其生产的肽类制品包括：营养口服液食品和低过敏性食品和运动型饮料等。工业化生产的还有 CPPs，明智公司生产的 CPPs 制品对钙吸收的促进作用最显著。国内生产 CPPs 分子量 2000-3000Da，其中以广州市轻工业研究所最早实现 DPPs 的工业化生产。另外该研究所以蛋白为原料对降血压肽也取得了显著的成效。

### 2. 植物蛋白活性肽制品

植物蛋白活性肽以大豆肽的开发最早。日本不二公司开发的分子量 2400Da-5000Da 之间的大豆活性肽制品，具有易消化吸收、不易热变性和促进微生物生长的作用。应用于功能性饮料、运动营养食品和健康食品。日本某公司



通过水解玉米蛋白，生产出具有降血压功效的生物活性肽，这种制品早已上市，并且应用在饮料等各类食品中<sup>[31]</sup>。日本还推出了应用医药领域的降压产品——“缩氨酸”，其主要成分便是玉米肽混合物。由吉林大学和吉林阳光肽科技有限公司共同研发的纳米玉米活性肽，分子量在200-1000Da。国内某些生物技术有限公司从玉米中提取蛋白质，再经过定向酶切及特定小肽分离技术获得小分子肽物质，生产了一种玉米低聚肽粉，并利用此玉米低聚肽进一步制成粉剂、片剂或饮料，其有一定的保肝护肝作用，一般用于解酒，缓解酒后不适效果等。

### 3. 水产蛋白肽制品

目前已经从海洋生物中分离提取出多种具有免疫调节活性的肽类物质，如海洋胶原肽、鲨肝肽、鳕鱼肽、鳙鱼肽、扇贝肽等。因此可以将海洋生物活性肽作为保健食品的功能因子开发出新型有效的保健食品。已经有以海洋生物活性肽功能因子的保健食品上市，如：海洋纯生物肽口服液和海洋活性肽胶囊等。中科院南海海洋研究所应用内切肽酶水解鳕鱼蛋白，从其水解物中分离具有提高人脑记忆性的记忆肽，并把它应用于保健食品中，实现工业化。同时该研究所还从牡蛎蛋白水解物中制备了具有促进人体红细胞生长的生物活性肽。

胶原肽最初应用于医药和化妆品中，胶原肽易于消化吸收、低过敏性，也可应用于保健食品中。日本公司生产的胶原肽产品以牛皮原料酶解制成，分子量3000Da。国内较大的生产制备胶原肽的有盛美诺生物技术公司，盛美诺公司制备的胶原蛋白肽是以罗非鱼鱼鳞、鱼皮为原料，运用现代生物工程及酶定向剪切技术生产的以低聚肽为主的水解鱼胶原肽，产品具有极高的生物活性和安全性。产品的低聚肽主要成分平均分子量为500Da或1000Da，是国内第一家开发出500道尔顿小分子水解鱼胶原的公司。此低聚肽可被人体吸收系统直接吸收，参与各种生理活动，起到延缓衰老、改善皮肤，保护骨骼和关节健康、改善睡眠增强免疫力等生理功能。该肽已经上市，也成功应用到其他功能保健食品中。

### 4. 血制品肽制品

血制品肽主要有两类：一是血清蛋白肽，另一类是珠蛋白肽。目前已经实现工业化的血清蛋白肽主要是大和化成公司用牛血清制备的二肽、三肽混合物产品，这些产品中的二肽、三肽含量占80%以上，游离氨基酸低于5%。血清蛋白肽具有高效蛋白利用率和生物价，产品无味、易溶解，血清蛋白肽在欧洲已经广泛用于婴幼儿乳制品、保健食品和医药制品。珠蛋白肽以血红蛋白去除铁的珠蛋白为原料，经可控酶解处理后得到。在欧洲珠蛋白肽应用于强化食品和疗效食品，同时珠蛋白肽具有良好的乳化性能，在火腿、香肠等肉制品中应用广泛。

### 5. 其他蛋白肽类制品

随着医学、药学、医学免疫学以及分子药理学理论及技术的不断发展，人们对多肽类物质的生物活性有了更深刻的认识，发现具有生物活性的多肽类物质广泛存在于自然界中。中药多肽等也由于其来源丰富而日益收到医药保健品研发领域的关注<sup>[33]</sup>。例如，人参低聚肽主要成分为相对分子量<1000的小分子寡肽（含量>95%），其目前已经开展了深入的实验室研究，对于免疫调节、调节性功能等效果显著。

生物活性肽具有多种生物学功能，因此，生物活性肽是筛选保健食品的天然资源宝库，应用这些活性多肽作为功能食品用于疾病的辅助治疗和预防，与蛋白质相比具有更广阔的前景。随着对生物活性肽的进一步研究，将为功能食品的开发和研制提供新的途径。同时也大力推动了肽营养的发展。

### 参考文献

1. Li-Chan E C. Bioactive peptides and protein hydrolysates: research trends and challenges for application as nutraceuticals and functional food ingredients. *Current Opinion in Food Science*, 2015, 1:28-37.
2. Chen J. Status Quo and Advances in Sports Food



Study and Practice in China. *Advance Journal of Food Science & Technology*, 2016, 10(6):451-454.

3. Daouda R, Dubois V, Bors-Dodita L. New antibacterial peptide derived from bovine hemoglobin. *Peptides*, 2005, 26(5):713.

4. 王溢, 袁宏丽, 陈栋梁. 食源性多肽在特殊医学食品中的应用前景. *食品研究与开发*, 2015(6):132-134.

5. Lafarga T, Hayes M. Bioactive peptides from meat muscle and by-products: generation, functionality and application as functional ingredients. *Meat Science*, 2014, 98(2):227-239.

6. Delves-Broughton J. Nisin and its application as a food preservative. *International Journal of Dairy Technology*, 2010, 43(3):73-76.

7. GB 2760-2014, 《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》.

8. GB 14880-2012, 《食品安全国家标准食品营养强化剂使用标准》

9. Wu H C, Chen H M, Shiau C Y. Free amino acids and peptides as related to antioxidant properties in protein hydrolysates of mackerel (*Scomber austriasicus*). *Food Research International*, 2003, 36(9-10):949-957.

10. Jun S Y, Park P J, Jung W K, et al. Purification and characterization of an antioxidative peptide from enzymatic hydrolysate of yellowfin sole (*Limanda aspera*) frame protein. *European Food Research & Technology*, 2004, 219(1):20-26.

11. Yang R, Wang J, Liu Z, et al. Antioxidant Effect of a Marine Oligopeptide Preparation from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) by Enzymatic Hydrolysis in Radiation Injured Mice[J]. *Marine Drugs*, 2011, 9(11):2304-15.

12. 李笑尘, 闫利华, 王智民, 等. 阿胶酶解物抗氧化肽的分离与质谱分析. *中国中药杂志*, 2013, 38(7):1021-1026.

13. Lim K H, Cho J Y, Kim B, et al. Red ginseng (*Panax ginseng*) decreases isoproterenol-induced cardiac injury via antioxidant properties in porcine.

*Journal of Medicinal Food*, 2014, 17(1):111.

14. Korhonen H J, Saarela M. Bioactive milk proteins, peptides and lipids and other functional components derived from milk and bovine colostrum. *Functional Foods*, 2011:471-511.

15. Regazzo D. Bioactive peptides from milk proteins: focusing on peptides displaying immunomodulatory activity. 2010.

16. Szwajkowska M, Wolanciuk A, Barłowska J, et al. Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system-a review. *Animal Science Papers & Reports*, 2011, 29(4):269-280.

17. 何丽霞, 刘睿, 任金威, 等. 吉林人参低聚肽的免疫调节作用. *科技导报*, 2015(18):62-67.

18. 杨睿悦, 张召锋, 裴新荣, 等. 海洋蛋白肽对小鼠免疫调节作用的实验研究. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(4):221-225.

19. 何丽霞, 李勇. 海参肽生物学功能研究进展. *食品科学*, 2015, 36(9):215-218.

20. He L X, Zhang Z F, Sun B, et al. Sea cucumber (*Codonopsis pilosula*) oligopeptides: immunomodulatory effects based on stimulating Th cells, cytokine secretion and antibody production. *Food & Function*, 2016, 7(2):1208-1216.

21. 马丹丹, 王春蕾, 朱文丽, 等. 海洋胶原肽对糖尿病大鼠空腹血糖的影响. *现代预防医学*, 2011, 38(23):4840-4842.

22. 王军波, 谢英, 裴新荣, 等. 海洋胶原肽的分子组成及其降血脂和抗氧化作用研究. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(4):226-230.

23. Wang J, Xu M, Liang R, et al. Oral administration of marine collagen peptides prepared from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) improves wound healing following cesarean section in rats. *Food & Nutrition Research*, 2015, 59:26411.

24. Yang R, Zhang Z, Pei X, et al. Immunomodulatory effects of marine oligopeptide preparation from Chum Salmon (*Oncorhynchus keta*) in mice. *Food Chemistry*,

2009, 113(2):464-470.

25. 徐琳琳, 马奕, 许雅君, 等. 乳清蛋白肽对幼年大鼠生长发育的影响. 食品科学, 2010, 31(1):227-231.

26. 孙延春. 酪蛋白磷酸肽应用研究进展. 中国乳品工业, 2011, 39(2):53-55.

27. Bo Y, Lu Z X, Bie X M, et al. Scavenging and anti-fatigue activity of fermented defatted soybean peptides[J]. European Food Research & Technology, 2008, 226(3):415-421.

28. 裴新荣, 杨睿悦, 张召锋, 等. 海洋胶原肽抗皮肤老化作用的实验研究. 中华预防医学杂志, 2008, 42(4):235-238.

29. 裴新荣, 杨睿悦, 赵海峰, 等. 海洋胶原肽改善老年记忆作用试验研究. 科技导报, 2009, 27(16):26-31.

30. Zhao H, Li Q, Zhang Z, et al. Long-term ginsenoside consumption prevents memory loss in aged SAMP8 mice by decreasing oxidative stress and up-regulating the plasticity-related proteins in hippocampus[J]. Brain Research, 2009, 1256:111-122.

31. 林伟锋. 可控酶解从海洋鱼蛋白中制备生物活性肽的研究. 华南理工大学, 2003.

32. Jiménez-Medina E, Berruguilla E, Romero I, et al. The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis. BMC Cancer, 2008, 8(14):1-10.

33. 邹吉利, 徐南平. 中药活性多肽研究进展. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(4):66-67.

## 早产母乳中内源性肽释放量高于其在足月生产母乳中的含量

### Endogenous Human Milk Peptide Release Is Greater after Preterm Birth than Term Birth

David C Dallas,<sup>1,2\*</sup> Christina J Smink,<sup>5</sup> Randall C Robinson,<sup>1</sup> Tian Tian,<sup>1</sup> Andres Guerrero,<sup>3</sup> Evan A Parker,<sup>3</sup> Jennifer T Smilowitz,<sup>1,2</sup> Kasper A Hettinga,<sup>8</sup> Mark A Underwood,<sup>4</sup> Carlito B Lebrilla,<sup>2,3</sup> J Bruce German,<sup>1,2</sup> and Daniela Barile<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Food Science and Technology, <sup>2</sup> Foods for Health Institute, <sup>3</sup> Department of Chemistry, and <sup>4</sup> Department of Pediatrics, University of California, Davis, Davis, CA; and <sup>5</sup> Dairy Science and Technology Group, Wageningen University and Research Centre, Wageningen, The Netherlands

Journal of Nutrition. 2015 Mar;145(3):425-33.

当母亲自己的乳汁不适于婴儿喂养时, 捐赠人乳 (DHM) 是早产儿营养的首选来源。但是 DHM 通常属于晚期哺乳乳, 对于早产儿可能不能提供充足的营养, 因此了解足月儿和早产

儿不同哺乳期母乳中的成分差异是十分重要的。鉴于肽是一种母乳的替代成分, 已知足月儿母乳中的总乳蛋白浓度明显高于早产儿, 并且随着哺乳期延长而逐渐降低, 因此该研究推测在

足月儿和早产儿的整个哺乳期，母乳中内生肽的组成、肽的功能和对这些肽负有责任的酶是有差异的。

该研究从荷兰人乳库选取 22 份样本，对其中的总蛋白、肽组成、肽功能和酶进行了分析。分析选取的样本包括了早产儿（孕龄 24-34 周）和足月儿（孕龄 >35 周）哺乳期乳，并根据产后采集母乳的时间将本表分成三组：即早产儿晚期哺乳期乳（产后 58-88 天）、足月儿早期哺乳期乳（产后 16-36 天）和足月儿晚期哺乳期乳（产后 58-88 天）。

研究结果显示：早产儿晚期哺乳期乳与足月儿早期哺乳期乳之间总蛋白浓度差异显著 ( $p < 0.04$ )。研究检测出 9 种不同母源蛋白，但是这些蛋白质在早产儿与足月儿、早期哺乳期乳与晚期哺乳期乳之间没有显著差异。共有 902 种肽类被检测识别，其中大多数都来源于母源蛋白中的  $\beta$  酪蛋白、 $\alpha S1$  酪蛋白、多聚免疫球蛋白受体、骨桥蛋白和  $\kappa$  酪蛋白。在肽组成方面，早产儿和足月儿之间（59 个不同序列， $P < 0.05$ ），早期哺乳期乳和晚期哺乳期乳之间（37

个不同序列， $P < 0.05$ ），不同孕期不同哺乳期乳交互组间（5 个不同序列， $P < 0.05$ ）的肽组成均有显著差异，且多数来源于  $\beta$  酪蛋白。在这些有显著差异的不同肽段中只有 2 种已经明确其功能中的生物学活性。酶预测分析表明，最可能负责裂解已知人乳肽段的酶为纤溶酶或胰岛素酶样酶。除纤溶酶外，组织蛋白酶 D 也可裂解人乳中的肽段。

人乳中的蛋白含量在早期哺乳期乳中较高。而其中母源性蛋白水平在早产儿与足月儿以及早期哺乳期乳与晚期哺乳期乳之间差异不显著。然而，不同孕期不同哺乳期乳在肽组成方面，尤其是来源于  $\beta$  酪蛋白中的肽段组成具有显著差异。这些不同肽段的功能仍然未知。我们需要更深入的研究来明确这些肽段的生物学功能，从而帮助我们更好地理解其在婴儿各个器官成熟、免疫系统发育、过敏发生等等中的作用。

（徐美虹 摘译）

## 人乳中的酶 / 肽类

### Enzymes in human milk

David C. Dallas 1 and J. Bruce German 2

1 Nutrition Program, School of Biological and Population Health Sciences, College of Public Health and Human Sciences, Oregon State University, Corvallis, OR, USA; 2 Foods for Health Institute, University of California, Davis, Davis CA USA

人乳通常被认为是提供婴儿所需的基本营养的理想来源。肽的化学分析技术有了革命性突破，发现上百种新肽已成为可能，已从组成人乳的各种主要和次要蛋白中发现超过 300 种乳肽。大多数的肽来源于  $\beta$ -酪蛋白，然而没有从主要乳蛋白乳如铁蛋白、 $\alpha$ -白蛋白和分泌免疫球蛋白 A 中检测到肽片段。人乳中的蛋白质存在复杂多样的生物活性。对于母亲和婴儿来说，人乳的许多组分具有对身体有益的功能。除了已被人熟知的营养功能，人乳蛋白还可以作为功能性编码序列的载体，释

放乳肽从而发挥各种生物学功能，包括抗菌、抗炎、粘膜愈合、免疫调节降血压、抗血栓形成以及钙的转运等。抗菌试验显示，乳肽混合物抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。乳蛋白通过预消化随之释放抗菌肽可以保护母亲的乳腺和孩子免受感染。

研究表明，这些功能肽的释放始于乳腺自身，由产自母乳中的一系列复杂的蛋白酶在人乳中发挥活性释放乳肽。对蛋白质的消化吸收始于在胃酸和内源性蛋白酶刺激下完整的蛋白质

发生变性，在小肠中由中性蛋白酶水解释放氨基酸，被肠上皮细胞完全吸收。婴幼儿胃肠道尚未发育完全，产生的胃酸相对较少，表达蛋白酶活性相对较低，消化能力相对较低。然而人乳蛋白却可以被婴幼儿有效的消化吸收。研究显示，人乳自身包含一系列蛋白酶，在婴儿的胃中被激活继续消化乳蛋白，这些蛋白酶催化活性高于婴儿自身的蛋白酶，对蛋白质消化的整个过程具有特异性，对乳蛋白的消化大有帮助。

事实上，哺乳期的人乳具有很高的动态性，在各个方面不断发生着变化。由于人乳与婴儿的营养提供息息相关，了解人乳动态变化的性质是非常重要的。除了时间，人乳还受到包括酶、抗体、细胞和微生物等的影响。如果不立即食用，在贮存过程中，人乳中绝大多数具有生物活性的成分、结构会发生不

可逆转的灭活，因此不能在目前的婴幼儿配方奶粉中应用。

人乳中的每一个成分均消耗母亲体内的营养。由于母亲自身生命需要，如果对婴儿没有益处，乳液中的成分尤其是那些必需的营养素是是不会被选择的。对于人乳蛋白质的研究揭示出比此前认为的更加复杂的，针对特定发展阶段，为个别儿童量身定制的营养和保护系统。

随着持续深入的研究，可以展望人乳更广泛的应用，如酶系统尚未发育完全的早产儿、消化能力减弱的老年人和肠道功能受损的临床患者的营养支持。人乳中的蛋白质和肽将有助于各个年龄层人的健康和发展。

(杜倩 摘译)

## 血清肽水平的全基因组测序研究：社区研究的动脉粥样硬化风险

### Whole-genome sequencing study of serum peptide levels: the Atherosclerosis Risk in Communities study

Paul S. de Vries<sup>1</sup>, Bing Yu<sup>1</sup>, Elena V. Feofanova<sup>1</sup>, Ginger A. Metcalf<sup>2</sup>, Michael R. Brown<sup>1</sup>, Atefeh L. Zeighami<sup>1</sup>, Xiaoming Liu<sup>1</sup>, Donna M. Muzny<sup>2</sup>, Richard A. Gibbs<sup>2</sup>, Eric Boerwinkle<sup>1,2</sup> and Alanna C. Morrison<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Epidemiology, Human Genetics, and Environmental Sciences, Human Genetics Center, School of Public Health, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, 77030 TX, USA and <sup>2</sup> Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, 77030 TX, USA

Human Molecular Genetics.2017; 17(26): 3442-3450

寡肽是由 2~20 个氨基酸组成的短肽。循环肽的形成多数来自于更多肽的裂解，因此它们是蛋白质代谢的重要标记物。尽管众肽承担的生物学角色已有文献记载，许多其他的生物学功能仍尚待研究。基因关联研究可能有助于阐明寡肽的起源和功能。

在包含 1552 名欧洲裔美国人和 1872 名非洲裔美国人的动脉粥样硬化风险的社区研究中，研究者进行了全基因组测序和全外显子测序并检测了血清中 25 种肽的水平，其中，滑动窗口和监管区域分析基于全基因组测序数据，而蛋白编码区域分析则是基于全外显子测序数据，因此这些数据并没



有进行整合，而是各自单独进行了分析。研究中对常见变异（小等位基因频率 >5%）分别进行了分析，而且通过一个使用基于区域集合测试的全基因组滑动窗口对低频变异（小等位基因频率 5%）进行了分组。此外，对低频监管变异也根据功能性编码变异的基因进行了分组。所有的分析都包括两部分，即在各自系谱组内单独进行的分析，和之后进行的 meta 分析。检验水准为  $4.2 \times 10^{-10}$ 。血清样本的非靶向性代谢分析是运用气相或液相色谱质谱分析仪进行的。

对受试者的基线数据进行分析，发现 60% 的受试者为女性，其平均年龄为 53.6 岁，体质指数（BMI）为 28.7。在对受试者进行的 meta 分析中，确定了 22 个与肽水平相关的常见变异（ $P$  值  $< 4.2 \times 10^{-10}$ ），包括 16 个新的基因—肽对。值得注意的是，这些关联中有 5 个伴随着低频率的变异信号，即激肽—激肽释放酶血管舒缓素通路中的

KNG1、F12、KLKB1、ACE 和 CPN1 几个位点。其中，KLKB1 为 6 种肽的水平做出贡献，ACE 与 5 种肽相关联，F12 影响了 4 种肽的水平，KNG1 与 2 种肽相关联。KLKB1 和 ACE 的变异是与补体成分 3f 的某些部分有关联的。此外，CPN1 的常见变异和低频编码变异都与纤维蛋白原裂解肽有关。四个滑动窗口和肽水平显著相关（ $P$  值  $< 4.2 \times 10^{-10}$ ）。

综上，该研究结果为血清肽的起源和功能提供了新的思路，揭示了激肽—激肽释放酶血管舒缓素系统中的基因是血清肽水平的主要遗传决定因素。除了突出显示激肽—激肽释放酶血管舒缓素在血清肽水平方面的调节作用外，该研究还提供了激肽—激肽释放酶血管舒缓素和补体系统之间的广泛联系的更加强有力的证据，同时揭示了 CPN1 在纤维蛋白原转化为纤维蛋白过程中的所扮演的重要角色。

（张亭 摘译）

## 海参胶原低聚肽对糖尿病小鼠术后伤口愈合的促进作用

### Effect of Sea Cucumber Collagen Oligopeptide in Diabetic Wound Healing

李林 李迪 徐腾 刘睿 任金威 陈启贺 李勇  
（北京大学公共卫生学院，北京 100191）

#### 摘要：

##### 【目的】

观察海参胶原低聚肽是否具有促进 db/db II 型糖尿病小鼠术后伤口愈合的作用。

##### 【方法】

取 90 只 10 周龄的 db/db 小鼠分为 5 组，包括模型对照组乳清蛋白组和 3 个海参胶原肽组（从低到高分别为 0.25 g/kg. BW、0.50g/kg. BW、1.00g/kg. BW），每组 18 只。另设一组同周龄、性别的 db/m 小鼠 18 只作为正常对照组。模型对照组和正常对照组使用溶剂（蒸馏水）灌胃。进行背部切口手术后开始干预，分别于术后第 4、7、灌胃。进

行背部切口手术后开始干预，分别于术后第 4、7、14 天分批处死动物，每组每次处死 6 只。术后观察不同时期伤口愈合情况，测定血清生化指标、皮肤切口抗张力强度以及进行皮肤组织 HE 染色。

##### 【结果】

与模型对照组相比，海参胶原肽剂量组小鼠血清 IL-8 水平降低，IL-10 水平升高，NO 水平升高，伤口抗张力强度提升，伤口愈合较好。

##### 【结果】

海参胶原低聚肽能够改善糖尿病小鼠术后营养状况，促进伤口愈合。

**关键词：**海参胶原低聚肽；糖尿病；伤口愈合

## **Abstract:**

### **【 Objective 】**

The purpose of this study is to observe the effect of sea cucumber collagen oligopeptide on the wound healing of diabetic mice, and to provide experimental basis for the further study of the relationship between sea cucumber collagen oligopeptide and diabetic wound healing.

### **【 Methods 】**

90 db/db mice were divided into 5 groups, including model control group, whey protein group (0.50 g/kg.BW) and 3 sea cucumber collagen oligopeptide dose groups(0.25 g/kg.BW, 0.50 g/kg.BW and 1.00 g/kg.BW). Each group included 18 mice. A group of 18 db/m mice with the same age and gender was selected as the blank control group. The model control group and the normal control group were treated with solvent. The intervention was carried out after the incision operation on the back of mice. And the animals were sacrificed at day 4, 7 and 14, respectively. We observed the wound healing condition every day after operation. The serum biochemical indexes were measured. The tensile strength of the wound was measured and the skin HE staining was performed.

### **【 Result 】**

Compared with the model control group, the tension strength of sea cucumber oligopeptide dose groups increased significantly. Pathological report showed that neutrophil granulocyte in the sea cucumber peptide dose groups decreased while blood

capillary and fibroblasts increased; After the intervention, the detection of serum inflammation index IL-8 significantly decreased ( $P<0.05$ ) while IL-10 increased ( $P<0.05$ ); NO level was significantly increased ( $P<0.05$ ).

### **【 Conclusion 】**

Sea cucumber collagen oligopeptide can enhance wound tensile strength, promote angiogenesis, reduce inflammation of diabetic mice, thereby promoting wound healing.

**Key words:** Sea cucumber Oligopeptide; Diabetes mellitus; Wound healing

糖尿病人伤口愈合缓慢是糖尿病的一种常见并发症，严重者甚至导致截肢。这种难愈合的伤口长期处于持续的炎症状态中，促炎性的巨噬细胞、细胞因子和蛋白酶不断积累<sup>[1]</sup>。在临床中，糖尿病患者由于伤口愈合困难，从而使其发生溃疡、感染甚至坏疽和截肢<sup>[2]</sup>。不仅如此，糖尿病人手术后营养不良也将影响其伤口的愈合。然而，目前临床针对糖尿病人伤口愈合缓慢的方法依然停留在换药、控制血糖和控制感染等方面，且没有发现特别有效的方法。因此，寻找促进糖尿病人伤口愈合的方法对于改善术后糖尿病人的生活质量，减少并发症的发生有着重要的作用。作为一种海洋生物活性肽海参肽具有多种生物活性功能，如抗氧化、抗炎、抗疲劳、抗肿瘤、免疫调节、降血压等<sup>[3]</sup>。有研究发现海参胶原肽能够促进正常大鼠伤口胶原蛋白合成从而促进伤口愈合<sup>[4]</sup>。所以，海参肽具有促进伤口愈合的潜力。而对于糖尿病患者，海参胶原低聚肽是否能够促进其伤口愈合目前仍没有研究。本研究拟建立糖尿病小鼠伤口模型，观察海参胶原低聚肽对糖尿病小鼠术后伤口愈合的影响。

## **1. 方法**

取 90 只 10 周龄的 db/db 小鼠分为 5 组，包括模型对照组乳清蛋白组和 3 个海参胶原肽组（从低到高分别为 0.25

g/kg. BW、0.50 g/kg. BW、1.00 g/kg. BW)，每组 18 只。另设一组同周龄、性别的 db/m 小鼠 18 只作为正常对照组。模型对照组和正常对照组使用溶剂（蒸馏水）灌胃。进行背部切口手术后开始干预，分别于术后第 4、7、14 天分批处死动物，每组每次处死 6 只。术后观察不同时期伤口愈合情况，测定血清生化指标、皮肤切口抗张力强度以及进行皮肤组织 HE 染色。

## 2. 结果

### 2.1 术后第 7、14 天小鼠伤口愈合组织病理学观察结果

由图 1 可见，术后第 7 天，正常对照组伤口表面完整性较好，创面毛细血管密集，成纤维细胞较多。模型对照组伤口表面完整性较差，瘢痕组织较多，炎性细胞浸润明显，毛细血管形成较少。乳清蛋白组伤口创面毛细血管较少且有大量炎性细胞浸润。海参肽干预后可见毛细血管形成增多，瘢痕组织明显减少，成纤维细胞聚集，且炎性细胞明显低于模型对照组。

图 2 可见，术后第 14 天，正常对照组伤口表面愈合较好，表面平整，瘢痕组织小，少见炎性细胞浸润，毛细血管密集，成纤维细胞较多。模型对照组伤口仍有大量瘢痕组织，伴随大量炎性细胞浸润，毛细血管和成纤维细胞均较少。乳清蛋白组瘢痕组织较多，毛细血管少。海参肽干预组瘢痕组织明显减少，皮肤表面完整性较好，毛细血管较多，炎性细胞浸润明显减少且伴有较多的成纤维细胞。

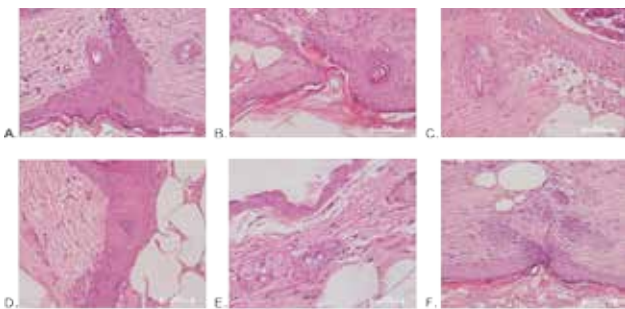


图1 术后第7天小鼠伤口愈合组织学观察情况 (40×)

A: 正常对照组 B: 模型对照组 C: 乳清蛋白组  
D: 海参肽低剂量组 E: 海参肽中剂量组 F: 海参肽高剂量组

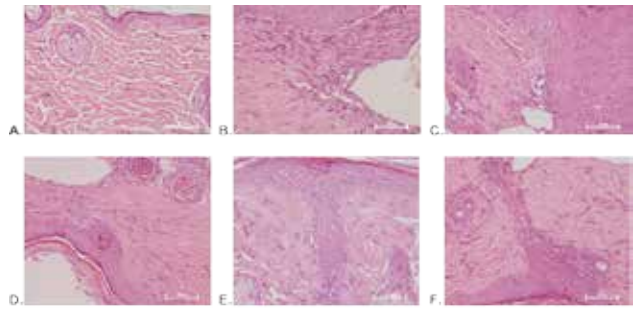


图2 术后第14天小鼠伤口愈合组织学观察情况 (40×)

A: 正常对照组 B: 模型对照组 C: 乳清蛋白组  
D: 海参肽低剂量组 E: 海参肽中剂量组 F: 海参肽高剂量组

### 2.2 术后第 7、14 天各剂量小鼠伤口张力强度

如表 1 所示，术后第 7 天，与正常对照组相比，海参肽 3 个剂量组伤口张力强度均明显较低，差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )；与模型对照组相比，海参肽 3 个剂量组伤口张力强度均明显较高 ( $P < 0.05$ )，其中海参肽中、高剂量组伤口张力强度增高更为显著 ( $P < 0.01$ )；与乳清蛋白组相比，海参肽 3 个剂量组伤口张力强度均明显较高 ( $P < 0.05$ )，其中海参肽中、高剂量组伤口张力强度增高更为显著 ( $P < 0.01$ )。

术后第 14 天，与正常对照组相比，海参肽 3 个剂量组伤口张力强度均明显较低，差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )；与模型对照组相比，海参肽中、高剂量组伤口张力强度均明显较高 ( $P < 0.05$ )，其中海参肽中剂量组伤口张力强度增高更为显著 ( $P < 0.01$ )；与乳清蛋白组相比，海参肽中、高剂量组伤口张力强度均明显较高 ( $P < 0.01$ )。

表1 术后第7、14天各剂量小鼠伤口张力强度 (g, n=6)

组别	剂量 (g/kg BW)	术后第7天张力强度 (g/mm <sup>2</sup> )	术后第14天张力强度 (g/mm <sup>2</sup> )
正常对照组	0.00	84.98±8.19	111.84±9.31
模型对照组	0.00	34.34±3.31**	55.65±5.74**
乳清蛋白组	0.50	38.32±2.65**	56.17±6.89**
海参肽低剂量组	0.25	47.69±2.94** <sup>△</sup>	60.68±4.85**
海参肽中剂量组	0.50	57.43±4.25** <sup>△△</sup>	70.87±5.02** <sup>△△</sup>
海参肽高剂量组	1.00	55.88±5.48** <sup>△△</sup>	65.66±6.18** <sup>△△</sup>

注：\*：与正常对照组相比  $P < 0.05$ ，\*\*：与正常对照组相比  $P < 0.01$ ；<sup>△</sup>：与模型对照组相比  $P < 0.05$ ，<sup>△△</sup>：与模型对照组相比  $P < 0.01$ ；<sup>△</sup>：与乳清蛋白组相比  $P < 0.05$ ，<sup>△△</sup>：与乳清蛋白组相比  $P < 0.01$ 。

### 2.3 小鼠血清中白细胞介素 8、白细胞介素 10 检测结果

小鼠术后第 4、7、14 天血清中白细胞介素 8 和白细胞介素 10 检测结果见表 2 和表 3。在同一时期里，各剂量组

IL-8 含量与模型对照组相比均有降低且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。同样在同一时期里, 各个剂量组 IL-10 含量与模型对照组相比均有显著升高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

表2 术后第4、7、14天各组小鼠血清白细胞介素8水平 (g/s, n=6)

组别	剂量 (g/kg BW)	4天 (pg/L)	7天 (pg/L)	14天 (pg/L)
正常对照组	0	159.63±21.02	178.5±10.19	164.11±17.03
模型对照组	0	114.61±5.05**	91.73±6.24**	97.86±4.48**
乳清蛋白组	0.50	105.97±4.84**	96.11±2.54**	98.87±8.58**
海参肽低剂量组	0.25	79.16±5.29***	68.59±7.82***	56.73±8.50***
海参肽中剂量组	0.50	61.54±4.60***	58.11±3.15***	52.69±5.49***
海参肽高剂量组	1.00	74.97±6.24***	65.35±4.38***	54.67±3.48***

表3 术后第4、7、14天各组小鼠血清白细胞介素10水平 (g/s, n=6)

组别	剂量 (g/kg BW)	4天 (pg/L)	7天 (pg/L)	14天 (pg/L)
正常对照组	0	1059.71±71.74	886.07±95.93	943.85±67.93
模型对照组	0	471.66±16.99**	427.48±33.20**	449.83±34.72**
乳清蛋白组	0.50	460.67±26.26**	462.96±33.81**	441.89±19.36**
海参肽低剂量组	0.25	547.02±37.43***	539.41±46.90***	553.93±27.73***
海参肽中剂量组	0.50	548.64±18.09***	548.42±19.79***	567.45±38.75***
海参肽高剂量组	1.00	555.36±19.99***	552.30±28.20***	572.11±47.22***

注: \*, 与正常对照组相比  $P < 0.05$ ; \*\*, 与正常对照组相比  $P < 0.01$ ; #, 与模型对照组相比  $P < 0.05$ ; ##, 与模型对照组相比  $P < 0.01$ ; Δ, 与乳清蛋白组相比  $P < 0.05$ ; ΔΔ, 与乳清蛋白组相比  $P < 0.01$ 。

### 1.4 小鼠血清中一氧化氮 (NO) 检测结果

小鼠术后第14天血清中一氧化氮含量见图3。术后第14天, 与正常对照组相比, 海参肽3个剂量组小鼠血清NO浓度均明显较低 ( $P < 0.01$ ); 与模型对照组相比, 海参肽3个剂量组小鼠血清NO浓度均明显较高 ( $P < 0.05$ ); 与乳清蛋白组相比, 海参肽低、中剂量组小鼠血清NO浓度均明显较高 ( $P < 0.01$ )。

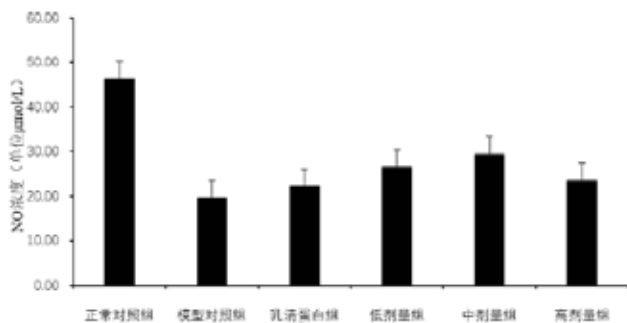


图3 术后第14天各组小鼠血清NO水平

注: \*, 与正常对照组相比  $P < 0.05$ ; \*\*, 与正常对照组相比  $P < 0.01$ ; #, 与模型对照组相比  $P < 0.05$ ; ##, 与模型对照组相比  $P < 0.01$ ; Δ, 与乳清蛋白组相比  $P < 0.05$ ; ΔΔ, 与乳清蛋白组相比  $P < 0.01$ 。

### 3. 讨论

db/db 小鼠是自发性糖尿病模型小鼠, 属II型糖尿病模型。小鼠在一个月时开始贪食及发胖, 继而发生严重的糖尿病症状 [5]。相比于手动诱发糖尿病的小鼠, 该模型鼠不存在人为诱导因素的干扰, 糖尿病的产生与临床患者更为相似 [6], 因此实验结果更为可靠。由于 db/db 小鼠纯合子不育, 需要用杂合子来交配繁殖, 故引入 m 基因基因来保持小鼠的糖尿病表型 [7]。纯合子的 db/db 小鼠保持糖尿病表型, 而杂合子的 db/m 小鼠为非糖尿病。本实验采用 db/m 小鼠作为正常对照, 以对比正常的非糖尿病小鼠与糖尿病小鼠之间的差异。对照组中另设一组乳清蛋白组, 意为提供与中剂量组同浓度蛋白质, 排除额外摄入营养物质带来的影响, 说明干预效果是由海参胶原低聚肽产生。

本实验中对各组小鼠皮肤切口进行病理观察, 与模型对照组相比, 各剂量组明显可见炎性细胞浸润的减少, 提示海参胶原低聚肽对于糖尿病小鼠伤口愈合过程中的炎症反应具有一定的抑制作用。本实验对小鼠 IL-8 和 IL-10 进行了检测, 结果相对于模型对照组, 显示各剂量组 IL-8 水平降低而 IL-10 水平升高。说明海参胶原低聚肽的干预, 避免了慢性伤口愈合过程的炎症反应过度延长, 从而对糖尿病伤口的愈合有着一定的促进作用。

创伤修复过程中毛细血管的再生能够为创伤部位组织提供必需的营养物质, 促进肉芽组织的形成。本研究通过对 db/db2 型糖尿病小鼠伤口皮肤组织进行 HE 染色发现, 三个海参肽剂量组的小鼠伤口处微血管的形成相对于模型对照组显著增加。

伤口重塑以及瘢痕的形成主要受胶原的影响。本实验病理检测显示三个剂量组小鼠伤口处成纤维细胞明显多于模型对照组。通过伤口抗张强度测试也发现中剂量和高剂量组小鼠伤口抗张强度显著高于模型对照组, 说明海参肽中、高剂量组小鼠伤口愈合程度显著优于模型对照组。

本实验各个剂量组 NO 水平均显著高于模型对照组, 因此, 可以推测海参胶原低聚肽可能促进糖尿病小鼠 NO 水平升高, 从而促进新生血管的形成, 进而改善慢性伤口的愈合。

本研究通过建立 db/db II 型糖尿病小鼠术后伤口模型, 设立蒸馏水以及乳清蛋白干预作为对照组, 探讨海参胶原



低聚肽对于糖尿病小鼠术后伤口愈合的促进作用, 结果显示海参胶原低聚肽能够促进糖尿病小鼠手术后伤口的 NO 生成和新生血管形成, 减少炎症反应并且增强伤口抗张力强度, 说明海参胶原低聚肽能够促进糖尿病人伤口愈合。

## 参考文献

1. Salazar JJ, Ennis WJ, Koh TJ. Diabetes medications: Impact on inflammation and wound healing[J]. *Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 746-752.
2. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus[J]. *Clin. Plast. Surg*, 2003, 30(1): 37-45.
3. 赵芹. 海参胶原蛋白多肽抗氧化活性的研究 [D]. 中国海洋大学, 2008.
4. 梁锐, 张召锋, 赵明, 等. 海洋胶原肽对剖宫产大鼠伤口愈合促进作用 [J]. *中国公共卫生*, 2010, 26(9): 1144-1145.
5. 吴静, 王华旻, 李晶, 等. db/db 小鼠的实验室应用 [J]. *生理科学进展*, 2013, 44(1): 12-18.
6. 刘芳, 杨华, 周文江, 等. 诱发性 2 型糖尿病小鼠模型与自发性 db/db 小鼠特性的比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 10(6): 54-59.
7. 唐慧青, 陈立新, 梁磊, 等. 2 型糖尿病模型 - 小鼠的生物学特性研究 [J]. *实验动物与比较医学*, 2011, 31(1): 62-65.
8. 铁璐等. 糖尿病伤口愈合的分子机制 [J]. *生理科学进展*, 2010, 41(06): 407-412.
9. Zhang, Z, et al. Oral administration of skin gelatin isolated from Chum salmon (*Oncorhynchus keta*) enhances wound healing in diabetic rats. [J]. *Marine Drugs*, 2011, 9(5): 696-711.
10. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, et al. Increased expression of TLR9 associated with pro-inflammatory S100A8 and IL-8 in diabetic wounds could lead to unresolved inflammation in type 2 diabetes mellitus (T2DM) cases with impaired wound healing[J]. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2016, 30(1): 99-108.
11. Balaji S, Wang X, King A, et al. Interleukin-10-mediated regenerative postnatal tissue repair is dependent on regulation of hyaluronan metabolism via fibroblast-specific STAT3 signaling[J]. *The FASEB Journal*, 2017, 31(3): 868-881.
12. 王益民, 韦福康, 刘敏. 成纤维细胞与创伤修复的研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2000, 14(2): 126-128.
13. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing[J]. *Clinics in Dermatology*, 2007, 25(1): 9-18.
14. Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes[J]. *Pharmacol Res*, 2008, 57(2): 159-169.
15. Cha J, Kwak T, Butmarc J, et al. Fibroblasts from non-healing human chronic wounds show decreased expression of beta ig-h3, a TGF-beta inducible protein[J]. *J Dermatol Sci*, 2008, 50(1): 15-23.
16. Santos SC, Miguel C, Domingues I, et al. VEGF and VEGFR-2 (KDR) internalization is required for endothelial recovery during wound healing[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(8): 1561-1574.
17. RD Galiano, OM Tepper, CR Pelo, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells[J]. *American Journal of Pathology*, 2004, 164(6): 1935-1947.
18. B Romanasouza, AP Nascimento, A Montealtocosta. Propranolol improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2009, 611(1): 77-84.
19. MB Witte, T Kiyama, A Barbul. Nitric oxide enhances experimental wound healing in diabetes[J]. *British Journal of Surgery*, 2002, 89(12): 1594-1601.

## 人参低聚肽对急性酒精性肝损伤大鼠的保护作用

### Study on Protective Effects of Panax Ginseng Oligopeptide on Acute Alcohol-induced Liver Injury and Underlying Mechanism

刘睿, 任金威, 陈启贺, 孙彬, 李迪, 毛瑞雪, 蔡夏夏, 何丽霞, 李勇  
北京大学医学部公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

#### 摘要:

##### 【目的】

探讨人参低聚肽(GOP)对酒精诱导的大鼠急性肝损伤的保护作用及其可能机制。

##### 【方法】

采用SPF级SD雄性大鼠,随机分为7组,每组10只,包括,1个空白对照组、1个模型对照组、1个乳清蛋白对照组(0.2500g/kg)和4个GOP剂量组(0.0625、0.1250、0.2500、0.5000g/kg)。连续灌胃30d后,采用体积分数50%的酒精以7g/(kg·BW)剂量灌胃造成大鼠急性酒精性肝损伤模型,测定大鼠血清ALT、AST活性和肝脏SOD、GSH、GSH-PX及MDA含量。

##### 【结果】

与模型对照组相比,GOP干预可以显著降低大鼠血清ALT、AST和肝组织MDA( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )的水平,增加肝组织SOD、GSH和GSH-PX的活性( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

##### 【结论】

GOP对酒精诱导引起的大鼠急性肝损伤具有保护作用,其机制可能与提高机体抗氧化水平有关。

**关键词:** 人参低聚肽;急性酒精性肝损伤;氧化应激;脂质过氧化

#### Abstract:

##### 【Objective】

To investigate the effects and mechanism of panax ginseng oligopeptide(GOP) on

acute alcohol-induced Liver injury in rats.

##### 【Methods】

A total of 70 SD rats were randomly assigned to 7 groups, including a normal control group, a model group, a whey protein group(0.2500 g/kg), and 4 GOP intervention groups (0.0625, 0.1250, 0.2500, 0.5000 g/kg). 7g/kg/BW 50% v ethanol was given intragastrically after the 30 days of rat stomach-lavaging continuously, serum markers were assayed, and the oxidative stress and lipid peroxidation parameters in liver tissue were conducted.

##### 【Result】

We found that the GOP treatment prevented the elevation of serum aminotransferase, and SOD, GSH, GSH-PX contents in all test groups were increased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). In addition, MDA contents decreased significantly in all GOP prevention groups ( $P < 0.01$ ).

##### 【Conclusion】

These findings suggest that GOP have a significant protective effect on acute alcohol-induced Liver injury in rats, and the underlying mechanism may be related to enhancing anti-oxidative activities.

**Key words:** Panax ginseng oligopeptide; Acute

alcohol-induced Liver injury; Oxidative stress;  
Lipid peroxidation

酒精是所有肝脏疾病最主要的危险因素，过量或有害的酒精摄入导致肝损伤，从而引起一系列疾病，称为酒精性肝病 (Alcoholic Liver Disease, ALD)，主要包括轻症酒精性肝损伤、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化五种，其中酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化在临床上最为常见 [1]。随着我国酒精消费和饮酒人数的增加，酒精性肝病在我国已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病病因，且发病率呈逐年增高的趋势，严重危害着国民的身体健康 [2]。研究显示与对照组相比，伴有酒精性肝炎或酒精性肝硬化的患者在未来 4 年内死亡率要高出 60%，而在美国约一半终末期肝病是因为酒精导致的 [3-4]。由于目前临床尚无针对 ALD 的特效药 [3]，而越来越多证据表明氧化应激和脂质过氧化在引起 ALD 发生的诸多因素当中发挥了重要作用，因此应用具有抗氧化作用的功能性食品来抑制酒精引起的肝脏过度氧化应激和脂质过氧化反应已成为防治 ALD 的新趋势 [5-6]。

人参在我国已有四千多年的药用历史，由于其广泛而神奇的功效，也是人类认识和应用最早的保健佳品之一。我国的人参 (*Panax ginseng* C. A. Mey.) 属五加科 (Araliaceae)、人参属 (*Panax* L.) 的多年生草本植物，主要产于吉林省，是闻名遐迩的“东北三宝”之一 [7]。人参的抗氧化作用已经在动物实验和人体研究中得到证实，研究表明人参可以增高体内超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 等抗氧化酶活性，降低丙二醛 (MDA) 等脂质氧化产物的含量来发挥其抗氧化作用 [8-10]。人参低聚肽 (Ginseng Oligopeptides, GOP) 是利用生物酶解技术从人参中得到的小分子生物活性肽，主要是由分子量很小但活性很高的短肽分子组成，低聚肽要比单个氨基酸的吸收更有效，且能直接参与蛋白质的合成 [7]。目前尚无人参低聚肽对急性酒精性肝损伤保护作用的研究，本研究拟采用大鼠急性酒精性肝损伤模型，探讨人参低聚肽对酒精性肝损伤的保护作用，并对其可能的作用机制进行进一步的探索，为人参低聚肽在作为抗酒精性肝损伤功能性因子的保健食品及药品的开发方面提供实验研究基础。

## 2. 结果

### 2.1 一般情况

给予实验药物的 30 天内，各组大鼠的毛色、精神状态和粪便等均正常，无显著差异。给予酒精后，模型对照组大鼠出现了明显的酒精中毒现象，如反应迟钝、嗜睡、兴奋后转为嗜睡等，有些大鼠还表现为极度活跃、暴躁。GOP 剂量组与模型对照组相比，大鼠精神状态则好很多，在高剂量组尤为明显。

给药前各组大鼠的体重和连续给药 30 天各组大鼠的体重无组间差异，各组大鼠的体重增加量没有显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

与空白对照组相比，模型对照组、乳清蛋白对照组和各 GOP 干预组大鼠肝脏的脏器系数显著性增高 ( $P < 0.05$ )，但这几组间无显著性差异；各实验组大鼠肾 / 体比无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 GOP 对急性酒精性肝损伤大鼠血清转氨酶活性的影响

血清 ALT、AST 水平是评价早期肝损伤的常用指标。由表 1 可知与空白对照组相比，模型对照组 ALT、AST 含量均显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )，提示出现了早期肝损伤，造模成功。各 GOP 干预组 ALT、AST 含量均显著低于模型对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )，表明 GOP 对酒精所致的大鼠急性肝损伤中有着很好的保护作用。

表 1 GOP 对急性酒精性肝损伤大鼠血清 ALT、AST 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg BW)	ALT(U/L)	AST(U/L)
空白对照组	0.0000	51.27±10.11	211.60±25.99
模型对照组	0.0000	89.00±12.37 <sup>a</sup>	296.30±58.65 <sup>a</sup>
乳清蛋白对照组	0.2500	66.60±17.26 <sup>ab</sup>	253.50±62.33 <sup>ab</sup>
GOP 1 组	0.0625	68.92±13.82 <sup>ab</sup>	232.33±31.16 <sup>a</sup>
GOP 2 组	0.1250	66.38±9.24 <sup>ab</sup>	224.70±36.73 <sup>a</sup>
GOP 3 组	0.2500	64.46±16.75 <sup>ab</sup>	246.40±49.56 <sup>a</sup>
GOP 4 组	0.5000	58.92±12.89 <sup>ab</sup>	228.30±35.20 <sup>a</sup>

注：a：与空白对照组相比  $p < 0.05$ ； a\*：与空白对照组相比  $p < 0.01$ ；

b：与模型对照组相比  $p < 0.05$ ； b\*：与模型对照组相比  $p < 0.01$ 。

### 2.3 GOP 对急性酒精性肝损伤大鼠肝脏氧化应激指标的影响

如表 2 所示，各 GOP 干预组显著高于模型对照组，GOP3 和 GOP4 组 SOD 活性、GSH 含量、GSH - PX 活性显著高于乳清蛋白对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )，提示 GOP 对酒精引起的肝脏的氧化应激损伤发挥了保护作用。

表 4 GOP 对急性酒精性肝损伤大鼠肝脏 SOD、GSH 和 GSH-PX 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg BW)	SOD (U/L)	GSH (ng/L)	GSH-Px (pmol)
空白对照组	0.0000	235.25±10.59	797.13±39.14	36.65±1.7
模型对照组	0.0000	107.84±12.72 <sup>a*</sup>	407.86±38.99 <sup>a*</sup>	22.24±2.6
乳清蛋白对照组	0.2500	109.60±10.50 <sup>a*</sup>	436.17±30.49 <sup>a*</sup>	24.16±1.72
GOP 1 组	0.0625	126.91±20.99 <sup>b*</sup>	508.31±44.60 <sup>b*</sup>	25.19±2.09 <sup>a</sup>
GOP 2 组	0.1250	127.86±12.22 <sup>b*</sup>	467.43±37.91 <sup>b*</sup>	26.92±2.02 <sup>a</sup>
GOP 3 组	0.2500	131.25±21.74 <sup>b*c*</sup>	472.10±42.76 <sup>b*c*</sup>	28.14±2.65 <sup>a</sup>
GOP 4 组	0.5000	196.65±21.41 <sup>b*c*</sup>	843.25±42.35 <sup>b*c*</sup>	47.36±1.33 <sup>a</sup>

注：a：与空白对照组相比  $p < 0.05$ ；a\*：与空白对照组相比  $p < 0.01$ ；  
b：与模型对照组相比  $p < 0.05$ ；b\*：与模型对照组相比  $p < 0.01$ ；  
c：与乳清蛋白组相比  $p < 0.05$ ；c\*：与乳清蛋白组相比  $p < 0.01$ 。

### 2.4 GOP 对急性酒精性肝损伤大鼠肝脏抗脂质过氧化产物的影响

各 GOP 干预组 MDA 含量显著低于模型对照组 ( $P < 0.01$ )，且随着 GOP 浓度的增加，MDA 含量下降越明显，提示 GOP 干预可显著降低酒精引起的大鼠肝脏脂质过氧化反应。

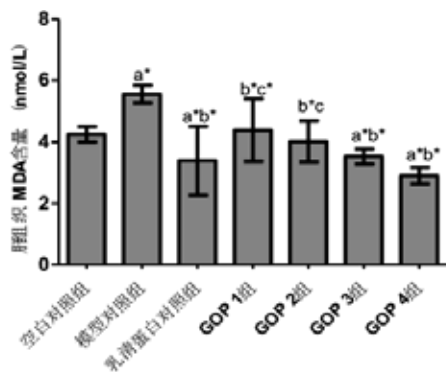


图 1 GOP 对急性酒精性肝损伤大鼠肝脏 MDA 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

注：a：与空白对照组相比  $p < 0.05$ ；a\*：与空白对照组相比  $p < 0.01$ ；  
b：与模型对照组相比  $p < 0.05$ ；b\*：与模型对照组相比  $p < 0.01$ ；  
c：与乳清蛋白组相比  $p < 0.05$ ；c\*：与乳清蛋白组相比  $p < 0.01$ 。

## 3. 讨论

ALD 已成为一个世界范围内的公共卫生问题，全球各地

区及各国都在致力于减少酒精的有害使用，降低 ALD 的发病率，而急性肝损伤是许多肝脏疾病初始环节和共同途径，在急性肝损伤早期避免或缓解对肝脏的损害，对肝病的治疗尤为重要 [11]。来源于食品的生物活性肽由于具有多种生理功能，日益得到研究者的关注，且小分子肽类对于肝脏的保护作用已有报道，如谷胱甘肽、大豆多肽、灵芝肽、玉米肽等 [12]。人参低聚肽具有增强免疫力、改善记忆力、抗疲劳、改善性功能等多种功能 [7, 13-14]，但尚无针对酒精诱导肝损伤作用的报道，动物实验是研究酒精性肝损伤的常用方法，但尚无公认的动物模型，结合国内外以往报道，一次大剂量的酒精暴露可造成动物急性肝损伤，因此应保证在实验动物可以承受的范围内，尽量加大灌胃酒精剂量，以造成急性酒精性肝损伤模型 [3, 15-16]。本研究在总结以往研究经验基础上，通过预实验观察探讨，实验时按照 7 g /kgBW 乙醇的剂量灌胃，以造成 SD 大鼠急性酒精性肝损伤模型。此外酒精对机体组织器官的损伤程度与时间、剂量均有关系 [17]，研究结果表明，各组大鼠的体重、肝肾的脏器系数之间并无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

机体内含有 20 余种转氨酶，当肝细胞被破坏时，转氨酶便会进入血液，通过测定血清或血浆中转氨酶的活性，即可反映肝细胞受损情况，其中以 ALT 和 AST 的活性最强，在各种药物、酒精、有害化学物质或病毒性肝炎引起急性肝细胞损伤时，血清 ALT、AST 升高最为敏感 [18]。本研究结果显示，给予酒精后，模型对照组大鼠血清 ALT、AST 水平相较空白对照组显著升高 (分别为  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，说明模型对照组出现了急性肝损伤；而 GOP 干预能够显著降低大鼠血清 ALT、AST 水平 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )，说明 GOP 对酒精诱导的大鼠急性肝损伤有保护作用。

肝脏是酒精代谢的主要器官，大量摄入乙醇后，内质网的微粒体乙醇氧化酶系被诱导，促进乙醇氧化成乙醛，在此代谢途径中同时有大量活性氧生成，产生过多的氧化应激产物，如 OH<sup>-</sup>、O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等自由基，加快了肝细胞的抗氧化物质的消耗，抗氧化酶活性被抑制，抗氧化物质含量下降，如 SOD、GSH 等，使肝细胞出现一系列损害，脂质过氧化是其中一种表现 [19]，Bhardwaj 等也通过实验证明，ALD 患者肝脏内氧化还原程度比非 ALD 患者有着更大程度的不平衡 [20]。SOD 是机体清除自由基的首要物质，



可抵制氧自由基对细胞造成的损害,并及时修复受损细胞;GSH是机体重要的抗氧化物质之一,它能敏感有效地反映机体氧化应激状态;GSH-Px是体内广泛存在的一种催化过氧化物分解的酶,可使脂质过氧化物分解成相应的醇类,从而起到保护细胞膜结构和功能完整的作用。在疾病或应激状态下,SOD活性、GSH含量、GSH-Px活性均会迅速下降<sup>[21]</sup>。研究表明,模型对照组SOD活性、GSH含量、GSH-Px活性显著低于空白对照组( $P < 0.01$ ),表明大鼠肝脏发生了显著的氧化应激损伤。各GOP干预组则显著高于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),说明GOP极大的缓解了酒精引起的肝脏的氧化应激对肝脏的损伤。MDA作为脂质过氧化的终产物具有很强的细胞毒性,可以特异的反映机体内脂质过氧化的程度,间接反映出细胞损伤的程度<sup>[5]</sup>。结果显示,模型对照组MDA含量显著高于空白对照组( $P < 0.01$ ),说明模型组大鼠给予酒精后肝脏内发生了明显的脂质过氧化反应,而各GOP干预组MDA含量显著低于模型对照组( $P < 0.01$ ),且随着GOP浓度的增加,MDA含量下降越明显,提示GOP干预可显著降低酒精引起的大鼠肝脏脂质过氧化反应。

以上结果表明,GOP有很强的抗氧化能力,可在一定程度上抑制肝脏的氧化应激和脂质过氧化反应,从而起到保护肝细胞,改善肝功能的作用。

## 参考文献

1. 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 167-170.
2. 全国酒精性肝病调查协作组. 全国酒精性肝病的多中心调查分析[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(4): 231-234.
3. Brandon-Warner E, Schrum LW, Schmidt CM, et al. Rodent models of alcoholic liver disease: of mice and men[J]. Alcohol (Fayetteville, N. Y.), 2012, 46(8): 715-725.
4. Beier JI, Arteel GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver diseases[J]. Current gastroenterology reports, 2011, 13(1): 56-64.
5. Albano E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2008, 29(1/2): 9-16.
6. 杨春, 阮文晴, 顾天楚, 等. 番茄红素和维生素C对慢性酒精中毒小鼠肝脏的保护作用[J]. 现代预防医学, 2015, 42(17): 3204-3206, 3254.
7. 何丽霞, 刘睿, 任金威, 等. 吉林人参低聚肽的免疫调节作用[J]. 科技导报, 2015(18): 62-67.
8. Delui MH, Fatehi H, Manavifar M, et al. The effects of panax ginseng on lipid profile, pro-oxidant: antioxidant status and high-sensitivity C reactive protein levels in hyperlipidemic patients in Iran[J]. International journal of preventive medicine, 2013, 4(9): 1045-1051.
9. Demir I, Kiyamaz N, Gudu BO, et al. Study of the neuroprotective effect of ginseng on superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in experimental diffuse head trauma[J]. Acta Neurochirurgica, 2013, 155(5): 913-922.
10. Kim HG, Yoo SR, Park HJ, et al. Antioxidant effects of Panax ginseng C. A. Meyer in healthy subjects: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 2011, 49(9): 2229-2235.
11. WHO. Global status report on alcohol and health 2014[EB/OL]. [2015-12-29]. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/).
12. 李勇. 肽临床营养学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012.
13. 鲍雷, 王军波, 蔡夏夏, 等. 吉林人参低聚肽抗疲劳作用[J]. 科技导报, 2015(13): 56-60.
14. 鲍雷, 王军波, 张远, 等. 吉林人参低聚肽对雄性小鼠性功能影响的实验研究[J]. 中国预防医学杂志, 2015(10): 757-760.
15. Arteel GE. Animal models of alcoholic liver disease[J]. Digestive Diseases, 2010, 28(6): 729-736.

16. 张梦云, 郭旋, 庞定国, 等. 玉米肽糙米胚芽片对酒精性肝损伤保护作用的研究 [J]. 现代预防医学, 2014, 41 (4) : 710-711, 714.

17. Fuyumi I, Matthias F, Bradford BU, et al. The CYP inhibitor 1-aminobenzotriazole does not prevent oxidative stress associated with alcohol-induced liver injury in rats and mice [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2003, 35(12) : 1568 - 1581.

18. Jayakumar T, Ramesh E, Geraldine P. Antioxidant activity of the oyster mushroom, Pleurotus ostreatus, on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats [J]. Food and chemical toxicology : an international journal published for the

British Industrial Biological Research Association, 2006, 44(12) : 1989-1996.

19. 韩刚, 包书茵, 唐丽源, 等. 大黄素固体分散体对大鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 现代预防医学, 2013, 40 (18) : 3464 - 3466.

20. Bhardwaj P, Madan K, Thareja S, et al. Comparative redox status in alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology International, 2008, 2(2): 202-208.

21. 刘玉兰. 整合肝肠病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

## 吉林人参低聚肽对雄性小鼠性功能影响的实验研究

### Effects of Panax ginseng oligopeptide of Jilin on sexual function in male mice

鲍雷, 王军波, 张远, 蔡夏夏, 孙彬, 陈启贺, 任金威, 张召锋, 李勇  
北京大学医学部公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

#### 摘要:

##### 【目的】

探讨吉林人参低聚肽对雄性小鼠性功能的影响。

##### 【方法】

健康清洁级成年 ICR 雄性小鼠 168 只, 随机分为 7 组, 分别为空白对照组、乳清蛋白组 (0.5g/kg·bw) 及 5 个吉林人参低聚肽剂量组 (0.125g/kg·bw、0.25g/kg·bw、0.5g/kg·bw、1g/kg·bw、2g/kg·bw)。连续灌胃 30d 后, 检测血清中 NO 和睾酮含量, 分别取睾丸、精囊和前列腺并精确称重, 进行交配实验记录交配潜伏期及 20min 内交配的次数。

##### 【结果】

各项指标中空白对照组与乳清蛋白组之间差异均无统计学意义; 与乳清蛋白组相比, 吉林人参低聚肽各剂量组

可不同程度的增加雄性小鼠附性器官指数, 提高血清中的 NO 和睾酮浓度, 缩短小鼠交配潜伏期并增加交配次数。

##### 【结论】

G 吉林人参低聚肽可提高小鼠性功能。

**关键词:** 吉林人参低聚肽; 性功能; 睾酮; 一氧化氮

#### Abstract:

##### 【Objective】

To assess the effects of Panax ginseng oligopeptide of Jilin on sexual function in male mice.

##### 【Methods】

168 male ICR mice were randomly divided

into 7 groups and treated with whey protein (0.5g/kg · bw) and 5 different doses of Panax ginseng oligopeptide of Jilin(0.125g/kg · bw、0.25g/kg · bw、0.5g/kg · bw、1g/kg · bw、2g/kg · bw)for 30 days. One group of mice served as controls. The serum levels of testosterone and NO in mice were measured. Testicles, seminal vesicles and prostate glands of male mice were all weighed. The sexual activity of male mice, such as incubation period of the first intercourse in 20 min were recorded.

### 【 Result 】

There were no significant differences of all testing indicators between mice in control group and whey protein group. Compared with whey protein, Panax ginseng oligopeptide of Jilin could significantly increase the weight of accessory sex organs ( $P<0.05$ ) and serum levels of testosterone and NO ( $P<0.01$ ), shorten the incubation period of the first intercourse ( $P<0.05$ ) and increase the total numbers of intercourse in 20min ( $P<0.01$ ).

### 【 Conclusion 】

Panax ginseng oligopeptide of Jilin is able to improve the sexual function of male mice.

**Key words:** Panax ginseng oligopeptide; Sexual function; Testosterone; NO

随着社会和经济的不断发展,人类对生活质量的要求越来越高,现代社会的快节奏引起男性的身心疲惫、劳累过度、烟酒过量等诱因使得男性性功能障碍的患病率不断升高。据估计,全球范围内患不同程度性功能障碍的男子至少有数亿人<sup>[1]</sup>。我国上海对1582名40岁以上的城市男性进行调查,发现勃起功能障碍患病率高达73.1%<sup>[2]</sup>。性功能障碍直接影响男性的自尊心和心理健康,损害夫妻感情及家庭稳定,且与其他涉及男性健康的疾病如心血管疾病、糖

尿病、肝肾疾病、前列腺疾病以及精神方面的疾病等密切相关。因此,寻找安全而有效的天然化学物来改善性功能障碍显得尤为迫切。

人参为名贵中药材,有关人参的药用已经有四千多年的历史。目前世界上的人参主要有四种:即我国的“吉林人参”、朝鲜的“高丽参”、日本的“东洋参”和加拿大、美国的“西洋参”。我国的人参为五加科植物人参的干燥根及根茎,主要产于吉林省。2012年9月4日,中国卫生部批准人参成为新资源食品,人参的应用将由单一的中药材拓展到食品、饮料及保健产品等领域,范围大幅扩大,这为我国的人参产业发展提供了新的契机。人参具有大补元气、生津止渴、安神等功效。研究发现,人参可加速性成熟过程,对于性功能及性器官发育均有良好促进作用,对应激所致性行为低下亦有较好改善作用<sup>[3]</sup>。对人参提取物人参皂甙的研究也发现,人参皂甙Rb1可改善小鼠性功能<sup>[4]</sup>,而其中的低聚肽类作为人参中重要的成分对性功能的影响目前尚无报道。本实验通过对小鼠采用不同剂量的吉林人参低聚肽水溶液进行干预,观察吉林人参低聚肽对小鼠性功能的影响。

## 1. 方法

健康清洁级成年ICR雄性小鼠168只,随机分为7组,分别为空白对照组、乳清蛋白组(0.5g/kg · bw)及5个吉林人参低聚肽剂量组(0.125g/kg · bw、0.25g/kg · bw、0.5g/kg · bw、1g/kg · bw、2g/kg · bw)。连续灌胃30d后,检测血清中NO和睾酮含量,分别取睾丸、精囊和前列腺并精确称重,进行交配实验记录交配潜伏期及20min内交配的次数。

## 2. 结果

### 2.1 吉林人参低聚肽对雄性小鼠性器官脏器指数的影响

与乳清蛋白组相比,吉林人参低聚肽二组和三组小鼠的附性器官(精囊+前列腺)指数显著,差异有统计学意义。

## 2.2 吉林人参低聚肽对小鼠血清 NO 和睾酮含量的影响

如表 1 所示，与乳清蛋白组相比，吉林人参低聚肽各剂量组小鼠血清 NO 和睾酮含量均有所增高，其中吉林人参低聚肽二、三、四剂量组小鼠血清 NO 浓度增高显著，差异有统计学意义 (P<0.01)，吉林人参低聚肽一、二、三剂量组小鼠血清睾酮浓度增高显著，差异有统计学意义 (P<0.01)。

表 1 吉林人参低聚肽对小鼠血清 NO 和睾酮含量的影响 (x±s, n=12)

组别	剂量 (g/kg bw)	血清中 NO 浓度 (μmol/L)			血清中睾酮浓度 (μg/L)		
		x±s	t 值	P 值	x±s	t 值	P 值
空白对照组	0	7.32±1.33	0.31	1	0.36±0.15	0.16	1
乳清蛋白组	0.5	7.60±2.50	1.84	0.74	0.41±0.21	3.6	0.01
吉林人参低聚肽一组	0.125	10.10±3.85	5.35	0	1.35±0.65	4.27	0
吉林人参低聚肽二组	0.25	13.31±2.59	6.09	0	1.52±0.70	7.84	0
吉林人参低聚肽三组	0.5	16.35±4.16	4.98	0	2.69±1.30	2.67	0.19
吉林人参低聚肽四组	1	12.08±1.55	2.1	0.57	1.12±0.92	0.07	1
吉林人参低聚肽五组	2	10.82±4.37	0.31	1	0.42±0.27	0.16	1

## 2.3 吉林人参低聚肽对小鼠交配潜伏期及 20min 内交配次数的影响

与乳清蛋白组相比，吉林人参低聚肽各剂量组小鼠交配潜伏期均缩短，其中以二、三剂量组显著，差异有统计学意义 (P<0.05)，吉林人参低聚肽二、三、四剂量组小鼠，20min 内交配次数增多，差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 吉林人参低聚肽对小鼠交配潜伏期及 20min 内交配次数的影响 (x±s, n=12)

组别	剂量 (g/kg bw)	交配潜伏期(min)			交配次数		
		x±s	t 值	P 值	x±s	t 值	P 值
空白对照组	0	7.39±2.17	0.08	1	2.47±1.92	0.19	1
乳清蛋白组	0.5	7.29±3.16	1.99	0.64	2.33±1.67	2.97	0.12
吉林人参低聚肽一组	0.125	5.19±1.65	3.91	0.04	4.20±1.57	4.36	0
吉林人参低聚肽二组	0.25	3.41±1.00	4.19	0.02	5.47±2.07	7.59	0
吉林人参低聚肽三组	0.5	3.16±0.91	2.65	0.26	8.07±2.25	6.32	0
吉林人参低聚肽四组	1	4.51±1.58	2.29	0.45	7.21±2.26	3.35	0.06
吉林人参低聚肽五组	2	4.90±1.42	0.08	1	5.71±3.31	0.19	1

## 3. 讨论

本研究结果发现，使用吉林人参低聚肽干预后，雄性小鼠附性器官脏器指数显著增加，血清中的 NO 和睾酮水平明显升高，小鼠交配潜伏期缩短，20min 内交配次数明显增加，说明吉林人参低聚肽具有明显的促进性功能作用。生物活性肽是指对生物机体的生命活动有益或具有生理作用的肽类化合物，又称功能肽。肽的分子结构介于氨基酸和蛋白质之间，由 2 个或 2 个以上氨基酸分子通过肽键相互连接而成，是蛋白质的结构和功能片段。一般认为，肽链上氨基酸数目在 10 以内的为寡肽，也称之为短肽或低聚肽。研究发现低聚肽也是蛋白质吸收的一个主要形式，可不经消化直接在胃内吸收，因此提高了机体对蛋白质的利用率 [5]。在氨基酸运输系统出现障碍的情况下，摄入低聚肽却能获得良好的吸收效果。另外，生物活性肽类具有广泛的生物活性，如免疫调节、降胆固醇、降血压、抗血栓、抗癌、抗病毒、抗氧化和清除自由基作用、促进生长等 [6-8]。生物活性肽类以其高效、安全的特点异军突起，逐渐显示出其在临床营养中的重要作用和广泛应用的前景。

雄性的睾酮在性功能的调节过程中起着至关重要的作用。睾酮可以调节相关基因来促进一氧化氮合酶 (NOS) 产生，NOS 可催化左旋精氨酸合成 NO，抑制 5 型磷酸二酯酶 (PDE5)



产生,减少环磷酸鸟苷(cGMP)分解,从而舒张阴茎海绵体平滑肌和阴茎小动脉平滑肌,血液注入阴茎海绵窦,使阴茎勃起<sup>[9-10]</sup>。本实验研究结果发现,与乳清蛋白组相比,吉林人参低聚肽可显著增加雄性小鼠附性器官重量,提高雄性小鼠血清的NO和睾酮浓度,NO浓度提高,可加强阴茎勃起能力,睾酮浓度增加可促进NOS产生,抑制PDE5产生,因此,吉林人参低聚肽具有显著的改善性功能作用。

小鼠交配实验是性功能主要评价指标<sup>[11]</sup>。本实验以小鼠交配潜伏期及20min内交配次数为指标,结果表明,与乳清蛋白组相比,吉林人参低聚肽各剂量组小鼠的交配潜伏期明显缩短,20min内交配次数明显增多。以上结果提示吉林人参低聚肽可以提高小鼠的性功能。

本研究通过设立空白对照组和乳清蛋白组作为对照组,探讨吉林人参低聚肽对雄性小鼠性功能的影响。结果表明,吉林人参低聚肽可以显著增加雄性小鼠附性器官指数,提高血清中的NO和睾酮浓度,缩短小鼠交配潜伏期并增加交配次数,从而有效提高小鼠性功能,但其促进性功能作用的深层机制有待进一步研究和探讨。

## 参考文献

1. 梁伟, 荆延有. 金叶丹治疗中老年男性性功能障碍280例[J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(5):285.
2. 马晓年. 勃起功能障碍[M]. 北京: 科技文献出版社, 2000: 80.
3. Lian X, Zhang J. Effect of ginsenoside Rb1 on repeated stress-induced sexual deficiencies in male mice[J]. Yao Xue Xue Bao, 1998, 33(3): 184-187.
4. 王晓英, 张均田. 人参皂苷 Rb1 对小鼠性功能的改善作用及其机制探讨[J]. 药学学报, 2000, 35(7): 492-495.
5. 李勇, 蔡木易. 肽营养学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 1-2.
6. Yoshikawa M, Fujita H, Matoba N, et al. Bioactive peptides derived from food proteins preventing lifestyle-related diseases[J]. Bionfactors, 2000, 12(1-4): 143-146.
7. 岑怡红, 方俊, 李宗军. 外源性生物活性肽的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2006, 33(12): 22-24.
8. 付清泉, 左斌海, 李天全. 几类生物活性肽的研究进展[J]. 航天医学与医学工程, 2002, 15(3): 227-230.
9. Lagoda G, Muschamp JW, Vigdorich A, et al. Anitric oxide synthesis inhibitor in the medial preoptic area inhibits copulation and stimulus sensitization in male rats[J]. Behav Neurosci, 2004, 118(6): 1317-1323.
10. LZhang J, Wang YB, Ma CG, et al. Icarisid Π, a PDE5 in-hibitor from Epimedium wanshanense, increase cellular cGMP by enhancing NOS in diabetic ED rats corpus cavern-osum tissue[J]. Andrologia, 2012, 44(suppl 1): 87-93.
11. 杨立朝, 周灏, 张亚莉, 等. 辣木茎木乙醇提取物对雄性小鼠性功能的改善作用[J]. 现代妇女: 医学前沿, 2014(8): 104.

## 核桃肽对幼年小鼠学习记忆能力的影响

### The Effects of Walnut Peptides on Learning and Memory Abilities in Young Mice

杜倩, 乌兰, 刘睿, 樊蕊, 陈启贺, 任金威, 李勇

北京大学医学部公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

#### 摘要:

##### 【目的】

探讨核桃肽(WP)对幼年小鼠学习记忆能力的改善作用及其机制。

##### 【方法】

选用48只初断乳C57BL/6J雄性小鼠,随机分成4组,空白对照组和低、中、高三个WP组(110mg/kg·bw、220mg/kg·bw和440mg/kg·bw),每组12只,干预30天后进行开阔场实验、Morris水迷宫实验、跳台实验和穿梭箱实验,观察小鼠的自主活动能力及情绪反应、空间记忆能力和主动及被动回避能力。

##### 【结果】

Morris水迷宫结果显示,WP高剂量组小鼠的逃避潜伏期较空白对照组明显缩短( $P<0.05$ ),WP中、高剂量组在目标象限停留时间和穿台次数较空白对照组明显增加( $P<0.05$ );跳台实验24h测试中,与空白对照组相比,WP低、高剂量组错误次数减少( $P<0.05$ ),三个干预组停留潜伏期均增长( $P<0.05$ ),5d后测试中,WP中剂量组对电击的记忆消退较慢( $P<0.05$ )。穿梭箱实验中,与空白对照组相比,WP低、中、高干预组小鼠的主动回避次数增多( $P<0.05$ ),受到电击次数减少( $P<0.05$ )。核桃肽剂量组血清T-SOD及GSH-Px活性高于空白对照组,MDA水平低于空白对照组( $P<0.05$ )。

##### 【结论】

核桃肽可以增强幼年小鼠学习和空间记忆能力、主动及被动回避能力,也可能具有延缓小鼠学习记忆的衰退的作用,其机制可能与核桃肽的抗氧化性有关。

**关键词:** 核桃肽; 幼年小鼠; 学习记忆能力

#### Abstract:

##### 【Objective】

To investigate the improvement effects and their mechanisms of walnut peptides (WP) on learning and memory abilities in young mice.

##### 【Methods】

48 male weaning C57BL/6J mice were randomly divided into 4 groups, the control group, low WP intervention group, middle WP intervention group, and high WP intervention group (the concentrations of WP were 110mg/kg·bw, 220mg/kg·bw and 440mg/kg·bw respectively), with 12 mice in each group. After 30 days feeding, the Open-field test, Morris Water Maze, Step-down test and Shuttle test were performed, in order to observe the ability of autonomic activities and emotional responses, spatial memory ability, and the active and passive avoidance reactions in mice.

##### 【Result】

According to the results of Morris Water maze, the escape latency of high WP group was significantly reduced compared with the control group ( $P<0.05$ ), and for middle and high WP groups, the times staying in the target quadrant and the numbers of crossing over the position where the platform had been were increased compared with the control group ( $P<0.05$ ). The Step-down test indicated, compared to the

control group, the low and high WP groups had less error times ( $P < 0.05$ ), and three intervention groups had longer step-down latency ( $P < 0.05$ ). After the training 5 days, the memory of shocking in the middle WP group declined more slowly ( $P < 0.05$ ). Shuttle test showed that, compared with the control group, after the intervention of the low, middle, and high doses of WP, the numbers of active avoidance reaction increased ( $P < 0.05$ ), while the times of electric shock decreased in mice ( $P < 0.05$ ). The activities of T-SOD and GSH-Px in three WP groups were higher, and the level of MDA were lower compared with the control group ( $P < 0.05$ ).

### 【 Conclusion 】

The walnut peptides could enhance the abilities of learning and spatial memory and the abilities of active and passive avoidance in young mice, also they may have the effect to delay the decline in learning and memory of mice. The mechanism was related to the antioxidant property of WP.

**Key words:** Walnut Peptides; Young mice; Learning and memory ability

婴幼儿时期是人类生长发育的黄金时期，而神经系统的发育主要集中在这一时期，大脑的重量可发育达到成人期的75%，3周岁时脑发育基本完成 [1, 2]。神经系统的发育不仅影响着婴幼儿生理和心理的整体发展，还影响着成年后的智力水平和身心健康。因此，对促进幼年时期神经发育的功能物质的探索与研究成为热点。

核桃 (*Juglans regia* L.)，又名胡桃，在我国广泛栽培，年产量居世界首位 [3]。核桃富含饱和及不饱和脂肪酸、蛋白质、维生素及矿物质，其蛋白质中含有的氨基酸构成合理，具有极高的营养价值。核桃肽 (Walnut Peptides, WP) 是

通过生物酶解技术从核桃中获得具有显著活性的小分子物质，不经消化即可被人体吸收，吸收效率比单一氨基酸更高 [4]。核桃及其加工产品因其促进认知及学习记忆能力的功效，被奉为传统的补脑佳品。目前已有实验证明，核桃饲养可提高发育期小鼠的脑发育，增强其学习记忆能力 [5]。也有研究证实从核桃中提取的以瓜氨酸为主要成分的多种氨基酸混合物对小鼠的学习记忆能力有改善作用 [6]。但对于生物效价极高的核桃肽对幼年小鼠学习记忆的影响尚无研究报道，因此本实验对幼年小鼠采用不同剂量的核桃肽进行干预，探讨核桃肽对学习记忆功能的影响，为核桃肽在婴幼儿功能食品中的应用提供实验依据。

## 1. 方法

选用 48 只初断乳 C57BL/6J 雄性小鼠，随机分成 4 组，空白对照组和低、中、高三个 WP 组 (110mg/kg · bw、220mg/kg · bw 和 440mg/kg · bw)，每组 12 只，干预 30 天后进行开阔场实验、Morris 水迷宫实验、跳台实验和穿梭箱实验，观察小鼠的自主活动能力及情绪反应、空间记忆能力和主动及被动回避能力。

## 2. 结果

### 2.1 WP 对小鼠饮水量、进食量、体重、脑重的影响

在实验干预过程中，各组小鼠的饮水量、进食量没有组间差异 ( $P > 0.05$ )。各组小鼠干预前体重、干预结束后体重、脑重和脑体比均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 开阔场实验

在开阔场实验中，各组小鼠站立次数和跨格次数、进入中央格次数及停留时间均无差异 ( $P > 0.05$ )。(表 1)

表 1 WP 对小鼠自主活动能力和情绪反应的影响 (mean±SD, n=12)

组别	站立次数	跨格次数	进入中央格次数	中央格停留时间(s)
空白对照组	22.0±10.4	147.5±39.5	3.8±2.4	6.17±3.13
WP 低剂量组	15.5±10.9	119.7±30.5	2.1±2.2	2.98±2.28
WP 中剂量组	12.8±8.3	103.8±27.7	3.4±2.2	7.25±4.55
WP 高剂量组	18.0±7.0	132.6±31.5	1.9±1.6	3.95±2.39

### 2.3 Morris 水迷宫实验

定位航行实验结果见图 1，随着时间的延长，各组小鼠的逃避潜伏期均表现出降低的趋势 ( $F=11.128$ ,  $P<0.001$ )；不同组别的逃避潜伏期有差异 ( $F=3.018$ ,  $P=0.025$ )，WP 高剂量组逃避潜伏期较空白对照组短 ( $P<0.05$ )。

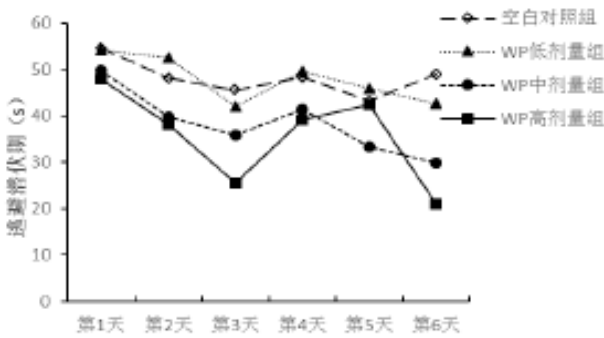


图 1 各组小鼠逃避潜伏期随时间的变化趋势

在空间探索实验中，第 7 天小鼠在目标象限的停留时间有差异 ( $F=2.708$ ,  $P=0.039$ )，WP 中剂量组小鼠的目标象限停留时间高于空白对照组；各组小鼠的穿台次数有差异 ( $F=11.298$ ,  $P=0.023$ )，与空白对照组相比，WP 中、高剂量组小鼠的穿台次数增加。(见表 2)

表 2 WP 对 Morris 水迷宫空间探索实验的影响 ( $\bar{x}\pm SD$ ,  $n=12$ )

组别	目标象限停留时间(s)	穿台次数
空白对照组	18.08±12.37	1.3±1.5
WP 低剂量组	20.60±8.46	1.6±1.8
WP 中剂量组	32.36±13.53*	3.7±3.3*
WP 高剂量组	27.16±11.18	4.8±3.6*

注：a：与空白对照组比较差异有显著性 ( $P<0.05$ )

## 2.4 跳台实验

跳台实验结果显示，在 24h 测试时，各组小鼠错误次数有差异 ( $F=2.870$ ,  $P=0.031$ )，WP 低、高剂量组错误次数低于空白对照组 ( $P<0.05$ )；各组停留潜伏期有差异 ( $F=4.952$ ,  $P=0.002$ )，与空白对照组相比，三个干预组停留潜伏期均较长 ( $P<0.05$ )。实验结束 5 天后重复测试，各组小鼠错误次数 ( $X^2=14.05$ ,  $P=0.007$ ) 和停留潜伏期 ( $X^2=15.071$ ,  $P=0.005$ ) 差异具有统计学意义，其中 WP 中剂量组的错误次数比空白对照组少 ( $P<0.05$ )，同时停留潜伏期较长 ( $P<0.05$ )。(见图 2)

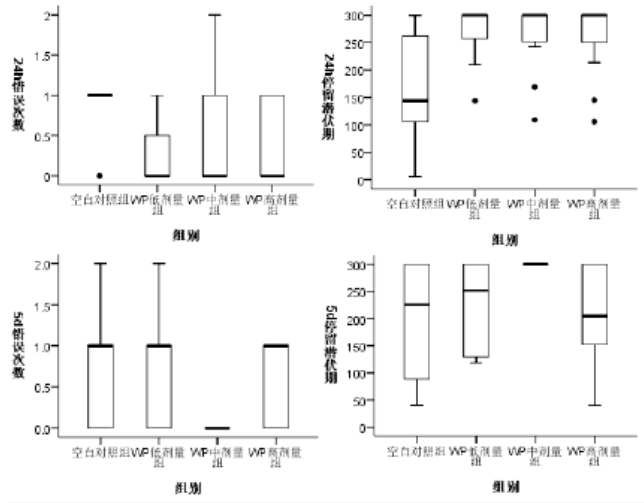


图 2 WP 对小鼠跳台实验的影响

注：a：与空白对照组比较差异有显著性 ( $P<0.05$ )

## 2.5 穿梭箱实验

穿梭箱实验结果如图 3 所示，随着时间的延长，各组小鼠的主动回避次数均逐渐增加 ( $F=24.647$ ,  $P<0.001$ )，各组的电击次数同样逐渐减少 ( $F=14.570$ ,  $P<0.001$ )；不同组别主动回避次数 ( $F=4.886$ ,  $P=0.002$ ) 和电击次数 ( $F=4.641$ ,  $P=0.003$ ) 有差异，三个干预组组小鼠的主动回避次数高于空白对照组，电击次数低于空白对照组 ( $P<0.05$ )。

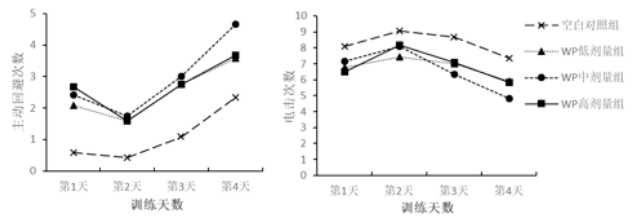


图 3 各组小鼠的主动回避次数和电击次数的变化趋势

## 2.6 抗氧化性检测

对小鼠血清抗氧化指标分析结果显示，核桃肽低、中、高剂量组血清 T-SOD 与 GSH-Px 活性较空白对照组升高 ( $P<0.05$ )。对小鼠血清中氧化产物分析结果显示，核桃肽低、中、高剂量组血清丙二醛浓度均低于空白对照组 ( $P<0.05$ )。(表 3)。



表3 核桃肽对幼鼠血清抗氧化指标的影响 (x±SD)

组别	血清 T-SOD (pg/mL)	血清 GSH-Px (U/L)	血清丙二醛 (mmol/L)
空白对照组	31.93±5.38	459.83±87.6	4.01±0.36
核桃肽低剂量组	49.52±5.17*	692.5±83.86*	1.85±0.46*
核桃肽中剂量组	36.54±6.01*	665.04±83.53*	2.29±0.51*
核桃肽高剂量组	50.69±5.58*	618.76±79.03*	2.76±0.46*

注: a: 与空白对照组比较差异有显著性 (p<0.05)

### 3. 讨论

婴幼儿时期的脑发育基本完成。因此促进脑部发育, 改善幼年学习记忆的发生发展十分重要, 许多对学习记忆有促进功能的食品成为研究热点。

核桃自古被中医奉为健脑佳品, 近年来才有研究证实核桃具有改善学习记忆的功效。张清安等针对核桃中健脑的功能成分展开研究, 证实核桃油中的多不饱和脂肪酸有显著的益脑功效 [7]。大量研究证实多不饱和脂肪酸如  $\alpha$ -亚麻酸、二十二碳六烯酸 (DHA) 等可以促进神经发育、改善学习记忆 [8-10]。同时樊永波等对脱脂的核桃饼粕进行研究, 对其学习记忆的促进作用也得到肯定的结果, 发现精氨酸、谷氨酸和天冬氨酸含量较高的核桃蛋白也是增强学习记忆功能的有效成分 [11]。研究表明, 谷氨酸、天冬氨酸是哺乳动物体内不可缺少的兴奋性神经递质, 与学习和记忆的形成密切相关 [12, 13]。

Morris 水迷宫定位航行实验用于测量小鼠在水迷宫中的学习和记忆能力, 空间探索实验用于测量小鼠对平台空间位置的记忆保持能力。本研究中, 消除由于小鼠自主活动能力和情绪反应不同而影响行为学实验结果的可能, WP 的干预可使小鼠的逃避潜伏期低于空白对照组, 而 WP 中、高剂量组目标象限停留时间、穿台次数均增加, 以上结果可以说明 WP 干预幼年小鼠可以增强小鼠学习和空间记忆能力, 同时, 也可以延缓小鼠空间记忆的衰退, 干预效果有一定的剂量反应关系。跳台实验中, 小鼠受到电击, 应逐渐学会跳回平台以避免伤害性刺激。训练后 24h 测试 WP 低、高剂量组错误次数降低、停留潜伏期延长, 5d 后再次测试, WP 中剂量组对电击的记忆消退较慢。穿梭箱实验过程中, 随着时间的推移, 各组小鼠的逃避反应增加, 证明学习效果在不断增强; 与空白对照组相比, 三个剂量的 WP 干预后, 小鼠的主动回避次数增多, 受到电击次数减少, 有一定的剂量反应关系, 提示 WP 的干预增强了小鼠对电刺激的记忆。

以上行为学实验结果均为阳性, 证明核桃肽可以提升小鼠的空间学习记忆能力、主动和被动回避能力, 这与对核桃及其提取物的研究结果相同 [5, 6]。

脑组织中的主要成分之一不饱和脂肪酸含量丰富, 极易受到脂质过氧化的损伤, 影响脑发育和脑功能 [14]。SOD 与 GSH-Px 都可催化体内清除自由基过程, 保护细胞膜正常功能进行, 而 MDA 是脂质过氧化的最终产物。本研究血清抗氧化性测定显示, 核桃肽的干预使抗氧化物质 T-SOD 及 GSH-Px 与空白对照组相比活性升高, 同时氧化产物 MDA 水平降低, 表明核桃肽可显著提高组织抗氧化性, 增强清除氧自由基的能力, 进而推断核桃肽可能通过减少不饱和脂肪酸的氧化损伤, 促进脑发育, 提高学习记忆能力, 但其分子机制需要进一步证实。林海生等研究发现, 体内抗氧化指标与学习记忆行为学指标存在着紧密的相关性, 提示牡蛎蛋白肽可能通过其抗氧化活性而改善学习记忆功能 [15]。

目前许多研究提示一些生物活性肽具有改善学习记忆的功能, 林海生等发现牡蛎蛋白肽能够增强正常小鼠的空间学习和记忆能力 [15]; 裴新荣等发现海洋胶原肽可预防快速老化小鼠学习记忆功能的下降 [16]; 徐琳琳等进行一系列行为学实验发现乳源性活性肽能够改善学习记忆能力 [17]。本研究中核桃肽有类似的功能, 能够促进幼年小鼠的学习记忆能力。该研究结果为婴幼儿奶粉中添加核桃肽或开发核桃肽婴幼儿食品、辅食提供实验依据。核桃肽影响学习记忆能力的机制, 可能与其抗氧化性有关, 还可能存在其它机制, 均有待进一步研究。

### 参考文献

1. 季成叶. 儿童少年卫生学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
2. 桂永浩, 薛辛东. 儿科学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
3. 邓金龙. 我国核桃生产现状及发展策略 [J]. 林产工业, 2016: 56-58.
4. 李勇, 蔡木易. 肽营养学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
5. 虞立霞, 姚奎章, 夏君霞, 等. 核桃对发育期小鼠

认知功能的改善作用 [J]. 营养学报, 2015: 185-188.

6. 赵海峰, 李学敏, 肖荣. 核桃提取物对改善小鼠学习和记忆作用的实验研究 [J]. 山西医科大学学报, 2004: 20-22.

7. 张清安, 李建科, 范学辉. 核桃油对小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2006: 89-91.

8. 田枫, 齐晓旭, 郑振辉.  $\alpha$ -亚麻酸对大鼠学习记忆功能和海马神经元的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2009: 664-666.

9. Zicker SC, Jewell DE, Yamka RM, et al. Evaluation of cognitive learning, memory, psychomotor, immunologic, and retinal functions in healthy puppies fed foods fortified with docosahexaenoic acid-rich fish oil from 8 to 52 weeks of age[J]. J Am Vet Med Assoc, 2012,241: 583-594.

10. 李红娟, 刘德华. 发育期补充 DHA 对大鼠学习记忆的影响 [J]. 中国公共卫生, 2001: 32-33.

11. 樊永波, 陶兴无, 马琳, 等. 核桃饼粕对大鼠学习、记忆和抗氧化功能的影响 [J]. 食品科学, 2013: 323-326.

12. Kant D, Tripathi S, Qureshi MF, et al. The effect of glial glutamine synthetase inhibition on recognition and temporal memories in the rat[J]. NEUROSCI LETT, 2014,560: 98-102.

13. Topo E, Soricelli A, Di Maio A, et al. Evidence for the involvement of d-aspartic acid in learning and memory of rat[J]. AMINO ACIDS, 2010,38: 1561-1569.

14. 曹锡清. 脂质过氧化对细胞与机体的作用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 1986: 17-23.

15. 林海生, 曹文红, 卢虹玉, 等. 牡蛎蛋白酶解物改善小鼠学习记忆能力及其体内抗氧化活性的研究 [J]. 食品科技, 2013: 37-41.

16. 裴新荣, 杨睿悦, 赵海峰, 等. 海洋胶原肽预防 SAMP8 小鼠学习记忆功能下降的实验研究 [J]. 食品与发酵工业, 2009: 1-5.

17. 徐琳琳, 马奕, 许雅君, 等. 乳清蛋白肽改善 C57BL/6J 小鼠学习记忆功能研究 [J]. 现代预防医学, 2011: 1090-1092.

## 燕麦肽增强小鼠免疫力的实验研究

immunomodulatory effects of oat peptides on mice

毛瑞雪, 乌兰, 刘欣然, 珠娜, 何丽霞

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

### 摘要:

为研究燕麦肽对小鼠免疫功能的影响, 取 360 只 SPF 级雌性 BALB/c 小鼠随机分为 9 组, 分别为空白对照组、乳清蛋白组 (0.15g/kg BW)、4 个燕麦肽组 (0.25、0.5、1.0、2.0g/kg BW)、2 个燕麦肽与人参肽配伍组 (燕麦肽 0.25g/kg BW + 人参肽 0.188g、0.282g/kg BW) 及 2 个燕麦肽与西洋参肽配伍组 (燕麦肽 0.25g/kg BW+ 西洋参肽 0.562、

1.125 /kg BW)。连续灌胃 30 d 后, 进行 7 项免疫实验测定以评价燕麦肽对小鼠免疫器官相对重量、体液免疫功能、细胞免疫功能、NK 细胞活性和单核-巨噬细胞功能的影响。结果表明: 燕麦肽可显著增强 ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化及迟发型变态反应的能力 ( $P < 0.05$ ); 小鼠碳廓清指数、抗体生成细胞数、腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的吞噬率和吞噬指数、NK 细胞活性也均有显著提高 ( $P < 0.05$ ), 且部

分剂量组效果优于乳清蛋白组 ( $P < 0.05$ )。燕麦肽在与人参肽或西洋参肽配伍后增强小鼠免疫力的效果显著提高 ( $P < 0.05$ )。综上所述,燕麦肽可以提高小鼠细胞免疫功能、体液免疫功能、单核-巨噬细胞吞噬能力和NK细胞活性,具有增强免疫力的作用。其与人参肽或西洋参肽联用时增强小鼠免疫力的效果有所提高。

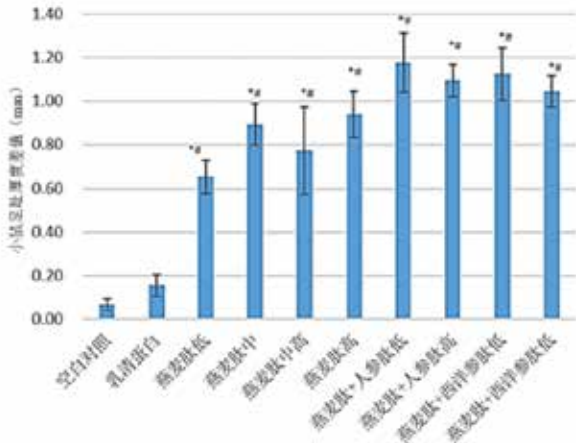


图1 燕麦肽对小鼠迟发型免疫的影响

注: \* 与对照组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。  
# 与乳清蛋白组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

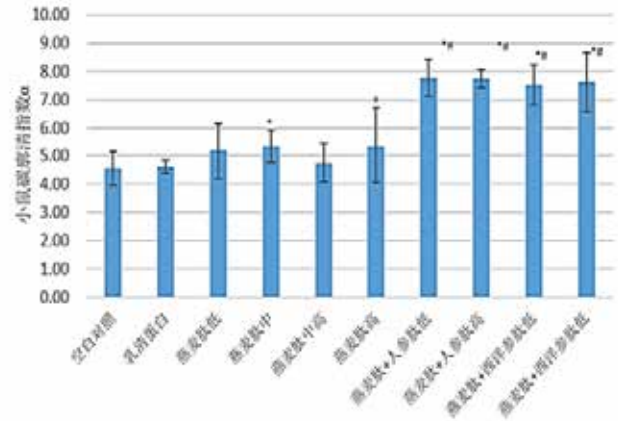


图2 燕麦肽对小鼠单核-巨噬细胞功能的影响

注: \* 与对照组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。  
# 与乳清蛋白组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

## 燕麦肽缓解雄性小鼠体力疲劳作用的实验研究

### Experimental Study on Anti-fatigue Effect of Oat Peptide

毛瑞雪, 珠娜, 乌兰, 刘睿

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京 100191

#### 摘要:

研究燕麦肽是否具有缓解体力作用。将 224 只 SPF 级雄性 ICR 小鼠随机分为 7 组: 空白对照组、乳清蛋白组 (0.22g/kg BW)、4 个燕麦肽剂量组 (0.5g/kg BW、1g/kg BW、2g/kg BW、4g/kg BW) 及 1 个配伍组 (1g/kg BW 燕麦肽 + 0.11g/kg BW 核桃肽), 连续灌胃干预 30 天。干预结束后测定各组小鼠负重游泳力竭时间, 采用吸光度法测定血乳酸含量, 采用糖原试剂盒测定肝糖原含量和肌糖原含量, 采用全自动生化分析仪测定血清尿素氮及乳酸脱氢酶活力。

研究发现: 对照组与乳清蛋白组的游泳时间均值分别为 3.90min 和 4.92min, 差异无显著性 ( $p > 0.05$ )。燕麦肽各个剂量组及配伍组与乳清蛋白组小鼠的负重游泳时间相比分别延长了 2.58、1.40、2.18、1.90 和 2.72 倍, 且差异均具有显著性 ( $p < 0.05$ )。燕麦肽各剂量组及配伍组小鼠的血乳酸曲线下面积均显著小于空白对照组及乳清蛋白组 ( $p < 0.05$ )。燕麦肽各个剂量组及配伍组与空白对照组相比小鼠肝糖原含量均显著上升 ( $p < 0.05$ ), 其中燕麦肽 1g/kg BW、2g/kg BW 组及配伍组与乳清蛋白组亦具

有显著性差异 ( $p < 0.05$ )。燕麦肽各个剂量组、配伍组及乳清蛋白组的小鼠血清尿素氮较空白对照组均有所下降, 但差异尚无显著性 ( $p > 0.05$ )。结论: 燕麦肽具有缓解体力疲劳的功能。

**关键词:** 燕麦肽; 抗疲劳; 肝糖原; 血乳酸; 游泳时间。

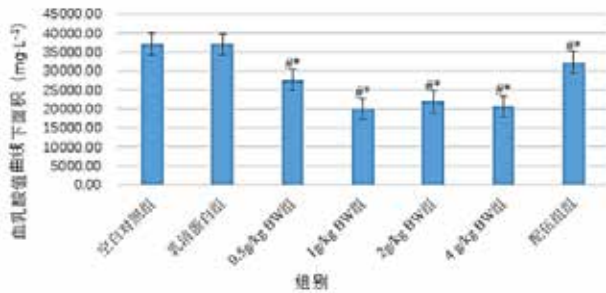


图1 燕麦肽对小鼠血乳酸值曲线下面积的影响

注; # 与对照组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

\* 与乳清蛋白组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

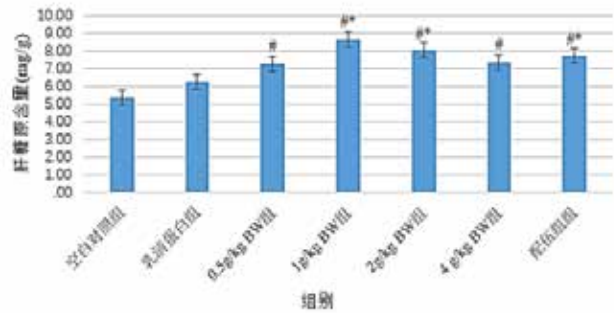


图2 燕麦肽对小鼠肝糖原含量的影响

注; # 与对照组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

\* 与乳清蛋白组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

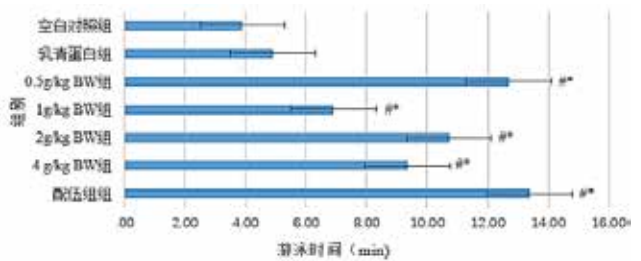


图3 燕麦肽对小鼠负重游泳时间的影响

注; # 与对照组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

\* 与乳清蛋白组相比差异有统计学意义 ( $p < 0.05$ )。

## 海洋鱼骨寡肽预防去卵巢大鼠骨质疏松的研究

Marine fish bone oligopeptide preserves bone mass in ovariectomized rats

韩晓龙 许雅君 王军波 裴新荣 杨睿悦 李宁 李勇

北京 大学医学 部营养与食品卫生学系, 北京 100083

### 摘要:

#### 【目的】

观察海洋鱼骨寡肽 (MP) 对去卵巢大鼠骨骼的影响。

#### 【方法】

3月龄雌性SD大鼠98只, 随机分为假手术组、去卵巢组和5个海洋鱼骨寡肽组。海洋鱼骨寡肽组大鼠行双侧卵巢去除术后, 分别灌喂MP 6、3、1.5、0.75、0.325mg/kg rd/d, 持续90d。

### 【结果】

与OVX组相比, 海洋鱼骨寡肽可使去卵巢大鼠股骨头和胫骨上段骨密度 (BMD) 增加。并且增加股骨的长度和横径。同时处死前体重、体重增加和子宫湿重无明显变化。

### 【结论】

海洋鱼骨寡肽能有效预防去卵巢大鼠的股骨丢失, 同时对子宫没有刺激作用。



关键词：骨质疏松；海洋鱼骨寡肽；股骨

## Abstract:

### 【 Objective 】

To examine the effect of marine fish bone oligopeptide on the Progress of bone loss induced by ovariectomy.

### 【 Methods 】

ninety-eight female rats were ovariectomized, 14 sham operated, divided into six groups of 14 each, fed on low calcium diet (0.04% Ca) and treated either with vehicle or marine fish bone oligopeptide (6, 3, 1.5, 0.75, 0.325 mg/kg body weight, twice a day) for 90 days.

### 【 Result 】

compared to sham rats, OVX animals showed a decrease in femoral diameter, length and bone mineral density (BMD) which was significantly reversed in marine fish bone oligopeptide treated animals, While there were no significant differences in weight gain among groups. And reduction in uterine weight in the OVX animals indicated that the surgical procedure was successful.

### 【 Conclusion 】

marine fish bone oligopeptide is effective in the prevention of estrogen deficient bone loss.

**Key words:** Osteoporosis; Marine fish bone oligopeptide; Femur

绝经后骨质疏松是原发性骨质疏松症中最常见的一种，其患病率为30%~50%。骨质疏松症具有骨显微结构的退化（骨小梁变细，断裂，小梁孔隙增大等）及骨强度降低，遇轻微创伤便易发生骨折<sup>[1]</sup>。此外，女性的老年性骨质疏松症也往往是绝经后骨质疏松的延续，此类人群容易发生股骨

颈。一旦发生则后果严重，一年内死亡率可达15%~20%，幸存者多留下残疾，生活不能自理，治疗护理需要高额费用，成为社会及家庭的沉重负担。绝经后骨质疏松作为中老年妇女健康的公众问题日益受到广泛关注<sup>[2]</sup>。

海洋中的生物种类繁多，其资源非常丰富。在海洋中其生物链基本健全，再生能力强。同时，长期处在海洋这样一个非常特异的密闭环境里，海洋生物在进化的过程中形成了与陆上生物不尽相同的代谢机制和防御机制，所以在海洋生物中蕴藏着许多功能特异、结构新颖的生物活性物质。近年来很多种具有生物活性的海洋鱼骨寡肽可以实现大规模的制备，主要通过直接提取法和通过水解来获得具有各种生物功能的生物活性肽<sup>[3,4]</sup>。其中很多海洋鱼骨寡肽的生物活性的越来越受到重视<sup>[5]</sup>。其中，海洋鱼骨寡肽对骨代谢的影响，目前国内外则均尚未见到系统的研究报道，本实验以去卵巢大鼠为模型，使受试动物处于低雌激素水平和骨丢失状态，研究海洋鱼骨寡肽对去卵巢大鼠骨密度的影响，为海洋鱼骨寡肽防治绝经后骨质疏松症（由postmenopausal osteoporosis, PMOP）提供实验依据。为临床应用和防治骨质疏松的进一步研究提供参考。

## 1. 方法

3月龄雌性SD大鼠98只，随机分为假手术组、去卵巢组和5个海洋鱼骨寡肽组。海洋鱼骨寡肽组大鼠行双侧卵巢去除术后，分别灌喂MP 6, 3, 1.5, 0.75, 0.325 mg/kg 2rd/d，持续90d。

## 2. 结果

### 2.1 海洋鱼骨寡肽对大鼠体重和子宫重量的影响

由于分组的随机化，各组体重在试验开始时不具有显著性差别（ $P>0.05$ ）。在试验结束时计算各组的体重增量，假手术组的体重增量和其他组比较也不具有显著性差别（ $P>0.05$ ）。在尸检过程中准确称量子宫湿重，与其它组相比假手术组的子宫湿重明显高于其它去卵巢组（ $P<0.05$ ）。而同时去卵巢组之间没有显著性差异（ $P>0.05$ ）。

（见表1）

## 2.2 海洋鱼骨寡肽对大鼠股骨骨密度和骨矿含量的影响

海洋鱼骨寡肽可以明显地增加去卵巢大鼠股骨的骨密度和骨矿含量。在股骨近端，3g/kg 组的骨密度 (BMD) 和骨矿含量 (BMC) 明显高于 VOX 组 (P<0.05)。而且，1.5 g/kg 组、3g/kg 组、6g/kg 组的骨密度 (BMD) 和骨矿含量 (BMC) 同假手术组相比较没有显著性的差别 (P>0.05)。在股骨远端，虽然所有海洋鱼骨寡肽组骨密度 (BMD) 和骨矿含量 (BMC) 没有达到假手术组的水平，3g/kg 组明显高于 VOX 组 (P<0.05)，其它海洋鱼骨寡肽同 VOX 组相比没有显著性的差别 (P>0.05)。在股骨中段，各个海洋鱼骨寡肽组与假手术组和 VOX 组都没有显著性差别 (P>0.05)。(见表 1)

## 2.3 海洋鱼骨寡肽对大鼠股骨长度、横径的影响

海洋鱼骨寡肽可以明显地增加去卵巢大鼠股骨的长度和横径。对于长度，3g/kg 组、6g/kg 组的股骨长度明显高于 OVX 组 (P<0.05)。所有海洋鱼骨寡肽组与假手术组的股骨长度相比不具有显著性差别 (P>0.05)。对于横径，所有的海洋鱼骨寡肽组与 VOX 组相比都明显有所增加 (P<0.05)。除 0.325g/kg 组显著低于假手术组外，其它海洋鱼骨寡肽组的横径与假手术组没有显著性差别 (P>0.05)。(见表 1)

表 1 海洋鱼骨寡肽对大鼠体重、子宫重量、股骨长度、股骨横径和密度的影响 (x±s, n=14)

组别	0.325g/kg	0.75g/kg	1.5g/kg	3g/kg	6g/kg	假手术组 (SHAM)
体重 (g)	392.85±4.05	326.53±4.74	235.63±4.40	236.73±3.89	235.52±4.20	326.21±3.19
子宫重量 (g)	436.53±5.81	419.89±4.64	436.41±4.13	433.35±4.39	432.62±4.66	425.22±4.25
子宫重量 (g)	89.53±7.33	85.38±6.10	102.85±4.37	93.37±4.13	119.97±4.34	93.82±4.32
子宫颈	0.1462±0.1225*	0.1321±0.0289*	0.1192±0.0309*	0.1343±0.1711*	0.1325±0.0289*	0.1331±0.0296*
股骨长度 (mm)	39.84±0.27	39.18±0.70	38.73±0.84	39.25±0.63	40.09±0.87*	39.16±0.86*
横径 (mm)	4.34±0.23*	4.32±0.23*	4.41±0.21*	4.51±0.26*	4.35±0.19*	4.57±0.30*
近端 BMD (g/cm <sup>3</sup> )	0.2295±0.0152*	0.2191±0.0191*	0.2293±0.0168*	0.2270±0.0149*	0.2274±0.0191*	0.2211±0.0219*
中段 BMD (g/cm <sup>3</sup> )	0.1771±0.0173	0.1753±0.0114	0.1746±0.0195	0.1838±0.0218	0.1848±0.0151	0.1867±0.0111
远端 BMD (g/cm <sup>3</sup> )	0.1361±0.0021*	0.1365±0.0142*	0.1359±0.0102*	0.1395±0.0175	0.1319±0.0159*	0.1319±0.0102*
近端 BMC (g)	0.1521±0.0198*	0.1315±0.0162*	0.1358±0.0146*	0.1355±0.0201*	0.1392±0.0202*	0.1251±0.0162*
中段 BMC (g)	0.1324±0.0144	0.1303±0.0107	0.1307±0.0103	0.1393±0.0135	0.1328±0.0108	0.1353±0.0136
远端 BMC (g)	0.0426±0.0029*	0.0429±0.0046*	0.0443±0.0032*	0.0467±0.0056	0.0466±0.0031*	0.0473±0.0031*

注: a 与 OVX 组比较 P < 0.05

B 与 SHAM 组比较 P < 0.05

## 3. 讨论

本研究采用了摘除雌性大鼠双侧卵巢复制绝经后骨质疏松的经典动物模型，去势后雌性大鼠由于雌激素缺乏导致的骨质疏松属于高转换型骨质疏松 [7]。雌性大鼠双侧卵巢

切除而导致骨骼的改变与绝经期后妇女的改变相似 [8]。从尸检中对子宫湿重的测量结果看，假手术组的子宫湿重明显高于其它去卵巢组，可以证实造模成功。

一般认为体重与骨密度有正相关关系，体重增加可部分抑制去卵巢导致的骨密度降低，从而掩盖骨质疏松症的程度。为尽可能减少体重对骨密度的影响，对实验大鼠的进食量进行了控制，严格按每鼠 18g/d 投喂饲料，因此在本实验中大鼠去卵巢后，其体重增加与假手术组大鼠无显著性差异。绝经后骨质疏松主要发病机制是：雌激素缺乏导致破骨细胞增殖分化，破骨细胞功能活跃，同时抑制破骨细胞凋亡，从而使骨吸收速度超过骨形成速度，造成骨质有机物和无机物成比例地减少。而在这一过程中主要受到累及的是松质骨，相对而言皮质骨受到的影响较小。本实验结果显示 OVX 组 BMD 显著低于假手术组，表现为骨强度下降。在海洋鱼骨寡肽对去卵巢大鼠干预后，去卵巢大鼠股骨的骨密度和骨矿含量明显地增加。而且，3g/kg 组与 OVX 组和假手术组相比改变最为显著。在股骨近端（主要为松质骨），3g/kg 组的骨密度 (BMD) 和骨矿含量 (BMC) 明显高于 VOX 组，并且骨密度 (BMD) 和骨矿含量 (BMC) 同假手术组相比较没有显著性的差别。在股骨远端（主要为松质骨），虽然 3g/kg 组骨密度 (BMD) 和骨矿含量 (BMC) 没有达到假手术组的水平，但 3g/kg 组明显高于 VOX 组。在股骨中段（主要为皮质骨），各个海洋鱼骨寡肽组与假手术组和 VOX 组都没有显著性差别。类似地海洋鱼骨寡肽可以明显地增加去卵巢大鼠股骨的长度和横径。3g/kg 组和 6 g/kg 组的股骨长度明显高于 OVX 组。对于横径，所有的海洋鱼骨寡肽组与 VOX 组相比都明显有所增加。以上结果提示海洋鱼骨寡肽既抑制去卵巢大鼠的骨吸收，又抑制去卵巢大鼠的高骨转换，从而增加股骨松质骨的骨量，使其骨量恢复或接近假手术组的水平。

## 参考文献

- Alexander JM, Bab I, Fish S, Muller R, et al. Human parathyroid hormone-34 reverses bone loss in ovariectomized mice. J Bone Miner Res, 2001, 16, 1665-73.
- Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA, et al.

Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2001, 12, 16-23.

3. GILL I, Biologically active peptides and enzymatic approaches to their proaches to their productions[J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 2006, (18): 162-183.

4. Lane NE, YAO W, Kinny JH, et al. Both hPTH (1-34) and bFGF increase trabecular bone mass in osteopenic rats but they have different effects on trabecular bone architecture. *J Bone Miner Res*, 2003, 18: 2105-2115.

5. Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M, and Kasugai

S. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelation to ovariectomized rats. *Nutrition*, 2005, 21, 1120-6.

6. Teerlink T, Tavenier P, Netelenbos JC. Selective determination of hydroxyproline in urine by high performance liquid chromatography using precolumn derivatization. *Clini Chimi Acta*, 1989, 183: 309-316.

7. 赵和平, 李宁. 陈列骨质疏松症动物实验模型的建立和评价 [J]. *中国中医骨伤科杂*, 2001, 9 (3) : 55-57.

8. Wrangski TJ, Dann LM, Scott KS, et al. Long-term effects of ovariectomy and aging on the rat skeleton[J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 45 (3) : 3606-3607.

## 海洋胶原肽预防 SAMP8 小鼠学习记忆功能下降的实验研究

Preventive effect of Marine Collagen Peptide on learning and memory impairment in SAMP8 mice

裴新荣<sup>1, 2</sup>, 杨睿悦<sup>1</sup>, 赵海峰<sup>1</sup>, 李琼<sup>1</sup>, 刘志刚<sup>1</sup>, 王军波<sup>1</sup>, 李勇<sup>1</sup>  
1( 北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 北京, 100191)  
2( 首都医科大学食品药品安全评价中心, 北京, 100069)

### 摘要:

#### 【目的】

探讨海洋胶原肽 (MCP) 对痴呆性学习记忆下降的影响及作用机制。

#### 【方法】

选用 6 龄 SAMP 8 小鼠为模型, 分别喂饲含 0、0. 225%、0. 450% 和 1. 350% MCP 的特殊加工饲料 4 个月, 之后进行 Morris 水迷宫检测以观察小鼠的空间学习记忆能力、Nissl 染色观察海马神经元的状况, 同时检测海马区脑源性神经营养因子 ( BDNF ) 的表达状况。

#### 【结果】

0. 44% 和 1. 32%MCP 干预可明显预防 SAMP 8 小鼠学习记忆功能的下降; 防止神经元过度丢失, 促进脑源性神经营养因子的表达可能是其重要的作用机制。

#### 【结论】

海洋胶原肽具有抑制学习记忆下降的功能, 可成为抗衰老相关功能食品的新选择。

**关键词:** 物活性肽; SAMP8 小鼠; 学习记忆; 脑源性神经营养因子

#### Abstract:

**【 Objective 】**

To explore the preventive effect and possible mechanisms of marine collagen peptide (MCP) on AD related memory impairment,

**【 Methods 】**

SAMP8 mice aged 6 months were divided into control group and three MCP treatment groups. The mice were fed with chow diet, 0.225, 0.450 or 1.350% (wt/wt) MCP respectively for 4 months. The Morris watermaze was used to check the spatial learning and memory ability. The morphological changes of hippocampal tissue were estimated by nissel stain. Immunoblot analysis was used to measure the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

**【 Result 】**

The results showed that spatial memory ability in 0.450 and 1.350% MCP-treated mice were significantly enhanced compared to SAMP8 control mice. The reduced apoptotic neurons and up-related expression of BDNF were involved in the mechanism of preventive effect of MCP on AD-related memory loss.

**【 Conclusion 】**

These findings suggest that MCP could be a candidate for functional food to relieve memory deficits associated with aging.

**Key words:** bioactive peptide; SAMP8 mice; learning and memory; brain-derived neurotrophic factor

海洋胶原肽 (marine collagen peptide, MCP) 是利用传统渔业生产中的下脚料—鱼皮作为资源, 通过复合偶联酶解和多级膜分离等技术分离出的一种鱼皮多肽, 其

相对分子质量在 100-860u, 是一种小肽的混合物, 具有吸收快, 水溶性好以及黏度低的特点。本研究以 SAMP8 小鼠为模型, 探讨了 MCP 对阿尔茨海默病小鼠学习记忆功能的影响及其作用机制, 为其进一步的开发利用提供理论依据。

**1. 方法**

选用 6 月龄 SAMP8 小鼠为模型, 分别喂饲含 0、0.225%、0.450% 和 1.350% MC 的特殊加工饲料 4 个月, 之后进行 Morris 水迷宫检测以观察小鼠的空间学习记忆能力、Nissl 染色观察海马神经元的状况, 同时检测海马区脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达状况。

**2. 结果**

**2.1 MCP 对 SAMP 8 小鼠空间学习记忆的影响**

逃避潜伏期结果分析表明, 随着训练天数的增加, 各组小鼠的逃避潜伏期均逐渐缩短 [F(4, 264)=12.248, P<0.01]; 时间与组间无交互作用 [F(16, 264)=1.002, P>0.05]; 各组间的逃避潜伏期差异有显著性 [F(4, 66)=4.969, P<0.01], 采用 LSD 方法对各组间的潜伏期两两比较发现, 0.450% 和 1.350% MCP 干预组和 SAMR1 对照组小鼠的逃避潜伏期均显著低于 SAMP8 对照组 (P<0.05), 0.225% 和 1.350% MCP 干预组与 SAMR1 对照组相比, 潜伏期延长, 并且差异有显著性 (P<0.05)。(见图 1A)

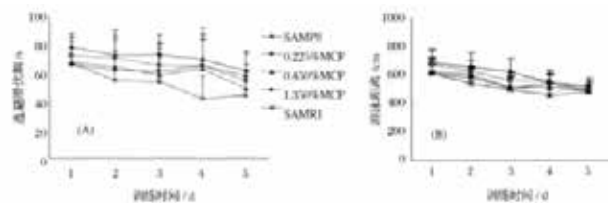


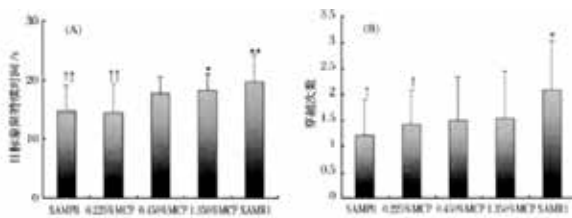
图 1 水迷宫定位航行试验中, MCP 对逃避潜伏期 (A) 和游泳具有 (B) 的影响

游泳距离结果分析表明, 同逃避潜伏期结果一致, 随着训练时间的延长, 各组小鼠的游泳距离逐渐缩短 [F(4, 264)=39.13, P<0.01], 时间与组间无交互作用 [F(16, 264)=0.962, P>0.05]; 各组间的游泳距离的差异有显著性 [F(4, 66)=9.969, P<0.01], LSD 法进行两两比较发现, 与



SAMP8 对照组相比, 0.450%、1.350%MCP 干预组及 SAMR1 对照组游泳距离缩短, 差异具有显著性 ( $P < 0.01$ ); 0.225%MCP 干预组与 SAMR1 对照组相比, 游泳距离显著延长 ( $P < 0.05$ )。(见图 2)。

由图 2 可见, 空间探索试验中, 与 SAMP8 对照组相比, SAMR1 对照组小鼠目标象限持续时间延长, 穿越平台的次数也显著增加; 1.32%MCP 干预后, 小鼠在目标象限持续时间显著长于 SAMP8 对照组; 与 SAMR1 对照组相比, 0.22%MCP 干预后穿越次数明显减少。



(A)-与 SAMP8 对照组相比, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;  
(B)-与 SAMR1 对照组相比, +  $P < 0.05$ , ++  $P < 0.01$

图 2 空间探索试验中, MCP 对目标象限持续时间 (A) 和穿越次数 (B) 的影响

## 2.2 MCP 对海马神经元的影响

由图 3 可见, SAMR1 对照组细胞数目较多, 排列整齐, 胞浆内可见大量尼氏体; SAMP8 对照组锥体细胞排列较紊乱、松散, 细胞间隙增大, 尼氏体减少, 可见空泡变性等; MCP 干预后, 锥体细胞增多, 排列较整齐, 跟 SAMP8 对照组相比, 尼氏体有所增加。细胞计数结果显示, SAMR1 对照组海马 CA1 和 CA3 区锥体细胞数显著高于同年龄的 SAMP8 对照组; 0.450%MCP 干预 4 个月后, 海马 CA1 区锥体细胞的数目同 SAMP 8 对照组相比显著增加。

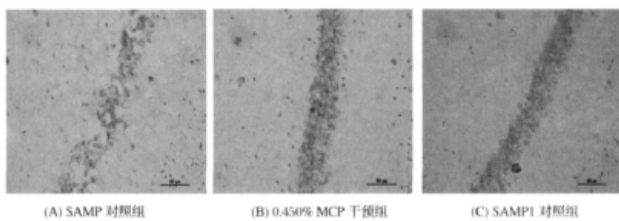
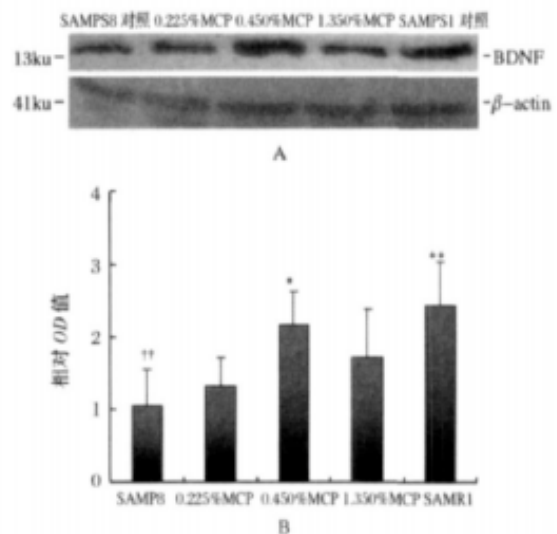


图 3 小鼠脑组织海马 CA1 区 Nissl 染色 ( $\times 400$ )

## 2.3 MCP 对 SAMP 8 小鼠 BDNF 表达的影响

应用 Westernblot 的方法对各组动物海马组织蛋白的表达进行了检测, 结果发现, 同 SAMR1 对照组相比, SAMP8 对照组小鼠海马组织 BDNF 蛋白的表达下降了 55%, 两者具有显著性差异; 0.225%、0.450% 和 1.350%MCP 干预 4 个月后, SAMP8 小鼠海马 BDNF 蛋白的表达分别升高了 19%、51% 和 38%, 其中 0.450%MCP 干预组与 SAMP8 对照组相比具有显著性差异, 0.225%MCP 干预组小鼠海马 BDNF 蛋白的表达与青年对照组相比显著下降。(图 4)



A-Westernblot 表达条带; B- 灰度分析;  
与 SAMP8 对照组相比, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$   
与 SAMR1 对照组相比, +  $P < 0.05$ , ++  $P < 0.01$

图 4 MCP 对 BDNF 蛋白表达的影响 (westernblot)

## 3. 讨论

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人中最为常见的神经退行性疾病, 进行性记忆功能减退、认知功能障碍是其重要的临床表现之一。随着人口老龄化进程的加速, AD 已经成为严重威胁人类健康的社会问题, 给个人、家庭和社会带来沉重的精神和经济负担 [1-2]。AD 作为一种慢性、恶性致死性疾病, 其发病机理十分复杂, 确切病因尚未明了, 目前尚无特效药物进行治疗或逆转其进展, 因此早期预防 AD 的发生, 对于提高老年人的生活质量以及实现健康老龄化均具有重要的科学、经济和社会意义。

海洋是地球上资源最丰富的领域，由于生活环境的特殊性，使其在进化过程中产生了许多功能特异、结构新颖的蛋白质，向海洋索取食物、功能蛋白和特殊活性物质，已成为世界各国保健品、药品开发的重要领域<sup>[3-4]</sup>。鱼皮中含有丰富的胶原蛋白、氨基酸等，但以往作为水产加工的下脚料通常被废弃，即造成资源浪费又影响环境。海洋胶原肽是以深海鱼的鱼皮为主要原料，采用复合偶联酶解技术生产的小分子寡肽混合物，迄今为止，通过生物酶解方法得到的海洋活性肽主要来源于鱼肉蛋白，而从鱼皮中分离的活性肽非常少。本研究中充分利用传统渔业生产中的下脚料鱼皮作为资源，通过复合偶联酶解和多级膜分离等技术分离出一种海洋寡肽-海洋胶原肽，经 HPLC 和质谱分析显示其相对分子量在 100-860u 之间，主要集中在 300-860u，占到总成分的 86% 左右，是一种寡肽混合物，推测其主要结构为 2~6 肽，MCP 较小的分子量决定了其具有吸收快，水溶性好以及黏度低的特点，更利于其发挥营养作用以及各种生理调节作用。

本研究利用 MCP 从 SAMP8 小鼠 6 月龄时开始干预，持续 4 个月。结果表明，Morris 水迷宫试验中，同 SAMP8 对照组相比，MCP 干预组小鼠逃避潜伏期和游泳距离均显著降低，空间探索试验中，MCP 干预组目标象限时间持续时间及穿越次数有不同程度的升高。行为学测试的结果表明，MCP 可有效预防快速老化小鼠空间学习记忆能力的下降，其中以 0.44%MCP 干预组效果最好。试验还发现 MCP 可有效抑制海马神经元的丢失。而神经元的丢失是 AD 的特征性病理变化，有报道称 AD 死亡的老人较正常死亡老人海马 CA4 区正常神经元减少 15%，而在 CA1 区则减少了 40%。足够的神经元数量及其正常形态是大脑功能正常的物质基础，发生在海马的神经元丢失使得海马不能正常接收来自其他各联合区域的信息，从而会引起学习和记忆障碍<sup>[5-6]</sup>。因此有效抑制神经元的丢失，可能是 MCP 预防 AD 发生过程中学习记忆能力下降的重要机制之一。

近年来研究发现脑源性神经营养因子 (BDNF) 的缺乏与 AD 的发病密切相关。BDNF 水平的降低影响了神经元的营养供应，导致 AD 患者海马胆碱能系统逆行性运输减少，造成与 AD 相关的胆碱能神经元凋亡及变性<sup>[7-9]</sup>。本试验中，应用 Western blot 的方法对海马组织中 BDNF 的表达进行

了检测，结果发现同 SAMR1 对照组相比，10 月龄 SAMP8 小鼠海马组织中 BDNF 蛋白的表达明显降低，这可能是 SAMP8 小鼠快速老化的原因之一。MCP 干预后 BDNF 的表达有不同程度的增加，0.44%MCP 干预组 BDNF 蛋白的表达水平与 SAMP8 对照组相比有显著性差异，这可能是 MCP 改善学习记忆能力下降的机制之一。

综上所述，MCP 具有预防 AD 发生过程中学习记忆能力下降的作用，这种作用可能与减少神经元的丢失、促进神经营养因子的表达有关。

## 参考文献

1. Harman D. Alzheimer's disease pathogenesis: role of aging[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1067: 454-460.
2. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease[J]. *BMJ*, 200, doi: 10.1136/bmj.b158.
3. Aneiros A, Garateix A. Bioactive peptides from marine sources: pharmacological properties and isolation procedures[J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2004, 803(1): 41-53.
4. 李勇. 生物活性肽研究现状和进展 [J]. *食品与发酵工业*, 2007, 33(1): 3-9.
5. Stepanichev MY, Zdobnova IM, Zarubenko II, et al. Amyloid-beta(25-35)-induced memory impairments correlate with cell loss in rat hippocampus[J]. *Physiol Behav*, 2004, 80 (5): 647-655.
6. 许浩, 胡祥友, 秦松, 等. 阿尔茨海默病海马凋亡神经元发生率增高 [J]. *中国神经科学杂志*, 2002, 18(1): 462-465.
7. Naqahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2009, 15(3): 331-337.
8. 李福胜, 王静, 何明大. 脑源性神经营养因子对阿尔茨海默病的作用 [J]. *实用预防医学*, 2007, 14 (4) :1 320-1 323.
9. Arancibia S, Silhol M, Moulriere F, et al. Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(3): 316-326

## 海洋胶原肽辅助降血糖的效果研究

### Evaluation of Marine Collagen Peptide's Effect as Assistant Hypoglycemic Food

彭宏斌

#### 摘要:

##### 【目的】

探讨海洋胶原肽短期干预对糖尿病患者血糖代谢和胰岛素分泌功能敏感性的影响。

##### 【方法】

严格按照 1997 年美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病诊断标准以及本研究设计的纳入排除标准招募志愿者参加本研究, 在某医院内分泌科接受住院治疗并入选本研究的糖尿病患者共 240 例参与研究的对象按入院时间先后随机分为干预组 (A 组) 和对照组 (B 组), A 组每天给予海洋胶原肽营养冲剂, 剂量是  $6.5\text{g} \times \text{bid}$ , 服用时间是早餐中和临睡前, 温开水冲服; 干预时间是入院第 1 天至患者出院为止。并对研究对象进行了口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)、降空腹血糖试验以及改善胰岛素敏感性和 / 或分泌功能试验。

##### 【结果】

两次 OGTT 试验中, 干预组血糖曲线下面积减小的幅度显著大于对照组 ( $P < 0.05$ ), 降空腹血糖试验中, 患者空腹血糖观察值均数随分组不同而不同 ( $P < 0.05$ ), 干预组在干预后第 7d 的 ISI 和 IS 与干预前比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 对照组不同时期 ISI 和 IS 值比较差异无统计学意义。干预组的血糖调整期比对照组有所缩短, 且夜间低血糖的发生率显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

##### 【结论】

海洋胶原肽具有辅助降血糖功能, 并可以改善糖尿病患者胰岛素敏感性和改善胰岛素分泌功能; 海洋胶原肽短期干预可以缩短糖尿病患者的血糖调整期; 海洋胶原肽短期干预可以降低夜间低血糖的发生率;

**关键词:** 海洋胶原肽; 辅助降血糖效应; 低血糖

#### Abstract:

##### 【Objective】

To study marine collagen peptides' effect on glycometabolism, insulin secretion function and insulin sensibility of diabetic patient.

##### 【Methods】

In accordance with the 1997 American Diabetes Association (ADA) Diabetes Diagnostic Criteria and the inclusion criteria included in this study, volunteers were recruited to participate in the study. A total of 240 diabetic patients were enrolled in the hospital and were enrolled in this study. (Group A) and control group (group B) were randomly divided into intervention group (group A) and control group (group B). Group A was given daily collagen peptide nutrition powder. The dose was  $6.5\text{g} \times \text{bid}$ . The time was before breakfast and before going to bed. The time of intervention is 1 day after admission to the patient. OGTT, hypothyroidism, and insulin sensitivity and / or secretion test were performed on the subjects.

##### 【Result】

It was demonstrated that the lowering rate of blood-glucose and the area under the glucose tolerance curve in group B was significantly lower than that of group A ( $p < 0.05$ ). In the Fasting blood-glucose lowering test, it was described that the changes of fasting

blood-glucose of subject are related to the factor of grouping, As for ISI and IS, there were no significant change in group B. But in group B, both the ISI and IS have a significant elevation on 7th days compared with the 1st day (  $p < 0.05$ ). Patients in group B prove to have a significantly higher incidence of night hypoglycemia( $p < 0.05$ ) and longer blood-glucose adjustment phase than that of group A( $p < 0.05$ ).

### 【 Conclusion 】

Marine collagen peptides proved to be effective in enhancing blood glucose tolerance of diabetic patients and lowering the fasting blood glucose of diabetic patients, which mean that its function of Assistant Hypoglycemia is effective. Marine collagen peptides were effective on enhancing the level of ISI and IS of diabetic patients. Marine collagen peptides can shorten the blood-glucose adjustment-phase of diabetic patients. Marine collagen peptides can lower the incidence of night hypoglycemia of in-patient diabetic patients.

**Key words:** Marine collagen peptides; Assistant hypoglycemic effect; hypoglycemia

### 讨论

海洋是地球上资源最丰富的领域，近几年来利用现代生物技术研究生产海洋活性多肽已经成为新的研究热点。

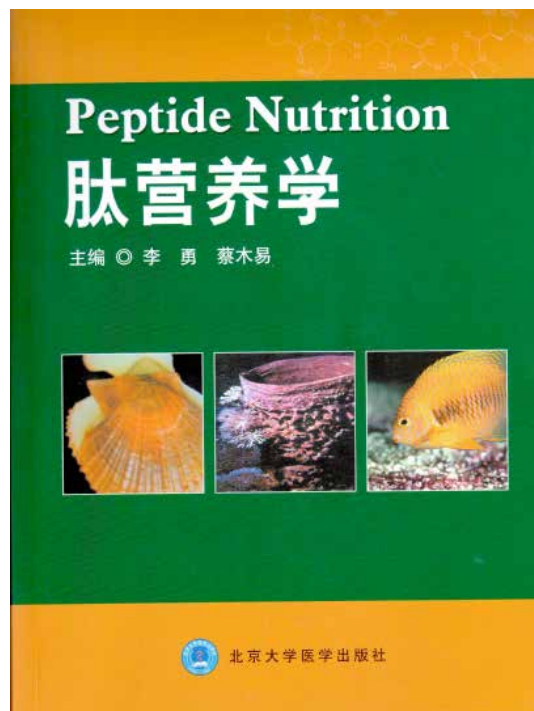
不论是天然存在于海洋生物中的活性肽，还是经过酶解海洋蛋白质得到的活性肽，都具有不同的生理活性，诸如易消化吸收（比氨基酸更易吸收）、保护胃粘膜及抗溃疡作用、抗氧化、抗过敏、降血压、降胆固醇、抗衰老、抑制肿瘤细胞生长、促进伤口愈合、增强骨强度和预防骨质疏松、预防关节炎、促进角膜上皮损伤的修复和促进角膜上皮细胞的生长等多种生理活性功能。近年来，被称为植物胰岛素的活性多肽引起了广泛糖尿病等慢性病防治工作者的研究兴趣。有体外试验和动物实验显示：海洋生物活性肽具有相当活跃的抗氧化活性和增强机体免疫的活性，可以在一定程度上改善糖代谢的紊乱，减少自由基引起的细胞损伤并改善胰岛素抵抗，从而起到辅助降血糖的作用。对其抗氧化、提高机体免疫力作用的研究可为海洋生物活性肽在抗肿瘤、抗衰老、防治糖尿病和心血管疾病的应用提供依据和思路。

本研究所用的海洋胶原肽由中国食品发酵工业研究院友情赠送。海洋胶原肽是一种从天然海洋鱼类的鱼皮和少量残留的鱼肉中通过体外酶法水解提取出来的具有多种特殊生理活性的海洋生物活性肽，从成分上讲属于低聚肽的混合物。相对分子质量都在 2K 以下。通过氨基酸电泳分析结果提示：该低聚肽混合物的主要成份为谷氨酰胺（占 37%）和肌肽（占 39%）等小分子低聚肽。所以其具有良好的水溶性和抗氧化、提高免疫力等功能。本研究拟通过探讨住院糖尿病患者住院期间在常规药物和饮食治疗的同时，每天早餐和临睡前进食 6.5g 海洋胶原肽前后血糖代谢和胰岛素分泌功能敏感性等指标的变化，为海洋新资源食品海洋胶原肽防治糖尿病及其并发症的临床应用提供思路和依据。



## 《肽营养学》目次

1 概 论	1
2 肽的基本概念	5
3 生理活性肽	36
4 食品感官肽	168
5 内源性生物活性肽	184
6 外源性生物活性肽	226
7 海洋生物活性肽	247
8 陆地生物活性肽	275
9 生物活性肽在保健食品 / 功能食品中的应用	309
10 生物活性肽在运动中的应用	360
11 肽营养学的研究前景和面临的挑战	374
专业词汇中英文对照	378
附录 1 国家大豆肽行业标准	385
附录 2 国家海洋肽行业标准	394



## 《营养新观察》刊物征订表

姓 名:

联系电话:

工作单位:

工作职务:

邮寄地址:

工作内容:

E-mail邮箱:

您更喜欢哪种方式来阅读我们的刊物,请在口里打√——  
电子版刊物 ;纸质版刊物

您可邮寄 / 传真 / 扫描并电子邮件回复我们:(方式可三选一)

——我们的联系方式:

<达能营养中心>

邮编:100050

地址:北京市宣武区南纬路 29 号

电话/传真:010-83132921

网址:[www.danone-institute.org.cn](http://www.danone-institute.org.cn)

E-mail:[danone.institute@danone-institute.org.cn](mailto:danone.institute@danone-institute.org.cn)

联系人:张国雄



达 能 营 养 中 心

致 力 营 养 与 健 康



地址 /Add: 中国北京市西城区南纬路 29 号 100050

#29 Nan Wei Road, Xi Cheng District, Beijing, China 100050

电话 /Tel: (86-10)8313 2921 传真 /Fax: (86-10)8313 2625

<http://www.danone-institute.org.cn>

Email: [danone.institute@danone-institute.org.cn](mailto:danone.institute@danone-institute.org.cn)