

海参肽生物学功能研究进展

何丽霞, 李 勇*

(北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系, 食品安全毒理学研究与评价北京市重点实验室, 北京 100191)

摘 要: 生物活性肽是指参与机体生命活动的、具有生物活性的肽类分子, 其对人体健康的影响已成为研究热点, 并由此开发出各种不同生理功能的活性肽。近年来, 海参作为一种营养与药用价值极高的海洋棘皮动物, 从中提取的活性肽——海参肽的生物学功能逐渐引起人们的重视。但大多研究仅停留海参肽的提取工艺上, 有关其功能和应用方面的研究很少。本文以国内外相关报道为基础, 对海参肽的生物学功能研究进展进行综述, 为进一步研究海参肽对人体健康的影响及机制提供参考。

关键词: 海参肽; 生物学功能; 应用

Biological Functions and Applications of Sea Cucumber Peptide

HE Lixia, LI Yong*

(Beijing Key Laboratory of Toxicological Research and Risk Assessment for Food Safety, Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: Biologically active peptide (BAP), a kind of peptide molecule having biological activity, is involved in multiple life activities. BAP plays an important role in human health, and the studies on it have become a hot spot. Meanwhile, a variety of BAP products with different physiological activities have been developed. In recent years, sea cucumber peptide, the BAP extracted from sea cucumber, which is a marine echinoderm with high nutritional and medicinal value, has gained extensive attention. However, most studies on sea cucumber peptide are focused on the extraction process, and its functions and applications have less been reported. The article is aimed to review the physical and chemical properties, biological functions and applications of sea cucumber peptide based on the relevant reports at home and abroad, and provide a reference for further study on human health effects and the relevant mechanisms.

Key words: sea cucumber peptide; biological functions; applications

中图分类号: R151.3

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2015)09-0215-04

doi:10.7506/spkx1002-6630-201509040

肽是氨基酸的聚合物, 也可认为是蛋白质的不完全分解产物。生物体内存在着天然的肽类分子, 对机体的正常生命活动不可或缺, 如激素、酶类等。由于其具有生物活性, 因此将这些参与机体的生命活动的肽类分子又称为生物活性肽(biologically active peptide, BAP)^[1-2]。生物活性肽对人体健康的影响倍受重视, 其在生物体的提取及其在人体内的应用研究已成为研究者的关注焦点。海参是属棘皮动物门(Echinodermata)海参纲(Holothuroidea)的海洋棘皮动物。全世界海参约有1 100种, 可食用的约有40种。我国有140多种, 可食用的约20种。其营养与药用价值极高, 与人参、燕窝、鱼翅齐名, 是世界八大珍品之一。据《本草纲目拾遗》中记载: 海参, 味甘咸, 补肾, 益精髓, 摄小便,

壮阳疗痿, 其性温补, 足敌人参, 故名海参。干燥的海参体壁有机成分中蛋白质(多肽)高达90%, 多(寡)糖约6%, 脂质约4%^[3], 且含有钙、镁盐及多种微量元素及少量核酸^[4], 是一种高蛋白质、低脂肪和低胆固醇及高维生素和矿物质的优质食品, 从而决定了其具有抗血管生成、抗肿瘤、抗凝血、降血压、抗炎、抗菌、抗氧化、抗血栓形成、抗癌等作用^[5]。海参肽指以鲜活海参为原料, 经蛋白酶水解, 分离纯化后得到的以小分子肽为主、多种功效成分共存的蛋白质水解产物。一般由3~10个氨基酸组成, 分子质量低于2 000 u的组分占90%以上^[6]。海参体壁中含有多种活性多肽, 其中从上皮组织中分离得到的一种由亮氨酸、脯氨酸、丝氨酸、精氨酸等氨基酸构成的五肽(相对分子质量为568.1)具有抗肿

收稿日期: 2014-12-01

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81172652)

作者简介: 何丽霞(1979—), 女, 博士研究生, 研究方向为营养与疾病。E-mail: helixiapku@163.com

*通信作者: 李勇(1958—), 男, 教授, 博士, 研究方向为营养与疾病。E-mail: liyongbmu@163.com

瘤和抗炎活性^[7]。海参肽可以通过海参蛋白酶解而得,具有良好的溶解性、稳定性和低黏度性,有着很大的应用潜力。但国内外有关海参肽的报道很少,只是近几年才开始进行专门研究。近期研究表明海参肽可能具有抗氧化、抗疲劳、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、降血压等多种生理功能。但大多研究仅停留在海参肽的提取工艺上,有关其功能和应用方面的研究很少。本文以国内外相关报道为基础,对海参肽的生物学功能研究进展进行综述,为进一步研究海参肽对人体健康的影响及机制提供参考。

1 海参肽的理化特性

王洪涛^[8]通过在最佳酶解条件下(加酶量8 000 U/g、底物质量浓度1 g/100 mL、酶解温度50 ℃、酶解时间2 h)酶解获得海参肽,经高效液相色谱法测得其分子质量在1 600 u以下,其中以小于1 000 u的小肽为主,占72.07%。

相比普通物理加工制得的海参粉,经生物酶解得到的海参肽具有其独特的优点^[7-8]: 1) 水溶性好。肽的小分子质量和可离解的氨基和羧基基团增加了亲水性,溶解性明显提高,溶解度可达99%以上,可改善蛋白质食品的口感和硬度。2) 稳定性好。肽的水溶液具有极佳的耐盐性、热稳定性和贮存稳定性,经高温长时间(105 ℃, 4 h, 标准水分测量)处理仍能保持良好的可溶性,有利于生产口服液及饮料加工。3) 乳化性好。由于疏水性残基与油相互作用,亲水性残基与水相互作用,而水解使包埋在内部的疏水残基暴露,提高了其在界面的吸附能力。4) 黏度低。浓度达80%以上的海参肽能仍保持良好的流动性,具有良好的加工特性,可调整其他食品的质构。5) 易消化吸收。以小分子低聚肽的形式直接吸收,比单一氨基酸吸收更快,更易于吸收利用,生物学效价高。6) 无抗原性、食用安全。酶解消除了蛋白质过敏原,使易产生蛋白质过敏的婴幼儿和成年人有更多可食用选择。

2 海参肽的生物学功能研究进展

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。Olivera-Castillo等^[9]通过体外模仿胃肠道对海参(*Isostichopus badionotus*)蛋白的消化释放生物活性肽的研究表明,海参蛋白的水解产物通过不同作用机制显示了其较强的抗氧化活性,水解产生的肽能够清除氧自由基,使 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} ,且具有显著的血管紧张素转化酶(angiotensin I-converting enzyme, ACE)抑制活性。而抗氧化活性与水解产物中抗氧化肽的存在相关^[10]。

这表明通过对海参蛋白酶解提取的海参肽具有较高的营养和功用价值,下面将简略归纳其主要的几种生物学功能及应用研究。

2.1 抗氧化作用

生物体内的活性氧主要包括羟自由基、超氧阴离子和过氧化氢,具有强氧化性,正常生理状态下在机体内保持动态平衡,产生的同时也在不断被清除,对人体健康不会产生不良影响。但是如果这个平衡被破坏,活性氧在机体内蓄积,会造成细胞或组织氧化损伤,甚至引起疾病,威胁人体健康。近几年多个研究均表明,海参肽可以缓解脂质过氧化造成的损伤,提高机体的抗氧化能力^[10-17]。但海参肽的抗氧化能力与其分子质量和酶解条件有关。Pan Saikun等^[14]通过对4种不同分子质量范围(>10、5~10、1~5 ku和<1 ku)的海参蛋白质水解产物的研究表明,1~5 ku的海参蛋白质水解产物具有最强的清除羟自由基的能力。王静等^[12]则将海参多肽按照不同分子质量分为>10、5~10、3~5 ku和<3 ku 4种范围,发现4种分子质量范围的海参多肽对3种活性氧(羟自由基、超氧阴离子和过氧化氢)的清除能力均强于VC,其清除能力表现为分子质量越低清除能力越强。Zhou Xiaoqi等^[15]的研究表明,低分子质量的海参肽在清除自由基方面起着重要作用。Zheng Jie等^[16]通过对从海参内脏提取寡肽的研究表明,2个四肽(Val—Thr—Pro—Tyr和Val—Leu—Leu—Tyr)和1个六肽(Val—Gly—Thr—Val—Glu—Met)有保护羟自由基引起的DNA损伤的作用,说明提取自海参内脏的抗氧化寡肽能够作为功能性食品食用。亓新学等^[13]研究表明,补充海参小分子肽,可以改善运动训练,尤其是有氧训练导致的小鼠睾酮水平下降,原因可能是通过降低小鼠睾丸组织氧化损伤从而改善下丘脑-垂体-性腺轴或者睾酮-生长激素调节功能来实现的。房堃^[11]通过使用木瓜蛋白酶、中性蛋白酶和复合胰蛋白酶在相同条件下对新鲜海参进行水解制备海参多肽,探究3种酶所得海参肽抗氧化活性随酶解时间的变化。结果表明,不同蛋白酶在不同酶解时间下获得的海参肽清除羟自由基活性不同,中性蛋白酶得到的海参肽清除羟自由基的活性最高(77%)。同时发现,清除超氧阴离子的海参肽分子质量主要分布在5 ku以下;清除羟自由基的海参肽在5 ku以下和10 ku以上。这与以上结果不尽相同,原因还有待进一步探究。

2.2 抗疲劳作用

运动过程中随时间延长机体中糖和脂肪分解代谢产生的能量不足以供给机体需要,进而蛋白质和氨基酸分解代谢加强,从而引起血清尿素氮和乳酸含量增加,机体会感到疲劳。疲劳是由运动引起的机体一系列生化改变而导致的肌肉力量下降,其评价指标主要有运动耐力和生化指标2种。运动耐力的提高是抗疲劳能力增强

最直接、最客观的指标。与抗疲劳有关的生化指标主要有3种：能量物质（如肝糖原、肌糖原、血糖、磷酸肌酸）、代谢产物（如血和肌肉中的乳酸和丙酮酸及血尿素氮等）、代谢调节物质（如酶和激素）^[18]。血清尿素氮含量反映了肌肉蛋白质的分解代谢情况，其含量高低可用来评价机体负荷运动后的损伤及恢复情况。糖原是运动能量的重要来源，其储存量与机体的运动能力有关，提高糖原储存量可以促进运动能力和耐力的提高，抵抗疲劳的产生^[19]。卢连华等^[20]以灌胃方式经口给予小鼠0.085、0.170、0.500 g/kg海参肽，结果表明：0.170、0.500 g/kg海参肽可显著延长小鼠的负重游泳时间；显著降低运动后小鼠的血清尿素氮含量和血乳酸水平；显著提高每100 g肝组织中肝糖原的含量，表明海参肽具有较强的抗疲劳作用。付学军等^[21]以每天灌胃0.5 mL的2.703、5.406、6.758 mg/20 g体质量的剂量给予小鼠小分子质量海参肽（分子质量小于1 500 u的肽占90%以上），发现海参肽能显著延长小鼠的负重游泳时间和转棒时间；显著降低运动后小鼠的血尿素氮含量；显著提高肝糖原水平。这与王洪涛^[8]通过使用胰蛋白酶酶解得到的小分子质量海参肽（分子质量在1 600 u以下，小于1 000 u的占到了72.07%）饲喂小鼠所得结果一致。郭光明^[22]通过对进行跑台训练的小鼠补充海参小分子肽发现，海参肽可以提高训练结束后小鼠骨骼肌中丙酮酸激酶（pyruvate kinase, PK）、苹果酸脱氢酶（malate dehydrogenase, MDH）和琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase, SDH）活性，有利于糖酵解和三羧酸循环的能量供给，从而提高小鼠的抗疲劳能力。以上结果可知，给小鼠补充适宜剂量的海参肽，可以降低运动后小鼠血清尿素氮含量，加速机体尿素氮代谢，提高肝糖原储备，从而增强小鼠运动耐力和抗疲劳能力。

2.3 免疫调节作用

评价免疫力增强的实验项目主要有细胞免疫功能测定、体液免疫功能测定、单核-巨噬细胞功能测定和自然杀伤（natural killer, NK）细胞活性测定。细胞免疫功能测定是通过刀豆蛋白A（concanavalin A, ConA）诱导的小鼠脾淋巴细胞转化实验和迟发型变态反应实验进行；体液免疫功能测定是通过抗体生成细胞检测和血清溶血素水平测定进行；单核-巨噬细胞功能测定是通过小鼠碳廓清实验和小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞实验进行。研究表明：0.5 g/kg海参肽可以促进小鼠迟发型变态反应，显著提高小鼠ConA诱导的脾淋巴细胞增殖能力、溶血空斑数和血清溶血素水平，及小鼠巨噬细胞对鸡红细胞吞噬率、吞噬指数和碳廓清指数，提示适量海参肽可以促进细胞免疫和体液免疫功能，增强单核巨噬细胞的活性^[20]。谢永玲等^[23]使用42、83、250 mg/kg海参肽（含海参多肽>56%，海参多糖>3%，蛋白质>80%）每

日0.4 mL灌胃小鼠30 d，结果表明，83、250 mg/kg海参肽可显著提高小鼠单核-巨噬细胞吞噬指数、NK细胞活性，250 mg/kg海参肽还可显著提高小鼠半数溶血值和溶血空斑数，表明海参肽对小鼠体液免疫功能、非特异性免疫功能和NK细胞活性均有明显的增强作用。

2.4 抗菌抗肿瘤作用

在海洋生物活性肽方面，1976年Pettit小组首次从海兔中分离到的小分子肽抑制癌细胞活性很高，是目前抑制来源的抗肿瘤制剂中活性最强的一类，其中Dolastatins 10最具有医学发展潜力，已经进入临床实验阶段^[1]。有关海参肽的研究较少，Zhou Xiaoqi等^[24]通过采用胃蛋白酶和胰蛋白酶对海参（*Stichopus japonicus*）连续水解，并经超滤膜分离得到2种低分子质量海参肽（<3 000 u），低分子质量肽（low molecular peptides, LSCP）-1和LSCP-2，并对其抗肿瘤活性进行体外研究表明，虽然2个片段并未显示抗A549细胞系的活性，但LSCP-2有显著的抗胃癌细胞SGC-7901和人乳腺癌MCF-7细胞系活性，LSCP-1仅有显著的抗SGC-7901细胞系活性，从而推断低分子质量海参肽存在治疗胃癌和乳腺癌的可能。Haug等^[25]比较了来自海胆、海星、海参（*Cucumaria frondosa*）体腔细胞和体壁提取物的抗菌活性，发现3种提取物都存在溶血活性，尤其是来自体壁的提取物，并推断海洋棘皮动物是新型抗生素的潜在来源。Schillaci等^[26]从海参（*Holothuria tubulosa*）体腔细胞胞液中提取了分子质量为5 000 u的肽段（5-HCC），发现其有抗菌肽的普通理化特性，进而对其化学合成并进行抗菌能力测定，发现其在12.5 mg/mL的质量浓度条件下有广谱的抗菌活性，能够对大多数测定中的革兰氏阳性和阴性菌有抑制活性，在3.1 mg/mL的质量浓度条件下能够抑制葡萄球菌和绿脓假单胞杆菌生物膜的形成，所以海参体内的免疫调节因子能够作为新型抗菌肽的来源。海参肽在临床上预防人体癌症发生和发展的研究尚未见到，尚待进一步进行毒理学和功能学评价。

2.5 ACE抑制活性和降血压作用

在血压调节过程中，人体内的ACE起着重要的生理作用。而生物活性肽的降血压过程也就是对ACE酶活性的抑制过程。Zhao Yuanhui等^[27]将海参（*Acaudina molpadioides*）明胶水解产物分成3个分子质量范围，其中从分子质量小于1 000 u的水解产物（海参明胶水解产物，GH-III）中分离出ACE活性抑制肽（84 u，含5种主要氨基酸（Glu、Asp、Pro、Gly和Ala），IC₅₀为0.014 2 mg/mL），并用GH-III经水给予高血压大鼠1个月，发现大鼠舒张压和收缩压均显著降低，表明其通过口服给药有降血压的效果。随后，Zhao Yuanhui等^[28-29]又从海参体壁蛋白水解产物分子质量<2 000 u的部分提取到ACE活性抑制肽（MEGAQEAGQGD，IC₅₀为

15.9 $\mu\text{mol/L}$), 发现其在3 $\mu\text{mol/kg}$ 剂量时有明显降低自发性高血压大鼠血压的作用。以上表明, 具有降低血压活性的海参肽分子质量较低, 这与李勇^[2]得出的除极个别大分子质量的抗高血压肽被发现外, 一般具有活性的抗高血压肽的分子质量在1 000 u以下相一致。

3 结 语

近年来, 生物活性肽对人体健康的保健作用越来越受到重视, 但相关研究仍处于基础研究和初步的临床研究阶段。我国海参肽资源丰富, 且其具有良好的溶解性、稳定性、低黏度性和抗氧化、抗疲劳、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、降血压等作用, 故而具备开发为新型生物活性肽的潜能。但有关海参肽对人体保健作用的研究还相当少, 仅有的实验也主要集中在体外研究上, 针对鼠体上的研究很少, 有关作用机制的研究更是有限, 很多内容仍不清晰。在此基础上, 我们应该进一步深入研究与探讨海参肽的释放机制、受体结合、降解失活及类似物结构与其活性的关系, 以及海参肽与临床营养和疾病之间的关系, 使海参肽能够在保健食品和治疗药物等方面为人类做出更大的贡献。

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: 5: 357.
- [2] 李勇. 肽临床营养学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012: 2: 113.
- [3] KATZMAN R L, JEANLOZ R W. The carbohydrate chemistry of invertebrate connective tissue[M]//BALAZS E A. Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix. New York: Academic Press, 1970: 217.
- [4] 樊绘曾. 海参: 海中人参: 关于海参及其成分保健医疗功能的研究与开发[J]. 中国海洋药物, 2001(4): 37-44.
- [5] BORDBAR S, ANWAR F, SAARI N. High-value components and bioactive from sea cucumbers for functional foods: a review[J]. Mariner Drugs, 2011, 9(10): 1761-1805.
- [6] 赵兴坤. 海参肽的功能特性及其应用[J]. 中国食物与营养, 2003(12): 31-33.
- [7] COLLIN P D. Peptides having anticancer and antiinflammatory activity: US, 6767890[P]. 2000-05-25.
- [8] 王洪涛. 海参肽的酶法制备工艺及抗疲劳活性研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2007.
- [9] OLIVERA-CASTILLO L, PEREZ-VEGA J, GOMEZ-RUIZ J, et al. Release of bioactive peptides by simulated gastrointestinal digestion of sea cucumber protein (*Isostichopus badionotus*)[J]. Annals of Nutrition and Metabolism, 2011, 58(Suppl 3): 121.
- [10] MAMELONA J, SAINT-LOUIS R, PELLETIER E. Nutritional composition and antioxidant properties of protein hydrolysates prepared from echinoderm byproducts[J]. International Journal of Food Science and Technology, 2010, 45(1): 147-154.
- [11] 房莹. 酶解法制备海参多肽及其抗氧化性能研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2013.
- [12] 王静, 张京楼, 王铎喜, 等. 海参多肽的抗氧化性能研究[J]. 食品与机械, 2010, 26(2): 67-71.
- [13] 元新学, 郭光明. 补充海参小分子肽对运动小鼠血睾酮及睾丸组织氧化应激的影响[J]. 西昌学院学报: 自然科学版, 2013, 27(2): 89-92.
- [14] PAN Saikun, YAO Dongrui, ZHOU Mingqian, et al. Hydroxyl radical scavenging activity of peptide from sea cucumber using enzyme complex isolated from the digestive tract of sea cucumber[J]. African Journal of Biotechnology, 2012, 11(5): 1214-1219.
- [15] ZHOU Xiaoqi, WANG Changhai, JIANG Aili. Antioxidant peptides isolated from sea cucumber *Stichopus japonicus*[J]. European Food Research and Technology, 2012, 234(3): 441-447.
- [16] ZHENG Jie, WU Haitao, ZHU Beiwei, et al. Identification of antioxidative oligopeptides derived from autolysis hydrolysates of sea cucumber (*Stichopus japonicus*) guts[J]. European Food Research and Technology, 2012, 234(5): 895-904.
- [17] PEREZ-VEGA J A, OLIVERA-CASTILLO L, GOMEZ-RUIZ J A, et al. Release of multifunctional peptides by gastrointestinal digestion of sea cucumber (*Isostichopus badionotus*)[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(2): 869-877.
- [18] 何来英, 严卫星, 楼密密, 等. 保健食品抗疲劳作用实验方法[J]. 中国食品卫生杂志, 1997, 9(8): 1-6.
- [19] 何来英, 严卫星, 楼密密, 等. 抗疲劳试验中肝糖原测定的意义探讨[J]. 中国食品卫生杂志, 1998, 10(6): 1-4.
- [20] 卢连华, 周景洋, 颜燕, 等. 海参肽对小鼠免疫调节及抗疲劳能力的影响[J]. 山东医药, 2009, 49(25): 35-37.
- [21] 付学军, 崔志峰. 小分子量海参肽对小鼠的抗疲劳作用[J]. 食品科技, 2007, 32(4): 259-262.
- [22] 郭光明. 跑台训练与营养补充对小鼠骨骼肌能量代谢酶及抗疲劳能力的影响[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2012.
- [23] 谢永玲, 张明月, 张静, 等. 海参肽对小鼠的免疫调节作用[J]. 中国海洋药物, 2009, 28(4): 43-45.
- [24] ZHOU Xiaoqi, WANG Changhai, JIANG Aili. *in vitro* antitumor activities of low molecular sea cucumber *Stichopus japonicus* peptides sequentially hydrolyzed by proteases[M]. Stafa-Zurich: Trans Tech Publications Ltd., 2012: 1259-1262.
- [25] HAUG T, KJUUL A K, STYRVOLD O B, et al. Antibacterial activity in *Strongylocentrotus droebachiensis* (Echinoidea), *Cucumaria frondosa* (Holothuroidea), and *Asterias rubens* (Asteroidea)[J]. Journal of Invertebrate Pathology, 2002, 81(2): 94-102.
- [26] SCHILLACI D, CUSIMANO M G, CUNSOLO V, et al. Immune mediators of sea-cucumber *Holothuria tubulosa* (Echinodermata) as source of novel antimicrobial and anti-staphylococcal biofilm agents[J]. AMB Express, 2013, 3(1): 35-44.
- [27] ZHAO Yuanhui, LI Bafang, LIU Zunying, et al. Antihypertensive effect and purification of an ACE inhibitory peptide from sea cucumber gelatin hydrolysate[J]. Process Biochemistry, 2007, 42(12): 1586-1591.
- [28] ZHAO Yuanhui, LI Bafang, DONG Shiyuan, et al. A novel ACE inhibitory peptide isolated from *Acaudina molpadioides* hydrolysate[J]. Peptides, 2009, 30(6): 1028-1033.
- [29] ZHAO Yuanhui, LI Bafang, MA Jianjun, et al. Purification and synthesis of ACE inhibitory peptide from *Acaudina molpadioides* protein hydrolysate[J]. Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese, 2012, 33(2): 308-312.