·前沿探索·

DOI：10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0502

海参多肽的生物活性及其在神经系统疾病中的应用

龚正[1, 2]，余华军[1, 2]，张海涛[1]✉

（1. 广东医科大学生物化学与分子生物学教研室，广东 湛江 524023；2. 广东医科大学实验动物中心，广东 湛江 524023）

通信作者简介：教授，博士生导师，广东医科大学生物学学科带头人，广东医科大学生物多肽与蛋白质研究应用重点实验室主任。研究方向为生物化学与分子生物学技术，研究领域为生物化学与分子生物学、天然药物生化药理研究。学术兼职：中国生物化学与分子生物学教学委员会委员，广东省生物化学与分子生物学学会理事，广东省医学教育协会生物化学与分子生物学专业委员会副主任委员。国家自然科学基金项目评审专家，广东、江苏、江西和四川省科技项目评审专家，广东省职称评审专家，国务院学位委员会学位论文评审专家。近 5 年主持国家自然科学基金面上项目 1 项，省部级课题 1 项，厅局级课题 3 项，发表 SCI 论文 15 篇。获国家发明专利 10 项，国际发明专利 3 项，广东医学科技奖 1 项。E-mail: zhanghaitao@gdmu.edu.cn。

【摘要】 海参多肽因其独特的结构和多样的生物活性，在神经系统疾病的治疗潜力方面引起广泛关注。研究表明，海参多肽具有抗氧化、抗炎和免疫调节等生物活性，可有效减轻神经炎症及氧化应激对神经细胞的损伤，进而保护神经元。近年来，海参多肽在阿尔茨海默病、帕金森病及脑卒中等神经系统疾病中的作用机制成为研究热点。研究结果显示，海参多肽可通过抑制炎症反应、调节神经递质水平和促进神经再生等途径对神经退行性病变产生积极影响。然而，目前相关研究多集中于体外和动物实验阶段，临床研究证据相对不足，仍需进一步探索其安全性和有效性。文章综述了海参多肽的主要生物活性及其在神经系统疾病应用的最新进展，为其后续研究和临床应用提供参考。

【关键词】 海参多肽；生物活性；神经保护；抗氧化；神经系统疾病

Research progress on the biological activity of sea cucumber polypeptides and their application in neurological diseases

GONG Zheng[1, 2], *YU Huajun*[1, 2], *ZHANG Haitao*[1]✉

(*1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Experimental Animal Center of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China*)

Corresponding author: ZHANG Haitao, E-mail: zhanghaitao@gdmu.edu.cn

【Abstract】 Sea cucumber polypeptides have garnered significant attention in the treatment of neurological diseases due to their unique structure and diverse biological activities. Recent studies have shown that sea cucumber polypeptides possess biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, and immune modulation, effectively reducing neural inflammation and oxidative stress on nerve cells, thereby protecting neurons. Specifically, the mechanisms by which sea cucumber polypeptides act in neurological diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and stroke, have become focal points of research in recent years. These polypeptides can positively impact neurodegenerative changes by suppressing inflammatory responses, modulating neurotransmitter levels, and promoting neuroregeneration. Despite promising findings, current studies are mainly focused on in vitro and animal experiments, with relatively limited clinical research evidence; thus, further exploration of their safety and efficacy is required. This paper reviews the primary biological activities of sea cucumber polypeptides and their recent advancements in applications to neurological diseases, providing references for future research and clinical application.

【Key words】 Sea cucumber polypeptides; Biological activity; Neuroprotection; Antioxidant; Neurological diseases

收稿日期：2024-12-24

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金（2024A1515013157）；广东省中医药局科研项目（20231225）

作者简介：龚正，硕士研究生，研究方向：生化和分子细胞生物学基础研究，E-mail: gz6745125@163.com

海参多肽因其多样的生物活性，在食品和医药领域展现出巨大潜力。海参作为富含多肽、皂苷和多糖等活性成分的海洋生物，近年来因其独特的生物活性备受关注。研究表明，海参多肽具有抗氧化、抗炎、免疫调节和抗肿瘤等作用，特别在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）和帕金森病（Parkinson's disease，PD）等神经系统疾病的防治中具有应用潜力[1-2]。海参多肽因其小分子量（分子量＜2 kDa）具备良好的渗透性和生物利用度，易于被人体吸收，进一步提升了其在功能性食品和药物开发中的潜力[3]。神经系统疾病的发病机制复杂，涉及氧化应激、炎症反应和细胞凋亡等病理过程。海参多肽通过清除自由基及增强抗氧化酶活性减少氧化损伤，保护神经元，降低神经细胞的氧化损伤[4]。此外，海参多肽还能通过抑制促炎因子和上调抗炎因子缓解神经炎症[5]。这些机制为海参肽在神经系统疾病中的应用提供了科学依据。尽管已有研究验证了其潜力，但其具体机制、最优剂量和安全性仍需进一步探究。本文系统总结了海参多肽的生物活性及其在神经系统疾病中的研究进展，重点讨论了其抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡的作用机制，旨在为未来海参多肽在临床的应用提供参考。

1 海参多肽的来源

1.1 海参品种

不同海参品种因其遗传背景和生态环境的差异，在多肽种类和含量上存在明显区别，例如东亚常见的仿刺参（*Apostichopus japonicus*）体内含有丰富的神经肽和抗氧化肽[6]。此外，尖塔海参（*Holothuria spinifera*）作为另一研究热点，其通过酶解工艺分离出的β分泌酶（β-secretase）抑制多肽已显示出在神经退行性疾病治疗的潜在价值[7]。北欧海参（*Parastichopus tremulus*）的多肽通过自组装形成功能性水凝胶[8]，也为生物医用材料的开发提供了新思路。

1.2 组织来源

海参多肽的提取不仅依赖于品种，其组织部位也对所含多肽的种类与活性具有决定性影响。海参体壁作为主要的结构组织，富含胶原蛋白及其他功能蛋白。Sun等[9]研究发现，从刺参体壁中分离纯化出的多肽发挥伤口愈合作用。海参的肠道中含有独特的多肽成分，其在调节肠道屏障和促进组织修复方面显示出独特作用[10-11]。此外，海参生殖组织也被证明是多肽的重要来源[12-13]。还有部分研究关注海参生殖腺中活性多肽的提取[14]。不同品种海参中不同组织所含的多肽在氨基酸组成、序列及三维结构上各具特色，这种多样性为其在医药、营养及功能食品中的应用奠定了坚实基础。

2 海参多肽的生物活性

海参多肽作为富含活性成分的生物资源，展现出多种生理功能和应用潜力。通过酶解海参胶原蛋白得到的多肽，具备良好的安全性和独特的生物活性。研究表明，这些活性肽具有抗氧化、降血压、降尿酸、金属螯合、神经保护、促进伤口愈合、抗肿瘤、抗疲劳、降血糖、促进骨骼健康、增强胶原蛋白合成、抗炎及免疫调节等多种作用[2]。海参作为蛋白质丰富的活性肽来源，在功能性食品、医药和护肤品等领域具有广阔应用前景。

2.1 海参多肽的抗氧化作用

氧化代谢是人体能量供给和细胞存活的基础。在能量代谢中会产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），正常生理条件下，ROS通过抗氧化酶系统维持动态平衡，对生理功能无不良影响。然而，当平衡被打破，过量ROS会导致氧化应激，引发蛋白质修饰、DNA损伤及细胞信号紊乱等生理功能障碍。海参多肽的抗氧化活性主要通过清除自由基和提升抗氧化酶活性，减轻细胞氧化损伤来实现[15-16]。研究表明，海参肽不仅可在体外清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼（DPPH）自由基，还能有效减少细胞内ROS积累，降低氧化应激损伤[17]。此外，海参肽通过上调超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶的活性，增强机体抗氧化防御能力[18]。在机制上，海参多肽的抗氧化作用与核因子NF-E2相关因子（nuclear factor erythroid 2-related factor2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant reaction element，ARE）信号通路的激活密切相关。Nrf2/ARE是关键的抗氧化应激途径，海参多肽通过上调Nrf2表达，激活血红素加氧酶1（heme oxygenase 1，HO-1）等抗氧化基因，减少细胞氧化损伤[19]。Nrf2通路还提升了细胞内抗氧化酶活性，抑制过氧化物生成，对预防神经系统疾病具有重要意义。例如特定海

参肽在神经细胞中表现出显著的抗氧化作用，减少氧化损伤并提高细胞存活率，展现出神经保护剂的潜力[18]。海参多肽通过自由基清除、抗氧化酶调节及 Nrf2/ARE 信号通路的激活，能够有效减轻氧化应激引起的细胞损伤，这一特性为抗氧化治疗提供了新的潜在途径。

2.2 海参多肽的降压作用

血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme，ACE）是高血压治疗的重要靶点，而海参多肽中的 ACE 抑制肽因其显著的降压活性备受关注。ACE 抑制剂通过阻断血管紧张素Ⅱ的生成来降低血压，海参肽在此方面展现出强大的抗高血压特性。研究表明，从海参提取的多肽具有较强的 ACE 抑制活性，主要通过结合 ACE 活性位点，阻止血管紧张素生成，从而达到降压效果[20-21]。这些多肽的活性主要由其氨基酸序列、疏水性及电荷分布决定，尤其是某些氨基酸残基（如丙氨酸、赖氨酸和谷氨酸）在与 ACE 活性位点结合中发挥关键作用[22]。具体研究显示，从海参提取的 ACE 抑制多肽（如 NAPHMR 和 PNVA）表现出显著的 ACE 抑制效果，且 IC_{50} 值较低，显示其高生物活性[23]。这些多肽通过氢键和静电作用与 ACE 活性中心形成稳定结合，从而抑制其活性。此外，分子模拟研究进一步验证了这些多肽在 ACE 抑制中的分子机制，表明其可作为潜在降压剂应用于功能性食品和医药领域[24]。海参多肽通过有效抑制 ACE 显著降低血压，深入研究其结构特性与活性机制，可为降压功能性食品和药物的开发提供了重要支持。以上研究发现进一步拓展了海洋生物活性肽的应用前景，为高血压的非药物干预提供了新的可能性。

2.3 海参多肽的神经保护作用

随着全球人口老龄化，认知能力下降和记忆力减退相关的神经退行性疾病发病率不断增加，海参多肽因其显著的神经保护作用，特别是在缓解神经退行性疾病方面的作用而备受关注。研究表明，海参多肽通过改善抗氧化状态、增强神经元存活及调节神经递质水平发挥神经保护作用。例如，特定海参多肽可通过调控去乙酰化酶 3（sirtuin 3，Sirt3）/SOD/ROS 信号通路，降低神经细胞中 ROS 水平，减少氧化损伤，进而提高神经细胞活力[25]。此外，海参多肽还能提高脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）和神经生长因子（nerve growth factor，NGF）的表达，促进神经修复和功能维持[26]。在 AD 等神经退行性疾病模型中，海参多肽展现出显著的改善效果。研究显示，海参多肽通过调控胆碱能系统，减少神经元损伤，并在动物实验中显著改善记忆与学习能力[27]。分子模拟分析还表明，海参多肽与胆碱酯酶具有较强结合活性，可有效抑制其活性，保护神经元免受毒性损伤[28]。这些结果表明，海参多肽在抑制氧化应激和维持神经系统平衡方面具有潜在优势。海参多肽通过调控抗氧化和神经营养因子通路、维持神经递质平衡以及抑制炎症反应等多种途径，发挥神经保护作用。

2.4 海参多肽的抗肿瘤作用

以往海参抗肿瘤活性的研究多聚焦于非蛋白类活性成分。海参多肽作为一种关键的生物活性物质，可有效抑制肿瘤细胞的细胞活性，对肿瘤的形成和转移有明显的抑制作用。研究表明，海参多肽通过多种途径发挥抗癌作用，包括诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、阻断肿瘤转移以及调节细胞周期等机制[29]。在特定的分子机制上，海参多肽能够通过抑制磷脂酰肌醇 3- 激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/ 蛋白激酶 B（protein kinase b，pKB 或 AKT）信号通路来诱导乳腺癌细胞（如 MCF-7 细胞）的凋亡，并有效减少肿瘤细胞的迁移和侵袭[30]。此外，海参提取物中的某些活性成分还能通过增强 ROS 生成，激活线粒体依赖的凋亡通路，从而进一步抑制肿瘤细胞生长[31]。在体外研究中，玉足海参（*Holothuria leucospilota*）等海参种类的多肽显示出显著的抗癌效果。例如，通过抑制肿瘤细胞周期并诱导凋亡，该多肽可降低多种癌症细胞的增殖能力。研究显示，海参多肽不仅对肺癌细胞（如 A549 细胞）具有显著的抑制作用，同时在乳腺癌和肝癌等模型中也表现出良好的抗癌活性，尤其是通过阻断细胞周期进程来阻止癌细胞的增殖[32-33]。此外，研究表明，经过特殊制备的海参多肽能够抑制 Lewis 肺癌细胞的黏附和迁移，进一步支持其作为潜在抗肿瘤制剂的可能性[34]。因此，海参多肽通过多途径、多靶点的抗肿瘤活性展现出在恶性治疗中的巨大应用潜力。其独特的抗肿瘤机制不仅为功能性食品及天然抗癌药物的开发奠定了基础，同时也为抗肿瘤研究开辟了新的方向。

2.5 海参多肽的抗炎作用

炎症是机体对感染的典型反应，但过度炎症可能导致或加重自身免疫性炎症性疾病，因此开发

具有抗炎活性的物质对预防此类疾病至关重要。海参多肽因其显著的抗炎活性在缓解慢性炎症中表现出良好效果，特别是在调节炎症相关细胞因子和信号通路方面发挥关键作用。例如，从 *Apostichopus japonicus* 提取的低分子量多肽 AJH-1 显著抑制了炎症反应中的白细胞迁移，并减少了白介素 -6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子的表达[35]。在斑马鱼炎症模型中，该多肽有效阻止了 $CuSO_4$ 诱导的白细胞迁移，进一步验证了其抗炎效果。此外，海参多肽在高尿酸诱导的肾脏炎症模型中同样表现出显著作用。研究表明，海参水解物通过抑制 Toll 样受体 4（toll-like receptor 4，TLR4）/ 核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路减少尿酸生成，并改善肠道菌群结构，增加益生菌数量，有效缓解肾脏炎症[36]。北大西洋海参（*Cucumaria frondosa*）来源的多肽还显示出对 ACE、α- 淀粉酶和脂肪酶等慢性疾病相关酶的抑制作用，显示其在慢性炎症综合管理中的应用潜力[37]。此外，海参低分子量寡肽在糖尿病创面愈合中表现出显著的抗炎效果，其通过降低 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、IL-6 等炎症标志物水平，加速伤口愈合并提高修复效果[38]。锌螯合多肽也在抑制由氧化应激引起的慢性炎症中展现出良好效果，显示其作为功能性食品添加剂的潜力[39]。海参多肽通过多种抗炎机制在缓解慢性炎症和促进组织修复方面展现出重要应用潜力，其多途径调控特性使其成为抗炎功能性食品和药物开发的理想候选。

2.6 海参多肽的免疫调节作用

天然活性物质在增强免疫功能和抗病能力方面具有显著作用，尤其是免疫调节多肽。免疫系统通过免疫防御、监视和自稳等机制，在特异性和非特异性免疫反应中识别并清除抗原，发挥保护作用。海参多肽在免疫调节中的生物活性研究表明，它们可有效增强机体先天免疫力。例如，海参中的关键免疫调节蛋白 Akirin2 在抵抗细菌感染中发挥重要作用。研究表明，在刺参感染灿烂弧菌（*Vibrio splendidus*）时，Akirin2 通过与 14-3-3ζ 蛋白相互作用，显著增强免疫细胞的抗菌能力，并调控 NF-κB 信号通路及炎症因子的表达[40]。这一机制表明，海参多肽不仅参与免疫调控，还在宿主对病原体的防御中起关键作用。同样，免疫相关蛋白 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1（Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1，Rac1）在海参的免疫调节中具有重要作用。Rac1 作为小 GTP 结合蛋白家族成员，在感染后免疫应答中表现出高度表达，尤其在灿烂弧菌感染时，Rac1 显著上调，显示出其在海参免疫防御中的关键作用[41]。此外，研究表明，Toll 受体和补体系统等免疫因子在海参感染病原菌时变化显著，构成复杂的免疫应答网络，有助于海参抵御感染[42]。关于高温对海参免疫系统的影响，研究表明，高温环境显著改变了海参先天免疫基因的表达，尤其是与炎症、抗氧化应激和细胞凋亡相关的基因，揭示了环境因素对海参免疫应答的深远影响[43]。这些研究显示，海参多肽在免疫调节中具有显著潜力，可作为靶向免疫抑制的功能性食品补充剂。然而，其作用机制复杂，仍需进一步探讨免疫调节靶点及活性成分间的相互作用，通过分子修饰等手段，有望提升海参多肽的免疫调节活性。

2.7 海参多肽的其他活性作用

海参多肽除上述活性外，还具备抗疲劳、促进骨骼生长、金属螯合、降尿酸及促进胶原蛋白合成、抗肿瘤等多种作用，为其在营养补充和保健领域的应用提供了广阔前景。例如，在抗疲劳方面，海参肠道提取的低分子量多肽通过调节 Ca^{2+}/ 钙调磷酸酶（Calcineurin）信号通路，有效延缓运动疲劳，增强肌肉耐疲劳性[44]。在骨骼健康方面，海参肠道来源的多肽通过激活整合素相关的转分化信号通路，促进生长板软骨细胞向成骨细胞的转化，显著增强骨骼生长[45]。此外，海参多肽因其良好的金属螯合能力，尤其对铁离子的螯合能力，具有增加铁吸收和提供抗氧化保护的双重效果[46]。在代谢调控方面，研究表明，海参多肽对高尿酸血症有显著降解作用，通过抑制黄嘌呤氧化酶活性和调节肠道菌群平衡，有效减少尿酸生成并促进排泄[36]。在皮肤健康方面，*Stichopus japonicus* 黏液中的海参多肽通过上调 ERK 信号通路，促进胶原蛋白合成，并抑制黑色素生成，有助于抗衰老和美白[47]。此外，海参多肽通过加速细胞增殖和迁移，尤其通过激活 ERK/AKT 信号通路，提高细胞能量代谢，促进伤口愈合及组织修复[48]。尽管关于海参多肽的功能活性已有广泛研究，但其具体作用机制及在人体健康中的活性评价仍需进一步探讨。

3 海参多肽在神经系统疾病中的应用

3.1 海参多肽在阿尔茨海默病中的应用

AD 是一种常见的神经退行性疾病，表现为认知和记忆功能逐渐退化。海参多肽在 AD 的预防和治疗中展现出多重潜力，通过抗氧化、抗炎、抑制乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）活性及抗凋亡等机制实现神经保护。AD 的病理机制与氧化应激导致的神经元损伤密切相关，研究表明，海参多肽可激活抗氧化通路，降低氧化应激损伤。低分子量海参多肽通过上调 Nrf2 及其下游抗氧化基因的表达，增强细胞抗氧化能力，显著减少 AD 模型中的神经元损伤[26]。此外，海参多肽还能提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的活性，通过清除自由基保护神经细胞免受氧化损害[16]。神经炎症是 AD 进程中的重要因素，特定海参多肽通过抑制小胶质细胞中白细胞介素 -1β（interleukin-1β，IL-1β）和 TNF-α 等促炎因子的表达，降低 NF-κB 通路活性，从而减少神经炎症反应[25]。这一抗炎作用有效阻断了神经损伤的炎症通路，为 AD 神经保护提供了重要基础。认知功能下降是 AD 的核心症状，AChE 的活性调控在改善认知中起关键作用。研究表明，海参卵肽衍生的 NDEELNK 通过提高乙酰胆碱水平、抑制 AChE 活性及增加 SOD 活性来发挥抗 AD 作用[26]。NDEELNK 通过与 AChE 形成疏水键和氢键，并降低 ROS 水平，增强线粒体功能。同时，上调 p-PKA、BDNF 和 NGF 等信号蛋白的表达，改善胆碱能系统和能量代谢，对 AD 样 PC12 细胞损伤展现神经保护潜力。此外研究者发现，海参多肽通过上调长时程增强（long-term potentiation，LTP）通路和增加不饱和脂质水平，缓解东莨菪碱诱导的记忆障碍，并通过修复海马体内受损神经元、增加尼氏体数量和调节胆碱能系统失衡等机制改善认知功能，显示出作为神经功能恢复候选物的潜力[49]。海参多肽在 AD 防治中展现多途径作用，初步证实其作为天然抗 AD 药物剂的潜力。尽管体外和动物模型研究显示了积极效果，但仍需临床试验证实其在人类中的安全性和疗效。

3.2 海参多肽在帕金森病中的应用

PD 是一种以中脑黑质多巴胺能神经元退化和 α- 突触核蛋白积聚为特征的神经退行性疾病，现有治疗多侧重于症状缓解，缺乏有效的修复手段。近年来，海参中的生物活性成分在 PD 模型中展现出神经保护潜力，尤其在抗氧化、抑制突触核蛋白聚集及缓解神经炎症方面，对减缓疾病进程产生了积极影响。氧化应激是 PD 的核心病理特征之一，研究表明，从 *Holothuria leucospilota* 中提取的棕榈酸和癸酸能显著抑制氧化应激，在秀丽隐杆线虫模型中有效延长寿命并保护多巴胺能神经元[50-51]，其中，癸酸通过激活 DAF-16/FOXO 信号通路，上调抗氧化基因 SOD-3 和热休克蛋白 -16.2（heat shock protein-16.2，HSP-16.2），增强神经元的抗氧化能力。这些研究为海参多肽在缓解肠脑轴失调相关神经炎症及 PD 防治中的应用潜力提供了理论支持。

3.3 海参多肽在缺血性脑卒中的应用

缺血性脑卒中是由血栓引起的严重神经系统疾病，导致脑组织损伤和神经功能丧失。目前治疗主要依赖抗凝和溶栓，但存在出血风险和时间窗口的限制。海参多肽因其抗凝、抗炎及神经保护等生物活性，在缺血性脑卒中的治疗中展现出潜力[5, 52]。海参多肽还通过激活抗氧化酶系统，提高 SOD 和过氧化氢酶活性，增强脑组织抗氧化能力，保护神经元免受氧化损害[53]。另外，海参多肽通过促进神经元增殖和突触可塑性，支持脑卒中后的神经修复。研究者发现，海参多肽可激活细胞增殖和分化信号通路，促进神经元再生和突触连接恢复，从而改善卒中后的神经功能[54]。进一步的机制研究指出，海参多肽中的 ACE（抑制活性也在改善血管内皮功能方面发挥着重要作用，这对于预防和控制引发脑卒中的高血压因素具有积极意义[14]。海参多肽通过抗凝、抗炎、神经保护及促进神经再生等多重机制，在缺血性脑卒中治疗中展现出作为天然替代治疗策略的潜力。

4 结语与展望

海参多肽作为一种来源广泛、功能多样的生物活性分子，其研究已从单一活性展示向多功能复合调控发展。不同品种海参中不同组织（体壁、肠道、卵巢 / 卵子及生殖腺）所含的多肽在氨基酸组成、序列及三维结构上各具特色，这种多样性为其在医药、营养及功能食品中的应用奠定了坚实基础。现有的酶促水解、微波辅助技术及色谱

分离等制备工艺，已初步实现功能性多肽的高效提取与纯化，而计算机辅助筛选和分子对接技术的引入，则为精准设计及结构优化提供了有力工具。尽管面临工艺放大与产品稳定性等方面的挑战，但随着多学科技术的不断融合，海参多肽的开发与应用必将迎来更为广阔的发展前景。

海参多肽在多项神经系统疾病的研究中展现出显著的应用潜力。其通过抗氧化、抗炎、调控神经递质及促进神经再生等多重机制，为现有治疗提供了新的视角与补充。在AD、PD和缺血性脑卒中等神经退行性疾病中，海参多肽不仅能够保护神经细胞，还能通过调节神经炎症和氧化应激来促进神经修复。此外，海参多肽的低毒性和良好生物相容性为其临床应用奠定了基础。尽管实验和动物模型中的结果令人鼓舞，临床应用仍面临挑战：现有研究多为体外和动物实验，缺乏系统的临床试验数据；分子结构复杂及提取纯化过程中的限制可能导致生物活性成分不稳定，从而影响药物开发中的一致性；在剂型开发上，提高海参多肽的生物利用度也是亟须解决的问题。未来研究应加强临床试验，以获取疗效和安全性数据；通过现代技术优化提取与纯化工艺，提升成分稳定性和产量；开发多种剂型以提高吸收效率；并深入探讨多靶点机制，为个性化治疗提供支持。未来，研究者需进一步整合高通量分离技术、分子模拟及网络药理学等多学科方法，优化制备工艺，提高多肽纯度和活性，推动其向临床及产业化应用转化。总体来看，海参多肽在神经系统疾病中的应用前景广阔，有望成为未来功能性食品和药物开发的重要方向。

利益冲突声明：本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

[1] PANGESTUTI R, ARIFIN Z. Medicinal and health benefit effects of functional sea cucumbers[J]. J Tradit Complementary Med, 2018, 8(3): 341-351. DOI: 10.1016/j.jtcme.2017.06.007.

[2] SHOU Y, FENG C, LU Q, et al. Research progress on the chemical components and biological activities of sea cucumber polypeptides[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1290175. DOI: 10.3389/fphar.2023.1290175.

[3] KHOTIMCHENKO Y. Pharmacological potential of sea cucumbers[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1342. DOI: 10.3390/ijms19051342.

[4] ZHAO Y, LU Z, XU X, et al. Sea cucumber-derived peptide attenuates scopolamine-induced cognitive impairment by preventing hippocampal cholinergic dysfunction and neuronal cell death[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(2): 567-576. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c07232.

[5] LU Z, YANG J, XU X, et al. Regulation mechanisms of sea cucumber peptides against scopolamine-induced memory disorder and novel memory-improving peptides identification[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 968: 176430. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176430.

[6] LI C, ZHENG Y, CONG X, et al. Molecular and functional characterization of the luqin-type neuropeptide signaling system in the sea cucumber Apostichopus japonicus[J]. Peptides, 2022, 155: 170839. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170839.

[7] RATHNAYAKE A U, ABUINE R, PALANISAMY S, et al. Characterization and purification of β-secretase inhibitory peptides fraction from sea cucumber (Holothuria spinifera) enzymatic hydrolysates[J]. Process Biochem, 2021, 111: 86-96. DOI: 10.1016/j.procbio.2021.10.007.

[8] MILDENBERGER J, REMM M, ATANASSOVA M. Self-assembly potential of bioactive peptides from Norwegian sea cucumber Parastichopus tremulus for development of functional hydrogels[J]. LWT, 2021, 148: 111678. DOI: 10.1016/j.lwt.2021.111678.

[9] SUN J H, SONG S, YANG J F. Oral administration of sea cucumber (Stichopus japonicus) protein exerts wound healing effects via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Food Funct, 2022, 13(19): 9796-9809. DOI: 10.1039/d2fo01372j.

[10] YIN H, YUE H, WANG M, et al. Preparation of novel sea cucumber intestinal peptides to promote tibial fracture healing in mice by inducing differentiation of hypertrophic chondrocytes to the osteoblast lineage[J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(2): e2300344. DOI: 10.1002/mnfr.202300344.

[11] ZHENG Z, SHEN S, SUN A, et al. Potential mechanism of sea cucumber gut peptides in protecting ethanol-induced gastric mucosal injury[J]. Food Biosci, 2024, 61: 104594. DOI: 10.1016/j.fbio.2024.104594.

[12] HAN L, LI Y, HU B, et al. Enhancement of calcium chelating activity in peptides from sea cucumber ovum through phosphorylation modification[J]. Foods, 2024, 13(12): 1943. DOI: 10.3390/foods13121943.

[13] YAN X, FAN F, QIN Z, et al. Preparation and characterization of calcium-chelated sea cucumber ovum hydrolysate and the inhibitory effect on α-amylase[J]. Foods, 2024, 13(24): 4119. DOI: 10.3390/foods13244119.

[14] WANG Y, CHEN S, SHI W, et al. Targeted affinity purification and mechanism of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from sea cucumber gonads[J]. Mar Drugs, 2024, 22(2): 90. DOI: 10.3390/md22020090.

[15] GUO K, SU L, WANG Y, et al. Antioxidant and anti-aging effects of a sea cucumber protein hydrolyzate and bioinformatic characterization of its composing peptides[J]. Food Funct,

2020, 11 (6): 5004-5016. DOI: 10.1039/d0fo00560f.

[16] DONG Y, SUN L, MA C, et al. Characterization of a synergistic antioxidant synthetic peptide from sea cucumber and pine nut[J]. J Food Sci Technol, 2022, 59 (6): 2306-2317. DOI: 10.1007/s13197-021-05245-8.

[17] JIN H, LI Y, SHEN K, et al. Regulation of H2O2-induced cells injury through Nrf2 signaling pathway: an introduction of a novel cysteic acid-modified peptide[J]. Bioorg Chem, 2021, 110: 104811. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104811.

[18] LU M, MISHRA A, BOSCHETTI C, et al. Sea cucumber-derived peptides alleviate oxidative stress in neuroblastoma cells and improve survival in C. elegans exposed to neurotoxic paraquat[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 8842926. DOI: 10.1155/2021/8842926.

[19] ZHANG Y, HE S, BONNEIL É, et al. Generation of antioxidative peptides from Atlantic sea cucumber using alcalase versus trypsin: in vitro activity, de novo sequencing, and in silico docking for *in vivo* function prediction[J]. Food Chem, 2020, 306: 125581. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125581.

[20] JO D M, KHAN F, PARK S K, et al. From sea to lab: angiotensin I-converting enzyme inhibition by marine peptides-mechanisms and applications[J]. Mar Drugs, 2024, 22 (10): 449. DOI: 10.3390/md22100449.

[21] AUWAL S M, ZAINAL ABIDIN N, ZAREI M, et al. Identification, structure-activity relationship and in silico molecular docking analyses of five novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) -inhibitory peptides from stone fish (Actinopyga lecanora) hydrolysates[J]. PLoS One, 2019, 14 (5): e0197644. DOI: 10.1371/journal.pone.0197644.

[22] LI J, LIU Z, ZHAO Y, et al. Novel natural angiotensin converting enzyme (ACE) -inhibitory peptides derived from sea cucumber-modified hydrolysates by adding exogenous proline and a study of their structure-activity relationship[J]. Mar Drugs, 2018, 16 (8): 271. DOI: 10.3390/md16080271.

[23] ZHONG C, SUN L C, YAN L J, et al. Production, optimisation and characterisation of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from sea cucumber (Stichopus japonicus) gonad[J]. Food Funct, 2018, 9 (1): 594-603. DOI: 10.1039/c7fo01388d.

[24] LU Z, SUN N, DONG L, et al. Production of bioactive peptides from sea cucumber and its potential health benefits: a comprehensive review[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70 (25): 7607-7625. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c02696.

[25] LU Z, SHEN S, LIN S. The neuroprotective effects of SFGDI on sirtuin 3-related oxidative stress by regulating the Sirt3/SOD/ROS pathway and energy metabolism in BV2 cells[J]. Food Funct, 2024, 15 (12): 6692-6704. DOI: 10.1039/d4fo01512f.

[26] ZHAO Y, DONG Y, GE Q, et al. Neuroprotective effects of NDEELNK from sea cucumber ovum against scopolamine-induced PC12 cell damage through enhancing energy metabolism and upregulation of the PKA/BDNF/NGF signaling pathway[J]. Food Funct, 2021, 12 (17): 7676-7687. DOI: 10.1039/d1fo00631b.

[27] CHALORAK P, SORNKAEW N, MANOHONG P, et al. Diterpene glycosides from Holothuria scabra exert the α-synuclein degradation and neuroprotection against α-synuclein-Mediated neurodegeneration in C. elegans model[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114347. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114347.

[28] CUI P, LIN S, JIN Z, et al. In vitro digestion profile and calcium absorption studies of a sea cucumber ovum derived heptapeptide-calcium complex[J]. Food Funct, 2018, 9 (9): 4582-4592. DOI: 10.1039/c8fo00910d.

[29] LIU G, ZHANG S, LIN R, et al. Anti-tumor target screening of sea cucumber saponin Frondoside A: a bioinformatics and molecular docking analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1307838. DOI: 10.3389/fonc.2023.1307838.

[30] WEI W, FAN X M, JIA S H, et al. Sea cucumber intestinal peptide induces the apoptosis of MCF-7 cells by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. Front Nutr, 2021, 8: 763692. DOI: 10.3389/fnut.2021.763692.

[31] MENCHINSKAYA E S, CHINGIZOVA E A, PISLYAGIN E A, et al. Mechanisms of action of sea cucumber triterpene glycosides cucumarioside A0-1 and djakonovioside A against human triple-negative breast cancer[J]. Mar Drugs, 2024, 22 (10): 474. DOI: 10.3390/md22100474.

[32] RU R, GUO Y, MAO J, et al. Cancer cell inhibiting sea cucumber (Holothuria leucospilota) protein as a novel anti-cancer drug[J]. Nutrients, 2022, 14 (4): 786. DOI: 10.3390/nu14040786.

[33] PIRI-GHARAGHIE T, GHAJARI G, HASSANPOOR M, et al. Investigation of antibacterial and anticancer effects of novel niosomal formulated Persian Gulf Sea cucumber extracts[J]. Heliyon, 2023, 9 (3): e14149. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14149.

[34] QIAO R, XIAO R, CHEN Z, et al. Cloning, expression and inhibitory effects on lewis lung carcinoma cells of rAj-tspin from sea cucumber (Apostichopus japonicus) [J]. Molecules, 2021, 27 (1): 229. DOI: 10.3390/molecules27010229.

[35] ZHANG X, LI H, WANG L, et al. Anti-inflammatory peptides and metabolomics-driven biomarkers discovery from sea cucumber protein hydrolysates[J]. J Food Sci, 2021, 86 (8): 3540-3549. DOI: 10.1111/1750-3841.15834.

[36] WAN H, HAN J, TANG S, et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice[J]. Food Funct, 2020, 11 (1): 1074-1086. DOI: 10.1039/c9fo02425e.

[37] ZHANG Y, HE S, RUI X, et al. Interactions of C. frondosa-derived inhibitory peptides against angiotensin I-converting enzyme (ACE), α-amylase and lipase[J]. Food Chem, 2022, 367: 130695. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130695.

[38] LI D, LI L, XU T, et al. Effect of low molecular weight oligopeptides isolated from sea cucumber on diabetic wound healing in db/db mice[J]. Mar Drugs, 2018, 16 (1): 16. DOI: 10.3390/md16010016.

[39] LIU X, WANG Z, ZHANG J, et al. Isolation and identification of zinc-chelating peptides from sea cucumber (Stichopus japonicus) protein hydrolysate[J]. J Sci Food Agric, 2019,

99（14）：6400-6407. DOI：10.1002/jsfa.9919.

[40] TAO W，LI X，FU X，et al. Akirin2 enhances antibacterial ability via interacting with 14-3-3 ζ in V. splendidus-challenged Apostichopus japonicus[J]. Fish Shellfish Immunol，2024，149：109592. DOI：10.1016/j.fsi.2024.109592.

[41] LI K，LIU L，SHANG S，et al. cDNA cloning，expression and immune function analysis of a novel Rac1 gene（AjRac1）in the sea cucumber Apostichopus japonicus[J]. Fish Shellfish Immunol，2017，69：218-226. DOI：10.1016/j.fsi.2017.08.027.

[42] JIANG J，ZHOU Z，DONG Y，et al. Comparative expression analysis of immune-related factors in the sea cucumber Apostichopus japonicus[J]. Fish Shellfish Immunol，2018，72：342-347. DOI：10.1016/j.fsi.2017.11.005.

[43] LI C，FANG H，XU D. Effect of seasonal high temperature on the immune response in Apostichopus japonicus by transcriptome analysis[J]. Fish Shellfish Immunol，2019，92：765-771. DOI：10.1016/j.fsi.2019.07.012.

[44] LU X，WANG M，YUE H，et al. Novel peptides from sea cucumber intestines hydrolyzed by neutral protease alleviate exercise-induced fatigue via upregulating the glutaminemediated Ca^{2+}/Calcineurin signaling pathway in mice[J]. J Food Sci，2024，89（3）：1727-1738. DOI：10.1111/1750-3841.16934.

[45] YUE H，TIAN Y，FENG X，et al. Novel peptides derived from sea cucumber intestine promotes osteogenesis by upregulating integrin-mediated transdifferentiation of growth plate chondrocytes to osteoblasts[J]. J Agric Food Chem，2022，70（41）：13212-13222. DOI：10.1021/acs.jafc.2c03458.

[46] FAN C，GE X，HAO J，et al. Identification of high iron-chelating peptides with unusual antioxidant effect from sea cucumbers and the possible binding mode[J]. Food Chem，2023，399：133912. DOI：10.1016/j.foodchem.2022.133912.

[47] KWON T R，OH C T，BAK D H，et al. Effects on skin of Stichopus japonicus viscera extracts detected with saponin including Holothurin A：down-regulation of melanin synthesis and up-regulation of neocollagenesis mediated by ERK signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol，2018，226：73-81. DOI：10.1016/j.jep.2018.08.007.

[48] ZHENG Z，LI M，JIANG P，et al. Peptides derived from sea cucumber accelerate cells proliferation and migration for wound healing by promoting energy metabolism and upregulating the ERK/AKT pathway[J]. Eur J Pharmacol，2022，921：174885. DOI：10.1016/j.ejphar.2022.174885.

[49] LU Z，XU X，LI D，et al. Sea cucumber peptides attenuated the scopolamine-induced memory impairment in mice and rats and the underlying mechanism[J]. J Agric Food Chem，2022，70（1）：157-170. DOI：10.1021/acs.jafc.1c06475.

[50] SANGUANPHUN T，PROMTANG S，SORNKAEW N，et al. Anti-parkinson effects of Holothuria leucospilota-derived palmitic acid in Caenorhabditis elegans model of Parkinson's disease[J]. Mar Drugs，2023，21（3）：141. DOI：10.3390/md21030141.

[51] SANGUANPHUN T，SORNKAEW N，MALAIWONG N，et al. Neuroprotective effects of a medium chain fatty acid，decanoic acid，isolated from H. leucospilota against Parkinsonism in C. elegans PD model[J]. Front Pharmacol，2022，13：1004568. DOI：10.3389/fphar.2022.1004568.

[52] LU Z，LV R，DONG L，et al. Sea cucumber peptides protect against memory impairment by regulating dopamine/serotonin metabolization and synapse plasticity of mice hippocampus[J]. J Funct Foods，2023，108：105732. DOI：10.1016/j.jff.2023.105732.

[53] LIN L，LI S，GAO N，et al. The toxicology of native fucosylated glycosaminoglycans and the safety of their depolymerized products as anticoagulants[J]. Mar Drugs，2021，19（9）：487. DOI：10.3390/md19090487.

[54] DOSHI G，NAILWAL N. A review on molecular mechanisms and patents of marine-derived anti-thrombotic agents[J]. Curr Drug Targets，2021，22（3）：318-335. DOI：10.2174/1389450121666201020151927.

（责任编辑：林燕薇）