

中药——天然生物活性寡肽之库

郭文博, 徐冰, 刘一蔓, 周菲, 蔡德生, 黄雪梅, 贾晓慧, 张文曦, 王鹏龙*, 雷海民*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘要: 寡肽作为生物医药的重要组成部分, 其组成简单、安全指数高, 但受限于寡肽药物设计理论和发现途径远远小于其他结构类型药物, 使得新型生物活性寡肽的获得成为该领域研究的热点和难点。中药作为天然的寡肽库, 含有大量的活性寡肽。其中中药寡肽具有神经保护、保肝、抗肿瘤、抗凝血、抗氧化、增强免疫力等生物活性。重点对近 10 年来国内外学者从中药中发现的活性寡肽的序列、生物活性进行综述, 并探索活性寡肽与中药分类之间的关联, 初步提示补虚、活血化瘀等类中药作为天然寡肽源头成果多、易成功, 为活性寡肽新药的开发提供方向和思路。

关键词: 中药; 活性寡肽; 序列; 生物活性; 神经保护; 保肝; 抗肿瘤; 抗凝血; 抗氧化; 增强免疫力

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)18-4477-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.030

Chinese materia medica——A natural bioactive oligopeptides bank

GUO Wen-bo, XU Bing, LIU Yi-man, ZHOU Fei, CAI De-sheng, HUANG Xue-mei, JIA Xiao-hui, ZHANG Wen-xi, WANG Peng-long, LEI Hai-min

College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: Oligopeptides are simple in composition, high in safety index and good in drug preparation, which are important components of biomedicine. However, due to the limitation of oligopeptide drug design theory and discovery pathways which are far less than other structural drugs, obtaining new bioactive oligopeptides is a hot and difficult topic in this field. As a natural oligopeptide library, Chinese materia medica (CMM) contains a large number of active oligopeptides. Oligopeptides of CMM have vital biological activities such as neuroprotection activity, liver protection activity, antitumor, anticoagulation, anti-oxidation, immunity enhancement, etc. In this paper, the sequence and biological activity of active oligopeptides discovered by scholars at home and abroad in the past 10 years were reviewed, and the relationship between active oligopeptides and classification of CMM was explored. It is preliminarily suggested that CMM such as tonifying deficiency drugs and promoting blood circulation and removing blood stasis are the sources of natural oligopeptides. There are many research results easy to be successful in the research and development of new oligopeptide drugs, which provides directions and ideas for the development of new active oligopeptide drugs.

Key words: Chinese materia medica; active oligopeptide; sequence; biological activity; neuroprotection activity; liver protection activity; antitumor activity; anticoagulation activity; anti-oxidation activity; immunity enhancement activity

天然活性寡肽类成分具有良好的成药性, 对机体生命活动具有重要的作用, 可被人体肠道直接吸收, 比氨基酸更容易进入血液中, 受到国内外化学家和生物学家的广泛关注, 如具有抗肿瘤活性的酪丝亮肽^[1]、具有保肝活性的谷胱甘肽^[2], 具有提高免疫活性的胸腺五肽^[3]等。但是寡肽类药物的发现和设计具有一定的瓶颈, 如寡肽类药物的设计理论

不成熟、发现途径远不如其他类型药物宽阔, 尤其是天然活性寡肽的发现非常局限, 导致近年来此类药物进展缓慢^[4-6], 目前, 寻找小分子活性寡肽作为药物或先导化合物已成为国内外药学领域研究热点之一^[7]。

而中药作为优质的天然寡肽库, 其结构的多样性和长期的临床应用是主要特色, 对其中寡肽类活

收稿日期: 2019-04-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603256); 中华中医药学会青年人才托举工程项目 (CACM-2018-QNRC2-B08); 中央高校基金科研业务项目 (BUCM-2019-JCRC002); 中央高校基金科研业务项目 BUCM-2018-2020; 中央高校基金科研业务项目 (2019-JYB-TD005); 北京中药基础与新药研究重点实验室 (100102)

作者简介: 郭文博, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。Tel: 13001046968 E-mail: wb_guo@126.com

***通信作者** 王鹏龙, 男, 副教授, 研究方向为中药药效物质基础及复方配伍机制研究。Tel: 13401054012 E-mail: wpl581@126.com

雷海民, 男, 教授, 研究方向为中药先导化合物发现与开发。E-mail: hm_lei@126.com

性成分的研究已经引起国内外学者密切关注。现代研究表明,中药寡肽具有神经保护、保肝、抗肿瘤、抗凝血、抗氧化、增强免疫力等重要的生物活性。如人参属影响神经活性类寡肽^[8-9]、苦荞中抗血管紧张素转化酶(ACE)三肽^[10]、鳖甲保肝活性寡肽^[11-13]、天龙抗肿瘤寡肽类^[14]、鹿茸中促进成骨细胞增殖活性寡肽^[15]、蚯蚓抗肿瘤寡肽^[16]、水蛭抗凝血寡肽^[17]以及珍珠母抗氧化活性寡肽^[18]等。

本文主要根据国内外近 10 年来对中药寡肽

类成分的研究进展,并根据天然寡肽所源自的中药临床功效进行分类,对各类中药寡肽的序列、生物活性进行综述,并探索活性寡肽与中药分类之间的关联,以期对中药作为天然活性寡肽宝库进行深入挖掘。

1 近 10 年中药寡肽的研究概况

经查阅文献,近 10 年来中药寡肽研究主要集中在 19 种中药,根据中药临床功效共分为 10 类。其中研究报道的寡肽序列、相关活性见表 1。

表 1 近 10 年中药寡肽的研究情况

Table 1 Research situation on Chinese materia medica oligopeptides in recent 10 years

中药	分类	寡肽序列	活性	报道年份	参考文献
板蓝根	清热药	环-(苯丙氨酸-亮氨酸)	未报道	2013	19
		环-(苯丙氨酸-酪氨酸)			
		环-(酪氨酸-亮氨酸)			
		环-(脯氨酸-酪氨酸)			
三棱	活血化瘀药	环-(酪氨酸-亮氨酸)	抗凝活性	2015	20
		环-(苯丙氨酸-苯丙氨酸)			
		环-(苯丙氨酸-酪氨酸)			
人参	补虚药	谷氨酰胺-苏氨酸-丝氨酸	未报道	2014	21
		低聚肽(GOP)	耐缺氧作用	2018	22
			保护肝细胞与改善肝功能	2018	23-24
			清咽、抗炎	2017	25
			抗氧化	2017	26
			降血糖	2016	27
			抗疲劳	2016	28
			提高性功能	2015	29
			提高免疫力	2015	30
芡实	收涩药	环-(苯丙氨酸-丝氨酸)	未报道	2009	31
		环-(丙氨酸-脯氨酸)			
		环-(苯丙氨酸-丙氨酸)			
半夏	化痰止咳平喘药	环-(苯丙氨酸-酪氨酸)	未报道	2010	32
		环-(亮氨酸-酪氨酸)			
锦灯笼	清热药	环-(酪氨酸-亮氨酸)	未报道	2009	33
壁虎	平肝息风药	环-(脯氨酸-亮氨酸)	未报道	2010	34
		环-(丙氨酸-脯氨酸)			
		环-(甘氨酸-脯氨酸)			
		环-(丙氨酸-缬氨酸)			
枳壳	理气药	环-(脯氨酸-丙氨酸)	未报道	2014	35
		环-(丙氨酸-异亮氨酸)			
		环-(丙氨酸-亮氨酸)			
		环-(甘氨酸-亮氨酸-缬氨酸-亮氨酸-脯氨酸-丝氨酸)			
		环-(亮氨酸-异亮氨酸-丙氨酸-苏氨酸-甘氨酸-苏氨酸-苯丙氨酸)			
		环-(亮氨酸-亮氨酸-脯氨酸-酪氨酸-甘氨酸-丝氨酸-脯氨酸)			
		环-(甘氨酸-甘氨酸-亮氨酸-亮氨酸-亮氨酸-脯氨酸-脯氨酸-苯丙氨酸)			

续表 1

中药	分类	寡肽序列	活性	报道年份	参考文献
石竹	清热药	环-(谷氨酸-谷氨酸)	未报道	2014	36
金铁锁	祛风湿药	环-(脯氨酸-丝氨酸-色氨酸-亮氨酸-缬氨酸-甘氨酸-丝氨酸)	抗真菌	2010	37
		环-(脯氨酸-丝氨酸-色氨酸-亮氨酸-丙氨酸-甘氨酸-苏氨酸)			
		环-(脯氨酸-脯氨酸-色氨酸-组氨酸-甘氨酸-缬氨酸-天冬氨酸-异亮氨酸)			
		环-(脯氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-缬氨酸-脯氨酸-苯丙氨酸-苏氨酸-异亮氨酸)			
		环-(脯氨酸-丝氨酸-色氨酸-亮氨酸-苏氨酸-甘氨酸-丙氨酸)	未报道	2013	38
紫苑	化痰止咳平喘药	astins K-P	未报道	2013	39
		tataricin A、B	未报道	2013	40
太子参	补虚药	太子参环肽 B	未报道	2017	41
		pseudostellarin A-H	未报道	2013	42
		heterophyllin A、B、D			
水蛭	活血化瘀药	水蛭寡肽	抗凝	2012	43
牡蛎	平肝息风药	牡蛎短肽	抗氧化	2011	44
大豆	解表药	大豆寡肽	抗疲劳	2010	45
		QRPR (谷氨酰胺-精氨酸-脯氨酸-精氨酸)			46
鹿胎	补虚药	梅花鹿胎盘寡肽	未报道	2009	47
扇贝	平肝息风药	扇贝寡肽 (SPs)	未报道	2013	48
鳖甲	补虚药	鳖甲七肽	保肝活性	2011/2013	11,13,49
薏苡仁	利水渗湿药	小分子肽 (CPP)	降压、增强免疫	2017	50
			降压	2015	51
				2010	52

2 生物活性

2.1 抗凝血活性

近年来心脑血管、血栓性疾病发病率和致死率居高不下,对中老年人健康产生严重威胁,目前,抗凝治疗是应对血栓栓塞性疾病的主要措施^[53]。中药三棱被广泛应用于心脑血管疾病,刘贝等^[20]从三棱醇提液中分离得到 3 个环二肽类成分,分别为 cyclo-(Tyr-Leu)、cyclo-(Phe-Phe)、cyclo-(Phe-Tyr),将 3 种环二肽进行抗凝血活性测定,结果在体外显著延长大鼠血浆凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT),表现出抗凝血活性,以 cyclo-(Phe-Tyr) 的抗凝血作用尤为显著并呈现出一定的量效关系。水蛭是临床常用活血化瘀中药,万明^[43]针对宽体金线蛭抗凝血活性寡肽做了大量研究,提取分离得到相对分子质量为 1 880.6 的寡肽,并认定相对分子质量为 1 880.6 的多肽为宽体金线蛭发挥抗凝血活性的物质基础之一,可以显著延长大鼠血浆 PT、APTT,其作用机制为干扰内、外源性凝血因子的活性,从而抑制凝

血酶原向凝血酶的转化,使纤维蛋白原向纤维蛋白的转变过程受到抑制。

2.2 耐缺氧活性

当机体缺氧时,不但会影响机体内诸多生理功能,如内分泌、神经、呼吸、消化等系统,并且会使机体内多种能量物质的代谢紊乱,导致疾病发生,影响人们的健康^[54-56]。因此,寻找有效的耐缺氧药物具有十分重要的意义,研究人员通过用 BALB/C 小鼠进行常压耐缺氧实验、亚硝酸钠中毒存活实验以及急性脑缺血性缺氧实验,进而探索人参低聚肽 (GOP) 的耐缺氧效果,结果发现 GOP 可以延长小鼠常压耐缺氧存活时间,亚硝酸钠所致缺氧存活时间和急性脑缺血性缺氧存活时间都显著延长,表明 GOP 具有很好耐缺氧作用,有作为一种新型耐缺氧制剂的潜力^[22]。

2.3 保肝活性

酒精是所有肝脏疾病最主要的危险因素,摄入过量或有害的酒精会导致肝损伤,进而引起一系列疾病。刘睿等^[23-24]拟采用大鼠急性酒精中毒模型,

来研究 GOP 对急性酒精中毒和早期肝损伤的保护作用,通过记录翻正反射,检测乙醇代谢酶与血生化指标,发现 GOP 可以降低模型大鼠翻正反射消失的比率,降低由酒精引起的血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 的升高,可以提高肝脏乙醇脱氢酶活性,进而抑制酒精导致的血清炎症因子水平的升高,提示 GOP 具有保护肝细胞与改善肝功能的作用。Wang 等^[13]从传统中药鳖甲里分离得到鳖甲七肽 OC1 (GAGPHGG),研究其对 CCl₄ 导致的急性肝损伤时发现,sc OC1 (0.34 mg/kg) 显示出比 ig 联苯双酯 (100 mg/kg) 更好的保肝活性。同时 OC1 能够显著抑制血清中转氨酶 (ALT、AST) 的升高,减少丙二醛 (MDA) 的形成,提高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性。同时小鼠 sc OC1 的半数致死量 (LD₅₀) 超过 6.8 mg/kg。杨莹^[49]采用 CCl₄ 导致的急性肝损伤模型研究从鳖甲中分离得到的七肽 I-C-F-6 (AAHGPGG) 肝保护活性时发现,与正常组相比,模型组小鼠的肝、脾质量明显增加,肝、脾指数显著升高 ($P<0.01$)。与模型组比较,鳖甲寡肽化合物 I-C-F-6 各剂量组小鼠肝、脾指数显著降低 ($P<0.01$),并呈现剂量依赖性,表明 I-C-F-6 能够明显对抗 CCl₄ 所致的肝损伤小鼠肝、脾指数和胸腺指数的升高。进一步研究发现 I-C-F-6 可以明显降低 CCl₄ 所致肝损伤小鼠血清 AST 活性 ($P<0.01$)。采用 CCl₄ 导致的慢性肝损伤模型研究七肽 I-C-F-6 肝保护活性时发现,I-C-F-6 给药组可明显提高 SOD 的活性,减少 MDA 的生成。表明 I-C-F-6 具有保护肝脏、治疗慢性肝损伤的作用。徐士勋等^[11]研究鳖甲寡肽 I-C-F-6 抗酒精诱导的小鼠急性肝损伤活性时发现,I-C-F-6 显著降低 ig 酒精后小鼠血清 ALT、AST 含量和肝匀浆 MDA 含量 ($P<0.05$),显著升高肝匀浆 SOD 活力 ($P<0.05$),减轻肝脏病理损伤。从而表明鳖甲寡肽 I-C-F-6 对小鼠急性酒精性肝损伤具有一定的预防和保护作用。

2.4 抗炎活性

慢性炎症和过量炎症会导致很多炎症疾病的发生,如动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、哮喘和肠炎等^[57-58]。天然寡肽可能有很好的抗炎潜力,王依楠^[46]针对大豆寡肽 QRPR (Gln-Arg-Pro-Arg) 进行了一系列抗炎活性评价,发现 QRPR 可以降低炎症因子的表达;通过大豆寡肽 QRPR 激活自噬减弱炎症反应可以发现,其抗炎作用是通过细胞自噬实现的,激活 RAW264.7 细胞模型中的自噬,自噬标志

蛋白 LC3 和 Beclin1 表达量上升,并呈现出剂量依赖性;通过 MDC 荧光染色实验显示,QRPR 组显示出更高的荧光强度和更多的 MDC 标记的自噬颗粒。在蛋白水平上,最终确定 QRPR 对蛋白激酶 B (Akt) 和雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 表达产生抑制作用;在基因水平上,最终确定随着 QRPR 处理时间的增长,Akt、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) 和 mTOR 的 mRNA 表达均显著下调,说明 QRPR 激活自噬的机制是抑制了 PI3K/AKT/mTOR 通路,为大豆活性寡肽在抗炎方面的应用提供了一定的理论基础。陈启贺等^[25]通过对大小鼠采用不同剂量的 GOP 水溶液进行干预,以此观察 GOP 的清咽效果时发现,GOP 对大鼠的大鼠棉球肉芽肿净量与足趾肿胀率显著减小,2 个实验结果阳性说明 GOP 有良好的清咽功能,清咽作用的机制为干预咽部炎症反应,推测 GOP 也具有抗炎活性。

2.5 抗疲劳活性

加强机体抗疲劳能力可提高机体的运动能力,刘娜等^[45]以小鼠游泳力竭时间来反映动物运动疲劳程度,来探讨大豆寡肽的抗疲劳作用及其可能的作用机制,实验数据表明中、高剂量的大豆寡肽可以延长小鼠游泳时间,延缓运动小鼠疲劳的出现时间,进而提高小鼠耐力运动能力。探讨大豆寡肽的抗疲劳的作用机制可能为通过增加小鼠体内肌糖原和肝糖原储备,维持机体运动时血糖水平,从而为机体提供更多的能量来达到抗疲劳的目的。鲍雷等^[28]通过对小鼠采用不同剂量的 GOP 水溶液进行干预,采用全自动生化仪测定小鼠血清尿素氮含量与乳酸脱氢酶活性,检测小鼠血乳酸水平与肝糖原含量,结果各项指标均表现出 GOP 具有缓解实验小鼠疲劳程度的功能。

2.6 提高性功能活性

性功能障碍在中医学称之为阳痿,并认为阴茎的勃起是由一系列脏腑、经络及气血津液相互协调作用的结果^[59]。据大数据统计,全球范围内患不同程度性功能障碍的男子至少有数亿人^[60],可见寻找安全、有效的治疗性功能障碍的天然药物尤为重要。连晓媛等^[61]研究了人参皂苷 Rb₁ 对雄性小鼠反复应激诱导的性缺陷的影响,发现在每次应激前 30 min 用人参皂苷 Rb₁ 治疗可防止重复应激诱导的性缺陷和提高血浆睾酮水平,并且人参皂苷 Rb₁ 的保护作用机制可归因于其维持正常血浆睾酮水平的作用。鲍雷等^[29]在此基础上,通过对雄性小鼠采用不同剂

量的 GOP 水溶液进行干预, 观察 GOP 对小鼠性功能障碍的影响。在连续 ig 30 d 后, 检测血清中 NO 和睾酮含量, 发现血清中的 NO 和睾酮浓度显著提高; 记录交配实验交配潜伏期及 20 min 内交配的次数, 发现小鼠交配潜伏期有不同程度的缩短及交配次数增加, 提示 GOP 可以提高雄性小鼠性功能。

2.7 增强免疫功能

人体免疫系统是人体抵御病原菌侵犯、保持健康、避免发生各种疾病的防御系统。而低聚肽在人体内不需消化可直接吸收, 比单个氨基酸吸收更有效, 可直接参与蛋白质的合成。人体内的白细胞介素 (interleukin) 与干扰素 (interferon) 是人体内的一些可以活化与调节免疫反应的多肽。而中药成分中的一些寡肽片段也被发现具有免疫活性。何丽霞等^[30]研究了 GOP 对小鼠的免疫调节作用, 从特异性免疫和非特异性免疫两方面观察 GOP 对小鼠免疫器官相对质量、细胞与体液免疫功能、单核-巨噬细胞功能和 NK 细胞活性的影响。实验结果显示 GOP 显著提高了刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖能力、迟发型变态反应能力、小鼠的体液免疫功能; 通过小鼠碳粒廓清实验和小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞实验, 发现巨噬细胞吞噬率和吞噬指数、NK 细胞活性显著升高 ($P < 0.05$), 且效果优于乳清蛋白。提示 GOP 通过增强细胞免疫功能、体液免疫功能、单核-巨噬细胞吞噬能力和 NK 细胞活性来发挥增强免疫力的作用。李玲玲等^[50]探究了薏苡仁醇溶蛋白源小分子肽 (CPP) 的降压及免疫方面的生物活性, 发现 CPP 可促进小鼠脾脏淋巴细胞增殖, 影响机体免疫功能。

2.8 抗氧化活性

氧化应激是指机体在受到各种有害刺激时, 体内的氧化系统和抗氧化系统失去平衡, 导致机体组织细胞及蛋白质和核酸等生物大分子损伤, 从而导致心血管疾病、糖尿病、血液系统疾病、癌症、自身免疫性疾病的发生^[52-66]。因此, 避免氧化应激, 寻找抗氧化作用的先导化合物显得尤为重要。抗氧化肽是一种具有抑制生物大分子过氧化或清除体内自由基产物功效的肽类。任金威等^[26]探索了 GOP 对 D-半乳糖过氧化损伤大鼠抗氧化作用的影响, 发现 GOP 具有抑制大鼠肝脏 MDA 生成, 减少细胞损伤的作用, 并且 GOP 可以显著降低大鼠脂质氧化产物和蛋白质氧化产物水平, 显著提高大鼠抗氧化酶活力和抗氧化物质含量 ($P < 0.05$), 且效果优于

乳清蛋白, 认为 GOP 能够增强机体的抗氧化能力, 有作为一种新型抗氧化制剂的潜力, 但是有关其抗氧化作用的深层机制尚有待进一步研究与探讨。柯珂等^[44]采用超声波破碎结合双酶水解制备了牡蛎的活性短肽, 该活性短肽对羟自由基的清除率达到 22.6%, 具有良好的抗氧化活性。

2.9 降血糖活性

糖尿病是一组以高血糖为典型特征, 由机体胰岛素分泌不足而引起的以脂肪、糖、蛋白质代谢紊乱为主的内分泌疾病, 中医称之为“消渴证”, 并且中医认为人参能够治疗“消渴证”。孙彬等^[27]从 GOP 出发, 通过对造模成功的糖尿病大鼠采用不同剂量的 GOP 水溶液进行干预, 来观察 GOP 的降血糖效果。通过正常动物降血糖实验与糖尿病模型动物降血糖实验对比, 观察两组分别给葡萄糖后各时间点血糖曲线下面积 (AUC) 的变化, 采用全自动生化仪检测血清糖化血清蛋白、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 含量, 采用放射免疫法检测血清胰岛素 (INS) 含量。结果发现 GOP 对正常大鼠空腹血糖几乎无影响, 但是对糖尿病大鼠的胰岛素、糖化血清蛋白、TG、TC、0.5 h 血糖和 AUC 都有明显的下调作用, 说明 GOP 对糖脂代谢紊乱具有明显的改善作用, 具有降血糖作用。

2.10 降血压活性

随着生活水平的提高, 饮酒、吸烟、高盐、高糖、高脂的饮食以及长期处于高压力的工作环境下, 导致高血压的患病人数越来越多, 并且高血压是常见的心血管疾病^[67]。王灵芝课题组^[50]探究体外酶解条件下, 薏苡仁醇溶蛋白源小分子肽 (CPP) 在降压方面的生物活性, 结果显示终质量浓度 0.1 mg/mL 时, CPP 对血管紧张素转化酶 (ACE) 的抑制率显著高于其他对照组, 证明 CPP 具有显著体内外降压作用。后期课题组成员又进行相应的稳定性研究^[51], 发现 CPP 具有较高的溶解性和稳定性, 为国内外在薏苡仁降压肽上进一步的开发与研究提供充足的理论支持。岳文明^[52]采用生物转化方法制备薏苡仁抗高血压肽, 同时也更加确定了薏苡仁活性肽良好的体外抗高血压活性, 为抗高血压药的进一步研究提供参考。

2.11 抗真菌活性

近年来, 由于抗生素和激素的不合理应用, 以及化疗药物与器官移植后免疫抑制剂的广泛使用, 真菌感染发生率大大增加, 因此开发新型抗真菌药

物成为抗真菌治疗中的重要部分^[68]。Tian 等^[37]从金铁锁的根中分离出 3 种新的环肽, 即 tunicyclin B~D 和已知的环肽 psammosilenin B, 通过质谱和核磁共振分析阐明了新环肽的结构。在活性研究方面, 发现环肽 tunicyclin D 对白色念珠菌 SC5314、白色念珠菌 Y0109、热带假丝酵母、近平滑念珠菌和新型隐球菌 (BLS108) 具有广谱抗真菌活性, 最小抑菌浓度 (MIC) 分别为 4.0、16.0、0.25、1.0、1.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

3 结语与展望

中药中寡肽的生物活性十分可观, 寡肽相对分子质量小, 组织穿透力较强, 溶解性较好、稳定、可大量制备, 口服或注射效果都比较理想, 且免疫原性差, 因此寡肽的这种吸收优势具有很大的潜在药用价值。在抗凝血、耐缺氧、保肝、抗炎、抗疲劳、提高性功能、抗氧化、增强免疫力、降血压、降血糖、抗真菌等方面都显示出良好的生物活性。笔者根据大量文献总结 3 点规律来推测中药中天然活性寡肽活性, 进而为中药活性寡肽新药的开发提供新方法、新思路。

3.1 从中药分类推测寡肽成分的生物活性

根据天然寡肽所来源中药的临床功效分类和寡肽生物活性进行对比分析, 可以推测中药分类属性和寡肽生物活性之间的关系, 如三棱和水蛭属于活血化瘀药, 其中的三棱里的环二肽和水蛭寡肽都展现了很好的抗凝血活性; 人参和鳖甲都属于补虚药, GOP 和鳖甲七肽都具有良好的保肝活性; 因为牡蛎里的牡蛎短肽有抗氧化活性, 进而可以推测同为平肝息风药的扇贝中扇贝寡肽 (SPs) 也会有抗氧化活性。

3.2 从中药主要的药效功能推测寡肽成分的生物活性

李雯等^[34]为了探索壁虎发挥药效作用的物质基础, 从壁虎中分离得到 4 个环二肽, 即环 (脯氨酸-亮氨酸) [cyclo-(Pro-Leu)]、环 (丙氨酸-脯氨酸) [cyclo-(Ala-Pro)]、环 (甘氨酸-脯氨酸) [cyclo-(Gly-Pro)]、环 (丙氨酸-缬氨酸) [cyclo-(Ala-Val)]。近年来对壁虎临床研究发现壁虎可广泛用于治疗胃癌、食道癌、肝癌等多种癌症, 但化学成分方面的报道较少, 笔者推测壁虎中分离得到 4 个环二肽可能具有较好的抗肿瘤活性。

3.3 通过修饰寡肽序列来增强寡肽的生物活性

烟草青枯病是烟草生产上的主要病害, 江仕龙等^[69]为了解决烟草青枯病的防治这一难题, 在天蚕

抗菌肽 (cecropin) 的基础上, 通过修饰天蚕抗菌肽序, 设计了 5 种寡肽, 并且采用抑菌圈测定法测定抑菌活性, 结果编号为 228 的寡肽 (WKLFKKILKYL) 效果最好, 有望成为新的青枯病生物防治药剂。蚯蚓在其独特的生存环境当中, 经过长时间的进化适应形成了有别与其他生物的防御微生物机制和抗菌谱。可见, 经过修饰的天然寡肽可能会有更好的生物活性。

建议研究人员对中药中已经报道的寡肽类成分进行活性测试, 并且可以通过肽序修饰来增强生物活性, 进一步丰富天然产物寡肽库, 对富含寡肽类中药的深入研究与开发具有重要的理论价值和现实意义, 并且对中医药现代化和国际化有一定的借鉴意义。

参考文献

- [1] Wang C, Wang S, Lu R, *et al.* Effects of a novel tripeptide, tyrosyleutide (YSL), on cell cycle progression of human hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(7): 534-542.
- [2] Masubuchi Y, Nakayama J, Sadakata Y. Protective effects of exogenous glutathione and related thiol compounds against drug-induced liver injury [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 366-370.
- [3] Lunin S M, Glushkova O V, Khrenov M O, *et al.* Thymic peptides restrain the inflammatory response in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(3): 402-407.
- [4] 何瑜璇, 刘春生, 董 栗. 天然药物中寡肽的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(8): 787-790.
- [5] 伍江卓. 寡肽类药物与 DNA 的相互作用及人寡肽转运蛋白 2 表达初探 [D]. 郑州: 河南工业大学, 2010.
- [6] 赵 明, 王 超, 彭师奇. 寡肽药物先导结构的发现与优化 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2002, 34(5): 506-512.
- [7] Vistoli G, Carini M, Aldini G. Transforming dietary peptides in promising lead compounds: the case of bioavailable carnosine analogs [J]. *Amino Acids*, 2012, 43(1): 111-126.
- [8] 李 琦, 叶蕴华, 邢其毅. 三七水溶性化学成分及其药理研究新进展 [J]. *高等学校化学学报*, 1996, 17(12): 1886-1892.
- [9] 叶蕴华, 邢其毅. 人参属植物中水溶性非蛋白氨基酸与寡肽的研究 [J]. *化学学报*, 2001, 59(10): 1531-1535.
- [10] Ma M S, Bae I Y, Lee H G, *et al.* Purification and identification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from buckwheat (*Fagopyrum*

- esculentum* Moench) [J]. *Food Chem*, 2006, 96(1): 36-42.
- [11] 徐士勋, 王咪娜, 林锦旋, 等. 鳖甲寡肽 I-C-F-6 抗酒精诱导小鼠急性肝损伤活性研究 [J]. 环球中医药, 2013, 6(10): 721-724.
- [12] Tang Y, Hu C, Liu Y. Effect of bioactive peptide of *Carapax trionycis* on TGF- β 1-induced intracellular events in hepatic stellate cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(1): 69-73.
- [13] 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*, 2013, 61(11): 1130-1135.
- [14] 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.
- [15] 张 展. 鹿茸肽促进人脂肪来源间充质干细胞增殖及成软骨分化的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2011.
- [16] 刘艳琴, 孙振钧, 张国中, 等. 蚯蚓寡肽对伪狂犬病毒感染细胞和 HeLa 细胞凋亡的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2005, 36(9): 942-946.
- [17] 万 明. 宽体金线蛭抗凝血活性寡肽研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [18] 李 梅. 珍珠母炮制前后寡肽的分离纯化与活性对比研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [19] 王晓良, 陈明华, 王 芳, 等. 板蓝根水提取物的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1172-1182.
- [20] 刘 贝, 王淑美, 王佰灵, 等. 三棱的环二肽类成分抗凝活性 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 34-39.
- [21] 王 颖, 陈英红, 罗浩铭, 等. 人参三肽的序列分析 [J]. 吉林大学学报: 理学版, 2014, 52(4): 852-854.
- [22] 任金威, 李 迪, 孙靖琴, 等. 吉林人参低聚肽对小鼠耐缺氧作用的研究 [J]. 中国食物与营养, 2018, 24(12): 54-57.
- [23] 刘 睿, 陈启贺, 任金威, 等. 人参低聚肽对急性酒精中毒大鼠的保护作用研究 [J]. 中国食物与营养, 2018, 24(2): 68-72.
- [24] 刘 睿, 任金威, 陈启贺, 等. 人参低聚肽对急性酒精性肝损伤大鼠的保护作用 [J]. 现代预防医学, 2016, 43(15): 2820-2824.
- [25] 陈启贺, 刘 睿, 任金威, 等. 吉林人参低聚肽清咽功能的实验研究 [J]. 职业与健康, 2017, 33(6): 750-752.
- [26] 任金威, 李 迪, 陈启贺, 等. 吉林人参低聚肽的抗氧化作用 [J]. 食品科学, 2017, 38(21): 195-200.
- [27] 孙 彬, 李 迪, 毛瑞雪, 等. 吉林人参低聚肽对糖尿病大鼠的降血糖作用研究 [J]. 中国食物与营养, 2016, 22(10): 62-65.
- [28] 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, 33(13): 56-60.
- [29] 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, 16(10): 757-760.
- [30] 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, 33(18): 62-67.
- [31] 李美红, 李 璠, 太志刚, 等. 芡实中的三个环二肽 [J]. 昆明学院学报, 2009, 31(3): 39-41.
- [32] 徐剑锐, 张天龙, 易国卿, 等. 半夏化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(6): 429-433.
- [33] 才 谦, 刘玉强, 马 哲. 中药锦灯笼化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(10): 807-810.
- [34] 李 雯, 王国才, 张晓琦, 等. 中药壁虎化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(18): 2412-2415.
- [35] 彭文文, 黄茂波, 宋卫武, 等. 中药枳壳中环肽成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(9): 1416-1420.
- [36] Han J, Wang Z, Zheng Y Q, *et al.* New dicyclopeptides from *Dianthus chinensis* [J]. 药科学报, 2014, 49(5): 656-660.
- [37] Tian J, Shen Y, Yang X, *et al.* Antifungal cyclic peptides from *Psammosilene tunicoides* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(12): 1987-1992.
- [38] 黄建华, 肖建青, 刘锡葵. 中药金铁锁中一个新的环七肽 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 120-123.
- [39] Xu H M, Zeng G Z, Zhou W B, *et al.* Astins K-P, six new chlorinated cyclopentapeptides from *Aster tataricus* [J]. *Tetrahedron*, 2013, 69(37): 7964-7969.
- [40] Xu H, Yi H, Zhou W, *et al.* Tataricins A and B, two novel cyclotetrapeptides from *Aster tataricus*, and their absolute configuration assignment [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54(11): 1380-1383.
- [41] 张春丽, 徐国波, 刘 俊, 等. 太子参化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(7): 1132-1135.
- [42] 傅兴圣, 邹立思, 刘训红, 等. UPLC-ESI-TOF MS/MS 分析太子参中环肽类成分 [J]. 质谱学报, 2013, 34(3): 179-184.
- [43] 万 明. 宽体金线蛭抗凝血活性寡肽研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [44] 柯 珂, 王一兵, 何碧娟, 等. 近江牡蛎活性物质的制备及其抗氧化活性的初步研究 [J]. 食品工业科技, 2011, 32(1): 92-94.
- [45] 刘 娜, 李湘浓, 吴 翱, 等. 大豆寡肽抗疲劳作用的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(2): 201-203.
- [46] 王依楠. 大豆寡肽 QRPR 激活自噬抑制 RAW264. 7 细胞炎症的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [47] 皮钰珍, 曹晓宇, 王淑琴. 超滤法分离梅花鹿胎盘寡肽的工艺研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(24): 114-117.
- [48] 郭振新. 补充扇贝寡肽对运动大鼠骨骼肌废用性萎缩

- 的干预研究 [J]. 广州体育学院学报, 2013, 33(3): 87-93.
- [49] 杨莹. 鳖甲中寡肽类化合物治疗慢性肝损伤的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [50] 李玲玲, 李开, 张月圆, 等. 薏苡仁醇溶蛋白源小分子肽生物学活性研究 [J]. 中医药学报, 2017, 45(5): 21-25.
- [51] 李斌, 李玲玲, 冀会方, 等. 薏苡仁谷蛋白源降压肽稳定性研究 [J]. 中医药学报, 2015, 43(6): 53-57.
- [52] 岳文明. 生物转化法制备薏苡仁抗高血压活性肽的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [53] 程珊. 水蛭多肽及抗凝机制的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [54] 董文礼. 远志对小鼠耐缺氧能力的影响及其机制研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2010.
- [55] 邓桂芳. 耐缺氧功能性食品的初步研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2004.
- [56] Houston C S, Sutton J R, Cymerman A, *et al.* Operation everest II: man at extreme altitude [J]. *J Appl Physiol*, 1987, 63(2): 877-882.
- [57] Zhao L, Wang X, Zhang X L, *et al.* Purification and identification of anti-inflammatory peptides derived from simulated gastrointestinal digests of velvet antler protein (*Cervus elaphus* Linnaeus) [J]. *J Food Drug Anal*, 2016, 24(2): 376-384.
- [58] Lee S H, Yang H W, Ding Y, *et al.* Anti-inflammatory effects of enzymatic hydrolysates of velvet antler in raw 264.7 cells *in vitro* and zebrafish model [J]. *Excli J*, 2015, 14: 1122-1132.
- [59] 毕丽娜, 沈先荣. 中药治疗勃起功能障碍研究进展 [J]. 中成药, 2005, 27(7): 818-820.
- [60] 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.
- [61] 连晓媛, 张均田. 人参皂甙 Rb₁ 对应激性行为缺损的保护作用及机制 [J]. 药学报, 1998, 33(3): 25-28.
- [62] de Picciotto N E, Gano L B, Johnson L C, *et al.* Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(3): 522-530.
- [63] Wang X, Zhao L. Calycosin ameliorates diabetes-induced cognitive impairments in rats by reducing oxidative stress via the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(2): 428-434.
- [64] Moret-Tatay I, Iborra M, Cerrillo E, *et al.* Possible biomarkers in blood for Crohn's disease: oxidative stress and microRNAs—current evidences and further aspects to unravel [J]. *Oxidat Medd Cellr Longev*, 2016, doi: 10.1155/2016/2325162.
- [65] Mamede A C, Guerra S, Laranjo M, *et al.* Oxidative stress, DNA, cell cycle/cell cycle associated proteins and multidrug resistance proteins: Targets of human amniotic membrane in hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(4): 689-697.
- [66] Biller-Takahashi J D, Takahashi L S, Mingatto F E, *et al.* The immune system is limited by oxidative stress: dietary selenium promotes optimal antioxidative status and greatest immune defense in pacu *Piaractus mesopotamicus* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2015, 47(1): 360-367.
- [67] 陈素红, 刘小胖, 苏敏霞, 等. 济脉通片对长期饮酒大鼠血压及相关活性物质的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1278-1283.
- [68] 王玉连, 吴建华. 中药抗真菌作用研究进展 [J]. 世界临床药物, 2018, 39(9): 638-642.
- [69] 江仕龙, 刘明宏, 高亚星, 等. 抗菌肽对烟草青枯菌的抑菌作用 [J]. 山地农业生物学报, 2018, 37(6): 92-94.