

肽 临 床 营 养 学

Peptide Clinical Nutrition

主 编：李 勇

编 委：（以姓氏笔画为序）

丁 叶	北京大学医学部
王军波	北京大学医学部
许雅君	北京大学医学部
李 勇	北京大学医学部
杨睿悦	北京大学医学部
张 锋	北京大学医学部
张召锋	北京大学医学部
林 兵	北京大学医学部
林 峰	北京大学医学部
柳 鹏	北京大学医学部
徐美虹	北京大学医学部
梁 江	北京大学医学部
韩晓龙	北京大学医学部
谢 英	北京大学医学部
裴新荣	北京大学医学部

编写秘书：张召锋（兼）

北京大学医学出版社

TAI LINCHUANG YINGYANGXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

肽临床营养学/李勇主编. —北京: 北京大学医学出版社,
(2013.7重印)

ISBN 978-7-5659-0250-5

I. ①肽… II. ①李… III. ①肽-临床营养-营养学
IV. ①Q516②R151.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 166013 号

封面图片出于 [(c) IMAGEMORE Co., Ltd.]

肽临床营养学

主 编: 李 勇

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京京华虎彩印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 靳新强 责任校对: 金彤文 责任印制: 苗 旺

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 23 字数: 580 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2013 年 7 月第 2 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0250-5

定 价: 76.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

营养供给的基础理论与方法、制剂的不断发展和改进及对临床疾病的代谢改变的深入研究,使临床营养支持的理论、策略都有了很大的进步,并取得了跨跃式的发展。目前,临床营养支持不仅是改善营养状况的一项措施,而且已成为临床治疗的有机组成部分之一。正是通过营养支持治疗,各国的临床医师们挽救了千千万万患者的生命。因此,世界著名的外科教科书《克氏外科学》将营养支持治疗誉为20世纪临床医学七项最重要的成就之一。

随着营养支持技术和实践的不断进步与发展,相关的一些观念及共识也逐渐得到更新。营养治疗从外科已普及内科、妇产科、肿瘤科、儿科等诸多科室,能够参与营养支持和治疗的营养物质种类也越来越多。在诸多物质中,生物活性肽类以其高效、安全的特点异军突起,逐渐显示出其在临床营养中的重要作用和广泛应用的前景。

随着对肽类研究的不断深入和《肽营养学》的出版,越来越多具有生物活性的肽类被发现与临床常见疾病的防治有关。我们课题组及国内外其他科学家的研究都发现这些生物活性肽类在临床疾病的防治方面具有重要作用,例如疾病的营养支持,外科疾病和剖宫产的伤口愈合恢复,高血压、糖尿病、高脂血症、骨质疏松、老年痴呆、肿瘤、肝损伤的防治,生长发育和皮肤美容方面都具有重要作用。然而,目前国际上缺乏对于肽临床营养学的系统总结,更没有肽临床营养学的专著问世,这同样给肽临床营养学研究交流和知识更新造成诸多不便。因此,我们在《肽营养学》的基础上,在国际上率先撰写了《肽临床营养学》,旨在系统介绍生物活性肽在临床营养学领域的所有相关基础理论和功能研究等方面的成果,为肽临床营养知识交流提供基础平台。

本著作主要包括以下几方面内容:肽临床营养学的概念;肽类药物;生物活性肽在临床营养支持与治疗中的作用;肽与外科疾病;肽与剖宫产;肽与高血压;肽与糖尿病;肽与高血脂;肽与骨质疏松;肽与老年痴呆;肽与肿瘤;肽与肝损伤;肽与生长发育;肽与美容;肽临床营养学的研究前景和面临的挑战等。本著作内容全面,涵盖国内外肽类研究的主要成果,并对其面临的挑战进行分析,为《肽临床营养学》这一新的学科的建立和发展提供了很好的平台,同时为相关人才培养提供基础教材。

由于本著作涉及面广且具有多学科交叉的特点,加之编者的水平有限,书中的错误/失误和片面性肯定存在,衷心地欢迎广大读者批评指正。同时,我们也衷心地希望本著作能推动全球肽临床营养学研究的进程;还希望本著作再版时会有更多的同行专家参与进来,进一步更新、完善和提高本著作质量,使之成为一本更有效和完整的工具书/参考书,成为科研工作者和临床医生的有力帮手。

本著作的编者们在编写过程中付出了大量的心血和时间,在此向他们表示衷心的感谢!

李 勇

北京大学公共卫生学院营养与食品卫生学系

2010年9月于北京

目 录

Contents

第一章 概 述

Introduction	1
第一节 临床营养的发展	
Development of clinic nutrition	1
第二节 生物活性肽的概念与发展概况	
The conception and development of bioactive peptides	1
第三节 生物活性肽的主要生理功能	
Primary physiological functions of bioactive peptides	3

第二章 生物活性肽类药物与候选药物

Biological peptides drugs and candidates	7
第一节 肽类药物概述	
Introduction of peptide drugs	7
第二节 生物活性肽中多肽的药学研究	
Pharmaceutical research of polypeptides	9
第三节 生物活性肽中寡肽的药学研究	
Pharmaceutical research of oligopeptides	11
第四节 肽类药物的体内转运	
In vivo transportation of peptide drugs	14
第五节 世界肽类药物研发概况	
The research and development of peptide drugs in the world	18
第六节 肽类药物在新药开发中的应用	
Application of peptides drugs in drug development	24

第三章 生物活性肽在临床营养支持和治疗中的应用

Application of bioactive peptides in clinical nutrition	29
第一节 临床营养支持和治疗概述	
The overview of clinical nutrition	29
第二节 生物活性肽在临床营养支持和治疗中的应用	
Application of bioactive peptides in clinical nutrition	30

第四章 生物活性肽与外科疾病

Bioactive peptides and surgical diseases	48
第一节 外科疾病的病因及临床特征	
Etiology and clinical features of surgical diseases	48
第二节 外科疾病的代谢特点	
Metabolic characteristics of surgical diseases	50

第三节 外科疾病的临床营养支持	
Clinical nutritional support of surgical disease	55
第四节 生物活性肽在外科疾病中应用的特点与优势	
Features and advantages of bioactive peptides in treatment of surgical disease	59
第五节 生物活性肽在外科疾病营养支持中的应用	
Application of bioactive peptide in surgical support	61
第六节 生物活性肽在外科疾病治疗中的应用	
Application of bioactive peptide in surgical treatment	64
第五章 生物活性肽与剖宫产	
Bioactive peptides and cesarean section	74
第一节 剖宫产术的历史及现状	
History and present status of cesarean section	74
第二节 剖宫产术的临床指征与术式	
Indications and methods of cesarean section	76
第三节 剖宫产术对母亲的影响	
Risks for mother after a cesarean section	77
第四节 剖宫产对婴幼儿的影响	
Risks of baby after a cesarean section	80
第五节 剖宫产术围手术期的营养代谢特点	
Perioperative nutrition metabolic characteristics of cesarean section	84
第六节 生物活性肽在剖宫产中的应用	
Application of bioactive peptides in cesarean section	90
第六章 生物活性肽与高血压	
Bioactive peptides and hypertension	101
第一节 高血压的基本概况	
The overview of hypertension	101
第二节 抗高血压肽的基本概况	
The overview of angiotensin -I converting enzyme inhibitory peptides	111
第三节 抗高血压肽的活性评价方法和在高血压临床治疗中的应用	
The evaluation of activity and the application in the clinical treatment for hypertension	123
第四节 抗高血压肽在实际运用中存在的问题和应用展望	
The problem of ACEIPs in practice and the prospect	137
第七章 生物活性肽与糖尿病	
Bioactive peptides and diabetes mellitus	142
第一节 糖尿病概述	
The overview of diabetes mellitus	142
第二节 外源性生物活性肽与糖尿病	
Exogenous bioactive peptides and diabetes mellitus	149
第三节 内源性生物活性肽与糖尿病	

Endogenous bioactive peptides and diabetes mellitus	164
第八章 生物活性肽与高脂血症	
Bioactive peptides and hyperlipidemia	171
第一节 高脂血症概述	
The overview of hyperlipidemia	171
第二节 生物活性肽降脂作用及其构效关系	
Hypolipidemic effects and structure-activity relationship of bioactive peptides	183
第三节 外源性生物活性肽在高脂血症防治中的应用	
The application of exogenous bioactive peptides in the prevention and treatment of hyperlipidemia	187
第四节 内源性活性肽与高脂血症	
Endogenous bioactive peptides and hyperlipidemia	195
第九章 生物活性肽与骨质疏松	
Bioactive peptides and osteoporosis	201
第一节 骨质疏松症概述	
The overview of osteoporosis	201
第二节 生物活性肽在骨质疏松症临床治疗中的应用	
The application of bioactive peptides in the clinical treatment of osteoporosis	209
第十章 生物活性肽与老年痴呆	
Bioactive peptides and Alzheimer's disease	228
第一节 老年痴呆症概述	
Overview of Alzheimer's disease	228
第二节 海洋胶原肽在老年痴呆症防治中的应用	
The application of marine collagen peptide in Alzheimer's disease prevention	232
第三节 酸性牛神经肽-1 与老年痴呆症	
Acidic peptide and Alzheimer's disease	251
第四节 神经生长因子在老年痴呆治疗中的应用	
The application of nerve growth factor in Alzheimer's disease	253
第五节 脑啡肽酶在老年痴呆治疗中的应用	
The application of neprilysin in Alzheimer's disease	256
第六节 其他调节肽与老年痴呆	
Other regular peptides and Alzheimer's disease	258
第十一章 生物活性肽与肿瘤	
Bioactive peptides and tumour	261
第一节 肿瘤概述	
Summary of tumour	261
第二节 生物活性肽的抗肿瘤作用	
The anti-tumour effect of bioactive peptide	262
第三节 生物活性肽在肿瘤临床治疗中的应用	
Application of bioactive peptides in cancer treatment	266

第十二章 生物活性肽与肝损伤

Bioactive peptides and liver injury	278
第一节 肝损伤	
Liver injury	278
第二节 生物活性肽治疗肝损伤的临床应用和疗效评价	
Clinical practice and evaluation of prognosis of bioactive peptides used for liver injury ...	285
第三节 生物活性肽在肝损伤领域的研究进展	
The latest research of bioactive peptides about liver injury	288
第四节 生物活性肽应用于保肝作用的前景展望	
Expectations of bioactive peptides as hepatic protectant	297

第十三章 生物活性肽与生长发育

Bioactive peptides and growth and development	300
第一节 生长发育年龄分期	
The age stages of growth and development	300
第二节 生长发育的临床特征	
Clinical feature of growth and development	301
第三节 不同生长发育期的营养需要特点	
Nutrition needs of different ages during development	305
第四节 生物活性肽与生长发育	
Bioactive peptides and growth and development	306

第十四章 生物活性肽与皮肤美容

Bioactive peptides and cosmetology	316
第一节 皮肤组织及功能概述	
Overview of skin tissue and function	316
第二节 皮肤的衰老及机制	
Skin aging and its mechanism	319
第三节 皮肤的衰老与胶原蛋白	
Skin aging and collagen	321
第四节 胶原蛋白肽长期补充对皮肤衰老的预防作用	
Effect of collagen peptide on the prevention of skin aging	324
第五节 生物活性肽在皮肤美容中的应用	
Bioactive peptides in cosmetology application	333

第十五章 肽临床营养学的研究和应用前景

The study and apply prospect of bioactive peptides	341
中英文对照(缩略)词汇表	345

第一章 概 述

Introduction

第一节 临床营养的发展

Development of clinic nutrition

1968 年, Dudrick 和 Wilmore 首次证实, 通过静脉输注葡萄糖和水解蛋白液, 能使犬获得长期生存和生长, 这一技术的临床应用开创了临床营养的崭新时代。^[9] 在其后 40 多年, 营养供给的基础理论与方法、制剂的不断发展和改进及对临床疾病的代谢改变的深入研究, 使临床营养支持的理论、策略都有了很大的进步, 并取得了跨越式的发展。目前, 临床营养支持不仅是改善营养状况的一项措施, 而且已经成为临床治疗的有机组成部分之一。

正是通过营养支持治疗, 各国的临床医师们挽救了千千万万患者的生命。因此, 世界著名的外科教科书《克氏外科学》将营养支持治疗誉为 20 世纪临床医学七项最重要的成就之一。随着营养支持技术和实践的不断进步与发展, 相关的一些观念及共识也逐渐得到更新。例如, 以往所谓的“静脉高营养”已被“肠外营养、代谢支持”等概念所替代; 营养支持亦从肠外营养支持为主转变为在可能的情况下应优先使用肠内营养支持。^[7]

临床营养的基本作用虽是为机体提供能量来源和代谢底物, 维持和改善患者的营养状况, 但通过选择不同的营养途径、不同的营养成分和不同的营养素剂量, 可达到不同的治疗效果, 包括保护内脏的结构和功能、免疫调节作用、干预炎症反应和营养代谢、治疗某些疾病等, 其生理和药理的作用, 甚至能超过药物的效果, 而且与药物相比, 不良反应轻微。因此, 随着研究的深入, 临床营养作为治疗手段而越来越受到人们的重视。20 世纪中后叶, 现代营养学的科学体系已完全确立。营养治疗从外科已普及到内科、妇产科、肿瘤科、儿科等诸多科室, 能够参与营养支持和治疗的营养物质种类也越来越多。在诸多物质中, 生物活性肽类以其高效、安全的特点异军突起, 逐渐显示出其在临床营养中的重要作用和广泛应用的前景。^[8]

第二节 生物活性肽的概念与发展概况

The conception and development of bioactive peptides

肽 (peptides) 是分子结构介于氨基酸和蛋白质之间的一类化合物, 由 2 个或 2 个以上氨基酸分子通过肽键相互连接而成, 是蛋白质的结构与功能片段, 并使蛋白质具有数以千万计的生理功能, 其本身也具有很强的生物活性。氨基酸作为肽的基本构成单位, 其种类、数目与排列顺序的不同, 决定了肽纷繁复杂的结构与功能。由 2 个或 3 个氨基酸脱水缩合而成的肽分别称为二肽或三肽, 依此类推为四肽、五肽等。肽和蛋白质之间并没有严格的区分, 一般认为, 以氨基酸数量来划分, 肽链上氨基酸数目在 10 个以内的为寡肽 (oligopeptide), 10~50 个的为多肽 (polypeptide), 50 个以上的则为蛋白质。人们习惯上也把寡肽称之为短

肽或低聚肽，其中的二、三肽又称为小肽。^[1]

生物体内存在着天然的肽类分子，对机体的正常生命活动不可或缺，这些参与机体的生理活动的肽类分子称为生物活性肽（bioactive peptides）。生物活性肽是由氨基酸以不同组成和排列方式构成的，从二肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称。这些肽类可通过磷酸化、糖基化或酰基化被激活而发挥生理作用。^[3]

肽由不同种类的氨基酸组成，加上不同肽分子所含氨基酸的数量不同，以及还可能有一级、二级、三级结构，肽的种类是十分庞大的。每一种活性肽都具有独特的组成结构，不同活性肽的组成结构决定了其功能。实际上体内的功能性蛋白质多为载体，它们的作用多由其序列中的肽段来完成，具有非常重要的不可替代的调节作用，这种作用几乎涉及人体的所有生理活动。生物活性肽在生物体内的含量是很少的，但却具有显著的生理活性。^[2]

生物活性肽的发现和研究的，改变了许多传统的生物医学理论和观点。以前关于消化道腺体分泌的调节，一直认为是迷走神经兴奋所致，而生物活性肽的发现改变了这种观点。事实证明，神经和生物活性肽对胃肠功能的调控是密不可分的，这种情况也同样出现在其他生理系统中。另外，传统的消化理论曾认为食物中的蛋白质被人体摄入后，最终要降解为游离氨基酸，并以此形式在小肠吸收，而后来的研究发现，寡肽也是蛋白质吸收的一个主要形式。人或单胃动物对蛋白质的吸收存在着游离氨基酸和寡肽两种相对独立的运转机制。二肽、三肽的主要吸收方式是以载体调节运输方式被肠道组织直接吸收，并且在小肠吸收细胞内，一部分氨基酸可以合成为寡肽，以合成的寡肽进入肠系膜静脉，然后被机体组织利用。寡肽的转运也需要载体介导，肽转运蛋白是质子耦联寡肽超级家族（也叫肽转运蛋白家族，peptide transporters, PepT）中的成员，目前已分析鉴定出来的肽转运蛋白主要包括 PepT1, PepT2, PepT3 和 PepT4 等，它们均需要以 H^+ 作为转运耦联离子，可以逆着浓度梯度转运二肽和三肽。其中 PepT1 可潜在转运 400 种二肽和 8000 种三肽，与单个氨基酸吸收利用相比，同样的能量支出，PepT1 一次可转运 2 或 3 个氨基酸进入细胞，效率更高。

1902 年，伦敦大学医学院附属医院的 Bayliss 和 Starling 在动物的胃肠道中发现一种能引起胰腺分泌活动的肽类物质，并将其命名为促胰液素（secretin），这是人类第一次发现生物活性肽。至 1927 年，科学家在人体胃肠道已发现 35 种生物活性肽，并且对肽的结构和功能的研究越来越深入。伴随着分子生物学、生物化学技术的飞速发展，肽的研究取得了惊人的、划时代的进展。到目前为止，人们发现存在于生物体的生物活性肽有数万种，并分离出一百多种存在于人体的肽，对于肽的研究和利用，出现一个空前的繁荣景象。1986 年的诺贝尔生理学奖就颁给了发现肽类生长因子的 Stanley Cohen，表彰他为基础科学研究开辟了一个具有广泛重要性的新领域。20 世纪 80 年代开始，生物活性肽研究逐渐发展成为独立的专业，它包含了生命科学最新的分子生物学、生物合成、免疫化学、神经生理、临床医学等多个学科。特别是基因工程的引入，使得许多生物活性肽得以大规模地表达。

目前，人们已经能够利用体外酶解的手段，从动物、植物和微生物中分离出多种多样的生物活性肽，其生理功能主要有类吗啡样活性、激素和调节激素的作用，对生物体内的酶具有调节和抑制功能，免疫调节，促生长发育，抗血栓，抗高血压，降胆固醇，抑制细菌、病毒，抗癌作用，抗氧化和清除自由基作用，改善元素吸收和矿物质运输，促进生长等。^[5,6] 生物活性肽具有良好的理化性质，良好的水合性，使其溶解度增加，黏度降低，胶凝性降低，发泡性降低，因而使得其加工性能良好。生物活性肽是筛选药物、制备疫苗和功能性食品的天然资源宝库。目前，世界各国正在竞相研究和开发肽类药物和功能性食品。在我国，

以北京大学营养与食品卫生学系李勇教授课题组为代表的研究人员,在肽营养学和临床治疗学领域进行了大量的研究,获得了丰硕的成果。

第三节 生物活性肽的主要生理功能

Primary physiological functions of bioactive peptides

自然界蛋白质的种类千差万别,尽管不同的生物都具有功能上非常相似的蛋白质,但由于其非功能区存在着较大氨基酸差异,所以不能互相使用,因为生物正是通过免疫系统识别自身蛋白和外来蛋白的这些非功能区的差异来清除异己和保持自身稳定性的。生物活性寡肽可有效地避免免疫排斥反应的困扰,从而在不同生物体内使用,这也是生物活性肽应用于医药工业的最重要的基础。目前人们已经发现并逐步应用于临床实践的活性肽的生理功能主要有如下几项^[4,5,6]:

一、抗微生物,增强免疫

抗菌肽、干扰素、白介素及生物防御素等生物活性肽能够激活和调节机体免疫反应,显著提高人体外周血液淋巴细胞的增殖,从而起到抗微生物的作用。另有研究显示,某些寡肽和多肽可增强肝细胞活力,有效地调整淋巴T细胞亚群的功能,增强体液免疫和细胞免疫功能,从根本上提高人体免疫力,是治疗和预防各种肝病变的有效制剂。

抗菌肽(antimicrobial peptides)是生物体经诱导产生的一种具有生物活性的小分子肽,分子量在 $2 \times 10^3 \sim 7 \times 10^6$ 左右。在人体口腔、眼睛中都含有抗菌肽。到目前为止,从生物体中分离获得的抗菌肽已超过200种。大部分抗菌肽具有强碱性、热稳定性及广谱抗菌等特点。国内外研究成果表明,抗菌肽对部分细菌、真菌、原虫、病毒及癌细胞等均具有强大的杀伤作用。临床试验也表明,在机体感染病菌或可能导致病菌感染的情况下,抗菌肽能快速杀灭已侵入的病菌,并且能阻止病菌的继续感染。Sande等研究了在体外 β 酪蛋白肽(193~209)对不同功能的来源于有菌和无菌小鼠的骨髓前巨噬细胞的影响,发现该肽能上调巨噬细胞主要组织相容性复合体II抗原的表达,提高巨噬细胞的吞噬活性,刺激少量细胞因子的释放。

二、降血压、降血脂

降血压肽是一种研究得较多的血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin I-converting enzyme inhibitors, ACEI),具有免疫促进作用,同时具有减肥作用。目前已经能从人、牛酪蛋白、玉米醇溶蛋白、明胶、酱油、大豆、谷物、小麦、海洋鱼贝类及其他食品蛋白中的酶降解物中得到ACEI,也可以从发酵食物如含瑞士乳杆菌(*L. helveticus*)引子的酸奶、发酵的豆腐、奶酪里中得到。另外,降血脂作用也在诸多生物活性肽中陆续被发现。如大豆肽有明确的降低血浆胆固醇的作用,其主要机制可能与促使胆固醇代谢生成胆汁酸有关。由于大豆肽降血脂的副作用小,在临床上的应用前景被广泛看好。

三、降血糖

生物活性肽能及时补充体内合成蛋白质的营养元素,从而能够减轻分泌胰岛素的胰岛 β 细胞的负担,对 β 细胞起到很好的保护作用。特别是相对胰岛素分泌不足的糖尿病患者尤为

适宜。另外，生物活性肽能有效地提高机体免疫力，防止糖尿病合并症的发生，如神经系统病变，心、脑、肾及肢体等处的大血管病变，肾及视网膜等微血管病变，各种感染，如皮肤化脓性感染、肺结核、尿路感染、牙周炎等病变，使这些并发症的发病率大大降低，促进糖尿病患者的机体康复，是糖尿患者的理想保健食品。

四、消除疲劳

因生物活性肽易被吸收利用，故当体内因消耗过多营养物质，致使体内出现内环境失调，各系统功能处于低效状态而感到疲劳时，服用活性肽就能迅速地使体内缺乏的活性物质和营养得以补充，从而改善细胞代谢，恢复失调的内环境，促进机体各系统之间协调地工作，而达到消除疲劳的目的。

五、抗肿瘤

由于生物活性肽具有免疫调节、抗氧化等多种生物学功能，其在临床肿瘤治疗中也显示了一定的前景。放线菌素 D、博来霉素等生物发酵来源的抗肿瘤肽早已应用临床多年；胸腺肽、干扰素、白介素、抗菌肽等免疫活性肽也已用于人体实体瘤、淋巴瘤、前列腺癌、子宫癌、结肠癌等多种肿瘤的治疗。另外，很多天然活性肽的抗肿瘤作用也陆续被发现，如从海绵中分离出来的环肽 Tapamide 对喉上皮组织癌细胞具有一定的抑制作用；从牡蛎中分离出的低分子肽可明显抑制胃腺癌和肺腺癌细胞的生长和分裂增殖。

六、镇痛

阿片活性肽如脑啡肽及其他神经活性肽，如生长激素抑制剂、舒缓激肽和促甲状腺激素释放激素等，它们在神经系统中起着基础功能的作用，如镇痛，而且经消化器官进入机体后无任何副作用，不易产生依赖性。

七、延缓衰老

因生物活性肽分子量小、结构紧凑，能最大限度地捕捉和消除体内过多的自由基及有害物质，抑制自由基的过氧化作用，使细胞功能修复，保持机体活力，减少色素沉着的发生，阻止和推迟老年斑的出现。另外生物活性肽能有效增强机体免疫功能，维持细胞正常代谢，延缓细胞衰老，使人延年益寿。

八、调节内分泌

由骨组织中蛋白质降解制得的活性肽，用于白癜风临床试验，发现治愈率达 70% 左右，该种肽类物质含有丰富的酪氨酸及有助于黑色素生成的营养物质，而且这种肽具有很强的调节内分泌的功能，对于由自身免疫功能低下和内分泌障碍等因素引起的白癜风治疗效果更好。

九、抑制血小板聚集和血管收缩

活性肽能有效促进血小板中前列环素的生成，对血小板聚集和血管收缩都有很强的抑制作用，并且可以对抗血栓素 A_2 的作用，有效地防止血栓素形成，对心、脑血管病如心肌梗死和脑梗死的发生有重要作用。日本已申报了治疗心肌梗死的肽类药物专利。活性肽治疗和

预防心脑血管疾病的新发现, 已为越来越多的研究者所关注。

十、抗氧化、抗风湿作用

谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸通过肽键缩合而成的二肽化合物, 广泛存在于动物肝、血液、酵母和小麦胚芽中, 各种蔬菜等植物组织中也有少量分布。GSH 分子结构中含有一个活泼的巯基 ($-SH$), 易被氧化脱氧, 因而 GSH 具有独特的生理功能——抗氧化性、清除自由基作用, 使生物大分子、生物膜免受损害, 被称为长寿因子和抗衰老因子。谷胱甘肽的生物学功能很多, 如 GSH 对于放射线、放射线药物或由于抗肿瘤药物所引起的白细胞减少等症状, 能够起到很好的保护作用; GSH 能与进入机体的有毒化合物、重金属离子或致癌物质等相结合, 并促其排出体外, 起到了中和解毒的作用; GSH 还可抑制乙醇侵害肝产生脂肪肝, 利用这种肽制作的药物或保健食品, 对治疗和预防各种肝病将会产生意想不到的效果; GSH 能大量结合金属离子, 使酶活性降低, 从而减少关节腔滑膜的增生; 有效清除炎症反应中产生的氧自由基, 保护邻近的正常组织、细胞不受破坏, 维持关节腔滑液的正常黏度, 促进关节创伤的修复, 激活病变细胞的活力, 有效增强机体的免疫力; GSH 能阻止 H_2O_2 氧化血红蛋白, 保证血红蛋白发挥输氧功能等。

十一、促进矿物质吸收

酪蛋白磷酸肽 (casein phosphopeptides, CPPs) 是一种促进钙、铁吸收的含有 25~37 个氨基酸的肽。它是以乳中的酪蛋白 (包括 α 及 β -酪蛋白) 为原料, 利用酶技术分离而取得的特定肽片段。

远端回肠是吸收钙和铁的主要场所, 食物中的钙通过胃时, 碰到胃酸可形成可溶性钙, 当到达小肠时, 酸度降低, 部分钙、铁即与磷酸形成不溶性盐而沉淀排出, 导致吸收率下降。而 CPPs 可在 pH 为 7~8 的条件下有效地与钙、铁离子形成可溶性络合物 (1mol 的 CPPs 可以结合大约 40 mol 的钙), 使钙、铁在整个小肠环境中保持溶解状态, 明显地延缓和阻止了难溶性磷酸盐结晶的形成, 从而增加远端回肠的钙、铁吸收率, 且不需要维生素 D 的参与。此外 CPPs 还可以作为许多矿物元素, 如铁、锰、铜及硒的载体, 是一种良好的金属结合肽。因此 CPPs 可以作为以钙、镁、铁等矿物质为原料的营养素补充剂的配料, 预防诸如骨质疏松、高血压和贫血等疾病。

小 结

生物活性肽是氨基酸以不同组成和排列方式构成的, 从二肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称。目前, 人们已经能够利用体外酶解的手段, 从动物、植物和微生物中分离出多种多样的生物活性肽, 其生理功能主要有类吗啡样活性、激素和调节激素的作用, 对生物体内的酶具有调节和抑制功能, 免疫调节, 促生长发育, 抗血栓, 抗高血压, 降胆固醇, 抑制细菌、病毒, 抗癌作用, 抗氧化和清除自由基作用, 改善元素吸收和矿物质运输, 促进生长等。

Bioactive peptides are polymers formed by the linkage of amino acids. They can be linear or loop in structure. Today, people can isolate various bioactive peptides from animals, plants and microorganism by enzymolysis. The physiological functions of bioactive peptides include hormone-like function, immune regulatory func-

tion, growth and development improvement, reducing blood pressure and lipids, anti-microbe, anti-tumor, anti-oxidation, improving mineral absorption, etc.

参考文献

1. 李勇, 蔡木易. 肽营养学. 北京: 北京大学医学出版社. 2007.
2. 李勇. 生物活性肽研究现况与进展. 食品与发酵工业, 2007, 33 (1): 3-91.
3. [德] N. 休厄德, H. D. 贾库布克. 著. 肽: 化学与生物学. 刘克良, 何军林等译. 北京: 科学出版社, 2005.
4. Yoshikawa M, Fujita H, Matoba N, et al. Bioactive peptides derived from food proteins preventing lifestyle-related diseases. Biofactors, 2000, 12: 143-146.
5. 岑怡红, 方俊, 李宗军. 外源性生物活性肽的研究进展. 中国畜牧兽医, 2006, 33 (12): 22-24.
6. 付清泉, 左斌海, 李天全. 几类生物活性肽的研究进展. 航天医学与医学工程, 2002, 15 (3): 227-230.
7. 朱维铭. 临床营养角色的转变: 从营养支持到营养治疗. 肠外与肠内营养, 2009, 16 (1): 1-3.
8. 卢宏丽. 临床营养支持治疗的现状进展及存在的问题. 中国药物与临床, 2008, 8 (1): 63-64.
9. 王磊, 谭毓铨. 临床营养支持发展的现状与展望. 吉林医学, 2003, 24 (1): 7-8.

第二章 生物活性肽类药物与候选药物

Biological peptides drugs and candidates

自然界中存在的大量生物活性肽在氨基酸组成及其连接方式上与蛋白质相同,但在某些性质方面又不同于蛋白质,如其空间结构较简单、稳定性较高、免疫原性较低或无免疫原性。这些活性肽作为药物、疫苗等用于疾病的治疗和预防,与蛋白质比较具有更广阔的前景。对这类生物活性肽的进一步研究,将为新药的研制和开发提供新的途径。

生物活性肽早期主要从天然动、植物、昆虫等生物体内提取和分离,周期长,成本高。20 世纪 80 年代末及 90 年代出现的生物(基因)组合肽库和化学组合肽库,给肽类药物以及制药工业带来了革命性进展。1998 年肽类领域被美国科学家评为进展最快的十大领域。目前生物活性肽主要是从生物肽库(噬菌体、细菌、酵母以及哺乳细胞表面肽库)内筛选获得。近十年来,国外对生物活性肽进行了大量的基础和应用研究,并将多种肽类药物推向市场,获得了巨大的经济效益。基因工程、蛋白质工程大大开拓了生物活性肽的应用范围,提高了它们的价值。

我国很早就通过分离纯化技术将很多存在于人体和动物体内的活性肽类物质开发为药物,并加以应用。目前,生物活性肽作为药物和健康产品开发较多,在我国已经形成了一定的产业化规模。随着对生物活性肽研究与认识的深入,今后我国的肽类药物必将有新的发展。

第一节 肽类药物概述

Introduction of peptide drugs

一、肽类药物定义和特点

21 世纪以来,人类对科学领域的各个方面都有了更加深入的了解并继续进行着探索。随着人类基因组计划的顺利完成,后基因组计划也全面展开,其中备受关注的是蛋白质组计划。众所周知,蛋白质是从最简单的病毒到最高级人类的一切生物细胞中最重要的有机物质之一,不同蛋白质的存在构成了生命的多样性。在对蛋白质的深入研究过程中,研究者发现了一类由氨基酸构成但又不同于蛋白质的中间物质,并把这种具有蛋白质特性的物质称作肽(peptide)。

1. 生物活性肽 生物活性肽(bioactive peptides, BAP)简称活性肽(active peptide, AP),又称功能肽(functional peptide),是指对生物机体的生命活动有益或具有生理作用的肽类化合物,是氨基酸以不同组成和排列方式构成的,从二肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称。

2. 肽类药物的特点 肽由氨基酸组成,由于人体至少存在二十种氨基酸(有人甚至认为构成生物活性肽的氨基酸约达 100 种),由不同种类的氨基酸排列,加上数量不同,以及还可能有的二级、三级结构,肽的种类是十分庞大的。每一种活性肽都具有独特的组成结构,不同活性肽的组成结构决定了其功能。肽虽然由氨基酸组成或者由蛋白质分解而得,但不同于氨基酸和蛋白质,在临床应用上具有独特的优势。

(1) 肽类药物与蛋白质的区别 肽类药物和蛋白质二者间没有严格的区分,只是肽链长短不同。蛋白质是由氨基酸构成的一个立体多维结构,其中有一条主骨架,这个主骨架就是多肽链,也称主链。肽类药物与蛋白质的区别主要表现在:①自然界蛋白质的种类千差万别,尽管不同的生物都具有功能上非常相似的蛋白质,但由于其非功能区存在着较大的氨基酸差异,所以不能互相使用,因为生物正是通过免疫系统识别自身蛋白和外来蛋白的这些非功能区的差异来清除异己和保持自身稳定性的。而生物活性肽则可能有效地避免免疫排斥反应的困扰,从而在不同生物体内使用。②生物活性肽能调节各种生理活动和生化反应,是信息使者。1952年,生物化学家Cohen在将肉瘤植入小鼠胚胎中时,发现小鼠交感神经纤维生长加快,神经节明显增大,当时认为是核酸的作用。直到1960年才发现是一种多肽在起作用,并称之为神经生长因子(nerve growth factor, NGF)。③肽类药物的生物活性高,在 1×10^{-7} mol/L的浓度下就可以发挥作用。如1928年发现的胆囊收缩素在千万分之一含量的情况下仍然对胆总管有明显的收缩作用。④蛋白质是具有高度种属特异性的大分子,不易吸收,必须经过消化过程分解为氨基酸或寡肽才能吸收。1975年Mathews等用甘氨酸肌及肌肽在离体的肠运转实验中发现,肽多以二肽、三肽的形式吸收;Robert等实验证实,胰岛素口服以后仍有30%被吸收利用。这些均证明肽可以完整通过消化道,从而发挥生理活性。

(2) 肽类药物与氨基酸的区别 生物活性肽的生物学意义主要体现在其吸收机制优于氨基酸,并且具有氨基酸不可比拟的生理功能。机体对多肽的吸收代谢速度比游离氨基酸快。这主要是因为多肽与游离氨基酸在体内有不同的输送体系。转运多肽的是 H^+ 依赖性载体,而氨基酸是通过 Na^+ 依赖性载体介导的小肠黏膜吸收。肽类物质在肠道有多种吸收途径,包括跨细胞膜途径、旁细胞途径、M细胞途径等。此外,由于肽的渗透压力比氨基酸小,这就使得一些寡肽能以完整的形式被机体吸收进入血液循环系统,并被组织利用。因此,以多肽的形式为机体提供营养物质,有利于尽快发挥多肽的功能效应。

二、肽类药物的分类

生物体内含有和分泌多种激素和活性肽,仅脑中就存在近40种,人们还在不断地发现、分离、纯化新的活性肽物质。依据肽类药物的作用和分泌部位分为:

1. 加压素及其衍生物 加压素又称抗利尿激素,具有抗利尿和升高血压两种作用。它能促进肾小管对水分的重吸收,使尿量减少,尿液浓缩,口渴减轻,适用于抗利尿激素缺乏所致尿崩症的诊断和治疗,近来发现加压素还具有增加记忆的新用途。此类药物有脑神经垂体素、加压素、鞣酸加压素、去氨精加压素、苯赖加压素、鸟加压素等。

2. 催产素(缩宫素)及其衍生物 催产素有促进子宫及乳腺平滑肌收缩的作用,适用于产前子宫无力、阵痛迟缓、分娩时催生及减少产后出血,也可用于产妇乳房充血、产褥期乳腺炎引起的泌乳不畅以及手术后的肠麻痹的治疗。此类药物有催产素、去氨基催产素、催产素酒石酸等。

3. 促皮质素及其衍生物 促肾上腺皮质激素是下丘脑腺垂体分泌的,能维持肾上腺皮质的正常生长,促进皮质激素的合成和分泌。临床上主要用于肾上腺皮质功能试验,治疗某些胶原性疾病、严重支气管哮喘、癫痫小发作及重症肌无力等。此类药物有促皮质素、锌促皮质素、磷锌促皮质素、明胶促皮质素、羧纤促皮质素、丝赖促皮质18肽、甘精促皮质18肽、锌促皮质24肽、促皮质24肽、25肽、28肽等。

4. 下丘脑-垂体肽激素 下丘脑与垂体紧密相连,组成神经内分泌调节系统。其分泌的

激素有 20 余种,如促性腺素释放激素 (gonadotrophin hormone-releasing hormone, Gn-RH)、促甲状腺素释放激素 (thyrotropin-releasing hormone, TRH)、生长激素释放激素 (growth hormone-releasing hormone, GHRH)、生长激素抑制素 (growth hormone-releasing inhibitory hormone, GHIH) 或称生长抑素 (Somatostatin, SS) 等。促黄体释放激素 (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)、促黑色素细胞抑制激素 (melanocyte stimulating hormone release inhibiting hormone, MRIH)、促黑色素细胞释放激素 (melanocyte-stimulating hormone-releasing hormone, MRH)、催乳素释放激素 (prolactin-releasing hormone, PRH)、催乳素抑制激素 (prolactin release-inhibiting hormone, PIH)、促皮质素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 等。目前人工合成的促垂体激素类似物,作为激动剂或拮抗剂不仅用于实验研究,而且有些已应用于临床,如人工合成的 LHRH 类似物已多达数千种,其中的所谓 Super-LHRH 可以在患不孕症的妇女诱发排卵,大剂量则可抑制性腺激素的释放,而用于前列腺癌等性激素依赖性肿瘤的治疗,又如 SS 的长效类似物已用于治疗肢端肥大症等。

5. 消化道激素 消化道激素不仅由胃肠内分泌细胞分泌,而且原来认为只存在于中枢神经系统的神经肽,也在消化道中被发现,这些双重分布的肽被统称为脑-肠肽 (brain-gut peptide)。胃肠激素与神经系统一起,共同调节消化器官的运动、分泌和吸收功能。不少消化道激素已开始临床应用,如胰岛素用于治疗胰岛素依赖型糖尿病;人工合成的胃蛋白酶 (胃液素) 治疗胃下垂、胃无力症、低胃酸症、消化不良和慢性萎缩性胃炎;生长抑素 (奥曲肽, octreotide) 治疗消化性溃疡,巨人症、胃泌素瘤及 VIP 瘤等。此类药物有促胃泌素 34 肽、17 肽、14 肽、5 肽、4 肽,胰泌素、胆囊收缩素 39 肽、33 肽、8 肽,抑胃肽、胃动肽、血管活性肽、胰多肽、P 物质、神经降压肽,蛙皮肽 14 肽、10 肽等。

6. 其他激素和活性肽 如胸腺素、胰高血糖素、降钙素、血管紧张肽 I (10 肽)、II (8 肽)、III (7 肽)、脑啡肽、内啡肽、睡眠肽、记忆肽、松果肽、胰蛋白酶抑制剂等。胸腺素参与机体的细胞免疫反应,促使淋巴干细胞分化为成熟的、有免疫活性的 T 淋巴细胞,从而增强和调整机体的免疫功能。国内外均已用于治疗自身免疫性疾病、病毒性感染、儿童原发性免疫缺陷等与免疫有关的疾病以及肿瘤的免疫治疗,还有望试用于治疗瘤型活动的系统性红斑狼疮、严重烧伤、乙型肝炎等。降钙素是影响钙、磷代谢的多肽激素,对婴儿维生素 D 过多症、成人高血钙症、畸形性骨炎、老年性骨质疏松症等都有疗效。胃肠道激素中的促胰泌素,可治疗十二指肠溃疡。胆囊收缩素具有促进胰腺酶的分泌、松弛胆囊括约肌、治疗胆绞痛的作用。胰高血糖素用于治疗各种低血糖症及心力衰竭等。绒毛膜促性腺激素、血清促性激素、垂体促性激素均是天然糖蛋白性激素,适用于治疗性功能不全引起的各种病症。干扰素具有广谱抗病毒作用,可干扰病毒在细胞内繁殖,用于治疗人类病毒性疾病。

第二节 生物活性肽中多肽的药学研究

Pharmaceutical research of polypeptides

随着对多肽的种类和功能的深入研究,近年来对肽类药物的开发已经发展到疾病防治的各个领域。世界上肽类药物的研究目前集中在多肽疫苗、抗肿瘤多肽、抗病毒肽、细胞因子模拟肽、抗菌活性肽、用于心血管疾病的肽、调节认知多肽、诊断用多肽及其他抑制炎症发生、促进伤口血管的再生、加速皮肤深度伤口的愈合等药用肽类。