

## 含硬角蛋白的动物类中药功效物质基础研究与开发应用展望

黄潇正<sup>1,2</sup>, 武文星<sup>1,2</sup>, 包旺林<sup>1,2</sup>, 唐胜明<sup>1,2</sup>, 葛 慧<sup>1,2</sup>, 卿睿梓<sup>1,2</sup>, 潘欣妤<sup>3</sup>, 袁 昊<sup>3</sup>, 刘 睿<sup>1,2,4\*</sup>, 段金廛<sup>1,2,4\*</sup>

1. 南京中医药大学/江苏省中药资源产业化过程协同创新中心/中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心/国家中医药管理局中药资源循环利用重点研究室, 江苏 南京 210023
2. 动物类中药与功能肽国际合作联合实验室, 江苏 南京 210023
3. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
4. 道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700

**摘 要:** 含硬角蛋白的动物类中药主要有水牛角、羚羊角、猪蹄甲、穿山甲、人指甲等, 具清热、凉血、镇静、定惊、止血、活血消癥、通经下乳等功效, 临床应用广泛。系统整理了角蛋白结构特点、来源、提取方法等, 归纳总结了几种动物药的物质组成、鉴定方法、生物效应评价, 梳理了硬角蛋白在生物材料、农业、食品等领域的开发应用, 对含硬角蛋白动物药的作用机制及产品开发提出了思考与展望, 为进一步阐明其功效物质基础、作用机制, 提升质量标准提供研究思路, 为促进动物类中药资源产业的可持续发展提供科学依据。

**关键词:** 硬角蛋白; 动物类中药; 水牛角; 羚羊角; 功效物质基础; 生物材料; 中药资源循环利用

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)20-7581-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.027

## Research on bioactive material basis of animal-derived traditional Chinese medicines with hard keratin and prospects for their development and application

HUANG Xiaozheng<sup>1,2</sup>, WU Wenxing<sup>1,2</sup>, BAO Wanglin<sup>1,2</sup>, TANG Shengming<sup>1,2</sup>, GE Hui<sup>1,2</sup>, QING Ruizhi<sup>1,2</sup>, PAN Xinyu<sup>3</sup>, YUAN Hao<sup>3</sup>, LIU Rui<sup>1,2,4</sup>, DUAN Jinao<sup>1,2,4</sup>

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, National Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory for Chinese Medicine Resources Recycling Utilization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Animal-Derived Chinese Medicine and Functional Peptides International Collaboration Joint Laboratory, Nanjing 210023, China
3. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
4. State Key Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, Beijing 100700, China

**Abstract:** Animal-derived traditional Chinese medicines (TCMs) mainly composed of hard keratin include Shuiniujiao (*Bubali Cornu*), Lingyangjiao (*Saigae Tataricae Cornu*), pig hoof nail, pangolin, human nail, etc. These TCMs have good effects of clearing heat, cooling blood, sedation, calming, stopping bleeding, promoting blood circulation and eliminating symptoms, and promoting menstruation and lactation, which have been widely used in clinical treatment. This article systematically summarizes the structural characteristics, sources, extraction methods, etc. of keratin, and concludes the material composition, identification methods, and biological effect evaluation of several animal-derived TCMs. At the same time, it sorts out the development and application of hard

收稿日期: 2025-07-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82474055); 国家自然科学基金青年项目 (82504981); 江苏省自然基金面上项目 (BK20241913); 中央本级重大增减支项目“名贵中药资源可持续利用能力建设项目”(2060302); 中药学一流学科“引领计划”项目 (ZYXYL2024-011)

作者简介: 黄潇正, 硕士研究生, 研究方向为中药动物药资源化学。E-mail: 20230683@njucm.edu.cn

\*通信作者: 段金廛, 教授, 博士生导师, 从事中药资源化学及资源循环利用研究。E-mail: dja@njucm.edu.cn

刘 睿, 教授, 博士生导师, 从事中药动物药资源化学研究。E-mail: liurui@njucm.edu.cn

keratin in biomedical materials, agriculture, food industry, and other fields. It puts forward thoughts and prospects on the mechanism of action and material product development of animal-derived TCMs with hard keratin, providing ideas for further elucidating the material basis, mechanism of action, and quality standard improvement of animal medicine efficacy, and providing scientific theoretical basis for promoting the sustainable development of animal-derived TCMs resource industry.

**Key words:** hard keratin; animal-derived traditional Chinese medicine; *Bubali Cornu*; *Saigae Tataricae Cornu*; functional substance basis; biomaterial; traditional Chinese medicine resources recycling utilization

角蛋白作为一种不溶性纤维蛋白,可分为硬角蛋白与软角蛋白,硬角蛋白富含胱氨酸、半胱氨酸,含水量较低,且具有良好的化学抗性和机械强度,常分布于动物甲、毛发、蹄、爪等组织中,为动物提供保护和支撑作用<sup>[1]</sup>。临床常用的角类动物药包括水牛角、羚羊角、牦牛角、山羊角等,蹄甲类动物药有猪蹄甲、穿山甲等,均是传统中药的重要组成部分,硬角蛋白为其重要物质基础。这类动物药在历代本草均有详细记载,《神农本草经》《名医别录》《本草纲目》等记载了角类动物药具有清热解毒、平肝息风、凉血定惊等功效<sup>[2]</sup>。现阶段,对于角类、蹄甲类等以硬角蛋白为主要成分的动物药研究

包括物质成分鉴定、生物效应评价、作用机制、质量控制等<sup>[3-8]</sup>。硬角蛋白性质稳定,提取分离、纯化的难度大,作用机制尚不清晰,基础与应用研究有待深入系统开展。近年来研究发现,水牛角、山羊角等含有硬角蛋白类成分,其丰富的巯基基团(-SH)展现出显著的解热、抗炎、抗氧化应激等功效,表明硬角蛋白可能为角类动物药功效发挥的关键物质基础(图1)<sup>[9]</sup>。

本文系统归纳了硬角蛋白的结构特点及以硬角蛋白为主要功效物质的动物类中药的生物效应与机制、质量标准等研究进展,梳理了含硬角蛋白动物类中药资源利用方法,提出了基于多学科交叉

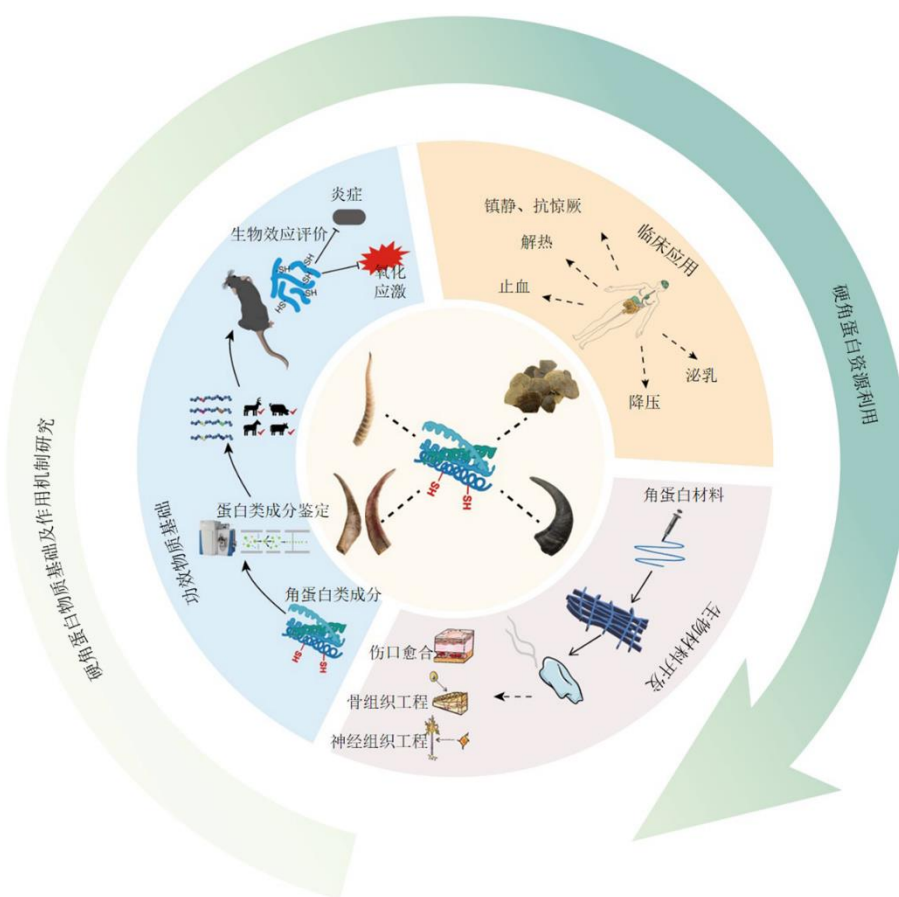


图1 含硬角蛋白的动物类中药物质基础研究及开发应用

Fig. 1 Research on material basis and development application of animal-derived traditional Chinese medicines with hard keratin

的硬角蛋白资源循环利用策略。

1 硬角蛋白结构特点及来源

1.1 组成与结构

角蛋白的形成是一个从分子到宏观的多层级组装过程，其主要形成过程为氨基酸组成的多肽链分别卷曲成螺旋结构（ $\alpha$ -螺旋）或形成片状结构（ $\beta$ -折叠），多肽链形成二聚体后，组装成原丝，最后形成中间丝。角蛋白在纳米尺度上表现出典型的丝状基质结构，中间丝嵌入无定形角蛋白基质中，形成的大纤维填充角质形成细胞，这些细胞堆叠形成角质化薄片并进一步结构分化，最终形成动物组织。

$\alpha$ -角蛋白主要存在于哺乳动物毛发、爪、蹄及角质层中， $\beta$ -角蛋白主要存在于鸟类和爬行动物坚硬组织中，如羽毛、喙和鳞片等<sup>[10]</sup>。

角、蹄、喙、毛发等含有丰富角蛋白成分，据报道，人发、羊毛及羽毛中角蛋白质量分数分别达 96%、82%、90%<sup>[11]</sup>。不同种类角蛋白在三维结构、化学性质等方面的显著差异可能影响角蛋白的功能，目前已有研究对角蛋白进行分类，根据角蛋白结构与组成的特点，可分为硬/软角蛋白、 $\alpha$ -螺旋/ $\beta$ -折叠角蛋白、I 型/II 型角蛋白、角蛋白相关蛋白（keratin associated proteins, KAPs）等<sup>[1,11-13]</sup>，如表 1 所示。

表 1 角蛋白主要分类标准  
Table 1 Main classification criteria for keratin

| 角蛋白分类                        | 分类标准                                                                                                   | 代表蛋白                                                                                                                       | 代表动物药       |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 硬/软角蛋白                       | 含硫量 $\geq 5\%$ ，含水量低为硬角蛋白；含硫量 $\leq 1\%$ ，含水量高为软角蛋白                                                    | 硬角蛋白：牛科角蛋白（Uniprot ID: Q5XQN5）；软角蛋白：人科角蛋白（Uniprot ID: P13645）                                                              | 羚羊角、水牛角等    |
| $\alpha$ -螺旋/ $\beta$ -折叠角蛋白 | 空间结构以 $\alpha$ -螺旋结构为主的角蛋白为 $\alpha$ -螺旋角蛋白；以 $\beta$ -折叠为主的角蛋白为 $\beta$ -折叠角蛋白                        | $\alpha$ -螺旋角蛋白：牛科角蛋白（Uniprot ID: Q08D91）； $\beta$ -折叠角蛋白：雉科角蛋白（Uniprot ID: P02450）                                        | 猪蹄甲、山羊角等    |
| I 型/II 型角蛋白                  | I 型角蛋白相对分子质量为 $4\times 10^4\sim 5\times 10^4$ ，呈酸性；II 型角蛋白相对分子质量为 $5\times 10^4\sim 6\times 10^4$ ，呈碱性 | I 型角蛋白：牛科角蛋白（Uniprot ID: P02534）；II 型角蛋白：牛科角蛋白（Uniprot ID: P25691）                                                         | 水牛角、山羊角、人发等 |
| KAPs                         | 角蛋白关联蛋白基因家族编码的蛋白，半胱氨酸 $\leq 30\%$ 为高硫 KAPs；半胱氨酸 $> 30\%$ 为超高硫 KAPs；甘氨酸和酪氨酸 35%~60%为高甘氨酸/酪氨酸 KAPs       | 高硫 KAPs：牛科 KAPs（Uniprot ID: F5AY94）；超高硫 KAPs：牛科 KAPs（Uniprot ID: A0A2S1UF38）；高甘氨酸/酪氨酸 KAPs：牛科 KAPs（Uniprot ID: A0A2H4RMX7） | 羚羊角、山羊角等    |

不同来源含有硬角蛋白的动物药在生物效应与临床应用方面有明显差异<sup>[14-15]</sup>，这些差异与蛋白结构、序列相关。根据文献研究结果<sup>[16-18]</sup>，本文从羚羊角、穿山甲和人发中选取 5 条含量较高蛋白进行对比分析，使用 MEME、MEGA7、AlphaFold 3 等软件，对 3 种不同来源的角蛋白进行保守序列模式、多序列比对及蛋白结构预测分析。如图 2 所示，3 种不同来源的角蛋白具有 6 个保守序列；AlphaFold 3 结构预测结果表明，这类角蛋白仅存在  $\alpha$ -螺旋结构。角类、蹄甲类、毛发类动物药的  $\alpha$ -螺旋结构占比分别为 65%、63%、63%。如图 2-C 所示，通过多序列比对显示，这些角蛋白共有 48 个高度保守的氨基酸位点。本文整理发现不同来源的 15 条角蛋白的序列较为相似，具有多个保守序列与多个高度保守的氨基酸位点。因此，硬角蛋白功效的发挥可能与角蛋白结构及特征序列密切相关。

1.2 含硬角蛋白动物药的来源及药用记载

我国现存最早的医书《五十二病方》中，动物

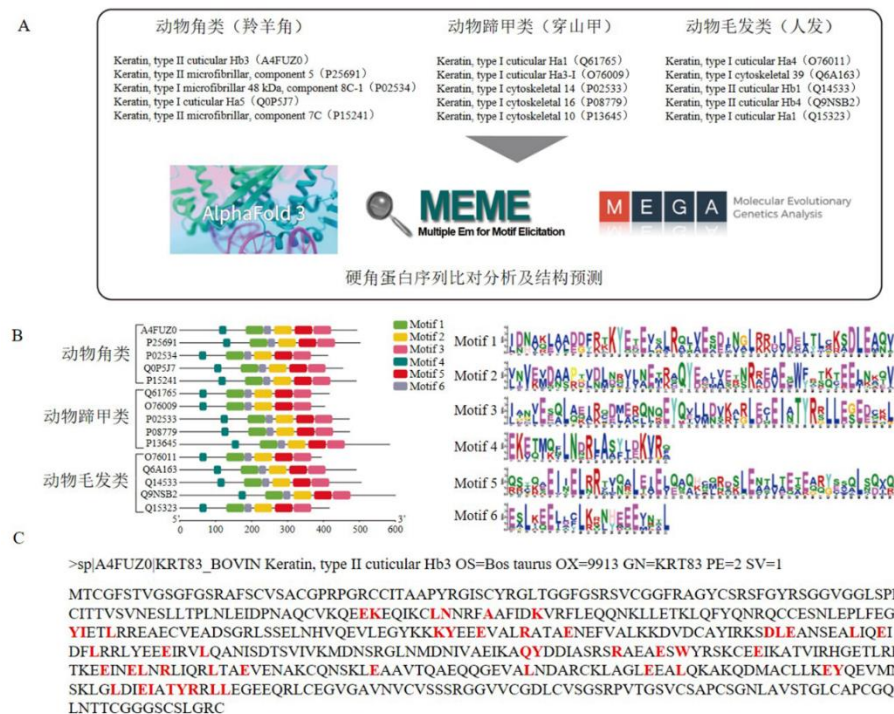
类中药有 57 种，占所记载药物的 23.1%；现存最早本草专著《神农本草经》中记载动物类中药 67 种，占全书记载药物的 18.4%；《中国药典》2025 年版共收载 51 种动物类中药。临床及中药制药行业常用含硬角蛋白的动物类中药主要有水牛角、羚羊角、山羊角、猪蹄甲、穿山甲、人指甲、人头发等，本文梳理了几种含硬角蛋白的动物类中药性味归经、功效主治及药用记载<sup>[19-21]</sup>，如表 2 所示。

2 以硬角蛋白为主要功效物质的动物药的现代研究

2.1 硬角蛋白提取分离技术

硬角蛋白含有大量二硫键，结构稳定，且不溶于水、弱酸弱碱性溶剂及有机溶剂，对胃蛋白酶、胰蛋白酶等常见蛋白酶也具有一定抗性<sup>[1]</sup>，所以硬角蛋白提取需要使用特殊方法和试剂。现阶段已开发出化学提取法、微生物酶消化提取法、微波辐射法等角蛋白提取方法<sup>[27-28]</sup>，根据不同材料中角蛋白性质、用途、特点选取合适的提取方法。

硬角蛋白的化学提取法包括还原法、碱法提



A-不同来源硬角蛋白序列比对分析及结构预测；B-MEME 软件对目标蛋白的保守序列预测；C-MEGA7 软件进行多序列比对，以 A4FUZ0 蛋白为例（红色代表高度保守的氨基酸位点）。  
A-comparison analysis and structural prediction of hard keratin sequences from different sources; B-MEME software is used for conservative sequence prediction of target proteins; C-MEGA7 software is used for multiple sequence alignment, A4FUZ0 protein as an example (red represents highly conserved amino acid sites).

图 2 不同软件比对分析硬角蛋白序列结构

Fig. 2 Comparative analysis of hard keratin sequence structure using different softwares

表 2 几种含硬角蛋白的动物类中药性味归经、功效主治

Table 2 Property, flavor, meridian distribution and therapeutic effects of several animal-derived traditional Chinese medicines with hard keratin

| 物种  | 性味归经        | 药用记载                                                                                                | 文献    |
|-----|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 水牛角 | 味苦，性寒，归心、肝经 | 具有清热凉血、解毒、定惊等功效，《名医别录》：“疗时气寒热头痛”；《日华子本草》：“煎，治热毒风并壮热”；《本草纲目》：“治淋，破血”                                 | 22-24 |
| 牦牛角 | 味酸、咸，性凉，无毒  | 具有清热解毒、凉血息风等功效，《本草纲目》：“治惊病，热毒，诸血病”                                                                  | 24    |
| 犀角  | 味苦，性寒       | 具有清血热、解热毒、定惊的功效，《神农本草经》：“主百毒蛊症，邪鬼瘴气”；《日华子本草》：“治心烦，止惊，安五脏，补虚劳，退热”                                    | 23,25 |
| 羚羊角 | 味苦、性微寒      | 具有平肝息风、清肝明目、散血解毒等功效，《药性论》：“能治一切热毒风攻注，中恶毒风卒死昏乱不识人”；《本草纲目》：“平肝舒筋，定风安魂，散血下气，辟恶解毒，治子痫疾”                 | 22,24 |
| 山羊角 | 味咸、苦，性温、微寒  | 具有清热、镇惊、明目、解毒等传统功效，《名医别录》：“主治百节中结气，风头痛及蛊毒、吐血，妇人产后余痛”；《日华子本草》：“退热，治山瘴、溪毒，烧之去蛇；灰治漏下”                  | 22-23 |
| 穿山甲 | 味咸，性微寒      | 具有消肿排脓、攻坚散结、通经下乳的功效，《药性论》：“治山瘴症。恶疮烧敷之”；《本草纲目》：“除归肝、胃经痰涎寒热，风痹强直疼痛，通经脉，下乳汁，消痈肿，排脓血，通窍杀虫”              | 22,24 |
| 猪蹄甲 | 味甘、咸，平，归胃经  | 补血、润肤、通乳等功效，《名医别录》：“主伤挹诸败疮，下乳汁”；《本草图经》：“主行妇人乳脉，滑肌肤，去寒热”；《本草纲目》：“煮羹，通乳脉，托痈疽，压丹石；煮清汁，洗痈疽，渍热毒，消毒气，去恶肉” | 22,24 |
| 人指甲 | 味甘、咸        | 具有止血、利尿、去翳等功效，《本草纲目》：“催生，下胞衣，利小便，治血尿及阴阳易病，破伤中风，去目翳”                                                 | 24    |
| 血余炭 | 味苦，性平，归肝、胃经 | 具有收敛止血、化瘀、利尿等功效，《药性论》：“能消瘀血”《新修本草》：“赤白痢，哽噎，鼻衄，痢肿，狐尿刺，尸症，丁肿，骨疽，杂疮”                                   | 22,26 |



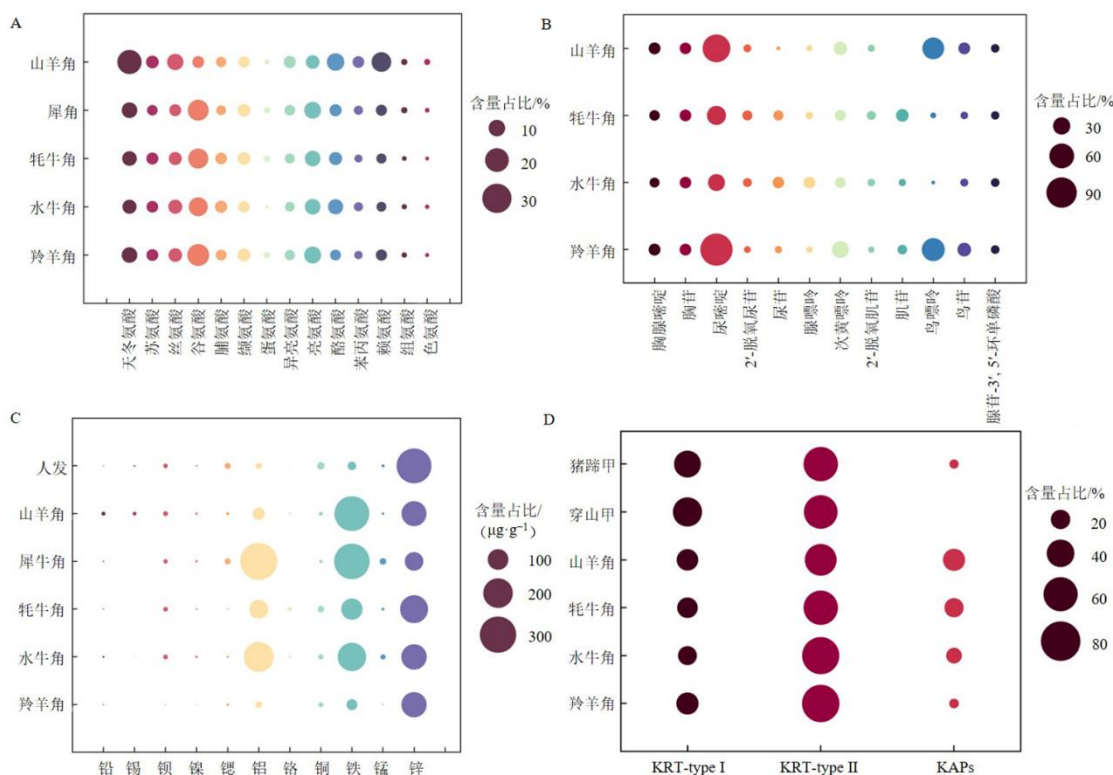
取、氧化法等，其中还原法通过加入还原剂（如巯基乙酸、 $\beta$ -巯基乙醇、二硫苏糖醇）、变性剂（如尿素）等，使角蛋白的二硫键被还原，增加水溶性。自 20 世纪 30 年代开始，还原法被广泛使用，巯基乙酸等含-SH 的还原剂被用于羊毛角蛋白的提取，可在不同浓度和 pH 条件下将角蛋白还原。Yamauchi 等<sup>[29]</sup>使用尿素、 $\beta$ -巯基乙醇和十二烷基硫酸钠（sodium dodecyl sulfate, SDS）成功制备了稳定的角蛋白溶液，提取率达 45%~50%，并改善了角蛋白在水中的稳定性，这是角蛋白的经典提取方法之一。碱提取法<sup>[30]</sup>、氧化法<sup>[31]</sup>会破坏角蛋白骨架、氧化-SH，未被广泛应用。有文献报道，通过 SDS-二硫苏糖醇联合提取法、-SH 亲和树脂 Thiopropyl Sepharose 6B 富集制备水牛角中富含-SH 的角蛋白及肽类成分<sup>[3,9,32]</sup>，与水牛角水提液相比，其-SH 水平提高约 20 倍，这类含-SH 角蛋白及肽类成分表现出良好的抗炎、抗氧化作用。水牛角中富含-SH 的角蛋白及肽类成分仅需水牛角常规剂量的 1/10，即可发挥显著的解热作用，上述硬角蛋白提取方法也

可为角类动物药功效物质基础与作用机制研究提供思路。

## 2.2 含硬角蛋白的动物药物质基础研究

**2.2.1 氨基酸类成分、核苷类成分及宏微量元素**  
羚羊角、水牛角、山羊角、牦牛角、猪蹄甲、穿山甲、犀牛角等动物药的物质组成以蛋白质类、肽类、氨基酸类、核苷类及宏微量元素为主，如图 3-A~C 所示，本文通过整理文献及课题组前期数据<sup>[5,7,33-35]</sup>，分析了多种角类动物药氨基酸类、核苷类成分及宏微量元素的含量占比，发现该类动物药含有丰富的氨基酸类、核苷类及无机元素，这些元素在多种生物化学过程与生理功能中发挥重要作用，为后续角类动物药作用机制研究提供支撑。

**2.2.2 蛋白质类成分** 有研究基于定性、定量蛋白质组学技术对角类动物药蛋白质组成及相对含量进行研究，从犀角、广角、羚羊角、水牛角、牦牛角、藏羚羊角、山羊角等角类动物药中鉴定 591 个蛋白，主要为 I 型角蛋白（keratin, type I, KRT-type I）、KRT-type II 与 KAPs 等<sup>[6]</sup>。Wu 等<sup>[36]</sup>利用基因组



A-多种氨基酸类成分含量占比; B-多种核苷类成分含量占比; C-多种宏微量元素含量占比; D-I 型/II 型角蛋白及 KAPs 含量占比。

A-proportion of multiple amino acid components; B-proportion of multiple nucleoside components; C-proportion of multiple macro and trace elements content; D-proportion of type I/type II keratin and KAPs content.

图 3 不同含硬角蛋白的动物药成分占比气泡图

Fig. 3 Bubble chart of proportion of different animal-derived traditional Chinese medicines with hard keratin

注释方式成功构建赛加羚羊角角蛋白数据库,使用蛋白组学技术与数据库结合,在羚羊角实际样品中鉴定得到 48 个角蛋白,4 018 条角蛋白肽段;课题组前期使用胶内酶切技术与蛋白组学技术结合,从山羊角、羚羊角样品中分别鉴定得到 52、43 个角蛋白,占总蛋白质量分数的 37.1%、42.6%<sup>[37]</sup>;基于 nano LC-LTQ/Orbitrap MS 分析<sup>[18]</sup>,从水牛角、牦牛角、猪蹄甲等样品中分别鉴定出 94、71、22 个角蛋白;有研究利用“蛋白质组-修饰组”研究炮制前后穿山甲蛋白质类成分变化,从穿山甲样品中共鉴定得到 705 个蛋白和 8 628 条肽段,其中包含 18 个角蛋白,炮制后 KRT-type I、KRT-type II 的鉴定肽段数量显著增加,天冬酰胺与谷氨酰胺发生脱酰胺修饰的数量显著增加,甲硫氨酸氧化修饰的比例显著下降<sup>[16]</sup>。如图 3-D 所示,本文利用文献对各动物药蛋白组鉴定结果<sup>[6,16,36-37]</sup>,采用蛋白组非标记定量(label-free quantification, LFQ)分析方法,分析针对不同物种角蛋白成分中 KRT-type I、KRT-type II、KAPs 所占比例。

### 2.3 含硬角蛋白的动物药物种鉴别研究

**2.3.1 DNA 条形码与指纹图谱技术** DNA 条形码技术是基于基因序列分析的分子鉴定技术,主要通过一段相对较短的、有足够变异的、易扩增的通用 DNA 片段,在物种水平上实现生物类群的鉴别。近年来,DNA 条形码技术在动物药鉴别领域得到广泛应用<sup>[38-41]</sup>。贾静等<sup>[42]</sup>使用 COI 序列作为 DNA 条形码对名贵珍稀动物药材穿山甲及其混伪品进行鉴定,实现穿山甲药材快速准确鉴定。陈静等<sup>[43]</sup>利用 COI 序列作为分子标记成功鉴定赛加羚羊角及山羊角、绵羊角等赛加羚羊角的替代品。麻丽丹等<sup>[44]</sup>使用线粒体上的 12S rRNA 和 16S rRNA 基因片段成功构建了犀角及其制品 DNA 条形码鉴定方法。DNA 指纹图谱技术是利用不同物种中同一引物扩增片段长度不同的原理,比较鉴定不同物种的 DNA 分析技术。熊轶等<sup>[45]</sup>通过荧光毛细管分型技术获得水牛角的 DNA 指纹图谱,筛选出了 2 对可区分水牛角和牦牛角的荧光短串联重复序列分型引物 16Sa 和 CRc,建立 DNA 指纹图谱鉴别水牛角的方法。田娜<sup>[46]</sup>通过几条引物联合分析,建立了动物药材通用 DNA 指纹图谱鉴定方法。

**2.3.2 特征肽鉴定技术** 通过蛋白组、肽组方法筛选具有专属性的肽类序列,可用于区分不同物种来源的动物药,被称为特征肽,在动物药物种鉴定、

质量控制等方面广泛应用<sup>[18,47-50]</sup>。近年来,已报道开发了多种特征肽找寻及验证技术,Cheng 等<sup>[51]</sup>采用超高效液相色谱-高分辨飞行时间质谱检测,鉴定得到鹿角胶、龟甲胶等 5 种样品蛋白肽段信息,采用多元统计分析结合生物信息分析,成功鉴定发现了 5 种不同物种来源特征肽序列。Li 等<sup>[52]</sup>基于质谱检测与生物信息学方法分析了驴、马、牛、猪皮中主要胶原蛋白序列,使用 BioEdit 序列比对编辑软件寻找不同动物序列中的差异氨基酸位点,最终获得 6 条不同物种的特征肽。文献报道使用 nano LC-MS/MS 对多种含硬角蛋白的动物药蛋白进行鉴定,并基于 LFQ 定量多肽组结合数学集合的方法,从羚羊角、山羊角、水牛角、牦牛角、黄牛角 5 种角类动物药中找寻得到了一系列特征肽<sup>[18,53]</sup>,可用于区分上述角类动物药。

## 3 含硬角蛋白的动物药的应用

### 3.1 生物效应评价研究

硬角蛋白富含-SH 与二硫键,文献报道-SH 与二硫键可与 H<sub>2</sub>S 等活性硫簇发生相互作用<sup>[54-55]</sup>,进一步参与生物体内活性硫簇的调控,发挥抗炎、抗氧化等作用。因此,硬角蛋白所含的活性-SH、二硫键可能为动物药重要的功效物质。截至当前,已有大量研究聚焦于羚羊角、水牛角、牦牛角等临床常用的含硬角蛋白动物药的解热、镇静、抗惊厥、降压等活性评价,并通过化学生物学、分子生物学等手段对其作用机制进行了探索。

**3.1.1 解热抗炎** 有研究报道<sup>[56-59]</sup>,口服水牛角提取物可显著降低感染性和非感染性大鼠体温,推测解热作用与提高抗氧化酶活性,降低前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 产生,保护大鼠脑微血管内皮细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的损伤相关。角蛋白及富含-SH 肽段具有较强解热抗炎作用,Wu 等<sup>[9]</sup>研究发现水牛角含-SH 肽类可通过干预核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 和核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路发挥抗炎、抗氧化的作用。赵晶晶等<sup>[60]</sup>研究发现牦牛角对脂多糖诱导的发热模型具有显著的解热效应,其作用机制可能与抑制内源性致热源与中枢体温正性调节介质肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、PGE<sub>2</sub> 等释放、调节甘油磷脂代谢通路密切相关。庾石山等<sup>[61-63]</sup>使用大肠杆菌体系合成表达了多条角

蛋白,发现该类蛋白如 BD-15、BD-6、BD-11 等对酵母和脂多糖诱导的大鼠发热模型均有解热、抗炎作用。

**3.1.2 镇静、抗惊厥** 金若敏等<sup>[64]</sup>发现水牛角与犀牛角均能协同戊巴比妥钠延长小鼠睡眠时间,具有镇静功效。朱昭颖等<sup>[65]</sup>对山羊角抗惊厥活性进行评价,结果显示其具有抗小鼠电惊厥作用,山羊角可显著升高小鼠脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)与甘氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)等神经递质水平,回调天门冬氨酸、谷氨酸等水平。Wu 等<sup>[66]</sup>构建了大鼠幼鼠高热惊厥模型,发现羚羊角可抑制高热惊厥,同时降低炎症反应,调节谷氨酸和 GABA 平衡。代谢组学与网络药理学联合分析发现,羚羊角含-SH 肽可与前列腺素内过氧化物合酶 2 靶点结合,通过神经递质调节和花生四烯酸途径发挥作用。Li 等<sup>[67]</sup>研究证明羚羊角对高热惊厥大鼠具有显著抗惊厥作用,其作用机制可能与调控大鼠雌激素受体  $\beta$ /色氨酸羟化酶 2/5-HT 信号通路,增加脑内 5-HT 水平,降低 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平有关。瞬时受体电位锚蛋白 1(transient receptor potential A1, TRPA1)蛋白与神经炎症、高热惊厥密切相关,Wang 等<sup>[68]</sup>通过体外胃肠液模拟消化羚羊角制备羚羊角肽,采用 LC-MS/MS 结合生物信息学分析,从 200 条羚羊角肽中筛选出 3 条 TRPA1 高亲和力肽,并验证明确这 3 条肽可激活 TRPA1 通道并增强 5-HT 释放。

**3.1.3 降压** Wu 等<sup>[36]</sup>对自发性高血压大鼠施用附子汤剂构建的肝阳上亢高血压大鼠模型,通过测量血压、行为学及不同组织病理变化情况等,确定羚羊角具有显著降压作用。蛋白组学、代谢组学及网络药理学研究筛选到 10 条羚羊角降压肽及 2 个关键靶点,发现羚羊角可通过重塑肾素-血管紧张素系统来调节血压。Li 等<sup>[69]</sup>确证羚羊角对自发性高血压大鼠模型具有显著抗高血压效果,通过转录组学、H<sub>2</sub>S 抑制剂等实验结果明确羚羊角抗高血压作用与调控活性硫簇相关。王藤剑等<sup>[70]</sup>研究山羊角在复方羚羊角降压丸中替代羚羊角的最佳剂量及作用机制,结果表明 6 倍山羊角复方组降压效果与羚羊角复方组一致,且其作用机制可能与抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统及 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B 信号通路有关。

近年来, H<sub>2</sub>S 作为生物体的第 3 种气体信号分子,在机体生理、病理的平衡调控中发挥着重要作

用,有文献报道<sup>[54]</sup>, H<sub>2</sub>S 供体可通过形成一系列活性硫簇及促进特定蛋白质或小分子物质(如半胱氨酸、谷胱甘肽、同型半胱氨酸等)发生硫巯基化修饰,调控炎症、氧化应激、血压、血液循环等多种生理病理反应。现代研究发现,生物体约 2/3 的 H<sub>2</sub>S 来源于肠道<sup>[71]</sup>,而在高热惊厥、高血压等疾病状态下,肠道内 H<sub>2</sub>S 水平会发生显著变化。研究发现,富含硬角蛋白的动物类中药作为潜在的 H<sub>2</sub>S 供体/调节剂,在复杂的肠道环境中,与 H<sub>2</sub>S 反应形成平衡稳态,并在肠道蛋白质、小分子代谢物等的硫巯基化修饰参与调控下,发挥抗炎、抗氧化等功效。最具代表性的就是 *po* 羚羊角、水牛角后,可促进不同模型动物的肠道环境 H<sub>2</sub>S、活性硫簇及硫巯基化修饰趋于平衡稳态。已有研究报道,肠道黏膜神经元受体可通过硫巯基化修饰参与中枢体温、血压、呼吸等功能调节,及调控神经炎症<sup>[72]</sup>,因此,富含硬角蛋白动物类中药的传统功效的发挥可能与其参与机体蛋白质硫巯基化修饰有关。

**3.1.4 止血及泌乳作用** 王豫梅<sup>[73]</sup>针对人发角蛋白的止血结构域进行研究,发现随着  $\alpha$  螺旋在重组蛋白中比例升高,可显著缩短止血时间、提高止血效率。成金俊<sup>[34]</sup>利用小鼠断尾出血模型筛选出血余炭的止血活性物质,确定其为纳米类成分(CC-NCs),制备得到的 CC-NCs 在小鼠断尾出血和肝脏出血实验均具有显著止血效果。韩俊艳等<sup>[74]</sup>建立小鼠出血模型,通过 iv 水牛角水解物,发现水牛角水解物快速起效,止血效果确切。侯士良等<sup>[75]</sup>比较穿山甲与猪蹄甲对缺乳大鼠的影响,结果显示 ig 穿山甲和猪蹄甲后,均具有促进实验性产后缺乳大鼠泌乳作用。

### 3.2 在生物医学材料领域的应用

角蛋白作为天然生物材料被广泛用于生物医学研究和临床治疗中,角蛋白具有良好的生物相容性、生物可降解性、止血性、抗菌性、抗氧化性等特性,与传统生物材料结合可增强组织细胞的黏附生长,有效改善传统材料细胞增殖毒性、低降解性等不足之处<sup>[11]</sup>。以角蛋白为主要原料的生物材料如角蛋白涂层、薄膜、水凝胶、海绵等材料在组织工程和再生医学领域得到广泛应用开发。人发、羽毛和羊毛的提取物被用于伤口愈合、神经再生和药物释放,Han 等<sup>[76]</sup>开发了一种基于角蛋白-硫代苯甲酸偶联物的新型生物大分子 H<sub>2</sub>S 供体,制备成静电纺丝纳米纤维垫,体内外实验表明其具有良好的抗

炎、促进细胞增殖、促进血管生成等活性，在创面愈合领域有应用前景。Li 等<sup>[77]</sup>利用人发硬角蛋白设计并制备了可同时释放一氧化氮和 H<sub>2</sub>S 的双层小直径血管移植物，该材料可促进人脐静脉内皮细胞的增殖，抑制人脐动脉平滑肌细胞的增殖，动物实验表明其可促进快速内皮化并减轻新生内膜增生，且无明显损伤、炎症或血栓形成，同时可避免钙化和移植物降解。Zhang 等<sup>[78]</sup>利用角蛋白与 4-氨基硫代苯甲酰胺构建了 H<sub>2</sub>S 生物大分子供体，进一步制备了一种温敏性释放 H<sub>2</sub>S 的可注射水凝胶，将该材料注射进心肌表明可防止心肌缺血、心肌再灌注损伤后受损心肌中炎症细胞浸润，减少炎症因子表达，预防心脏纤维化。

由于人工提取角蛋白成分复杂，质量控制难度较大，且在机械强度方面有局限性，近年来，重组蛋白材料因其成分单一可控、高纯度、高活性、高稳定性已成为研究热点。Li 等<sup>[17]</sup>对 17 种人发角蛋白在伤口愈合率、表皮再生和血管生成等方面进行评价，结果表明重组角蛋白（recombinant keratin，RK）33B、RK34、RK39 和 RK84 表现出较好的伤口愈合效率，RK34、RK37 和 RK81 表现出较强的血管生成能力，同时发现在构建的糖尿病大鼠模型中，具有创面愈合能力强和血管生成能力好的角蛋白显著加速了伤口闭合。Zhong 等<sup>[79]</sup>对人发中 17 种角蛋白抗炎活性进行评价，筛选出了 RK33A，发现其制备成静电纺丝材料后可增强巨噬细胞 M2 型极化、减少胶质瘢痕形成、促进神经再生和改善脊柱损伤大鼠运动功能。

3.3 在其他领域的应用

随着养殖畜牧业的发展，动物毛发、蹄、角等这些主要来自畜牧业“废弃材料”或加工后的低附

加值产品逐年增多。目前羊毛纺织业、屠宰场、家禽养殖场和人发等产生的富含角蛋白的废料估计每年可达 4 000 万 t，其中仅动物羽毛的全世界年产量就达到数百万吨<sup>[10,80-81]</sup>，如图 4 所示，Chukwunonso Ossai 等<sup>[82]</sup>报道世界范围内，未被利用的角蛋白原料由于随意的焚烧、填埋会对环境造成严重污染。因此，这些畜牧废弃物中角蛋白的资源化利用十分重要。近年来，人类在农业、食品等领域对角蛋白进行开发利用<sup>[28]</sup>。角蛋白在农业、食品、化妆品、环境治理、纺织、能源等领域应用广泛，其资源化、高值化利用可充分释放废弃物中角蛋白资源，为各行业提供资源和原材料的同时缓解环境压力<sup>[27,83-84]</sup>，见表 3，角蛋白的循环利用可以最大限度减少角质废物处置，推进环境保护及可持续性发展。

4 展望

4.1 含硬角蛋白的动物药传统功效的现代生物效应机制研究

含硬角蛋白的动物药临床治疗效果确切，在中

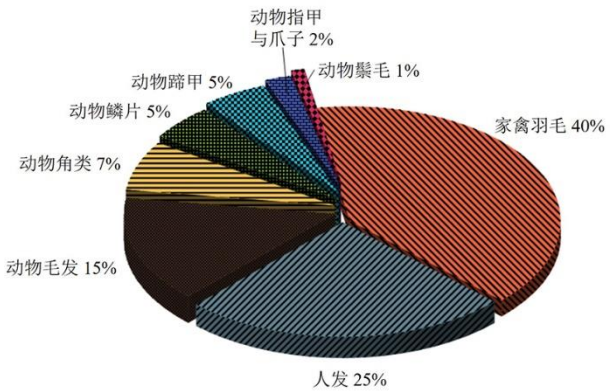


图 4 全球范围内废弃角蛋白种类分布

Fig. 4 Distribution of abandoned keratin species worldwide

表 3 硬角蛋白在其他领域的应用

Table 3 Application of hard keratin in other fields

| 应用领域   | 开发产品                     | 用途      | 特点                                                   |
|--------|--------------------------|---------|------------------------------------------------------|
| 农业     | 角蛋白与聚乳酸和聚己内酯结合形成的复合材料    | 农业肥料    | 可作为除草剂、杀虫剂、营养素、肥料及缓/控肥料开发应用的载体                       |
|        | 角蛋白水解物                   | 动物饲料    | 有助于动物的生长发育                                           |
| 食品饮料   | 角蛋白与聚羟基丁酸酯和聚乳酸结合形成纳米复合材料 | 食品包装材料  | 具有良好可降解性及抗菌性                                         |
|        | 角蛋白水解产物                  | 食品添加剂   | 可作为食品调味剂、增强剂、膨松剂、营养补充剂、抗氧化剂等                         |
| 纺织业    | 角蛋白水解物                   | 羊毛织物处理剂 | 可改善表面电阻率、抗静电性能、吸湿性、染色性和抗菌性能，并有助于解决羊毛处理中的缩水和毡化问题      |
| 化妆品制造业 | 角蛋白                      | 化妆品原料   | 具有清除和抑制胶原酶的能力，防止紫外线辐射引起的皮肤老化和皱纹                      |
| 污水治理   | 动物羊毛、鸡毛等水凝胶材料            | 污水吸附材料  | 成本较低，具有强吸收性能，可用于从水溶液中吸收化学品，如染料、化学品和有机污染物，以净化被重金属污染的水 |



医临床、中药制药行业地位非常重要。由于硬角蛋白种类多,富含硬角蛋白的动物类中药成分复杂,对该类动物药的研究主要围绕生物效应评价及疾病经典通路的验证,其真正发挥功效的物质基础、体内过程研究、作用靶点等研究尚不明确。由于富含硬角蛋白的动物药多口服,且起效快,基于体内过程阐释与药效作用靶点发现的硬角蛋白效应机制研究亟待开展。聚焦富含-SH 与二硫键的硬角蛋白的体内过程、肠道活性硫簇稳态维持、硫疏基化修饰发生与作用机制开展科学研究,以期系统揭示角类动物药传统功效的现代科学内涵,为临床用药、资源替代与可持续利用等提供科学依据。

**4.1.1 含硬角蛋白的动物药体内过程探讨** 近年来,肠道菌群成为各类药物研究的关注点,肠道微生物群不仅具有分解消化食物、吸收营养物质的功能,还具有调节宿主的生理病理过程、维持肠道内环境稳态等作用。据报道,肠道内为厌氧环境,富含大量  $\text{H}_2\text{S}$ 、硫烷硫等含硫物质,该类物质与肠道内炎症、氧化应激、癌症等疾病密切相关。于金高等<sup>[85]</sup>系统论述了肠道内  $\text{H}_2\text{S}$  发挥的双向调节作用及其介导药物效-毒转化作用,低浓度  $\text{H}_2\text{S}$  在肠道中可维持肠道环境稳态,促进消化吸收,而高浓度  $\text{H}_2\text{S}$  则可损害胃肠道功能, $\text{H}_2\text{S}$  供体药物治疗可能因局部用量过大导致  $\text{H}_2\text{S}$  偏离稳态,而诱发毒副作用。Uchiyama 等<sup>[54]</sup>通过 SPF 级小鼠与无菌小鼠对比实验,证明了肠道微生物群通过生成活性硫簇增强宿主的抗氧化能力,筛选出毛螺菌科(Lachnospiraceae)和瘤胃菌科(Ruminococcaceae)2 种肠道菌具有高产活性硫簇的能力。于巧丽<sup>[86]</sup>建立了高效液相色谱、液质联用等技术检测肠道内不同种类硫烷硫含量的方法,并揭示了  $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  提高大肠杆菌胞内硫烷硫的途径,为研究药物与肠道内微生物、硫烷硫物质之间相互作用奠定基础。由于羚羊角、水牛角等硬角蛋白为主要功效物质的动物药中含有大量-SH 与二硫键,可与肠道内含硫物质相互作用,在疾病状态下通过调控肠道内活性硫簇稳态发挥解热抗炎等传统功效,后续可围绕硬角蛋白与肠道微生物之间的相互作用进一步开展研究。

**4.1.2 硫疏基化修饰与含硬角蛋白的动物药相互作用关系探讨** 硫疏基化修饰为常见的蛋白翻译后修饰,在维持蛋白质正常功能及调节生物机体细胞信号传递过程中起重要作用<sup>[87]</sup>,张博等<sup>[88]</sup>研究发现,细菌内存在活性硫簇传感器,可通过硫疏基化

修饰调控微生物硫稳态。在炎症、氧化应激相关疾病状态下,如图 5 所示,由于细胞内活性氧的存在,细胞内蛋白上的-SH 被氧化为次磺酸(sulfenic acid, -SOH),对细胞蛋白功能造成极大损伤,而  $\text{H}_2\text{S}$ 、活性硫簇供体可对次磺酸化蛋白进行硫疏基化修饰,对抗氧化应激的损伤<sup>[89]</sup>。Salti 等<sup>[90]</sup>发现巨噬细胞中广泛的硫疏基化修饰在细胞抗氧化应激、抗炎的自我保护过程中发挥重要作用。在心血管疾病方面, Lin 等<sup>[91]</sup>研究表明  $\text{H}_2\text{S}$  可通过硫疏基化修饰 c-Jun 蛋白第 269 号位半胱氨酸,减轻氧化应激诱导的线粒体活性氧产生及 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体激活,进一步抑制心血管炎症发生。Luo 等<sup>[92]</sup>发现血浆中  $\text{H}_2\text{S}$  水平降低可增加主动脉夹层风险,而  $\text{H}_2\text{S}$  可通过硫疏基化修饰蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)第 343、400 号位半胱氨酸,增强 PDI 活性,抑制组蛋白去乙酰化酶活性,减轻主动脉瘤和主动脉夹层进展。在神经传导方面<sup>[93]</sup>,活性硫簇及  $\text{H}_2\text{S}$  对神经信号传导的干扰已被证明与多种生理病理学过程相关,如星形胶质细胞中 TRPA1 的硫疏基化修饰可提升 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体活性,进一步促进海马体功能的增强。根据现有的文献报道,整理了硫疏基化修饰在硬角蛋白生物效应发挥过程中的潜在作用,疾病状态下肠道内存在大量  $\text{H}_2\text{S}$  和活性硫簇,硬角蛋白进入肠道后可与  $\text{H}_2\text{S}$ 、活性硫簇等物质发生硫疏基化修饰反应,进一步通过转硫途径对 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 蛋白进行硫疏基化修饰,促进 Nrf2 解离,更多 Nrf2 易位至细胞核与抗氧化反应元件相互作用,驱动抗氧化基因表达,激活 Nrf2/血红素氧合酶 1 通路发挥解热、抗炎作用<sup>[89,94-95]</sup> (图 5)。

## 4.2 硬角蛋白来源动物药资源替代利用及产品开发研究

2025 年 3 月 15 日,国务院办公厅印发《关于提升中药质量促进中医药产业高质量发展的意见》,提出了加强中药资源保护利用,规范珍稀中药资源开发利用,突破一批珍稀中药资源的繁育、仿生、替代技术。目前,使用水牛角替代犀角、山羊角替代羚羊角、猪蹄甲替代穿山甲等一定程度上缓解了濒危动物药材短缺的现状,但该类硬角蛋白来源的动物药物质基础、效应机制仍待进一步阐释;在珍稀濒危角类动物药替代资源发现及类效品开

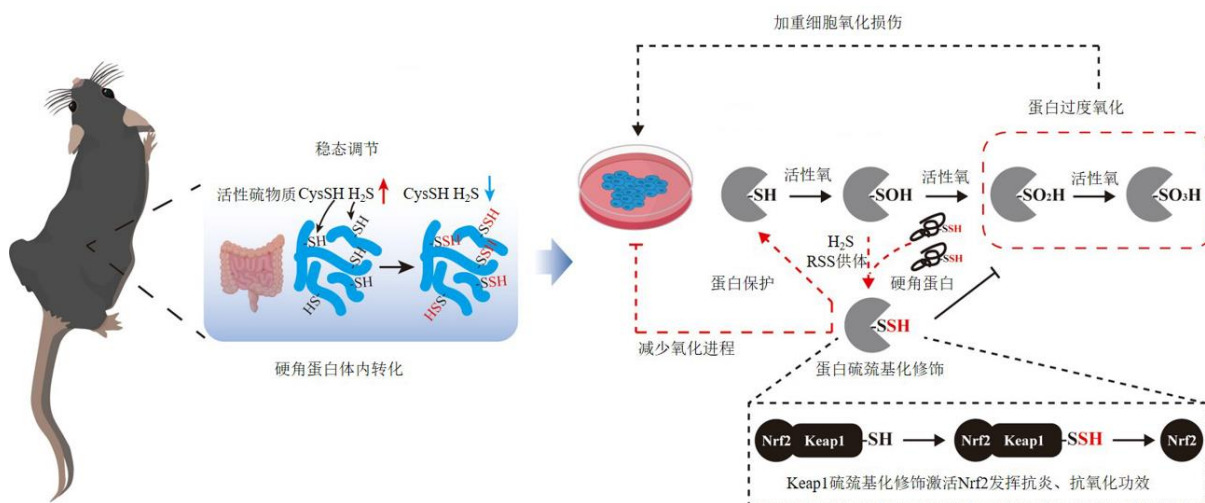


图 5 基于巯基化修饰的硬角蛋白体内过程推测

Fig. 5 *In vivo* processes of hard keratin based on thiolation modification

发方面，亟待建立评价方法与技术体系，围绕珍稀濒危动物药的硬角蛋白物质基础、硬角蛋白类体内过程与起效机制等方面，利用前沿生物技术与多组学检测结合的手段揭示其科学内涵、提高其品质，为珍稀濒危动物药资源可持续利用提供重要数据支撑与理论依据。含有硬角蛋白的传统动物类中药在临床应用广泛，疗效独特，其主要通过口服给药，但硬角蛋白的体内过程尚不明确，其作用机制与靶标仍不清楚。因此其物质基础与效应机制的揭示，将有利于后续珍稀濒危动物药的类效资源替代、新药创制及生物医学材料的开发。

基于此，未来硬角蛋白开发应用方向应致力于：（1）珍稀濒危动物药材的类效资源替代，以羚羊角为例，通过类效资源、近缘资源合理配伍组合的方式，开发羚羊角替代品，以缓解药材资源匮乏、珍稀濒危动物保护困难等问题；（2）在羚羊角、穿山甲、犀牛角等动物药硬角蛋白的研究基础上，通过基因工程、细胞工程、合成生物学等技术量产功效确切的硬角蛋白、肽类成分，并开展硬角蛋白新药创制；（3）硬角蛋白生物材料的深度开发，角蛋白材料由于其固有的生物相容性、生物降解性及非免疫原性等特点，在组织和器官再生、替换或修复中有着巨大的潜在市场前景，加快角蛋白材料产品多样化开发，为硬角蛋白资源化、高值化利用提供解决方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Shavandi A, Silva T H, Bekhit A A, *et al.* Keratin:

Dissolution, extraction and biomedical application [J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(9): 1699-1735.

[2] 黄潇正, 武文星, 黄思莹, 等. 基于角蛋白源特征肽检测优化的角类动物药鉴别研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2402-2409.

[3] 黄思莹, 冯旗园, 包旺林, 等. 水牛角含巯基类成分解热效应评价研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(3): 268-277.

[4] 刘睿, 段金殿, 李友宾, 等. 水牛角主要药效学评价及解热活性物质基础研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2007, 23(5): 297-301.

[5] 吴晓莹. 羚羊角和水牛角的解热作用及其成分研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.

[6] 赵晶晶, 刘睿, 武文星, 等. 牦牛角药用功效及物质基础研究进展与资源化利用展望 [J]. *中国现代中药*, 2022, 24(9): 1678-1683.

[7] 朱昭颖, 郭盛, 武文星, 等. 不同产地山羊角多类型资源性化学成分分析及差异研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(10): 921-935.

[8] 刘逊, 周扬, 朱晔, 等. 穿山甲、猪蹄甲、羊蹄甲炮制品水溶性成分的比较研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 472-476.

[9] Wu W X, Tang J Y, Bao W L, *et al.* Thiols-rich peptide from water buffalo horn keratin alleviates oxidative stress and inflammation through co-regulating Nrf2/Hmox-1 and NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 223: 131-143.

[10] Ye W J, Qin M, Qiu R M, *et al.* Keratin-based wound dressings: From waste to wealth [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 211: 183-197.

[11] Wang L J, Shang Y S, Zhang J, *et al.* Recent advances in

- keratin for biomedical applications [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2023, 321: 103012.
- [12] 何兆华, 罗玉柱, 王继卿, 等. 绒山羊角蛋白关联蛋白基因家族研究进展 [J]. 家畜生态学报, 2022, 43(6): 1-7.
- [13] 李彦彤, 陈晓勇, 千志松, 等. 动物毛发角蛋白基生物材料在组织工程皮肤的应用研究进展 [J/OL]. 复合材料学报, [2025-05-18]. <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20250516.001>.
- [14] 刘睿, 武文星, 朱悦, 等. 动物药现代研究方法学进展与展望 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(10): 857-869.
- [15] Rice R H, Durbin-Johnson B P, Mann S M, et al. Corneocyte proteomics: Applications to skin biology and dermatology [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(8): 931-938.
- [16] 刘睿, 刘逊, 赵明, 等. 基于“蛋白质组-修饰组”研究砂炒炮制对穿山甲蛋白质类成分的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3416-3423.
- [17] Li W F, Qing R, Zhang H J, et al. Cellular mechanisms driving the distinct behavior of trichocyte keratins in wound healing [J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(48): 2307634.
- [18] Liu R, Tang J Y, Wu W X, et al. Combination of mathematics and label-free proteomics for discovering keratin-derived specific peptide biomarkers to distinguish animal horn-derived traditional Chinese medicines [J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(9): e2200949.
- [19] 赵晶晶, 朱悦, 武文星, 等. 牦牛角药用源流分析与资源利用现状 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1669-1677.
- [20] 武文星, 刘睿, 赵晶晶, 等. 山羊角药用价值的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2825-2838.
- [21] 汤佳瑶, 武文星, 朱悦, 等. 动物药水牛角基础与应用研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(10): 880-891.
- [22] 赵国平, 戴慎, 陈仁寿. 中药大辞典 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [23] 日华子诸家本草 [M]. 常敏毅集辑. 宁波: 宁波市卫生局, 1985.
- [24] 李时珍. 本草纲目: 校点本 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [25] 孙星衍, 孙冯翼辑校. 神农本草经 [M]. 影印本. 北京: 中医古籍出版社, 2018.
- [26] 苏敬. 新修本草: 辑复本 [M]. 第 2 版. 尚志钧辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2004.
- [27] 杜曼宜, 欧阳迈, 苏荣荣, 等. 废弃动物毛资源化利用进展 [J]. 皮革与化工, 2020, 37(2): 23-27.
- [28] 管峰, 胡馨予, 姚逸安, 等. 生物角蛋白及其生物医学应用的研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2023, 55(12): 129-138.
- [29] Yamauchi K, Yamauchi A, Kusunoki T, et al. Preparation of stable aqueous solution of keratins, and physiochemical and biodegradational properties of films [J]. *J Biomed Mater Res*, 1996, 31(4): 439-444.
- [30] Zhang Y Q, Zhao W, Yang R J. Steam flash explosion assisted dissolution of keratin from feathers [J]. *ACS Sustainable Chem Eng*, 2015, 3(9): 2036-2042.
- [31] Earland C, Knight C S. Studies on the structure of keratin. II. The amino acid content of fractions isolated from oxidized wool [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1956, 22(3): 405-411.
- [32] 汤佳瑶, 黄思莹, 武文星, 等. 水牛角中含巯基肽类成分的富集及抗氧化、抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2741-2749.
- [33] 陈慧, 顾刚妹, 胥彦琪. 穿山甲与猪蹄甲的化学成分比较 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2058-2060.
- [34] 成金俊. 血余炭“止血、疗痢”的物质基础及其作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [35] 陈新拓, 陈琳, 漆定梅, 等. 人发中 7 种微量元素的快速检测 [J]. 生物化工, 2020, 6(3): 85-86.
- [36] Wu W X, Liu R, Guo S, et al. Mechanism and functional substances of *Saiga antelope* Horn in treating hypertension with liver-Yang hyperactivity syndrome explored using network pharmacology and metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118193.
- [37] 刘睿, 朱振华, 吴佳, 等. 羚羊角与山羊角蛋白质类成分比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3329-3334.
- [38] 张红印, 刘冬, 刘侗, 等. DNA 条形码鉴定技术在动物类中药材鉴定领域的研究进展 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(4): 378-381.
- [39] 张小慧, 席啸虎, 王世伟, 等. 角类动物药 DNA 提取方法研究 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5242-5246.
- [40] 张环宇. 利用环介导等温扩增技术及 DNA 宏条形码技术对几种市售动物类中药的基原鉴定研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [41] 张红印, 金平, 刘冬, 等. 基于 DNA 条形码分子技术的海龙及其混伪品鉴定研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(9): 1181-1185.
- [42] 贾静, 张红印, 陈俊, 等. 名贵动物药材穿山甲的 DNA 条形码分子鉴定研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(12): 2212-2215.
- [43] 陈静, 蒋志刚. 利用 COI 基因序列鉴别赛加羚羊角与其代用品 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(7): 548-551.
- [44] 麻丽丹, 屈菲, 李长征, 等. 濒危物种犀牛角及其制品 DNA 条形码鉴定方法研究和阳性对照样品研制 [Z].

- 辽宁省: 中华人民共和国丹东海关, 2021.
- [45] 熊轅, 陈天韵, 张恬, 等. 基于 DNA 指纹图谱的水牛角真伪及掺杂鉴别方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(7): 1826-1833.
- [46] 田娜. 《中国药典》动物药材通用 DNA 指纹图谱鉴别方法研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [47] Liao J M, Gao M, Ding Y L, *et al.* Characterization of the natural peptidome of four leeches by integrated proteogenomics and pseudotargeted peptidomics [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2023, 415(14): 2795-2807.
- [48] Han S Y, Zhao K X, Cai S, *et al.* Discovery of peptide biomarkers by label-free peptidomics for discrimination of horn gelatin and hide gelatin from *Cervus nippon* Temminck [J]. *Food Chem*, 2021, 363: 130347.
- [49] Liu R, Huang Y, Xu H K, *et al.* A strategy for identifying species-specific peptide biomarkers in deer-hide gelatin using untargeted and targeted mass spectrometry approaches [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1092: 32-41.
- [50] 程显隆, 李文杰, 张小龙, 等. UPLC-QTOF-MS 结合主成分分析法用于龟甲胶、鹿角胶中添加牛皮源成分的检测研究 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(6): 931-935.
- [51] Cheng X L, Wei F, Xiao X Y, *et al.* Identification of five gelatins by ultra performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) using principal component analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62: 191-195.
- [52] Li X, Shi F, Gong L P, *et al.* Species-specific identification of collagen components in *Colla Corii Asini* using a nano-liquid chromatography tandem mass spectrometry proteomics approach [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 4443-4454.
- [53] 刘睿, 赵明, 刘晓, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法检测水牛角特征肽 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1279-1285.
- [54] Uchiyama J, Akiyama M, Hase K, *et al.* Gut microbiota reinforce host antioxidant capacity via the generation of reactive sulfur species [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(10): 110479.
- [55] Khodade V S, Liu Q, Zhang C, *et al.* Arylsulfonothioates: Thiol-activated donors of hydropersulfides which are excreted to maintain cellular redox homeostasis or retained to counter oxidative stress [J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(9): 7765-7776.
- [56] Liu R, Wang M, Duan J N. Antipyretic and antioxidant activities of the aqueous extract of *Cornu Bubali* (water buffalo horn) [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(2): 293-306.
- [57] 李寅超, 侯士良, 傅曼华, 等. 猪蹄甲、穿山甲抗炎作用的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(2): 17-18.
- [58] 王斐. 犀角及羚羊角替代资源的研究与评价 [D]. 镇江: 江苏大学, 2005.
- [59] 石磊, 段金殿, 王斐, 等. 牦牛角等 6 种角类药超细粉的镇静催眠作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(5): 364-366.
- [60] 赵晶晶, 武文星, 朱昭颖, 等. 牦牛角对 LPS 诱导发热大鼠模型的解热活性评价及机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(10): 936-944.
- [61] 庾石山, 王晓良, 李勇, 等. 一种角蛋白 BD-15、制法及其药物组合物与用途: 中国, CN112724224A [P]. 2019-10-28.
- [62] 庾石山, 王晓良, 史国茹, 等. 一种角蛋白 BD-6、制法及其药物组合物与用途: 中国, CN112724225B [P]. 2020-10-28.
- [63] 庾石山, 王晓良, 符江, 等. 一种角蛋白 BD-11、制法及其药物组合物与用途: 中国, CN112724231B [P]. 2020-10-28.
- [64] 金若敏, 陈长勋, 范广平, 等. 犀角与水牛角药理作用的研究 [J]. 中成药, 1997, 19(7): 33-34.
- [65] 朱昭颖, 武文星, 赵晶晶, 等. 山羊角抗惊厥活性评价及其对小鼠脑内神经递质的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 133-142.
- [66] Wu W X, Song W C, Zhao J J, *et al.* *Saiga antelope* horn suppresses febrile seizures in rats by regulating neurotransmitters and the arachidonic acid pathway [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 78.
- [67] Li J H, Yao X, Wu Y R, *et al.* The anticonvulsant effect of saiga horn on febrile seizures by regulating brain serotonin content and inhibiting neuroinflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117180.
- [68] Wang C W, Wu C J, Song L J. TRPA1-activated peptides from *Saiga antelope* Horn: Screening, interaction mechanism, and bioactivity [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2119.
- [69] Li M, Mao H Y, Hua Y Q, *et al.* Hydrogen sulfide-mediated cardiovascular protection involved in the antihypertensive effect of the *Saiga antelope* Horn [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119638.
- [70] 王藤剑, 赵婉璐, 俞阳, 等. 复方羚角降压丸中不同比例山羊角代替羚羊角对自发性高血压大鼠的药效分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 68-78.
- [71] Kumar R, Sykes D J, Band V I, *et al.* Gut sulfide metabolism modulates behavior and brain bioenergetics [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(25): e2503677122.
- [72] Ni S J, Yao Z Y, Wei X T, *et al.* Vagus nerve stimulated by microbiota-derived hydrogen sulfide mediates the regulation of berberine on microglia in transient middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7): 2964-2981.



- [73] 王豫梅. 人发角蛋白不同结构域的止血性能研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2020.
- [74] 韩俊艳, 檀德宏, 王敏伟. 水牛角水解物的止血作用研究 [J]. 实用药物与临床, 2004, 7(3): 17-18.
- [75] 侯士良, 赵晶, 董秀华, 等. 比较猪蹄甲、穿山甲泌乳作用实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(1): 44-46.
- [76] Han X, Wang L J, Shang Y S, *et al.* Hydrogen sulfide-releasing polyurethane/gelatin/keratin-TA conjugate mats for wound healing [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(42): 8672-8683.
- [77] Li P F, Liang F B, Wang L J, *et al.* Bilayer vascular grafts with on-demand NO and H<sub>2</sub>S release capabilities [J]. *Bioact Mater*, 2024, 31: 38-52.
- [78] Zhang Q, Wang L J, Yin Y, *et al.* Hydrogen sulfide releasing hydrogel for alleviating cardiac inflammation and protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(28): 5344-5351.
- [79] Zhong W J, Shi D J, Zhou J J, *et al.* Role of trichocytic keratins in anti-neuroinflammatory effects after spinal cord injury [J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(23): 2212870.
- [80] 张毅, 张睿. 废弃兔毛中角蛋白的提取及应用 [J]. 天津纺织科技, 2018(4): 61-64.
- [81] 夏凤腾, 王征. 禽类羽毛废弃物的生物降解及其应用 [J]. 中国家禽, 2024, 46(1): 84-89.
- [82] Chukwunonso Ossai I, Shahul Hamid F, Hassan A. Valorisation of keratinous wastes: A sustainable approach towards a circular economy [J]. *Waste Manag*, 2022, 151: 81-104.
- [83] 周小霞, 胥江河, 李明川, 等. 废弃羽毛资源化利用研究进展 [J]. 重庆工商大学学报: 自然科学版, 2008, 25(3): 270-273.
- [84] Korniłowicz-Kowalska T, Bohacz J. Biodegradation of keratin waste: Theory and practical aspects [J]. *Waste Manag*, 2011, 31(8): 1689-1701.
- [85] 于金高, 李娜, 王征, 等. 硫化氢对胃肠道的“双相”调节作用及其介导的药物效-毒转化 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 3986-3993.
- [86] 于巧丽. 生物样本中硫烷硫定量方法的优化、应用及大肠杆菌中硫代硫酸盐产硫烷硫机制的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [87] Paul B D, Snyder S H. H<sub>2</sub>S signalling through protein sulfhydrylation and beyond [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(8): 499-507.
- [88] 张博, 潘佳园, 柳志强, 等. 蛋白质过硫化修饰研究进展 [J]. 微生物学报, 2024, 64(5): 1348-1363.
- [89] Slade L, Deane C S, Szewczyk N J, *et al.* Hydrogen sulfide supplementation as a potential treatment for primary mitochondrial diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 203: 107180.
- [90] Salti T, Braunstein I, Haimovich Y, *et al.* Widespread S-persulfidation in activated macrophages as a protective mechanism against oxidative-inflammatory stress [J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103125.
- [91] Lin Z, Altaf N, Li C, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates oxidative stress-induced NLRP3 inflammasome activation via S-sulfhydrating c-Jun at Cys269 in macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9 Pt B): 2890-2900.
- [92] Luo S S, Kong C Y, Zhao S, *et al.* Endothelial HDAC1-ZEB2-NuRD complex drives aortic aneurysm and dissection through regulation of protein S-sulfhydrylation [J]. *Circulation*, 2023, 147(18): 1382-1403.
- [93] Kimura H. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)/polysulfides (H<sub>2</sub>S<sub>n</sub>) signalling and TRPA1 channels modification on sulfur metabolism [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1): 129.
- [94] Tocmo R, Parkin K. S-1-propenylmercaptocysteine protects murine hepatocytes against oxidative stress via persulfidation of Keap1 and activation of Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 164-175.
- [95] 王茂林, 郭薇薇, 郑月钦. 用于检测多硫化氢的荧光探针研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(5): 553-563.

[责任编辑 赵慧亮]