

·综述·

源于动物类中药活性肽药理作用研究进展

刘长龙¹,李云霄²,张红艳¹,金保东¹,刘丽达¹,高鹏³

(1.山东中医药大学第二附属医院药学部,山东 济南 250000;

2.山东第一医科大学附属内分泌与代谢病医院药剂科,山东 济南 250002;

3.山东中医药大学药学院,山东 济南 250355)

摘要:本文对近年来源于动物类中药活性肽药理作用研究进展进行综述,以期对动物类中药活性肽的开发利用以及探寻生物活性成分提供新思路。本文以2020版《中国药典》中收录及临床常用的40余种动物类中药为关键字,查阅整理近年来国内外相关文献报道,从抗凝、调节血脂、抗肿瘤、抗氧化、保肝等方面阐述动物类中药活性肽的药理作用。活性肽分子量一般小于5 kDa,相比于蛋白质、大分子多肽和氨基酸,更容易被人体吸收,且具有多种生理活性,表明动物类中药活性肽具有较高的研究和开发价值。

关键词:中药;活性肽;动物类中药;药理作用

中图分类号:R285

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.24.041

文章编号:1006-1959(2023)24-0173-06

Research Progress on Pharmacological Action of Active Peptides Derived from Animal Traditional Chinese Medicine

LIU Chang-long¹, LI Yun-xiao², ZHANG Hong-yan¹, JIN Bao-dong¹, LIU Li-da¹, GAO Peng³

(1. Pharmacy Department of the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,

Jinan 250000, Shandong, China;

2. Pharmacy Department of Endocrine and Metabolic Hospital Affiliated to Shandong First Medical University,

Jinan 250002, Shandong, China;

3. Pharmacy College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China)

Abstract: This article reviews the research progress of active peptide derived from animal traditional Chinese medicine in recent years. It provides a new idea for the development and utilization of active peptide from animal traditional Chinese medicine. With more than 40 animal traditional Chinese medicines in the 2020 edition of the Chinese Pharmacopoeia and commonly used in clinic as the key words, we have reviewed and collated relevant literature reports at home and abroad in recent years, the pharmacological effects of active peptides from animal traditional Chinese medicine on anticoagulation, regulation of Blood Lipid, anti-tumor, anti-oxidation and protection of liver are expounded. The relative molecular weight of active peptides is generally less than 5 kDa, which is easier to be absorbed by human body than protein, macromolecular peptides and amino acids. Meanwhile, it has many kinds of physiological activities, which indicates that the active peptides of animal traditional Chinese medicine have high research and development value.

Key words: Traditional Chinese medicine; Active Peptide; Animal traditional Chinese medicine; Pharmacological action

活性肽(active peptides)是由两个及以上氨基酸通过肽键共价连接形成的聚合物,根据肽中氨基酸残基的数量,常将含15个残基及以下的称为小肽(寡肽),含有16~50个残基的称为多肽^[1]。研究表明^[2],一些活性肽尤其是分子量相对较小的肽可直接被人体吸收,受到研究者的广泛关注。相对于植物类中

药,动物类中药如水蛭、蜈蚣、蛤蚧等大多含有较多的蛋白质,经过蛋白酶酶解或其它手段处理后可获得大量的肽类组分,因此从动物类中药中更易获得药理作用确切的活性肽组分。近年来,随着仿生酶解、大孔吸附树脂、葡聚糖凝胶色谱柱层析、MADIL-TOF/TOF-MS等新型制备、分离及分析手段的应用,越来越多的研究发现了动物类中药中具有明显药理作用的活性肽类组分^[3-5]。基于此,本文对近年来国内外关于动物类中药活性肽的药理作用研究进展进行综述,以期更好地开发和利用动物类中药中的活性肽。

1 抗凝血作用

水蛭是具有破血通经、逐瘀消癥功效的动物类

基金项目:山东省重大科技创新工程项目(编号:2019JZZY020906)

作者简介:刘长龙(1988.8-),男,山东新泰人,硕士,主管中药师,主要从事中药制剂研究工作

通讯作者:高鹏(1978.7-),男,山东青岛人,博士,教授,主要从事中药新制剂、新剂型研究

中药,临床常用于治疗血瘀经闭、中风偏瘫,目前已知水蛭抗凝成分主要为一些肽类成分^[6],其中以水蛭素的研究最为透彻,水蛭素是从水蛭唾液腺中发现的由66个氨基酸残基组成的单链多肽,分子量约为7 kDa,是一种凝血酶特异性抑制剂^[7,8],但水蛭素口服后需经胃肠道酶解成小肽后再发挥疗效,效率较低^[9]。多项研究发现采用蛋白酶酶解水蛭获得的肽类产物具有一定抗凝活性,于思雨^[10]以抗凝血活性为指标,将宽体金线蛭蛋白酶酶解液经超滤及葡聚糖凝胶层析后得到抗凝血活性最强部位肽的分子量为568.817 Da,抗凝血活性为640 μg ;Zhong S等^[11]对处理后的水蛭进行分离纯化,得到分子量为8608 Da的抗凝血物质,命名为“蚂蜈多肽”,经推测其结构为63个氨基酸残基形成的肽链上链接一个分子量为1898 Da的糖链,与水蛭素同源。丁月珠^[12]将水蛭酶解物采用分级超滤法,获得大于10 kDa和小于10 kDa两类肽段,以外翻肠囊为模型分析其不同肽段经肠吸收后的抗凝血作用,发现水蛭酶解物具有抗凝血作用的物质集中在分子量小于10 kDa肽段。

土鳖虫具有破血逐瘀、续筋接骨的功效^[13],临床常将其采用水煎煮或打粉入药,存在腥臭味重、患者服用量大等缺点。为获得土鳖虫抗凝活性成分,提高药材利用率,田晨颖等^[14]以总肽含量、抗凝活力等为指标优选土鳖虫酶解工艺,结果发现采用仿生酶解法获得的酶解产物具有更强的抗凝活性,酶解液总肽含量为26.22 mg/ml,相对其它酶解法,仿生酶解法可最大限度利用药材。

蜈蚣具有息风止痉、通络止痛的功效,常用于肝风内动、痉挛抽搐、半身不遂,黄能听^[15]以APTT为考察指标,将蜈蚣仿生酶解液通过分离纯化得到一组分F3-3-2,具有很强的抗凝效果,经MADIL-TOF-MS质谱分析显示其为小分子肽类;另一组分F3-3-3虽具有较高的纯度,但抗凝效果不明显,揭示蜈蚣中发挥抗凝血作用的为一定分子量范围的肽类混合物而非单一成分。

上述研究表明,来源于水蛭、土鳖虫等动物药的活性肽具有明显的抗凝血作用,当前研究获得的抗凝血活性肽组分仍多为混合物,通过进一步分离纯化获得活性单体或质量稳定组分,具有较高的研究及应用价值。

2 调节血脂

土鳖虫为鳖蠊科昆虫地鳖(*Eupolyphaga sinensis*

Walker)及中华冀土鳖(*Steleophaga plancyi* Boleny)的干燥雌虫体,是常用活血化瘀类中药。多项研究表明^[16-18],土鳖虫具有调节血脂、抗凝等作用,土鳖虫含有大量蛋白质,口服后通过体内消化酶酶解产生调节血脂等作用,推断土鳖活性肽具有调节血脂等药理活性。

董萍萍等^[19]通过MADIL-TOF/TOF-MS对土鳖虫具有调节血脂作用的组分进行氨基酸序列分析,发现该组分为氨基酸序列为LAPAPGTL的8肽(LL8),通过药效学试验发现,其能显著降低大鼠血浆、肝脏中TG、TC等指标,具有较好的调节血脂作用。在土鳖虫活性肽调脂作用机制研究方面,姜珊等^[20]对土鳖虫经仿生酶解、分离纯化得到一含有17个氨基酸的活性肽DP17。对DP17进行固相合成后发现其不仅能使大鼠血清及肝脏中TG、TC等指标显著下降,还可使大鼠肝脏ACC和HMGC RmRNA表达以及mTORC1蛋白表达显著降低,AMPK磷酸化蛋白表达显著上升($P<0.05$),分析土鳖虫活性肽DP17主要通过调控机体内能量代谢平衡并激活AMPK/mTOR信号通路来发挥调节血脂的作用。王少平等^[21]研究发现,土鳖虫生物活性肽(APE)可显著增加高脂血症大鼠肠道乳酸杆菌属、双歧杆菌属等的相对丰度,降低拟杆菌门、软壁菌门的瘤胃球菌属等的相对丰度,修复肠道菌群谱,推测土鳖虫活性肽还可经肠道菌群干预脂质代谢途径发挥降血脂的功效。

临床常用调脂药物如他汀类常会引起肌酸激酶升高甚至横纹肌溶解等不良反应,通过酶解土鳖虫后分离纯化获得具有较高调脂作用的活性肽,具有较高的临床应用价值,其调脂机制及安全性值得进一步研究。

3 抗氧化

疲劳、疾病及衰老产生的一大原因,是由于各种自由基在一定条件下与体内脂肪酸、蛋白质等物质作用,使得相关细胞的结构与功能被破坏^[22],因此,抗氧化物质在对抗人体衰老、疾病中占据重要地位。

阿胶具有补血滋阴、润燥止血的作用,常用于血虚萎黄、肌萎无力、眩晕心悸等临床病症的治疗,但阿胶常需烊化后服用,也具有一定的滋腻性,直接口服利用率较低。樊雨梅等^[23]采用复合酶法酶解阿胶,获得的阿胶低聚肽分子量主要集中在900 Da以下,研究发现阿胶低聚肽清除DPPH、ABTS自由基和减

轻 H_2O_2 诱导的成纤维细胞氧化损伤的效果优于阿胶,通过氨基酸分析发现阿胶低聚肽疏水性氨基酸占氨基酸总量比例较高(46.23%),与相关文献^[24]报道的抗氧化能力与疏水性氨基酸含量一致。李笑尘等^[25]采用仿生酶解法将阿胶珠酶解获得酶解物并对其进行分离,分别对阿胶珠酶解物及其不同分离部位进行体外抗氧化能力测定,结果发现体外抗氧化活性最强的部位为 GFC-1。利用 LC-ESI-MS/MS 结合 TurboSE-QUEST 检索软件及 Swiss-Prot 数据库从 GFC-1 中鉴定出 9 个小分子肽,并从中识别出高重复核心序列 GPAGPP*GPP* (P* 为羟脯氨酸),发现 GFC-1 部分肽段与文献中已知的某些抗氧化肽序列具有相同序列片段 GPP*, 并且具有已报道的能够提高抗氧化活性的氨基酸残基。

其它动物类中药活性肽同样具有抗氧化活性,尹娜等^[26]研究发现将宽体金线蛭经木瓜蛋白酶酶解所得酶解液具有较高抗氧化活性,尤其是经 CM Sepharose FF 分离后获得的短肽抗氧化活性明显强于抗坏血酸,经 Q-TOF 检测,抗氧化活性肽分子量大多为 130.96~330.34 Da。海马具有温肾壮阳、散结消肿的作用,常用于肾虚作喘、虚劳健忘等病症的治疗^[27],研究表明氧化应激与慢性疲劳即中医之虚劳相关^[28]。吴靖娜等^[29]研究发现将海马以风味蛋白酶进行酶解,通过抗氧化试验发现海马酶解活性肽的 DPPH 清除率为 92.758%,还原力为 1.091,具有较高的抗氧化活性。

以上研究表明来源于阿胶、海马等动物类中药经酶解后获得的活性肽具有明显的抗氧化活性,也提高了原药物的利用率,但值得注意的是,当前活性肽抗氧化活性研究以体外实验为主,体内抗氧化、抗疲劳等效果如何需要进一步研究进行明确。

4 免疫调节及抗肿瘤

临床常用抗肿瘤药物如氟尿嘧啶、环磷酰胺等常含有酰胺键即肽键,动物药经酶解后获得的活性肽由诸多不同肽键组成,从中筛选具有抗肿瘤活性的组分值得研究。李钦青等^[30]发现通过仿生酶解使壁虎含有的蛋白质酶解成小分子肽后,对 S180 和 H22 荷瘤小鼠的抑瘤率均明显高于壁虎原粉与水煎煮液($P<0.05$)。王颖等^[31]比较不同蛋白酶酶解天龙对肺腺癌 A549 细胞的抑制率,发现采用胃蛋白酶、弹性蛋白酶组的水解度均较高,但通过 MTT 法测定酶解后活性肽对肺腺癌 A549 细胞的抑制率发现,

弹性蛋白酶组抑制率较高,而胃蛋白酶组没有抑制作用,分析其可能是由于酶切位点不同导致所得活性肽的氨基酸序列不同。

王莹雪等^[32]利用分子对接技术对阿胶模拟消化产物中的六肽、七肽和八肽进行活性筛选,筛选出了氨基酸序列为 ADGVAGPK 的阿胶肽可与抗肿瘤靶标 APN 发生高度结合,是阿胶模拟胃肠道消化产物中最具潜力的抗肿瘤肽。席玮等^[33]研究发现单纯蛤蚧肽组分连续灌胃 12 d 可显著提升 S180 荷瘤小鼠的腹腔巨噬细胞杀瘤活性及 Hepal-6 荷瘤小鼠的腹腔巨噬细胞吞噬功能,还可显著提高脾淋巴细胞增殖能力及细胞活性,与环磷酰胺 (CTX) 联合应用时蛤蚧肽组分能使受抑制的上述免疫指标得到改善,并能显著提高抑瘤率。

上述研究表明,壁虎、阿胶等动物类中药的活性肽具有明显的抗肿瘤活性,有必要通过进一步分离纯化,明确其抗肿瘤活性成分及作用机制,筛选出具有较高抗肿瘤作用的活性肽。

5 保肝

鳖甲临床常用于肝脏相关疾病的治疗,一些以鳖甲为君药的中成药如复方鳖甲软肝片、鳖甲煎丸等均具有较好的保肝作用。鳖甲含有丰富的胶原蛋白、活性肽,但临床应用时常需先煎、久煎以便于其有效成分溶出,将鳖甲通过酶解或其它方式处理获得有效活性肽组分,从中筛选具有显著保肝作用的组分,以期提高治疗效果、提高药材利用率。

血管紧张素转换酶 (ACE) 是延缓肝纤维化的关键靶点之一。杨丹等^[34]以提取率和 ACE 抑制率为指标,优选鳖甲活性肽类成分制备工艺,发现以碱性蛋白酶酶解所得酶解液对 ACE 抑制率最好, IC_{50} 值为 3.20 mg/ml,肽类组分提取率为 12.56%。在抗肝纤维化机制研究方面,陈冠新^[35]研究发现,从鳖甲中获得的寡肽 I-C-F-6 可明显降低 p-65 和 β -catenin 蛋白的表达,从而可同时抑制 Wnt/ β -catenin 与 NF- κ B 信号通路,能够显著改善肝纤维化大鼠的肝纤维化程度。熊莎^[36]研究也发现,鳖甲活性肽不仅能通过抑制 TGF- β 1 诱导的 HSC-T6 细胞的活化增殖,减少细胞外基质生成并促进其降解,发挥抗肝纤维化作用,还能通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路进而抑制 HSC-T6 细胞的活化增殖,同时抑制 NF- κ B 信号通路激活减轻炎症反应,进一步发挥抗肝纤维化疗效。

上述研究表明来源于鳖甲中的活性肽具有明显保肝作用,其可通过抑制相关细胞活化增殖和信号通路等多种机制产生较好的保肝作用。

6 促进骨细胞增殖

鹿茸为鹿科动物梅花鹿或马鹿的雄鹿未骨化密生茸毛的幼角,具有壮肾阳、益精血、强筋骨等功效,临床常用于治疗肾阳不足、精血亏虚、筋骨痿软等。相关研究发现^[37],鹿茸中含有丰富的多肽和多糖,是鹿茸中的主要有效成分,相关活性成分可通过上调 BMP-2/Smad1、Smad5/Runx2 信号通路提高骨密度,预防骨组织破坏。

对于鹿茸促进骨细胞增殖有效组分研究方面,王亚苹^[38]将鹿茸蛋白液进行超滤,收集不同分子量段的超滤液,考察其对小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 的增殖作用,结果发现分子量为 1~3 KDa、3~10 KDa 的超滤液对成骨细胞有显著增殖作用,说明鹿茸活性肽是“强筋骨”主要有效组分。王华等^[39]通过制备型 HPLC 对筛选出的具有促进成骨细胞增殖的鹿茸肽组分(VAP-B)进行进一步纯化,得到相对分子量约 200~600 Da 的小肽组分(VAP-B2),通过细胞周期分析结果发现其能增加细胞周期 S 期的 DNA 含量,提高骨形成标志物碱性磷酸酶(ALP)活性,提示鹿茸寡肽具有促进成骨细胞增殖的作用。

相关研究表明,鹿茸活性肽具有明显促进成骨细胞增殖的作用,可提高骨密度,预防骨组织破坏,在治疗骨质疏松症等方面具有较高的临床研究价值。考虑到鹿茸药材价格较为昂贵,有必要对鹿茸活性肽和原药材促进骨细胞增殖的成本、收益和安全性进行综合考量,以便为患者提供更安全、有效和经济的治疗方案。

7 其它药理作用

7.1 降血糖 鹿茸对于降血糖具有积极作用,包美丽^[40]将马鹿茸采用 Alcalase 和 Flavourzyme 双酶酶解,酶解产物的质量浓度在 3 mg/ml 时对 α -葡萄糖苷酶活性抑制率达 94%,通过超滤、Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶色谱进一步分离纯化得到 4 个组分,其中 P III (0.05 mg/ml)对 HepG2 细胞存活率的影响高于胰岛素阳性对照组,在高剂量时对胰岛 β 细胞的增值率接近阳性对照组,具有良好的降血糖作用,进一步分析该组分分子量主要集中在 420.46~749.4 Da。

7.2 抗癫痫 全蝎具有熄风镇痉、通络止痛的功效,常用于肝风内动、痉挛抽搐,蝎毒是全蝎抗癫痫的主

要有效组分^[41]。Zhou XH 等^[42]采用三步色谱法在蝎毒中首次分离得到了一种具有抗癫痫作用的活性肽,并测定了其 N 端 50 个氨基酸序列。边六交等^[43]将蝎毒分离得到一个能够显著延长惊厥 SD 大鼠的癫痫发作时间的活性肽。

7.3 促创面愈合 中医外科用药常“以皮补皮”,猪皮与人类皮肤结构具有高度相似性,临床被广泛应用于创面愈合及烧伤植皮等^[44,45],但也存在应用不便及等存在抗原性等缺点。猪皮主要含胶原蛋白,将猪皮通过仿生酶解法进行酶解,通过电渗析除盐、超滤及葡聚糖凝胶柱层析分离得到猪皮胶原蛋白肽,能有效促进大鼠创伤组织碱性成纤维细胞生长,测定猪皮促创面愈合活性肽分子量集中在 800~2000 Da^[46]。

7.4 补血升白 阿胶可用于补血升白,庞萌萌等^[47]将阿胶分别进行胰蛋白酶酶解及仿生酶解,采用凝胶排阻色谱法测定两种酶解方式获得的酶解液中活性肽的分子量主要集中在 3.7×10^3 Da 左右,通过药效学试验发现阿胶活性肽能显著提高血虚小鼠的红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)水平,具有明显的补血作用;阿胶活性肽还能显著提高环磷酰胺所致白细胞降低小鼠的白细胞计数(WBC)水平,且优于阿胶原液,具有显著升白作用。

综上可知,来源于动物类中药的活性肽具有多种药理活性且分子量主要集中在 5000 Da 以下,通过酶解分离纯化获得活性肽,不仅能更好地发挥原动物药的功效,部分还拓展了动物药的临床应用范围。

8 总结与展望

中医认为动物类中药为“血肉有情之品”,有“行走通窜之物”之说,在破血逐瘀、攻坚破积等作用上常常是植物药、矿物药所不能替代的,但动物类中药普遍存在服用不便及吸收利用率较低的问题。动物类中药含有大量的蛋白质及多肽,更容易通过仿生酶解等酶解方式,将大分子蛋白酶解成药理活性基团暴露的小分子活性肽,产生多种生物活性。通过文献综述发现以原有动物类中药的功效为导向,通过酶解等手段可获得药理作用与原动物类中药功效相近的生物活性肽,这就为在动物类中药中寻找新药提供了新思路。

当前动物类中药活性肽研究也存在几个问题:部分生物活性肽组分缺乏质量标准及稳定性研究,

不同制备批次间的活性肽在分子量分布、肽指纹图谱、氨基酸含量及稳定性等方面的差异需要进一步研究;黄酮类、强心苷类等成分都具有特征性的母核结构,具有相同药理作用的活性肽是否具有相同活性位点或肽段,不同氨基酸序列带来何种构效关系,以及活性肽对体内的药理作用及安全性等问题都有待进一步研究。

参考文献:

[1]N.休厄德,H.D.贾库布克.肽:化学与生物学[M].北京:科学出版社,2006:7-8.

[2]梁荣,樊琛,李燕,等.小分子阿胶肽的免疫调节作用[J].食品工业科技,2019,40(22):306-310,315.

[3]Wang P,Zhang Y,An Y,et al.Protection of a new heptapeptide from *Carapax trionycis* against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice[J].Chem Pharm Bull (Tokyo),2013,61(11):1130-1135.

[4]王佳茜,王少平,刘万卉.地龙抗血栓肽分离研究[J].天津药学,2019,31(3):1-4.

[5]马睿,刘玉军,魏永利,等.天龙仿生酶解有效部位的最佳脱脂工艺研究[J].中国现代应用药学,2019,36(13):1608-1611.

[6]张紫月.宽体金线蛭抗血栓活性成分研究[D].广州:暨南大学,2019.

[7]贺彬,曾骞,刘伟,等.水蛭素通过调控 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路抗肺纤维化的作用及机制研究[J].中国药理学通报,2022,38(9):1334-1340.

[8]Shen GX.Inhibition of thrombin: relevance to anti-thrombosis strategy[J].Front Biosci,2006,11:113-120.

[9]宋晓光,李秉润,王少平,等.水蛭活性肽的纯化工艺[J].中国医院药学杂志,2017,37(23):2322-2325.

[10]于思雨.宽体金线蛭抗凝血肽的酶法制备及其产品研发[D].天津:天津科技大学,2018.

[11]Zhong S,Cui Z,Sakura N,et al.A rapid method for isolation and purification of an anticoagulant from *Whitmania pigra* [J].Biomed Chromatogr,2007,21(5):439-445.

[12]丁月珠.水蛭酶解物抗凝活性肽类成分和水蛭抗凝作用机制的研究[D].北京:北京中医药大学,2017.

[13]国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020年版一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:19-20.

[14]田晨颖,窦家聪,刘国飞,等.基于体外药效学对土鳖虫不同酶解部位的抗凝活力研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(6):1299-1302.

[15]黄能听.蜈蚣抗凝血肽的提取分离与分析[D].北京:北京中医药大学,2010.

[16]张震.土鳖虫抗高胆固醇血症模型内参基因筛选及分子机制研究[D].哈尔滨:东北农业大学,2019.

[17]Wang H,Dong P,Liu X,et al.Active Peptide AR-9 From *E-upolypaga sinensis* Reduces Blood Lipid and Hepatic Lipid Accumulation by Restoring Gut Flora and Its Metabolites in a High Fat Diet-Induced Hyperlipidemia Rat[J].Front Pharmacol,2022,13:918505.

[18]姜珊,王少平,代龙,等.土鳖虫活性肽组分对急性血瘀模型大鼠血液流变学、血脂四项指标及血液因子含量的影响[J].食品与机械,2020,36(1):175-180.

[19]董萍萍,张加余,魏永利,等.土鳖虫活性肽 LL8 在大鼠体内的药动学及药效学研究[J].中草药,2021,52(15):4607-4613.

[20]姜珊,董萍萍,李浩然,等.土鳖虫活性肽 DP17 对高脂血症大鼠的降脂作用机制研究 [J]. 中国中药杂志,2020,45(21):5265-5272.

[21]王少平,姜珊,赵一慕,等.土鳖虫生物活性肽对高脂血症大鼠肠道菌群调节作用研究 [J]. 中国药理学通报,2020,36(5):621-626.

[22]张岚,葛红娟,温武略,等.酸浆宿萼总黄酮体外对羟基自由基的抑制作用[J].时珍国医国药,2011,22(8):1936-1937.

[23]樊雨梅,汝文文,史传超,等.阿胶低聚肽的成分分析及其抗氧化活性[J].食品工业科技,2020,41(18):314-318,323.

[24]Saidi S,Deratani André,Belleville MP,et al.Antioxidant properties of peptide fractions from tuna dark muscle protein by-product hydrolysate produced by membrane fractionation process[J].Food Research International,2014,65:329-336.

[25]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[J].中国中药杂志,2013,38(7):1021-1025.

[26]尹娜,林小清,杨月伟,等.宽体金线蛭抗氧化活性肽的分离纯化及体外活性研究[J].浙江农业学报,2015,27(3):348-353.

[27]赵翔凤,相光鑫,石丛薇,等.基于方剂构成信息的知识发现和关联网络构建挖掘海洋中药海马历代用药经验[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(2):335-343.

[28]韩玲,颜志浪,刘长征.安神定志方对慢性疲劳综合征大鼠色氨酸代谢通路及运动能力的影响 [J]. 中成药,2021,43(12):3493-3497.

[29]吴靖娜,陈晓婷,苏捷,等.海马抗氧化活性肽制备工艺研究[J].中国农学通报,2017,33(32):127-134.

[30]李钦青,孙明江,代龙,等.壁虎不同提取工艺成分抗肿瘤作用的研究[J].时珍国医国药,2010,21(7):1629-1630.

[31]王颖,蔡梅超,王立娜,等.天龙粉酶解工艺中最佳用酶的研究[J].中南药学,2017,15(9):1221-1224.

[32]王雪莹,樊雨梅,廖峰,等.阿胶活性肽的结构鉴定及活性筛选[J].食品科学,2022,43(10):207-213.

[33]席玮,谢裕安,杨帆,等.蛤蚧肽对荷瘤小鼠的免疫调节及抗肿瘤作用[J].内科,2011,6(1):5-8.

(上接第177页)

- [34]杨丹,廖彭莹,谢天兰,等.响应面法优化鳖甲肽类组分的酶法提取工艺[J].中药材,2018,41(12):2879-2882.
- [35]陈冠新.Wnt/ β -catenin与NF- κ B信号通路交互串话调控HSC活化的分子机制研究及鳖甲寡肽I-C-F-6的干预作用[D].广州:南方医科大学,2019.
- [36]熊莎.鳖甲抗肝纤维化活性肽的分离鉴定及其作用机制研究[D].武汉:湖北中医药大学,2018.
- [37]龚伟,郑洪新,杨鹤祥,等.鹿茸不同组分对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织的作用及其机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(20):36-42.
- [38]王亚苹.鹿茸肽“壮肾阳、强筋骨”作用研究[D].长春:长春中医药大学,2021.
- [39]王华,林喆,刘强,等.鹿茸寡肽的制备及其促成骨细胞的增殖作用[J].高等学校化学学报,2008,29(9):1791-1796.
- [40]包美丽.马鹿茸降血糖肽的制备及性质研究[D].哈尔滨:东北林业大学,2017.
- [41]梁兰,王庆华,胡宗凤,等.蝎毒活性肽BmK AngM1的定点突变及其抗炎活性研究[J].药学报,2017,52(6):1007-1011.
- [42]Zhou XH,Yang D,Zhang JH,et al.Purification and N-ter-

minal partial sequence of anti-epilepsy peptide from venom of the scorpion *Buthus martensii* Karsch [J].Biochem J,1989,257(2):509-517.

[43]边六交,杨晓燕,王辉,等.钳蝎毒中抗癫痫肽、镇痛肽和抗肿瘤肽的快速同时分离和鉴定[J].分析化学,2005,33(5):619-622.

[44]李武全,邱啸臣,刘军,等.大面积烧伤微粒皮移植应用脱细胞猪皮与异体皮作为覆盖物的对比研究[J].第二军医大学学报,2012,33(11):1207-1211.

[45]张斌,席云峰,苏伟,等.异种脱细胞真皮基质敷料治疗Ⅱ度烧伤患者疗效及安全性研究[J].陕西医学杂志,2019,48(5):588-590,594.

[46]刘长龙.猪皮促创面愈合活性肽的制备分离及鉴定研究[D].济南:山东中医药大学,2013.

[47]庞萌萌,李敏,田晨颖,等.阿胶酶解液相对分子质量分布及其补血升白作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(12):13-17.

收稿日期:2022-12-02;修回日期:2023-01-31

编辑/王萌