

牡蛎生物活性肽的研究进展

方磊, 李国明, 徐姗姗, 陆路, 谷瑞增, 蔡木易, 鲁军*

(中国食品发酵工业研究院, 北京市蛋白功能肽工程技术研究中心, 北京 100015)

摘要: 生物活性肽是来源于蛋白质的多功能化合物, 是可以调节生物机体的生命活动或具有生理活性作用的一类肽的总称。牡蛎肽又是生物活性肽的重要组成部分, 含有丰富的蛋白质、人体必需的8种氨基酸、牛磺酸、维生素以及锌、硒、铁、铜、碘等微量元素; 随着现代生物技术和医学技术的发展, 制备牡蛎活性肽的方法多种, 且牡蛎肽在抗氧化、降血糖、抗肿瘤、抑制血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)活性等方面具备特殊的生理活性。本文就牡蛎肽的制备以及牡蛎肽的生物活性等研究进行概述, 为今后牡蛎肽的应用提供参考。

关键词: 牡蛎; 生物活性肽; 抗氧化; 降血糖; 血管紧张素转化酶抑制

Research progress of bioactive peptides from oyster

FANG Lei, LI Guo-Ming, XU Shan-Shan, LU Lu, GU Rui-Zeng, CAI Mu-Yi, LU Jun*

(Beijing Engineering Research Center of Protein and Functional Peptides, China National Research Institute of Food and Fermentation Industries, Beijing 100015, China)

ABSTRACT: The bioactive peptides are multifunctional compound derived from proteins that are generic term for a series of peptides which can regulate the life activity of a living organism or having physiological activity. Oyster bioactive peptides are an important part of bioactive peptides, which are rich in proteins, possessing 8 kinds of essential amino acids, taurine, vitamins and zinc, selenium, iron, copper, iodine and other trace elements. With the development of modern biotechnology and medical technology, there are many ways to prepare oyster active peptides, and oyster peptides have special physiological activities in anti-oxidation, hypoglycemic, anti-tumor and inhibiting angiotensin converting enzyme (ACE). This paper summarized the preparation of oyster peptides and the bioactivity of oyster peptides, and provided a reference for the future application of oyster peptides.

KEY WORDS: oyster; bioactive peptide; anti-oxidation; hypoglycemic; angiotensin converting enzyme inhibitory

1 引言

海洋生物资源丰富, 种类繁多, 多变的海洋环境、长期的进化历程使海洋生物的氨基酸组成和排列顺序不同于

陆地生物, 会产生一些结构新颖, 具有特殊生理作用的物质, 是开发新型生物活性物质的重要来源。

牡蛎又称为生蚝, 属于软体动物门、瓣鳃纲、异柱目、牡蛎科, 是世界第一大养殖贝类, 也是我国四大养殖贝类

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671963)、国家重点研发计划(2016YFD0400604)、宁波市“十三五”海洋经济创新发展示范项目(NBHY-2017-S1)、中山市协同创新中心认定资助项目(2016C1015)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (31671963), National Key Research and Development Programs of China (2016YFD0400604), Ningbo '13th Five-Year Plan' Marine Economy Innovation Demonstration Project (NBHY-2017-S1) and Zhongshan City Collaborative Innovation Center Approved Project (2016C1015)

*通讯作者: 鲁军, 博士, 教授级高工, 主要研究方向为功能食品与生物技术. E-mail: lujun_gnt601@126.com

*Corresponding author: LU Jun, Ph.D, Professor, Beijing Engineering Research Center of Protein & Functional Peptides, China National Research Institute of Food and Fermentation Industries, Beijing 100015, China. E-mail: lujun_gnt601@126.com

之一。牡蛎中含有丰富的营养物质, 如蛋白质、糖原、人体必需的 8 种氨基酸、维生素以及锌、硒、铁、铜、碘等微量元素, 尤其是含有丰富的牛磺酸, 是一种营养价值极高的海产软体类动物^[1], 同时牡蛎也被我国卫生部批准第一批列为既是药品又可作为食品的保健疗效品。目前, 牡蛎在国内是以鲜食或者制成干制品为主要的的应用, 只有很少一部分的牡蛎被加工成蚝油或其他的调味品, 造成牡蛎的营养成分损失较大, 原料利用率较低。随着生物技术的快速发展, 对牡蛎的精深加工和开发牡蛎新产品受到国内外的重视, 从而实现牡蛎资源的优化及高值化利用。牡蛎蛋白质含量丰富, 是开发生物活性肽的良好材料。现代医学证实, 牡蛎活性肽具有抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、降血糖和抑制 ACE 活性等生理作用^[2,3]。但是生物体中存在的天然生物活性肽的含量比较低, 给分离纯化带来很大的困难, 难以实现规模化生产。所以为解决这一问题, 科学家通过酶解和发酵手段来制备生物活性肽, 由于酶解方法条件比较温和, 条件容易控制等优点, 故已成为最主要的生产方法^[4]。本文介绍了牡蛎活性肽的制备以及生物学功能方面的研究进展, 为今后牡蛎及其制品的研究应用提供理论支持。

2 牡蛎生物活性肽的制备方法

2.1 发酵法制备牡蛎肽

发酵法制备牡蛎肽是指将微生物菌种接种到含有牡蛎肉匀浆液的培养基上, 使其在适宜的条件下进行发酵, 利用微生物菌种在发酵过程中产生的蛋白酶和淀粉酶来水解牡蛎肉, 从而制备牡蛎肽。

刘姝等^[5]以太平洋牡蛎肌肉蛋白为原料, 利用米曲霉发酵制备牡蛎蛋白水解液, 然后离心取上清液后超滤, 收集得到牡蛎肽; 张淑莲^[6]将牡蛎去壳后取出牡蛎肉, 然后进行绞碎, 并添加水、麦芽糖、葡萄糖、蔗糖或者乳糖制备发酵混合物, 将纳豆菌种子液接入发酵混合物, 在 22~42 ℃通风条件下发酵 12~72 h 后, 发酵液经离心、过滤、浓缩、喷雾干燥、粉碎获得牡蛎低分子肽产品。目前文献报道的牡蛎肽、鱼类蛋白肽的制备基本上都是直接添加商品碱性蛋白酶、胰蛋白酶等对蛋白质进行水解, 由于蛋白酶的价格比较昂贵, 增加了生产成本, 但利用产蛋白酶安全微生物菌株发酵制备的蛋白水解液的成本较低, 且蛋白水解液同时具有多种活性, 是制备牡蛎活性肽的有效手段。

2.2 酶解法制备牡蛎肽

由于酶解法生产牡蛎活性肽的条件比较温和, 而且条件比较容易控制, 故已成为制备牡蛎肽的最主要方式, 具体酶解法制备牡蛎肽的工艺流程如下: 新鲜牡蛎→剥壳取肉→匀浆→酶解→高温灭酶活→高速离心蒸发浓缩→活性炭脱色→分离纯化→牡蛎生物活性肽,

制备牡蛎活性肽常用酶及酶解条件见表 1。

表 1 牡蛎酶解常用酶及酶解条件
Table 1 Commonly used enzymes and enzymatic hydrolysis conditions of oyster

种类	加酶量	pH	温度(℃)	酶解时间(min)
胰蛋白酶 ^[7]	3%	8.0	50	4
风味蛋白酶 ^[7]	3%	8.0	50	5
碱性蛋白酶 ^[8]	5 kU/g 底物	8.0	55	4
胃蛋白酶 ^[9]	2.5%	2.0	35	6
木瓜蛋白酶 ^[10]	2%	6.0	65	1
无花果蛋白酶 ^[11]	5.5%	6.0	50	3.5
中性蛋白酶 ^[12]	1.2 kU/g 底物	7.0	40	4

牡蛎活性肽的制备可选用多种酶, 可以使用单种酶酶解也可以用多种酶复合进行酶解, 不同水解酶的酶解最适条件不一样, 在生产过程中应该充分考虑各种成本, 其中包括水解酶的价格、水解温度和水解时间等。

2.2.1 分子量小于 1000 Da 牡蛎肽的制备与分离纯化

冯晓梅等^[13]选用胰蛋白酶于加酶量为 5%、45 ℃、pH 8.0 条件下水解牡蛎蛋白质 4 h 后, 酶解液经凝胶柱层析、离子交换柱层析, 获得相对分子质量分别为 885、810、409 Da 3 个多肽组分; 蔡木易等^[14]将牡蛎去壳清洗后加水研磨成牡蛎匀浆, 选用风味蛋白酶和木瓜蛋白酶于 30~60 ℃、pH 7.0~9.0 对牡蛎蛋白酶解 2~6 h, 酶解液经高速离心、蒸发浓缩、活性炭脱色、喷雾干燥获得分子量小于 1000 Da 的牡蛎活性肽粉; Wang 等^[15]采用枯草杆菌蛋白酶于 65 ℃、pH 6.0 对牡蛎蛋白质进行酶解 70 min 后, 粗提物经纯化后得到 2 种分子量分别为 518 Da 和 440 Da 的牡蛎活性肽。

分子量一般在 1000 Da 以下的多肽称作寡肽、低聚肽, 或称为小分子活性肽, 一般由 2~6 个氨基酸组成。有研究报道, 从蛋白质和肽的吸收角度讲, 人体从胃肠部位吸收二肽或三肽是一种重要的生理现象, 且多数氨基酸是以寡肽形式被吸收^[16]。Macbuchi 等^[17]研究表明: 蛋白质经酶解后形成的二肽和三肽可以不经消化, 能够迅速被吸收, 比游离氨基酸的吸收率提高 2~2.5 倍, 具有更高的营养价值和生理功能。

2.2.2 小于 3000 Da 牡蛎肽的制备与分离纯化

汪秋宽等^[18]用中性蛋白酶于加酶量 3%、65 ℃、pH 6.0 条件下水解牡蛎蛋白得到相对分子质量为 1074 Da 的牡蛎活性肽; 林海生等^[19]同样使用中性蛋白酶水解牡蛎蛋白 3 h, 获得了分子量小于 3000 Da 的酶解物组分; 李超柱等^[20]用动物蛋白酶对牡蛎蛋白质进行酶解, 并将酶解液超滤后获得相对分子质量小于 3000 Da 的牡蛎活性肽; 陈艳辉等^[21]也通过动物蛋白酶在 60 ℃条件下水解广西产牡蛎肉 4 h 后, 制备出分子量为 1000~3000 Da 的牡蛎活性肽。

3 牡蛎肽的生理作用

生物活性肽指的是对生命活动有益或者具有特殊生理活性的肽类复合物, 又称为功能肽。一般认为, 蛋白质只有完全消化吸收为氨基酸后才能在体内被吸收, 但是从目前的研究来看, 小分子肽类比多肽类和氨基酸更容易被机体吸收利用, 尤其是二肽和三肽, 且小肽在体内的吸收速度大于相应游离的氨基酸, 当小分子肽进入血液后会以更快的速度被机体的细胞组织利用, 而且小分子肽的高渗透性要低于氨基酸, 故能够提高吸收率。

3.1 抗氧化作用

自由基指具有不成对电子的原子或基团, 例如超氧阴离子自由基、羟基自由基和一氧化氮自由基等, 其活性很高, 为使自己形成稳定的化合物, 就会到处争夺其他化合物的电子, 一旦该反应发生就会对机体产生危害。自由基是机体氧化产生的有害化合物, 而且随着年龄的增长自由基在体内积累的越多, 但是体内能够清除自由基的酶类(SOD酶)和非酶系统的功能在衰退, 严重损害机体内DNA的氧化, 使人体细胞和组织受到影响甚至引发体内连锁反应, 导致免疫系统紊乱。因此寻找安全无毒的天然抗氧化剂受到国内外科学家的重视。牡蛎因为含有丰富的蛋白质、糖原、微量元素和维生素, 所以近几年来关于牡蛎提取液和牡蛎肽抗氧化性的报道很多^[22-24]。肽的抗氧化活性与其氨基酸组成有一定的相关性。许多氨基酸具有抗氧化活性, 如赖氨酸、精氨酸、脯氨酸、亮氨酸、丙氨酸、酪氨酸、缬氨酸、色氨酸、半胱氨酸、组氨酸等^[25-27]。牡蛎肽富含天冬氨酸、谷氨酸、半胱氨酸、亮氨酸、赖氨酸、精氨酸, 故牡蛎肽具有一定的抗氧化作用。

2005年, 欧成坤等^[28]选用537酸性蛋白酶和Alcalase碱性蛋白酶水解牡蛎蛋白制备牡蛎活性肽, 经研究发现牡蛎肽对DPPH·、·OH、O₂^{·3}种自由基都具有明显的清除作用; Asha等^[29]也发现用木瓜蛋白酶水解牡蛎蛋白制备的牡蛎活性肽对DPPH自由基和羟自由基都具有良好的清除作用; 魏颖等^[30]研究发现牡蛎肽能有效缓解偶氮二异丁腈盐(2,2'-azobis-2-methylpropionamidine dihydrochloride, AAPH)诱导的HepG2细胞氧化应激损伤, 且能抑制细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成的能力; 因此牡蛎肽具有较好的抗氧化能力, 是很好的自由基清除剂和抗氧化剂, 可以作为一种天然抗氧化物质的来源。

3.2 抗高血压作用

高血压是一种以血压升高为特征, 潜伏期较长的可导致心脏、血管、肾脏和脑等各器官和结构发生病变的全身性疾病。血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)通过作用于底物血管紧张素I羧基端的His-Leu, 从而生成血管紧张素II, 可以使血压升高, 又使

缓激肽失活, 从而使动脉血压升高^[31], 因此ACE活性的抑制效果是评价牡蛎肽降血压的主要指标。

张辉^[32]应用硫酸铵分级沉淀、葡聚糖凝胶柱G-100层析、DEAE Sepharose CL-6B离子交换柱层析分离纯化ACE酶; 选用碱性蛋白酶水解牡蛎蛋白制备牡蛎活性肽并测得对ACE活性的抑制率为36.17%; 邱娟等^[33]选取复合蛋白酶和碱性蛋白酶对牡蛎进行分步酶解, 获得分子量小于3000 Da的牡蛎酶解液, 其ACE抑制活性的IC₅₀值为0.8 mg/mL; Shiozaki等^[34]从牡蛎纹状肌肉中分离鉴定出Asp-Leu-Thr-Asp-Tyr一种短肽, 并发现该短肽对ACE具有较强的抑制作用。

高血压是一种慢性病, 潜伏期较长, 早期阶段的症状不明显, 随后症状逐渐加重, 直至心脏病发作, 且高血压常伴有各种并发症如血管、脑和肾脏等器官和结构的全身性病变。高血压人群分布较广, 不仅老人、中年人患病率较高, 甚至儿童也有患高血压的; 高血压因高发病率、高并发症、高致残率严重地影响了人体的健康, 直接威胁着人的生命。目前治疗高血压只能靠长期服药治疗, 但是药物具有副作用, 对人体的健康有一定的危害作用。牡蛎活性肽对ACE具有良好的抑制作用, 来源于牡蛎蛋白质, 成分明确, 制备工艺比较成熟, 具有较高的安全性, 是开发降压药的新方向。

3.3 降血糖作用

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 高血糖则是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损, 或两者兼有引起, 其危害在于高血糖诱发的各种慢性并发症比如心脑血管疾病, 动脉粥样硬化等; 就目前来看, 糖尿病均已或正在成为继肿瘤、心血管疾病之后的第三大严重慢性非传染性疾病。近几年发现, 苦瓜种子提取物和果实提取物、南瓜提取物以及从深海蛙鱼中分离纯化的海洋胶原蛋白^[35,36]均能降低糖尿病动物体内的血糖含量, 提高胰岛素浓度, 有效缓解糖尿病, 为研制开发降血糖的新药物提供理论支持。现代医学证明, 牡蛎活性肽对胰岛β细胞具有保护和修复作用, 能够促进胰岛组织的修复和恢复其分泌的功能, 能显著降低糖尿病动物体内的血糖水平。

徐静^[37]发现牡蛎肽能够抑制四氧嘧啶诱导的小鼠体内血糖和丙二醛含量的升高, 超氧化物歧化酶和胰岛素含量的降低以及肿瘤坏死因子的异常表达; 雷丹青等^[38]通过酶法和分光光度法测定了牡蛎活性肽(胰蛋白酶酶解牡蛎制备)能显著降低四氧嘧啶诱导的小鼠血糖的水平, 具有良好的降糖效果; 邓燕群^[39]研究发现与模型组相比牡蛎肽和低聚壳聚糖混合制备的牡蛎肽复合物能显著降低四氧嘧啶诱导的小鼠血清的血糖含量, HE染色显示牡蛎肽复合物对小鼠的肝脏、肾脏和脾脏有很好的保护作用。

牡蛎活性肽对正常小鼠血糖没有影响, 不会影响正

常的糖代谢过程, 这对牡蛎活性肽开发成降血糖药物提供了可靠的保证; 牡蛎活性肽能够显著降低四氧嘧啶诱导的小鼠体内的血糖, 可能是通过减弱四氧嘧啶在动物体内的吸收和对胰岛 B 细胞的破坏, 对其诱发高血糖有明显的拮抗作用。

3.4 免疫作用

免疫活性肽在动物体内起着重要的免疫调节作用, 不仅能增强机体的免疫力, 而且还能刺激机体淋巴细胞的增殖, 增强免疫器官的免疫应答能力及巨噬细胞的吞噬能力, 提高机体对外界病原物质的抵抗能力, 从而降低肿瘤的发生率^[40]。李超柱等^[41]采用体外抑制小鼠脾淋巴细胞增值试验、小鼠体外脾混合淋巴细胞增殖活性实验以及 MTT 法研究发现牡蛎活性肽随浓度的升高对小鼠脾淋巴细胞生长的抑制率越大, 且能抑制小鼠脾脏淋巴细胞上清中细胞因子 IL-2、IFN- γ 分泌减少, 由此可以推断出牡蛎活性肽可能是通过抑制细胞因子分泌的减少来发挥免疫抑制作用; 许丹等^[42]从细胞、分子水平研究发现牡蛎活性肽能够恢复环磷酰胺(cytoxan endoxan, CTX)造成的小鼠 T 淋巴细胞的比例以及细胞因子的紊乱, 能够提高骨髓有核细胞数及骨髓 DNA 含量, 从而增强机体免疫功能; 陈晓文等^[43]也发现牡蛎肽可以升高小鼠的免疫器官重量和血清溶血素的含量, 并能显著地增加抗体生成细胞和迟发型变态反应, 表明牡蛎肽具有良好的增强免疫功能。

3.5 抗肿瘤作用

肿瘤是世界三大严重威胁人类健康的疾病之一。据估计, 中国每年癌症发病人数约有 260 万, 死亡 180 万, 已成为严重威胁我国公民健康的头号杀手^[28]。从海洋生物的天然活性物质中寻找抗肿瘤药物, 尤其从海洋生物蛋白的水解物中发现结构组成特殊, 具有低毒、高效抗肿瘤活性的活性肽, 是开发新型抗肿瘤药物的有效途径之一。近年来关于牡蛎活性肽抗肿瘤作用的研究报道很多^[44]。

李鹏等^[45]运用细胞生物学、生物化学等手段研究发现从僧帽牡蛎中提取的牡蛎天然活性多肽能有效抑制人胃腺癌 BGC-823 细胞增殖活动, 细胞生长受到抑制, 分裂指数下降, 细胞周期出现凋亡峰, BGC-823 细胞失去原有的恶性表型; 杨振国^[46]应用 SRB 染色法、台盼蓝染色法以及 DNA Ladder 分析等技术方法研究发现牡蛎活性肽对 Hela 肿瘤细胞具有抑制作用, 可能是通过细胞周期阻滞和激活细胞凋亡信号通路抑制肿瘤细胞生长; Umayaparvathi 等^[47]应用 MTT 法和吖啶橙和溴化乙锭染色法分别测定人结肠癌(HT-29)细胞系的毒性和凋亡状态, 结果发现牡蛎肽对人结肠癌(HT-29)细胞系具有抗癌活性。

总之, 牡蛎活性肽对肿瘤细胞具有一定的抑制作用, 能够起到抗肿瘤的效果, 其作用机制可能是肿瘤细胞经牡蛎活性肽处理后其细胞的增值受到抑制, 使其不能进行正

常的细胞分裂, 分裂指数下降, 细胞周期受到阻滞, 导致肿瘤细胞出现凋亡, 有利于抗肿瘤药物的筛选的开发。

3.6 改善学习记忆功能

学习和记忆是大脑高级神经功能之一, 随着环境的恶化和人口老龄化加剧, 导致学习记忆、认知功能衰退等中枢神经系统退行性疾病的发病率逐年升高, 如老年痴呆症。由于发病的原因多、机制复杂、因而寻求天然活性物质对于预防和治疗该类疾病具有重要的意义, 目前已经有文献报道牡蛎活性肽可以提高小鼠的学习和记忆能力, 对小鼠的记忆损伤具有改善作用。

林海生等^[48]用 Morris 水迷宫行为学方法考察牡蛎活性肽对小鼠学习记忆的改善能力, 定位航行测试显示, 牡蛎活性肽干预后小鼠的潜伏期较空白组明显的缩短, 空间搜索策略的比例明显提高, 表明牡蛎活性肽能够提高小鼠的空间学习和记忆能力; 徐成等^[49]同样通过 Morris 水迷宫行为学评价了牡蛎活性肽对 D-半乳糖诱导记忆损伤小鼠的作用, 研究发现牡蛎活性肽干预后小鼠均能在空间记忆获取阶段的最后 3 d 显著缩短潜伏期, 且在空间探索阶段小鼠的目标象限百分和穿越平台次数均显著提高, 能有效地改善 D-半乳糖诱导的记忆损伤。

3.7 其他作用

卢学敏等^[50]采用抑菌圈法和比浊法研究发现 Alcalase 碱性蛋白酶和菠萝蛋白酶分部酶解得到的牡蛎肽对枯草芽孢杆菌、哈维氏弧菌和副溶血弧菌具有一定的抑制作用; 刘赛等^[51]通过建立高脂饮食钨性鸢动脉粥样硬化模型, 发现牡蛎肽具有调血脂、抗动脉粥样硬化作用, 其作用机制与抑制脂质过氧化损伤有关。

4 展 望

因为牡蛎生物活性肽具有特殊的生理作用和极高的营养价值, 所以在国际上受到广泛的关注。如今, 欧美、日本等发达国家已成功开发多种有关牡蛎活性肽的工业化产品, 应用于多个领域。但是我国对牡蛎活性肽的研究起步较晚, 有关牡蛎肽的工业化产品很少, 与发达国家之间存在很大的差距。相信随着人们对海洋资源认识的提高, 以及现代生物技术的快速发展, 将来更多高效、安全性极高的牡蛎肽产品问世, 我国对牡蛎肽的研究将会取得显著地成果。

参考文献

- [1] 董晓伟, 姜国良, 李立德, 等. 牡蛎综合利用的研究进展[J]. 海洋科学, 2004(4): 62-65.
Dong XW, Jiang GL, Li LD, *et al.* Research developments in the general utilization of oyster [J]. Marine Sci, 2004(4): 62-65.
- [2] 郝更新, 曹文红, 郝记明, 等. 超滤法浓缩富集牡蛎蛋白抗氧化活性肽[J]. 食品工业科技, 2013, 34(11): 77-80.

- Hao GX, Cao WH, Hao JM, *et al.* Preparation and enrichment antioxidant peptides from oyster protein hydrolysate using ultrafiltration [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2013, 34(11): 77–80.
- [3] 黄莹莹. 固定化酶制备牡蛎ACE抑制肽及抗氧化肽[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2013.
- Huang YY. The preparation of ace inhibitory peptides and antioxidative peptides from oyster by immobilized enzyme [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2013.
- [4] 陈艳辉, 李超柱, 黎丹戎. 牡蛎蛋白活性肽的分离及生物活性研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2015, 36(15): 135–138.
- Chen YH, Li CZ, Li DR. The progress on biological activity and separation of the bioactive peptides of oyster protein [J]. *Food Res Dev*, 2015, 36(15): 135–138.
- [5] 刘妹, 王淑军, 房耀维, 等. 发酵法制备太平洋牡蛎水解液的功能特性及其抗氧化活性[J]. *水产科学*, 2013, 32(11): 641–645.
- Liu S, Wang SJ, Fang YW, *et al.* Functional and antioxidant properties of protein hydrolysates from Pacific oyster *Crassostrea gigas* thunberg fermented by mold *aspergillus oryzae* [J]. *Aquatic Sci*, 2013, 32(11): 641–645.
- [6] 张淑莲. 一种纳豆菌发酵法制备低分子牡蛎肽的方法; 中国, CN201210436158. 4 [P]. 2014-3-12.
- Zhang SL. A method for producing low molecular weight oyster peptides by *Bacillus natto* fermentation; China, CN201210436158. 4. [P]. 2014-3-12.
- [7] 许旻, 吴靖娜, 苏捷, 等. 复合酶提取牡蛎抗氧化肽的工艺研究[J]. *福建水产*, 2014, 36(5): 366–375.
- Xu M, Wu JN, Su J, *et al.* Study on extraction process of antioxidant peptides from oyster with compound enzymes [J]. *J Fujian Fish*, 2014, 36(5): 366–375.
- [8] 田雅清, 郑华, 林捷, 等. 近江牡蛎的超声波辅助自溶及酶解条件研究[J]. *水产科学*, 2015, 34(7): 438–443.
- Tian YQ, Zheng H, Lin J, *et al.* Optimization of ultrasound-assisted autolysis and exogenous hydrolysis in Jinjiang oyster (*Crassostrea rivularis*) [J]. *Fish Sci*, 2015, 34(7): 438–443.
- [9] 余杰, 杨振国, 钟炼, 等. 酶法制备牡蛎抗氧化肽研究[J]. *中国海洋药物*, 2012, 31(3): 31–36.
- Yu J, Yang ZG, Zhong L, *et al.* Study on the preparation of antioxidative peptides from *Crassostrea rivularis* by enzymolysis [J]. *Chin J Mar Drug*, 2012, 31(3): 31–36.
- [10] 周丽杰, 韩青, 李智博, 等. 酶法制备耦合Plastein反应的牡蛎ACE抑制肽[J]. *食品科学*, 2017, 38(6): 104–110.
- Zhou LJ, Han Q, Li ZB, *et al.* Preparation of ACE inhibitory peptides from oyster by enzymatic hydrolysis coupled with optimized plastein reaction [J]. *Food Sci*, 2017, 38(6): 104–110.
- [11] 刘艳. 牡蛎酶解液的制备、脱腥及其抗氧化活性评价[D]. 海口: 海南大学, 2016.
- Liu Y. Study on preparation deodorization and antioxidant activity evaluation of oyster enzymatic hydrolysates [D]. Haikou: Hainan University, 2016.
- [12] 苑园园, 于宏伟, 田益玲, 等. 酶法制备牡蛎ACE抑制肽的条件优化[J]. *中国食品学报*, 2013, 13(3): 115–121.
- Yuan YY, Yu HW, Tian YY, *et al.* Enzymatic preparation of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from oyster [J]. *J Chin Inst Food Sci Tech*, 2013, 13(3): 115–121.
- [13] 冯晓梅, 韩玉谦, 赵志强, 等. 牡蛎活性肽的制备及其理化性质的初步研究[J]. *中国海洋药物杂志*, 2006, 25(2): 22–25.
- Feng XM, Han YQ, Zhao ZQ, *et al.* Preliminary study on the preparation and characteristics of bioactive peptides from *Crassostrea gigas* Thunberg [J]. *Chin J Mar Drugs*, 2006, 25(2): 22–25.
- [14] 蔡木易, 谷瑞增, 鲁军, 等. 一种具有低致敏性的高蛋白牡蛎活性肽制备方法; 中国, CN201510220073. 6. [P]: 2015-7-29.
- Cai MY, Gu RZ, Lu J, *et al.* A low-allergenic high-protein oyster active peptide preparation method; China, CN201510220073. 6. [P]. 2015-7-29.
- [15] Wang QK, Li W, He YH, *et al.* Novel antioxidative peptides from the protein hydrolysate of oysters [J]. *Food Chem*, 2014, 145, 991–996.
- [16] 张辉. 太平洋牡蛎(*Grassostrea gigas* Thunberg)中氨基酸和寡肽的提取及活性初步研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2005.
- Zhang H. Extraction and activities of amino acids and oligopeptides from pacific oyster (*Grassostrea gigas* Thunberg) [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2005.
- [17] Maebuchi M, Samoto M, Kohno M, *et al.* Improvement in the intestinal absorption of soy protein by enzymatic digestion to oligopeptide in healthy adult men [J]. *Food Sci Technol Int Tokyo*, 2007, 13: 45–53.
- [18] 汪秋宽, 宋琳琳, 徐玲, 等. 牡蛎抗氧化活性肽的酶解工艺研究[J]. *大连水产学院学报*, 2009, 24(20): 95–99.
- Wang QK, Song LL, Xu L, *et al.* The hydrolyzing technologies of oyster *Crassostrea gigas* antioxidation peptides [J]. *J Dalian Fish Univ*, 2009, 24(20): 95–99.
- [19] 林海生, 曹文红, 章超桦, 等. 牡蛎蛋白酶解物的制备及其抗氧化活性研究[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(16): 163–168.
- Lin HS, Cao WH, Zhang CH, *et al.* Study on preparation and antioxidant activity in vitro of enzymatic hydrolysis from oyster protein [J]. *Sci Technol Food Ind*, 34(16): 163–168.
- [20] 李超柱, 陈艳辉, 陈艳华, 等. 牡蛎活性肽超滤分离工艺及其抗肿瘤活性研究[J]. *钦州学院学报*, 2016, 31(10): 9–12.
- Li CZ, Chen YH, Chen YH, *et al.* On the ultra-filtration separation process of oyster bioactive peptides and its anti-tumor activity [J]. *J Qinzhou Univ*, 2016, 31(10): 9–12.
- [21] 陈艳辉, 李超柱, 黎丹戎, 等. 动物蛋白酶解制备广西产牡蛎肉抗肿瘤活性肽的实验研究[J]. *食品工业科技*, 2010, 31(8): 167–169.
- Chen YH, Li CZ, Li DR, *et al.* Experimental research on animal proteasome enzymatic hydrolysis for preparing antitumor bioactive peptide from oyster of Guangxi province [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2010, 31(8): 167–169.
- [22] Tapiero H, Tew KD. Increased glutathione expression in cells induced by *Crassostrea gigas* extract (JCOE) [J]. *Biomed Pharmacother*, 1996, 50: 149–153.
- [23] Yang J, Lin H, Mau J. Antioxidant properties of several commercial mushrooms [J]. *Food Chem*, 2002, 77: 229–235.
- [24] 吴海涛, 张瑰, 缪琪, 等. 牡蛎水提液的抗氧化特性[J]. *食品与发酵工业*, 2005, 31(4): 42–45.
- Wu HT, Zhang Y, Miao Q, *et al.* Study on the antioxidant activities of oyster water extract *in vitro* [J]. *Food Ferment Ind*, 2005, 31(4): 42–45.
- [25] 李丹, 李晓磊, 李荣. 玉米和大豆短肽的自由基清除活性与还原力的对比研究[J]. *食品工业科技*, 2008, 29(8): 71–73.
- Li D, Li XL, Li R. Comparative study on free radical scavenging and reducing power of oligopeptides from soybean and corn [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2008, 29(8): 71–73.
- [26] Suetsuna K, Ukeda H, Ochi H. Isolation and characterization of free radical scavenging activities peptides derived from casein [J]. *J Nutr Biochem*, 2000, 11(3): 128–131.
- [27] Chen HM, Muramoto Koji, Fumio YA, *et al.* Antioxidant activity of designed peptides based on the antioxidative peptide isolated from digests of a soybean protein [J]. *J Agric Food Chem*, 1996, 44(9): 2619–2623.
- [28] 欧成坤, 杨瑞金. 牡蛎酶解产物的ACE抑制活性和清除自由基活性研究[J]. *食品工业科技*, 2005, 26(3): 59–62.
- Ou CK, Yang RJ. Study on ACE inhibitory activity and free radical scavenging activity of oyster hydrolysates [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2005, 26(3): 59–62.
- [29] Asha KK, Kumari KRR, Kumar KA, *et al.* Sequence determination of an

- antioxidant peptide obtained by enzymatic hydrolysis of oyster *Crassostrea madrasensis*, (Preston) [J]. Int J Pept Res Ther, 2016, 22(3): 421–433.
- [30] 魏颖, 陈亮, 孙玉坤, 等. 牡蛎肽抗氧化和对T淋巴细胞增殖作用的影响[J]. 食品科技, 2016(1): 209–212.
- Wei Y, Chen L, Sun YK, *et al.* Effect of oyster oligopeptide antioxidant activity and T-lymphocyte proliferation *in vitro* [J]. Food Sci Technol, 2016(1): 209–212.
- [31] Nili, Daijum, Taoguanjun, *et al.* Preparation of a new functional food additive-ACE inhibitory peptides from libroin [C]. The Fourth International Conference on International Food Science and Technology Exchange, 2000.
- [32] 张辉. 牡蛎活性肽降血糖和抑制ACE作用研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2009.
- Zhang H. Studies on hypoglycemic and ace inhibitory activity of the bioactive peptides from oyster [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2009.
- [33] 邱娟, 沈建东, 翁凌, 等. 利用牡蛎制备ACE抑制肽的工艺优化[J]. 食品科学, 2017, 38(16): 165–172.
- Qiu J, Shen JD, Weng L, *et al.* Optimization of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory peptides derived from pacific oyster (*Crassostrea gigas*) [J]. Food Sci, 2017, 38(16): 165–172.
- [34] Shiozaki K, Shiozaki M, Masuda J, *et al.* Identification of oyster-derived hypotensive peptide acting as angiotensin converting enzyme inhibitor [J]. Fish Sci, 2010, 76(5): 865–872.
- [35] Ahmad Z, Zamhuri KF, Yaacob A, *et al.* *In vitro* anti-diabetic activities and chemical analysis of polypeptide-k and oil isolated from seeds of *Momordica charantia* (bitter gourd) [J]. Molecules, 2012, 17(8): 9631.
- [36] 马丹丹, 王春蕾, 朱文丽, 等. 海洋胶原蛋白对糖尿病大鼠空腹血糖的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 38(23): 4840–4842.
- Ma DD, Wang CL, Zhu WL, *et al.* The hypoglycemic effects of marine peptides in alloxan-induced diabetic rats [J]. Mod Prev Med, 2011, 38(23): 4840–4842.
- [37] 徐静. 牡蛎提取物的降血糖活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2005.
- Xu J. Hyperglycemia lower ing effect of oyster extract on diabetic mice [D]. Jinan: Shandong University, 2005.
- [38] 雷丹青, 张辉, 廖共山, 等. 广西北部湾近江牡蛎降糖作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3125–3127.
- Lei DQ, Zhang H, Liao GS, *et al.* Study on hypoglycemic effect of oyster in Beibu gulf of Guangxi [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21(12): 3125–3127.
- [39] 邓燕群. 牡蛎活性肽及其复合物降血糖作用研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2015.
- Deng YQ. Study on glycosidase inhibitory activity of oyster peptide and its compounds [D]. Shantou: Shantou University, 2015.
- [40] 张延坤, 张东祥. 生物活性肽的抗肿瘤作用及其机理研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2006, 27(6): 379–382.
- Zhang YK, Zhang DX. Antitumor effect of bioactive peptides and its mechanism [J]. Chi J Biol Pharm, 2006, 27(6): 379–382.
- [41] 李超柱, 陈艳华, 陈艳辉, 等. 牡蛎活性肽的分离及其免疫抑制作用的实验研究[J]. 海洋科学, 2013, 37(4): 52–56.
- Li CZ, Chen YH, Chen YH, *et al.* Separation and immunosuppressive activity analysis of the bioactive peptides from oyster [J]. Marine Sci, 2013, 37(4): 52–56.
- [42] 许丹, 林峰, 朱小语, 等. 牡蛎肽对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(3): 392–397.
- Xu D, Li F, Zhu XY, *et al.* Immunomodulatory effect of oyster peptide on immunosuppressed mice [J]. J Peking Univ (Health Sci), 2016, 48(3): 392–397.
- [43] 陈晓文, 刘文颖, 许丹, 等. 牡蛎肽对小鼠免疫功能影响的研究[J]. 中国食物与营养, 2016, 22(10): 66–68.
- Chen XW, Liu WY, Xu D, *et al.* Effect of oyster peptide on immune function of mice [J]. Food Nutr Chin, 2016, 22(10): 66–68.
- [44] Li CZ, Chen YH, Li DR. The investigation of biological immune suppression activity of protein peptide in oyster survived in Guangxi [J]. As J Chem, 2013, 25(6): 3137–3140.
- [45] 李鹏, 李祺福, 黄大川, 等. 僧帽牡蛎天然活性多肽BPO-1抗人胃腺癌BGC-823细胞活性研究[J]. 厦门大学学报(自然版), 2002, 41(5): 618–622.
- Li P, Li QF, Huang DC, *et al.* The research of isolation bioactive peptides from *Saccostrea cucullata* and biological effects on the human gastric adenocarcinoma BGC-823 cells [J]. J Xiamen Univ (Nat Ed), 2002, 41(5): 618–622.
- [46] 杨振国. 酶法制备牡蛎活性肽及其诱导Hela细胞凋亡的研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2012.
- Yang ZG. Preparation of oyster active peptides by enzymatic method and study on apoptosis of hela cells [D]. Shantou: Shantou University, 2012.
- [47] Umayaparvathi S, Meenakshi S, Vimalraj V, *et al.* Antioxidant activity and anticancer effect of bioactive peptide from enzymatic hydrolysate of oyster (*Saccostrea cucullata*) [J]. Biomed Prev Nutr, 2014, 4(3): 343–353.
- [48] 林海生, 曹文红, 卢虹玉, 等. 牡蛎酶解产物改善小鼠学习记忆能力的初步研究[J]. 食品工业科技, 2012, (19): 341–345.
- Lin HS, Cao WH, Lu HY, *et al.* Preliminary study on improving learning and memory of mice by oyster hydrolyzate [J]. Sci Technol Food Ind, 2012, (19): 341–345.
- [49] 徐成, 卢虹玉, 章超桦, 等. 牡蛎酶解提取物对D-半乳糖致衰小鼠学习记忆的影响[J]. 食品工业科技, 2016, 37(2): 347–351.
- Xu C, Lu HY, Zhang CH, *et al.* Effect of oyster hydrolysis extract on learning and memory induced by D-galactose in mice [J]. Sci Technol Food Ind, 2016, 37(2): 347–351.
- [50] 卢学敏, 王頊林, 蓝晓燕, 等. 牡蛎活性多肽的抑菌作用与抗氧化性能研究[J]. 中国酿造, 2013, 32(2): 77–80.
- Lu XM, Wang XL, Lan XY, *et al.* Antibacterial activity and antioxidant activity of oyster active peptides [J]. Chin Brew, 2013, 32(2): 77–80.
- [51] 刘赛, 张伟珍, 张键, 等. 牡蛎提取物对鹌鹑实验性动脉粥样硬化的抑制作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(2): 97–100.
- Liu S, Zhong WZ, Zhang J, *et al.* Inhibitory effect of oyster extract on experimental atherosclerosis in quails and its mechanism [J]. Chin J Arterios, 2002, 10(2): 97–100

(责任编辑: 姜 珊)

作者简介



方磊, 硕士研究生, 主要研究方向为功能食品 and 食品过敏原。
E-mail: wewe359@163.com



鲁军, 博士, 教授级高级工程师, 主要研究方向为功能食品与生物技术。
E-mail: johnlsmith@163.com