

动物源性降糖肽的研究进展

马昕悦, 刘鸣雨, 李 熔, 薛 勇

Research Progress of Animal-derived Hypoglycemic Peptides

MA Xinyue, LIU Mingyu, LI Rong, and XUE Yong

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021110003>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

维生素C防治2型糖尿病研究进展

Research Progress on the Utilization of Vitamin C Against Type 2 Diabetes

食品工业科技. 2021, 42(15): 372-376

苦荞麸皮正丁醇提取物对2型糖尿病大鼠降血糖效果

Effect of n-butanol extract from tartary buckwheat bran on hypoglycemic effect in type 2 diabetic rats

食品工业科技. 2018, 39(3): 296-300,304

蝙蝠蛾拟青霉Cs-4提取物对链脲佐菌素诱导2型糖尿病小鼠的降血糖作用及机制研究

Antidiabetic Effect and Its Underlying Mechanisms of *Paccilomyces hepiali* Cs-4 Aqueous Extract in Streptozotocin Induced Type II Diabetic Mice

食品工业科技. 2018, 39(15): 108-113

益生菌对2型糖尿病小鼠的调节作用

Administration of Probiotics on Type 2 Diabetes Mice

食品工业科技. 2020, 41(19): 339-346

壳寡糖复合固体饮料对2型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱的调节作用分析

Studies on the Regulation Effects of Chitooligosaccharides Compound Solid Beverage on Glycolipid Metabolism Disorder of Type 2 Diabetes Mice

食品工业科技. 2020, 41(5): 268-273,327

食源性DPP-IV抑制肽降血糖作用机制研究进展

Research Progress on the Mechanism of Food-derived DPP-IV Inhibitory Peptides for Hypoglycemic Effect

食品工业科技. 2021, 42(23): 447-454



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

马昕悦, 刘鸣雨, 李榕, 等. 动物源性降糖肽的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(22): 438–444. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021110003

MA Xinyue, LIU Mingyu, LI Rong, et al. Research Progress of Animal-derived Hypoglycemic Peptides[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(22): 438–444. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021110003

· 专题综述 ·

动物源性降糖肽的研究进展

马昕悦^{1,2}, 刘鸣雨¹, 李 榕¹, 薛 勇^{1,2,*}

(1. 国家粮食产业(青稞深加工)技术创新中心, 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083;

2. 国家果蔬工程技术加工中心, 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘 要: 一些食源性活性肽降糖效果显著, 具有开发功能性食品的潜力, 在世界范围内引起广泛关注。其中广泛存在于食物蛋白水解物中的动物源性活性肽具有较好的降血糖特性, 其潜在机制包括抑制 α -葡萄糖苷酶或二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 等。本文介绍了动物源性降糖肽的制备方法、作用机理及降糖效果的评价方法, 重点综述了来源于畜禽肉、鱼类、血液、乳类和蛋类等动物性食物的降糖肽的现有研究成果, 为预防和辅助治疗糖尿病及相关功能性食品的开发提供了理论依据。

关键词: 动物源性降糖肽, 2 型糖尿病, 二肽基肽酶-4 (DPP-4), α -葡萄糖苷酶

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)22-0438-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021110003

本文网刊:



Research Progress of Animal-derived Hypoglycemic Peptides

MA Xinyue^{1,2}, LIU Mingyu¹, LI Rong¹, XUE Yong^{1,2,*}

(1. National Food Industry (Highland Barley Deep Processing) Technology Innovation Center, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China;

2. National Fruit and Vegetable Engineering Technology Processing Center, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: Some food-derived active peptides have significant hypoglycemic effects and have the potential to be developed into functional foods, which has attracted attention worldwide. Among them, animal-derived active peptides in food protein hydrolysates have hypoglycemic properties, and their potential mechanisms include inhibition of α -glucosidase or dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). In this paper, the preparation method, the mechanism of action and the evaluation method of the hypoglycemic effect of animal-derived hypoglycemic peptides are introduced, and antiglycemic peptides derived from animal foods such as livestock and poultry meat, fish, blood, milk and eggs are reviewed, which provides a theoretical basis for the prevention and adjuvant therapy of diabetes and the development of related functional foods.

Key words: animal-derived hypoglycemic peptides; type 2 diabetes; dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4); α -glucosidase

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 由胰岛素分泌缺陷或其作用受损, 或两者兼有引起。2019 年全球约有 4.63 亿糖尿病人, 其中 90% 为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。T2DM 在中国的发病率较高^[2], 已成为我国主要的公共卫生问题之一。糖尿病会引起许多并发症, 如引发各种感染, 诱发多器官功能障碍综合征^[3]、脊髓损伤^[4], 还会引起脂代谢紊乱, 增加脑卒中^[5]、眼底视网膜病变^[6]

的风险。此外, T2DM 还会造成抑郁、焦虑等心理疾病^[7]。然而糖尿病暂无根治方法, 患者需通过长期服药来控制^[8]。近年来随着食源性功能肽辅助治疗慢性病的逐渐兴起, 大量研究发现动物食品中广泛存在降糖肽, 这些肽未来可能用于糖尿病的辅助治疗。基于此, 本文对动物源性降糖肽的现有成果进行综述, 为预防和辅助治疗糖尿病及相关功能性食品的开发提供理论依据。

收稿日期: 2021-11-02

基金项目: 中国农业大学大学生创新训练项目(X2021100190485)。

作者简介: 马昕悦(2001-), 女, 本科, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: 1057479450@qq.com。

* 通信作者: 薛勇(1986-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养与安全, E-mail: xueyong@cau.edu.cn。

1 食源性降糖肽

1.1 食源性降糖肽靶点

降糖肽主要的作用机理是抑制糖代谢过程中的关键酶,其中 α -葡萄糖苷酶和 DPP-4 一直是关注的焦点。食源性活性肽主要通过氢键、极性和疏水性作用,与酶催化位点上的氨基酸结合,从而产生竞争性抑制。 α -葡萄糖苷酶可将食物中的大分子碳水化合物分解成单糖,单糖会进入血液使血糖升高,故 α -葡萄糖苷酶抑制剂通过抑制相应酶的活性,延缓碳水化合物吸收,继而减少葡萄糖的产生,达到降低餐后血糖的目的^[9]。此外,肠促胰素分为胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (glucose-dependent insulinitropic polypeptide, GIP), 两者均能作用于胰岛 β 细胞,促进胰岛素分泌、胰岛 β 细胞再生和增殖^[10]。而 GLP-1 会快速被机体中广泛存在的 DPP-4 降解,半衰期仅为 2 min^[11]。因此,抑制 DPP-4 的活性可延缓 GLP-1 的降解,继而改善胰岛功能。对 DPP-4 的抑制主要通过活性肽与其催化活性位点 D192、E192 和 R253 结合,使酶结构发生改变,无法作用于 GIP 和 GLP-1 的二肽尾,从而提高内源性 GLP-1 和 GIP 水平,最终达到降低血糖的效果^[9]。

1.2 食源性肽制备方法

食源性降糖肽的制备方法有酶解法、微生物发酵法和人工合成法^[12],其中酶解法应用最为广泛。酶的专一性强,故水解时应注意选择适当种类的酶,一般选择一种酶进行水解或多种酶复合水解。常用的有中性蛋白酶、碱性蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、木瓜蛋白酶、风味蛋白酶等。此外,酶活性受环境条件影响较大,若要达到最佳的酶解效果,需将温度和 pH 控制为最适条件。其他反应条件如底物浓度、酶浓度、酶解时间、超声辅助提取时间等会对多肽得率产生影响,由于酶解对象不同,这些条件的最佳值需要通过实验优化得到。酶解过程中蛋白质水解为短肽链,消化率提高,从而最大程度地保留食品的营养价值,同时,酶解法具有反应条件温和、无不良副反应、反应进程易控制等优点^[13],故该方法在食源性肽的工业化生产中有良好应用前景。

1.3 食源性肽降糖效果评价方法

评价食源性降糖肽降糖效果的常用方法有体外验证、体内验证和分子对接等。体外验证一般选用 α -葡萄糖苷酶、DPP-4 试剂盒^[14]。试剂盒工作原理多遵循酶联免疫吸附测定法。微孔板上包被着纯化的抗体,样品被加入微孔后,与辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 标记的抗体结合,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,经过彻底洗涤后加底物 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, TMB) 显色。TMB 在 HRP 的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成黄色,颜色的深浅和样品浓度

呈正相关,根据试剂盒检测结果可判断样品的降糖效果^[15]。

体内验证是以糖尿病大鼠、小鼠或者人为研究对象,采用口服给药的方法,检验降糖肽的有效性^[16-17]。动物实验一般先建立糖尿病小鼠模型,经过一定时间的灌胃给药后,取血清对血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、C 肽等指标进行检测^[14]。人群研究通常招募糖尿病患者并将其随机分组,分别给予降糖肽和安慰剂,对比不同组糖代谢指标的差异。例如,有研究探究海洋鱼胶原蛋白肽 (marine collagen peptides, MCPs) 对 2 型糖尿病患者的治疗效果,实验招募了 100 名糖尿病患者,他们被随机分为治疗组和对照组。治疗组连续 3 个月每天额外服用 13 g MCPs,安慰剂组不服用。在治疗前、治疗后 1.5 和 3 个月采集血样,结果显示,治疗组患者的空腹血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素等指标均有明显改善,说明了 MCPs 有利于调节糖尿病患者的糖代谢^[18]。

分子对接技术筛选速度快,精度高,常用于降糖药物的筛选。分子对接方法可以从天然产物小分子化合物库中自动筛选出与靶标蛋白高度结合的天然小分子^[19]。例如,在研究生物活性肽与 α -葡萄糖苷酶之间的结合方式时,从 RCSB Protein Data Bank 数据库下载 α -葡萄糖苷酶三维结构文件,利用 Discovery Studio 软件包绘制多肽的三维结构,并对多肽进行能量最小化处理。然后利用 Discovery Studio 软件处理 α -葡萄糖苷酶分子,去除所有水分子,并给酶分子加氢。处理后的 α -葡萄糖苷酶分子分别与多肽进行分子对接,从而筛选出结合效果好的肽,即为潜在的抑制肽^[20]。

2 动物源性降糖肽

2.1 来源于畜禽肉的降糖肽

畜禽肉是优质的动物性蛋白,其中猪肉和鸡肉蛋白是降糖肽的潜在来源。Kęska 等^[21]通过胃肠道酶 (胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶) 水解猪肉蛋白,并对释放的短肽进行分析,发现所得序列以二肽为主,其中 GF、MW、MF、PF、PW 活性指数最高,表明 F 和 W 两个疏水芳香氨基酸在抑制 DPP-4 活性上起着重要作用。已有资料表明,在食物蛋白衍生出的短肽中,二肽对 DPP-4 的抑制作用比三肽或氨基酸更明显^[22]。本研究的结果支持二肽对 DPP-4 抑制作用较强,同时研究要重点关注水解产物中含 F 或 W 的二肽。机体胃肠道环境比较复杂,体外实验的结果并不能简单推及到体内。Sim 等^[23]给 2 型糖尿病 KKAy 小鼠和 GK 大鼠口服了一种以蛋白质和肽为主要成分的液态商业鸡肉提取物。8 周后测定发现,糖尿病动物的血糖水平显著降低,而血液胰岛素水平没有明显变化,进一步分子层面的结果发现细胞质膜葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT4) 和胞浆酪氨酸磷酸化的胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 显著增加。可见鸡肉提取物虽然不能改变胰岛素的分泌情况,但能有效减

轻胰岛素抵抗,对 2 型糖尿病有良好的控制作用。目前从畜禽肉中水解得到降糖肽的研究相对有限,这些水解肽在体内的稳定性和降糖效果有待于进一步研究。

2.2 来源于鱼类的降糖肽

鱼类是人体获取动物性蛋白的主要来源之一,流行病学调查资料显示,适量摄入鱼类能有效控制餐后血糖,降低罹患糖尿病的风险,鱼类蛋白经消化产生的水解肽可能是发挥降糖作用的物质之一^[24]。

近年来,鱼肉中的降糖肽逐渐被发掘,其中鳕鱼、鲈鱼、鲢鱼、鲑鱼、方鲷、大比目鱼、罗非鱼等普遍存在降糖肽。Ketnawa 等^[25]用碱性蛋白酶水解鳕鱼骨架并对蛋白水解物进行体外测定,发现水解物对 DPP-4 的抑制活性为 $40.45\% \pm 0.48\%$, IC_{50} 为 4.80 ± 0.60 mg/mL。研究还发现,低分子量肽段比例增加会导致更高的 DPP-4 抑制活性,可见多肽分子量大小和 DPP-4 有关,但作者并未对具体多肽对 DPP-4 的抑制机制进行进一步探究。Wang 等^[26]将大口黑鲈蛋白模拟胃肠水解,构建水解多肽数据库,进一步采用分子对接技术筛选和 DPP-4 结合能力最强的肽段。结果发现 6 种三肽对 DPP-4 表现较强的抑制活性,其中 ICY 活性最强($IC_{50}=0.73$ mmol/L),它能与 DPP-4 之间形成氢键、 π 键和静电相互作用,并在 DPP-4 高度疏水的 S1 位点形成疏水相互作用。分子对接技术的引入,除了能明确多肽和关键蛋白的结合能力,还能进一步预测结合位点和机理,同时能够明确发挥关键作用的结构特征。Zhang 等^[27]借助生物信息学技术,鉴定、分离、合成了鲢鱼蛋白水解产物中有效的 DPP-4 抑制肽。其中中性蛋白酶产生的水解产物具有最大的 DPP-4 抑制作用($IC_{50}=1.12$ mg/mL),鉴定出的四种 DPP-4 抑制肽分别为 AGPPGPSG、APGPAGP、LPIIDI 和 ALAPSTM。以往研究表明,肽抑制剂 N 端三肽序列决定其与 DPP-4 的结合,而 P 位于 2 位的序列由于其底物样结构,通常是 DPP-4 的竞争性抑制剂^[28-29]。对本研究鉴定出的降糖肽的体外实验表明,P 位于第二位的 LPIIDI 和 APGPAGP 有更高的 DPP-4 抑制活性, IC_{50} 分别为 105.44 和 229.14 μ mol/L,结果与既往报道相符。若某些氨基酸具有特定的活性,则含有此类残基的短肽也可能具有类似的作用,比如 GP 和 Q 能够有效促进 GLP-1 分泌^[30],VLGP 也被证实具有 DPP-4 抑制活性^[31]。Harnedy 等^[32]使用碱性蛋白酶和风味蛋白酶酶解鲑鱼明胶,其中 AVLGPQ 和 AVLGPQ 中均含有 VLGP 的序列,体外实验表明二者均能抑制 DPP-4 活性。

以上研究表明鱼类的蛋白水解产物在生物体外具有良好的降糖效果,然而生物体内不同的环境会影响降糖肽的作用方式,可能导致降糖效果的改变,因此有必要进行细胞实验或动物实验的进一步验证。Harnedy 等^[33]用碱性蛋白酶和风味蛋白酶水解方鲷蛋白,从水解物中鉴定出了 22 条 DPP-4 抑制肽和

15 条促胰岛素肽,进一步通过体外实验和细胞实验对其评估。其中 DPP-4 抑制肽 IPVDM 在体外常规实验中 IC_{50} 为 21.72 ± 1.08 μ mol/L,在 Caco-2 细胞实验中 IC_{50} 为 44.26 ± 0.65 μ mol/L,均显示出较强的 DPP-4 抑制活性,说明该降糖肽在细胞内确实能够发挥抑制作用。此外,还发现 IPVDM 可刺激胰腺 BRIN-BD11 细胞的胰岛素分泌活性。综上所述,IPVDM 能以完整的形式穿越人上皮细胞膜,并通过多种机制介导降糖作用。多肽在胃肠道系统里面可能会进一步分解,细胞试验的结果并不能简单推广到体内。Wang 等^[34]对大口黑鲈皮肤水解液和罗非鱼皮肤明胶水解液进行体外 DPP-4 抑制活性和大鼠体内抗高血糖效果的研究,发现两种水解液均具有较好的降糖活性,大鼠 DPP-4 的活性显著降低,GLP-1 的分泌明显增加,说明该蛋白水解肽在体内仍能发挥明显的 DPP-4 抑制效果。有研究进一步采用人群干预实验探究鳕鱼蛋白水解物的降糖效果,结果发现最高剂量的水解物与低剂量的相比,具有更好的降低餐后血糖水平的效果^[35]。目前关于鱼肉降糖肽的研究是热点,但是多半停留在体外实验的阶段,在体内能否继续发挥降糖作用是限制其应用和推广的关键因素。另外,目前关于鱼肉降糖肽通过抑制 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶活性来发挥降糖作用的研究较少。

2.3 来源于血液的降糖肽

动物血液是畜禽屠宰加工过程中的主要副产品,目前未能被充分利用,浪费较为严重。动物血液中含有丰富的蛋白质和其他营养素,已有的研究表明驼血、猪血、牛血可作为降糖肽的开发来源。刘丽君^[36]利用酶解法制备驼血多肽,结果表明风味蛋白酶酶解 4 h,酶浓度为 5 mg/100 mg,料液比为 1:6 时,驼血酶解产物的 α -淀粉酶抑制活性及 α -葡萄糖苷酶抑制活性最高。进一步分离纯化发现多肽 YPGETR 的 α -淀粉酶抑制率最高(66.03%),YPWTRR 的 α -葡萄糖苷酶抑制率最高(90.86%),说明驼血多肽具有潜在降糖作用。Lafarga 等^[37]利用 PeptideCutter 软件对猪和牛血液中已知序列的蛋白成分进行模拟酶切,在猪和牛血清白蛋白中得到了一种新的 DPP-4 抑制肽 PPL,体外实验表明其 IC_{50} 为 390.14 ± 44.3 μ mol/L。此外,在牛血红蛋白亚基 α 中还鉴定出了多种 DPP-4 抑制肽 VA、KA、LA、FP、PA、LP、LL、HA,这些肽此前已被证明具有降糖活性。计算机模拟酶切避免了传统酶解费时且易受环境干扰的缺陷,能高效地鉴定并获得降糖肽序列,这为降糖肽的开发提供了新方法,但这些肽必须在特定的位点被酶切下,才能正常发挥降糖活性,目前的酶解工艺还难以实现精准。

2.4 来源于乳类的降糖肽

乳类是一种营养品质高的蛋白质,在乳中提取降糖肽作为功能性食品成分,是当前的研究热点之一。诸多研究表明,骆驼乳、牛乳、羊乳等乳类均具有降糖作用。Korish 等^[38]给链脉佐菌素诱导的糖尿

病大鼠持续口服骆驼乳或牛乳,干预 8 周后二者均可使糖尿病大鼠体重增加,血糖水平下降,葡萄糖耐受性改善。可见骆驼乳和牛乳经消化液酶解后的产物很可能含有降糖活性肽。Nongonierma 等^[39]研究了骆驼乳蛋白的水解物,在水解产物中检测到来自于 α -乳清蛋白的 DPP-4 抑制肽 LAHKPL 和 ILDEKIDY,以及来自于 β -酪蛋白的 DPP-4 抑制肽 VPV、YPI 和 VPF,三者的 IC_{50} 值分别为 6.6 ± 0.5 、 35.0 ± 2.0 、 $55.1 \pm 5.8 \mu\text{mol/L}$,表明骆驼乳中确实含有降糖肽。此外,骆驼乳中分离出的 VPV 是迄今为止发现的第二强 DPP-4 抑制肽,仅次于抑二肽素 A,这提示骆驼乳可能具有良好的降糖作用。牛乳中的乳清中富含 α -乳白蛋白,甲承立^[40]对 α -乳白蛋白水解产物进行研究,发现从水解物中分离出的活性肽 LDQWLCEKL 具有较高的 DPP-4 抑制活性, IC_{50} 为 $131.07 \mu\text{mol/L}$,并能促进 GLP-1 的分泌和表达,可见牛乳也能水解产生降糖肽。羊乳作为生活中常见的乳类之一,逐渐引起研究者的关注。Jan 等^[41]使用胰蛋白酶、胃蛋白酶和糜蛋白酶水解生羊奶和煮羊奶中的酪蛋白,并对水解产物进行 α -淀粉酶抑制实验。结果显示,与煮沸羊乳酪蛋白水解物相比,不同酶解方式下生羊乳酪蛋白水解物对 α -淀粉酶抑制效果均较强,提示食物热处理引起的蛋白变性可能会影响到其水解多肽的功能。

2.5 来源于蛋类的降糖肽

蛋类也是日常生活中蛋白质的主要来源,研究者对其降糖肽的研究主要集中于对不同部位蛋白的降糖效果进行评价。Yu 等^[42]使用碱性蛋白酶对蛋清蛋白进行酶解,并测定产物中多肽的抑制活性,体外实验发现 RVPSLM、TPSPR、DLQ GK、AGLAPY、RVPSL、DHPFLF、HAEIN、QIGLF α -葡萄糖苷酶抑制活性较强。其中, RVPSLM 和 TPSPR 活性较高, IC_{50} 值分别为 23.07 和 $40.02 \mu\text{mol/L}$ 。Zambrowicz 等^[43]用亚洲南瓜蛋白酶制备蛋黄蛋白副产物水解液,发现 LAPSLPGKPKPD 具有良好的 α -葡萄糖苷酶抑制作用。Zambrowicz 等^[44]使用胃蛋白酶水解蛋黄蛋白,发现多肽 YINQMPQKSRE、YINQMPQKSREA、VTGRFAGHPAAQ 兼有抑制 α -葡萄糖苷酶和 DPP-4 的效果,可见卵黄蛋白也可能是降糖肽的来源之一。综上可知,蛋清和蛋黄蛋白中均可制备降糖肽,但是目前的研究并未深入解析潜在降糖肽和 α -葡萄糖苷酶、DPP-4 分子作用机制,更未评价其在体内降糖效果。蛋类相对于其他动物性食物蛋白,相对便宜、易得,深入解析降糖作用机理和明确体内降糖效果,有助于基于蛋类的功能性食品的开发。

2.6 来源于其他动物性食物的降糖肽

动物源食物较为丰富,除了常见的畜禽、鱼类、蛋类及其制品,蛋白质含量丰富的海产品如虾、海参等也是研究降糖肽的热点。Ji 等^[45]对南极磷虾蛋白水解物的 DPP-4 体外抑制活性进行了评估,发现

KVEPLP 和 PAL 具有对 DPP-4 的抑制活性, IC_{50} 分别为 0.73 ± 0.04 和 $0.88 \pm 0.03 \text{ mg/mL}$,表明南极磷虾蛋白水解物具有降糖的潜力。王美华等^[46]研究了海参肽对正常小鼠糖耐量水平的影响,以及对皮下注射肾上腺素所致应激性高血糖模型小鼠血糖水平的调节作用。与模型组相比,海参肽能显著降低正常小鼠糖耐量试验中的血糖值,并能显著降低肾上腺素所致高血糖小鼠的血糖值。此外,我国有传统食用习惯的动物性食物如蚕蛹、蜂王浆、马鹿茸,也被证实具有良好的降糖效果。张玉等^[47]使用酸性蛋白酶酶解蚕蛹蛋白粉,并研究不同剂量蚕蛹蛋白酶解肽对糖尿病小鼠的影响。连续给药 5 周后,发现蚕蛹蛋白酶解肽可明显降低小鼠糖化血清蛋白含量,改善糖尿病小鼠的心脏指数、肾脏指数和肝脏指数。朱作艺等^[48]以酸性蛋白酶水解蜂王浆粗蛋白,测定结果显示蜂王浆蛋白肽对 α -葡萄糖苷酶的 IC_{50} 为 6.94 mg/mL ,说明蜂王浆蛋白肽具有一定的降糖活性。包美丽^[49]采用双酶法(碱性蛋白酶和风味蛋白酶)以马鹿茸为原料制备降血糖肽。当水解终产物质量浓度为 3 mg/mL 时, α -葡萄糖苷酶抑制率可达 94.09% , IC_{50} 为 1.82 mg/mL 。以上研究表明降糖肽也可能广泛存在于这些动物性食品中,研究中不仅要关注主要动物性食物,传统功能性食材也值得探讨研究。文中涉及到的动物源性降糖肽总结如表 1。

3 结论与展望

随着营养与健康的观念逐渐深入人心,消费者越来越认同这样一个观点:食物不仅提供营养,同时也提供许多有益身体健康的功能成分。许多研究者已从体外测定、生物信息学技术、细胞实验、动物实验等多个方面证实了动物食品中广泛存在降糖活性肽,说明动物源性降糖肽具有很大的研究价值。目前,血液源降糖肽的数据较少,说明血液源降糖肽可能还处在未被充分开发的阶段,值得持续关注。来源于中国传统食品的降糖肽为商业化产品的开发提供了一条新思路:我国糖尿病患者数量大,传统食品又有着长久以来的食用基础,若能成功开发降糖功能食品,相较于其他动物源产品将更易被消费者接受,有着巨大的商业潜力。鱼类和乳类是当下降糖肽来源的研究热点,其中许多降糖肽的序列已经被鉴定出来,作用机制也逐步明晰,对于这些来源的降糖肽,应重点关注这些肽在人体内是否仍能保持原有的降糖活性,以及如何强化降糖肽在人体内的功效。在目前动物源性降糖肽的研究中,最明显的不足是人体试验数据较为匮乏,且部分研究发现人群直接食用含降糖肽的动物食品并不能有效地降低血糖,这可能是因为动物蛋白在体外与体内消化的环境与方式存在较大差异。因此,在开发动物源降糖肽的同时,也需要考虑如何使这些降糖肽更高效地在人体内发挥作用,并对患者症状起到明显的改善作用,这对动物源降糖肽成功实现商业化以及有效辅助治疗糖尿病有着重要意义。

表 1 动物源性降糖肽
Table 1 Animal-derived hypoglycemic peptides

来源	研究方法	降糖肽/降糖物质	作用	参考文献
猪肉	分子对接	AF, AL, AW, AY, DG, DR, EK, EW, EY, GF, GL, GY, HF, HL, HR, HW, HY, IL, IR, IW, MF, MK, ML, MR, MW, NF, NL, NR, NY, PL, PF, PK, PW, PY, SF, SK, SL, SY, SW, TF, TK, TL, TR, TY, QF, QL, QY, VF, VK, VL, VR, VW, VY, VPL	抑制DPP-4, 葡萄糖摄取刺激肽(GUSP)活性	[21]
鸡肉	体内验证	鸡肉提取物	胰岛素诱导质膜葡萄糖转运蛋白-4和胞浆酪氨酸磷酸化胰岛素受体底物-1增加, 胰岛素抵抗减弱, 降低血糖	[23]
鱼肉	人群实验	鱼肉蛋白	降低妊娠后T2DM患病风险	[24]
鳕鱼	体外验证	鳕鱼骨架蛋白水解肽	抑制DPP-4	[25]
大口黑鲈	分子对接	VSM, ISW, VSW, ICY, ISD, ISE	抑制DPP-4	[26]
鲢鱼	分子对接	AGPPGPSG, APGPAGP, LPHDI, ALAPSTM	抑制DPP-4	[27]
鲑鱼	细胞实验	QM, QS, LQ, QLQ, GPSQ, QPE, QE, EQ, FQ, ALQ, ELQQR, RQ, QV, RL, RV, KA, KF, FQ, VQ	促进GLP-1分泌促进胰岛素释放	[32]
	体外验证	AVLGPK, AVLGPQ	抑制DPP-4	
方鲷	体外验证和细胞实验	IPVDM, APIT, VPTP, GPIN, LPVYD, LPVDM, APLER, IPGA, GPSL, GPSI, APVP, VPDPR, APLDK, APLT, MPAVP, GPGI, GPLN, PAVP, GPGL, LPGA, AALP, TPTV	抑制DPP-4, IC ₅₀ <200 μmol/L	[33]
	细胞实验	VPDPR, GPGI, LPVDM, IPVDM, MPAVP, GPSL, GPSI, AVIQ, QQIA, VPTP, APLER, GPIN, APVP, GPLN, VVVVT	促进细胞胰岛素分泌	
大比目鱼、罗非鱼	体外验证	SPGSSGPQGFTG, GPGVGPAGNPGANGLN, PPGTGPGRQPGNIGFIPGDPGPPGPPGP, LPPERGRPGAPGP, GPKGDRGLPGPPGRDGM	抑制DPP-4	[34]
鳕鱼	人群实验	鳕鱼蛋白水解物	降低餐后血糖水平	[35]
驼血	体外验证	YPGETR	抑制α-淀粉酶	[36]
	体外验证	YPWTRR	抑制α-葡萄糖苷酶	
猪血、牛血	分子对接	PPL	抑制DPP-4	
牛血	分子对接	VA, KA, LA, FP, PA, LP, LL, HA	抑制DPP-4	[37]
牛乳、骆驼乳	体内验证	牛乳、骆驼乳	体重增加, 血糖水平下降, 葡萄糖耐受性改善	[38]
骆驼乳	体外验证	LAHKPL, ILDKEGIDY, VPV, YPI, VPF	抑制DPP-4	[39]
α-乳白蛋白	体外验证	VGINYWLAHK, LDQWLCEKL, KILDKVGINYWLAHK, ILDKVGINYWLAHK, EQLTKCEVFR	抑制DPP-4	[40]
羊奶	体外验证	羊乳酪蛋白水解物	抑制α-淀粉酶	[41]
蛋清	体外验证	RVPSLM, TPSPR, DLQ GK, AGLAPY, RVPSL, DHPFLF, HAEIN, QIGLF	抑制α-葡萄糖苷酶	[42]
	体外验证	RASDPLLSV, RNDDLNYIQ, LAPSLPGKPKPD	抑制DPP-4	[43]
蛋黄	体外验证	LAPSLPGKPKPD	抑制α-葡萄糖苷酶	[43]
	体外验证	YINQMPQKSRE, YINQMPQKSREA, VTGRFAGHPAAQ	抑制α-葡萄糖苷酶、抑制DPP-4	[44]
南极磷虾	体外验证	KVEPLP, PAL	抑制DPP-4	[45]
海参	体内验证	海参肽	降低血糖值	[46]
蚕蛹	体内验证	蚕蛹蛋白粉水解物	降低糖化血清蛋白含量, 改善心脏指数、肾脏指数、肝脏指数	[47]
蜂王浆	体外验证	蜂王浆粗蛋白	抑制α-葡萄糖苷酶	[48]
马鹿茸	体外验证	马鹿茸肽	抑制α-葡萄糖苷酶	[49]

参考文献

- [1] 赵嘉妮, 陈宏, 翁凌, 等. 食源性 DPP-IV 抑制肽降血糖的作用机制研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 42(23): 447-454. [ZHAO J N, CHEN H, WENG L, et al. Research progress in the mechanism of food-derived DPP-IV inhibitory peptides in lowering blood sugar[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(23): 447-454.]
- [2] 魏兰涛, 马晓君, 郑鑫, 等. 参芪降糖颗粒联合艾塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(6): 1212-1216. [WEI L T, MA X J, ZHENG X, et al. Clinical study of Shenqi Jiangtang granules combined with exenatide in the treatment of

- type 2 diabetes[J]. Modern Medicine and Clinics, 2021, 36(6): 1212-1216.]
- [3] 袁丽萍, 张丽玲, 江森, 等. 2 型糖尿病合并感染多器官功能障碍综合征与干扰素调节因子 5 基因多态性的关联性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14): 2099-2103. [YUAN L P, ZHANG L L, JIANG M, et al. Association of type 2 diabetes mellitus with multiple organ dysfunction syndrome and interferon regulatory factor 5 gene polymorphism[J]. Chinese Journal of Hospital Infection, 2021, 31(14): 2099-2103.]
- [4] 蔡淑芳, 徐婧语, 吴艳青. 糖尿病介导的周细胞损伤对脊髓损伤后血脊屏障破坏的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报,

- 2022, 38(5): 555–562. [CAI S F, XU J Y, WU Y Q. The effect of diabetes-mediated pericyte injury on the destruction of blood spine barrier after spinal cord injury[J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2022, 38(5): 555–562.]
- [5] 陈兰英, 徐添, 杨辉, 等. 糖尿病合并脑卒中患者医院感染风险预测模型构建及经济负担评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(14): 2104–2108. [CHEN L Y, XU T, YANG H, et al. Construction of nosocomial infection risk prediction model and economic burden evaluation for patients with diabetes complicated with stroke[J]. *Chinese Journal of Nosocomial Infection*, 2021, 31(14): 2104–2108.]
- [6] 龙小凤, 谭薇, 杨曼. 糖尿病视网膜神经变性机制的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(7): 1179–1182. [LONG X F, TAN W, YANG M. Research progress in the mechanism of diabetic retinal neurodegeneration[J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2021, 21(7): 1179–1182.]
- [7] 李梦凡, 厉雪艳, 梁冰. 2 型糖尿病患者伴发焦虑抑郁现状及其影响因素分析[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(7): 1135–1137. [LI M F, LI X Y, LIANG B. Analysis of the status quo of anxiety and depression in type 2 diabetes patients and its influencing factors[J]. *Chinese General Practice*, 2021, 19(7): 1135–1137.]
- [8] 唐莫宗, 黄堃, 吕国红, 等. 老年初诊 2 型糖尿病应用门冬胰岛素 30 联合二甲双胍的临床治疗效果[J]. *空军医学杂志*, 2020, 36(4): 325–328. [TANG M Z, HUANG K, LU H, et al. The clinical effect of insulin aspart 30 combined with metformin in the early diagnosis of type 2 diabetes in the elderly[J]. *Air Force Medical Journal*, 2020, 36(4): 325–328.]
- [9] 董宇婷, 王荣春. 降糖肽的发展现状及研究进展[J]. *生物信息学*, 2018, 16(2): 83–89. [DONG Y T, WANG R C. Development status and research progress of hypoglycemic peptides[J]. *Bioinformatics*, 2018, 16(2): 83–89.]
- [10] 金泽彬, 贺颖, 李正伟, 等. 二肽基肽酶-4 抑制剂治疗 II 型糖尿病研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2021, 42(4): 308–310. [JIN Z B, HE Y, LI Z Y, et al. Research progress in the treatment of type 2 diabetes with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Journal of Jilin Medical College*, 2021, 42(4): 308–310.]
- [11] ZATORSKI H, SALAGA M, FICHNA J. Role of glucagon-like peptides in inflammatory bowel diseases-current knowledge and future perspectives[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2019, 392(11): 1321–1330.
- [12] 葛平珍, 周才琼. 食源性活性肽制备与分离纯化的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(4): 363–368. [GE P Z, ZHOU C Q. Research progress in the preparation, separation and purification of food-derived active peptides[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2014, 35(4): 363–368.]
- [13] 巨芳, 张艳华, 李影, 等. 玉米肽制备的研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2009(8): 27–29. [JU F, ZHANG Y H, LI Y, et al. Research progress in the preparation of corn peptides[J]. *China Food and Nutrition*, 2009(8): 27–29.]
- [14] 江明珠. 超声波预处理辅助酶解制备大豆降糖肽及其作用机理[D]. 镇江: 江苏大学, 2018. [JIANG M Z. Preparation of soybean hypoglycemic peptides assisted by ultrasonic pretreatment and enzymatic hydrolysis and its mechanism of action[D]. Zhenjiang: Jiangsu University, 2018.]
- [15] AYDIN S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA[J]. *Peptides*, 2015, 72: 4–15.
- [16] KEHINDE B A, SHARMA P. Recently isolated antidiabetic hydrolysates and peptides from multiple food sources: A review[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(2): 322–340.
- [17] HUANG S L, JAO C L, HO K P, et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitory activity of peptides derived from tuna cooking juice hydrolysates[J]. *Peptides*, 2012, 35(1): 114–121.
- [18] ZHU C F, LI G Z, PENG H B, et al. Treatment with marine collagen peptides modulates glucose and lipid metabolism in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2010, 35(6): 797–804.
- [19] 曹茂启, 王珏, 罗骏, 等. 分子对接技术在天然产物小分子与靶标蛋白相互作用中的研究进展[J]. *广东化工*, 2019, 46(19): 109–130. [CAO M Q, WANG J, LUO J, et al. Research progress of molecular docking technology in the interaction of natural product small molecules with target proteins[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2019, 46(19): 109–130.]
- [20] 张征立. 固定化酶制备降血糖肽及其生物学活性评价[D]. 镇江: 江苏科技大学, 2019. [ZHANG Z L. Preparation of hypoglycemic peptide by immobilized enzyme and evaluation of its biological activity[D]. Zhenjiang: Jiangsu University of Science and Technology, 2019.]
- [21] KESKA P, STADNIK J, BAK O, et al. Meat proteins as dipeptidyl peptidase IV inhibitors and glucose uptake stimulating peptides for the management of a type 2 diabetes mellitus in silico study[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2537.
- [22] LAN V T, ITO K, OHNO M, et al. Analyzing a dipeptide library to identify human dipeptidyl peptidase IV inhibitor[J]. *Food Chemistry*, 2015, 175: 66–73.
- [23] SIM M K, WONG Y C, XU X G, et al. Hypoglycemic action of chicken meat extract in type-2 diabetic KKAY mice and GK rats[J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2009, 73(12): 2583–2588.
- [24] JANNIKE Ø, LISE M, LISE B A, et al. Lean fish intake decreases the risk of type 2 diabetes mellitus in Norwegian women[J]. *Current Developments in Nutrition*, 2019, 3(1): P18–O36-19.
- [25] KETNAWA S, SUWAL S, HUANG J Y, et al. Selective separation and characterisation of dual ACE and DPP-IV inhibitory peptides from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) protein hydrolysates[J]. *International Journal of Food Science and Technology*, 2019, 54(4): 1062–1073.
- [26] WANG K, YANG X, LOU W, et al. Discovery of dipeptidyl peptidase 4 inhibitory peptides from Largemouth bass (*Micropterus salmoides*) by a comprehensive approach[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 105: 104432.
- [27] ZHANG Y, CHEN R, CHEN X, et al. Dipeptidyl peptidase IV-inhibitory peptides derived from silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix* Val.) proteins[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(4): 831–839.

- [28] NONGONIERMA A B, FITZGERALD R J. An in silico model to predict the potential of dietary proteins as sources of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory peptides[J]. *Food Chemistry*, 2014, 165: 489–498.
- [29] LOREY S, STÖCKEL-MASCHEK A, FAUST J, et al. Different modes of dipeptidyl peptidase IV (CD26) inhibition by oligopeptides derived from the N-terminus of HIV-1 Tat indicate at least two inhibitor binding sites[J]. *European Journal of Biochemistry*, 2003, 270(10): 2147–2156.
- [30] REIMANN F, WILLIAMS L, DA SILVA XAVIER G, et al. Glutamine potently stimulates glucagon-like peptide-1 secretion from GLUTag cells[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(9): 1592–1601.
- [31] NONGONIERMA A B, FITZGERALD R J. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) by proline containing casein-derived peptides[J]. *Journal of Functional Foods*, 2013, 5(4): 1909–1917.
- [32] HARNEDY P A, PARTHSARATHY V, MCLAUGHLIN C M, et al. Atlantic salmon (*Salmo salar*) co-product-derived protein hydrolysates: A source of antidiabetic peptides[J]. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 2018, 106: 598–606.
- [33] HARNEDY P A, MCLAUGHLIN C M, O'KEEFFE M B, et al. Identification and characterisation of peptides from a boarfish (*Capros aper*) protein hydrolysate displaying *in vitro* dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitory and insulinotropic activity[J]. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 2020, 131: 108989.
- [34] WANG T Y, HSIEH C H, HUNG C C, et al. Fish skin gelatin hydrolysates as dipeptidyl peptidase IV inhibitors and glucagon-like peptide-1 stimulators improve glycaemic control in diabetic rats: A comparison between warm- and cold-water fish[J]. *Journal of Functional Foods*, 2015, 19: 330–340.
- [35] JENSEN C, DALE H F, HAUSKEN T, et al. Supplementation with cod protein hydrolysate in older adults: A dose range cross-over study[J]. *Journal of Nutritional Science*, 2019, 8: e40.
- [36] 刘丽君. 驼血抗氧化与降糖活性肽的制备与鉴定[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2019. [LIU L J. Preparation and identification of anti-oxidant and hypoglycemic peptides from camel blood[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2019.]
- [37] LAFARGA T, O'CONNOR P, HAYES M. Identification of novel dipeptidyl peptidase-IV and angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides from meat proteins using in silico analysis[J]. *Peptides*, 2014, 59: 53–62.
- [38] KORISH A A, ABDEL GADER AGM, ALHAIDER A A. Comparison of the hypoglycemic and antithrombotic (anticoagulant) actions of whole bovine and camel milk in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats[J]. *Journal of Dairy Science*, 2020, 103(1): 30–41.
- [39] NONGONIERMA A B, CADAMURO C, LE GOUIC A, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitory properties of a camel whey protein enriched hydrolysate preparation[J]. *Food Chemistry*, 2019, 279: 70–79.
- [40] 甲承立. α -乳白蛋白源 DPP-4 抑制肽的制备以及结构解析与功能评价[D]. 北京: 中国农业科学院, 2019. [JIA C L. Preparation, structure analysis and functional evaluation of α -lactalbumin-derived DPP-4 inhibitory peptide[D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2019.]
- [41] JAN F, KUMAR S, JHA R. Effect of boiling on the antidiabetic property of enzyme treated sheep milk casein[J]. *Veterinary World*, 2016, 9(10): 1152–1156.
- [42] YU Z P, YIN Y G, ZHAO W Z, et al. Novel peptides derived from egg white protein inhibiting alpha-glucosidase[J]. *Food Chemistry*, 2011, 129(4): 1376–1382.
- [43] ZAMBROWICZ A, ECKERT E, POKORA M, et al. Antioxidant and antidiabetic activities of peptides isolated from a hydrolysate of an egg-yolk protein by-product prepared with a proteinase from Asian pumpkin (*Cucurbita ficifolia*)[J]. *RSC Advances*, 2015, 5(14): 10460–10467.
- [44] ZAMBROWICZ A, POKORA M, SETNER B, et al. Multifunctional peptides derived from an egg yolk protein hydrolysate: Isolation and characterization[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(2): 369–380.
- [45] JI W, ZHANG C, JI H. Two novel bioactive peptides from Antarctic krill with dual angiotensin converting enzyme and dipeptidyl peptidase IV inhibitory activities[J]. *Journal of Food Science*, 2017, 82(7): 1742–1749.
- [46] 王美华, 查保国, 许敏. 海参肽与海带多糖对小鼠血糖水平的影响[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(24): 145–146. [WANG M H, CHA B G, XU M. Effects of sea cucumber peptides and kelp polysaccharides on blood glucose levels in mice[J]. *Modern Distance Education of Chinese Medicine*, 2015, 13(24): 145–146.]
- [47] 张玉, 王君虹, 王伟, 等. 蚕蛹蛋白酶解肽对糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. *浙江农业科学*, 2018, 59(2): 266–268. [ZHANG Y, WANG J H, WANG W, et al. The hypoglycemic effect of silkworm pupa proteolytic peptide on diabetic mice[J]. *Zhejiang Agricultural Sciences*, 2018, 59(2): 266–268.]
- [48] 朱作艺, 张玉, 王君虹, 等. 蜂王浆蛋白肽的制备及其降血糖和抗氧化活性研究[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(17): 45–50. [ZHU Z Y, ZHANG Y, WANG J H, et al. Preparation of royal jelly protein peptide and its hypoglycemic and antioxidant activity[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2020, 41(17): 45–50.]
- [49] 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. [BAO M L. Preparation and properties of red deer antler hypoglycemic peptide[D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2017.]