

食源性多肽的降血压作用及其机制研究进展

Research progress on the mechanism of food-derived antihypertensive peptides

王宝贝^{1,2}张 慧^{1,3}刘宇松¹陈洪彬^{1,2}WANG Baobei^{1,2}ZHANG Hui^{1,3}LIU Yulong¹CHEN Hongbin^{1,2}郭凤仙^{1,2}郑宗平^{1,2}GUO Fengxian^{1,2}ZHENG Zongping^{1,2}

(1. 泉州师范学院海洋与食品学院福建省海洋藻类活性物质制备与功能开发重点实验室, 福建 泉州 362000; 2. 近海资源生物技术福建省高校重点实验室, 福建 泉州 362000; 3. 福建农林大学食品科学学院, 福建 福州 350002)

(1. Fujian Province Key Laboratory for the Development of Bioactive Material from Marine Algae, College of Oceanology and Food Science, Quanzhou Normal University, Quanzhou, Fujian 362000, China; 2. Key Laboratory of Inshore Resources and Biotechnology Fujian Province University, Quanzhou, Fujian 362000, China; 3. College of Food Science, Fujian Agriculture University, Fuzhou, Fujian 350002, China)

摘要:文章总结了食源性降血压肽的作用机制,包括基于 RAAS 系统的 ACE/Ang II/AT1R 信号通路和 ACE2/Ang(1-7)/MasR 信号通路,以及以 KNOS 系统通路为靶点的 PI3K/Akt/eNOS 信号通路、PPAR- γ /caspase3/MAPK/eNOS 信号通路和 L 型 Ca^{2+} 通道。此外,还介绍了近年发现的通过抑制内皮素转换酶 (endothelin converting enzyme, ECE) 活性降低血压等途径。

关键词:降血压肽;作用机制;肾素—血管紧张素—醛固酮系统;激肽—一氧化氮系统;内皮素转换酶

Abstract: In this review, several mechanisms of antihypertensive peptides derived from food and its by-products were summarized. Mechanisms based on the RAAS system such as ACE/Ang II/AT1R signaling pathways and ACE2/Ang (1-7)/MasR signaling pathways were included. Mechanisms targeting at KNOS system including PI3K/Akt/eNOS signaling pathway, PPAR- γ /caspase3/MAPK/eNOS signaling pathway and L-type Ca^{2+} channel were also discussed. In addition, the pathways of reducing blood pressure by inhibiting endothelin-converting

enzyme (ECE) activity discovered in recent years were also introduced.

Keywords: antihypertensive peptide; regulation mechanism; the renin angiotensin aldosterone system; kinin-nitric oxide system; endothelin converting enzyme (ECE)

高血压是一种全球性的高发性心血管疾病,是引起中风、心肌梗死、心脏病等并发症的主要危险因素。当前,全球高血压人数已超过 10 亿人,其中中国高血压患者占比高达 23.2%。并且,这个数字还在持续增加,预计 2025 年全球高血压人数将达到 16 亿人^[1-2]。人体主要通过肾素—血管紧张素—醛固酮系统 (the renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 和激肽—一氧化氮系统 (kinin-nitric oxide system, KNOS) 共同调节血液循环维持血管系统的血压^[3]。其中,RAAS 控制血管收缩程度,KNOS 控制血管舒张程度。当前临床上治疗高血压的药物多为针对 RAAS 靶点开发,比如:卡托普利、依那普利和赖诺普利等治疗高血压的药物正是血管紧张素-I-转换酶 (angiotensin-I-converting enzyme, ACE) 抑制剂^[4],阿利吉仑则是通过抑制肾素活性来降低血压^[5]。这些化学合成的药物多有一定的不良反应,长期使用会引起干咳、皮疹、味觉障碍、肾功能损伤等症^[6]。

生物活性肽由短的氨基酸序列组成,结构简单、生物

基金项目:泉州市科技计划项目 (编号:2022NZ1, 2020C027R); 福建省大学生创新创业训练计划项目 (编号: S202210399032)

作者简介:王宝贝,女,泉州师范学院教授,博士。

通信作者:郑宗平 (1976—),男,泉州师范学院教授,博士。

E-mail: zzpsea@qztc.edu.cn

收稿日期:2023-08-30 **改回日期:**2023-12-22

穿透性好、易于被细胞吸收,且不容易与其他药物分子结合而产生不良反应。研究^[6]表明,许多食源性蛋白来源的多肽具有抗氧化、抗菌、降血压、降血脂等生物活性。自 20 世纪 80 年代报道牛酪蛋白酶解物中具有 ACE 抑制活性可以用于预防或者治疗高血压后,降血压肽开始受到关注,关于降血压肽的筛选鉴定、制备、作用机制和产品开发等的研究越来越多。中国对降血压肽的研究起步较晚,继国家“九五”规划将降血压肽列入攻关课题之后,科研工作者对降血压肽开展了广泛的研究^[7]。分别在中国知网及 Web of Science 上检索 2000 年以来文中出现“降血压肽”和“antihypertension peptide”的文章,汇总如图 1 所示。可见,2006 年以后国内外有关降血压肽的研究报道快速增加,2011 年以后每 5 年发表的文章数量保持在 700 篇左右。说明自 2006 年以来,国内外学者对降血压肽的研究一直保持较高的热度。

降血压肽的来源广泛,陆生动植物、水生动植物等均有发现具有降血压功效的多肽(表 1)。

当前,已有大量具有降血压活性的生物肽被分离鉴定,部分已被证实能够有效降低自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)的血压,比如 Pan 等^[22]从螺旋藻蛋白水解物中分离纯化得到两条三肽(IQP 和 VEP)对自发性高血压大鼠具有明显的降血压作用。来源于牛奶酪蛋白的 IPP、VPP 和 LPP(俗称乳源三肽)已通过临床试验,被证实能够有效降低高血压患者的血压,并且对正常血压者的血压无影响^[25]。天然来源的降血压肽因为来源丰富、毒副作用小而引起了广泛关注。虽然近年来关于降血压肽的制备、分离鉴定等的研究报道已有不少^[26-28],但对这些多肽降血压机制的归纳总结却较少。文章对近年来天然来源的降血压肽的作用机制进行归纳总结,以期为今后开发降血压肽的相关产品提供参考。

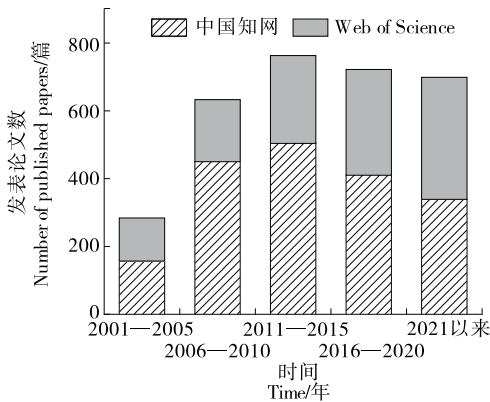


图 1 2000 年以来国内外发表降血压肽相关论文情况
Figure 1 Publications on antihypertensive peptides domestic and foreign since 2000

表 1 多肽的降血压作用效果

Table 1 Food-derived anti-hypertensive peptides and their antihypertensive efficacy in vivo

来源	多肽序列	剂量/ (mg · kg ⁻¹ BW)	ΔSBP/ kPa	文献
绿豆	YADLVE	20.0	-3.60	[8]
桃仁	IYSPH	1.5	-4.00	[9]
黄芪	LVPPHA	6.33	-5.60	[10]
米糠	发酵液	40.0	-3.53	[11]
大蒜	MGR	50	-6.22	[12]
	HDCF	50		
鸡血	VSKRLNGDA	50.0	-6.58	[13]
猪皮明胶	MGP	50.0	-5.58	[14]
牛乳酪蛋白	酶解物	115.0	-3.85	[15]
乌贼	VELYP	10.0	-1.47	[16]
南极磷虾	IPIK	20.0	-2.67	[17]
鲍鱼副产物	ATPGDEG	10.0	-2.27	[18]
可口革囊星虫	GNGSGYVSR	5.0	-	[19]
扇贝	酶解物	150.0	-4.13	[20]
马尾藻	RWDISQPY	150.0	-2.93	[21]
钝顶螺旋藻	VEP	10.0	-	[22]
小球藻	VHW	5.0	-3.33	[23]
龙须菜	FQIN [M(O)] CILR	10.0	-6.67	[24]

1 以 RAAS 系统通路为靶点调节血压

1.1 ACE/Ang II /AT1R 信号通路

RAAS 系统首先将肾脏中的肾素原转化为肾素,并将其释放到血液中。然后,血液中的肾素刺激血管紧张素原使其释放血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I), Ang I 经 ACE 催化裂解为具有活性的 Ang II, Ang II 与其 I 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合引起血管收缩^[29](图 2)。Ang II 还能刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮,增加肾脏循环血量,进而导致血压升高^[30]。过度活跃的 RAAS 系统是引起原发性高血压的主要原因。减少血管收缩因子 Ang II 的生成是治疗原发性高血压的常用方法。因此,Ang II 生成的两个关键酶,肾素和 ACE,常被作为食源性降高血压多肽的靶点。此外,由于 Ang II 需要与其受体 AT1R 结合才能发挥收缩血管的作用,因此 AT1R 抗结剂可以通过阻碍 Ang II 与其受体结合,起到降血压的功效。

1.1.1 抑制 ACE 活性 ACE 是一种锌金属蛋白酶,不仅可以刺激 Ang I 生成 Ang II 引起血压收缩,还能使缓激肽失活减少 NO 的生成,减弱血管扩张能力。抑制 ACE 不仅可以减少 Ang II 的生成缓解血管收缩,还有利于 NO 的生成促进血管舒张,起到降血压的双重效果。因

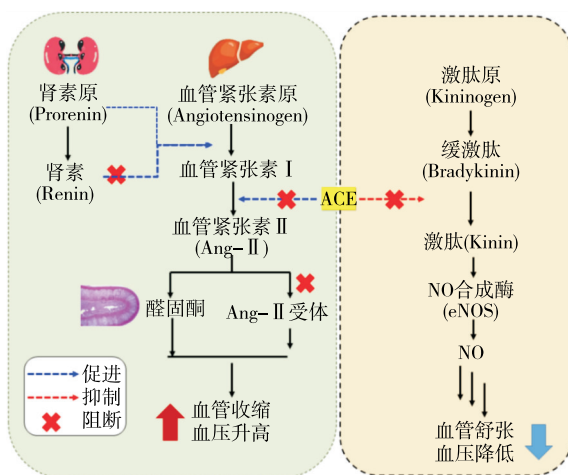


图2 RAS和KNOS对血压的调节机制

Figure 2 Regulation mechanism of RAS and KNOS on blood pressure

此,ACE常被作为临床上治疗高血压的靶点。目前报道的食源性抗高血压肽多是以ACE作为靶点,其来源广泛。马尾藻^[21]、南极磷虾^[17]、鲍鱼副产物^[18]等来源的ACE抑制肽均被证实能不同程度地降低SHR大鼠的血压。比如,来源于新西兰白兔肉的一种ACE抑制四肽WGAP,其对ACE的半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})为 $140.70 \mu\text{mol/L}$ 。将其给高血压大鼠灌胃,剂量 100 mg/kg ,4 h后高血压大鼠的收缩压和舒张压分别降低了 $5.69, 3.81 \text{ kPa}$ ^[31]。Krichen等^[32]从虾蛋白中分离鉴定出4种ACE抑制肽,分别为SSSKAKKMP、HGEGGRSTHE、WLGHGGRPDHE和WRMDIDGDMISEQEAHQER。

抑制肽通过氢键、范德华力、疏水性作用力、静电力与ACE分子的活性位点结合改变其空间结构进而降低其催化活性。其中,氢键是最重要的非共价相互作用力,有助于抑制剂和ACE之间形成稳定的对接复合物。ACE分子的口袋结构主要有 S_1 (包含氨基酸残基Ala354、Glu384和Tyr523)、 S_2 (包含氨基酸残基Gln281、His253、Lys511、His513和Tyr520)、 S'_1 (氨基酸残基Glu162)3个活性位点以及 Zn^{2+} 结构域上的氨基酸残基His383、His387和Glu411^[33]。来自芝麻籽蛋白的2种多肽,ISGAQPSLR和VVISAPSK,通过与ACE中的 S_1 、 S_2 口袋及 Zn^{2+} 结构域结合抑制其催化活性^[34],而源自海苔的三肽FAR则与ACE的 S_1 、 S_2 和 S'_1 3个活性位点结合而发挥抑制作用^[35]。Chen等^[31]发现来源于兔肉蛋白的ACE抑制肽,EACF和CDF,分别与ACE形成8个和4个氢键相互作用,形成的复合物稳定并且表现出较强的ACE抑制作用。

多肽的一级结构即氨基酸序列是决定其ACE抑制活性的重要因素。C末端含Val、Trp、Ile、Phe、Met、Tyr

和Ala等疏水氨基酸或芳香族氨基酸的多肽往往表现出更好的ACE抑制活性^[36]。Chen等^[37]从核桃蛋白中筛选到3种新的ACE抑制肽(GVVPHN、EHSLDPLK和KTLLNFGPN),其中ACE抑制活性最高的多肽GVVPHN,疏水氨基酸物质的量分数高达50%。这也表明疏水性作用力在抑制肽和ACE分子的相互作用中起着重要作用。Xie等^[23]从小球藻中筛选了两条具有高ACE抑制活性的多肽TTW和VHW,其 IC_{50} 值分别为 $(0.61 \pm 0.12), (0.91 \pm 0.31) \mu\text{mol/L}$,这两条多肽的C末端均为色氨酸。此外,分子量大小是影响多肽生物活性的另一因素。与大分子肽相比,小分子肽更容易与ACE活性位点结合形成复合物,更有效地抑制ACE活性^[38]。

1.1.2 抑制肾素活性 虽然抑制ACE可以较好地降低高血压,但会引起Ang I的积累导致激肽代谢紊乱,进而使患者产生口干、血管神经性水肿等副作用。分泌肾素是RAAS调控血压的第一步,是诱导血管紧张素原释放Ang I的关键步骤。抑制肾素活性可以从源头上减少Ang II的生成,避免抑制ACE引起的副作用。已有研究发现,菜籽粕^[39]、火麻籽^[40]、亚麻籽^[41]、豌豆^[42]等植物种子来源的生物活性肽具有抑制肾素活性的功效。何荣^[43]从菜籽粕蛋白中分离得到一条抑制肾素催化活性的四肽(RALP),体外 IC_{50} 为 $(0.97 \pm 0.04) \text{ mmol/L}$ 。用其给SHRs灌胃24 h,剂量 30 mg/kg BW ,可以使大鼠收缩压降低 2.13 kPa 。此外,动物肌肉、血清蛋白、藻类^[44]等来源的多肽也被发现具有抑制肾素活性的功效。Lafarga等^[45]用木瓜蛋白酶水解牛血清蛋白,其中相对分子质量 <1000 的蛋白水解物可以使SHRs的收缩压在8 h内降低 $(4.30 \pm 0.48) \text{ kPa}$ 。进一步对该水解物进行质谱分析,从中筛选得到一条对肾素活性有很好抑制功效的三肽,其对肾素的半抑制浓度为 $(7.29 \pm 0.16) \text{ mmol/L}$,该多肽同时对ACE-I也有抑制作用。Fitzgerald等^[44]用木瓜蛋白酶水解红藻(*Palmaria palmata*)蛋白,并从中分离出具有抑制肾素活性和ACE活性的多肽IRLIIVLMPILHA。该多肽可以使SHRs大鼠的收缩压降低 4.40 kPa ,其降压效果比卡托普利更佳^[45]。

肾素是由335个氨基酸组成的糖基化天冬氨酸蛋白酶,具有高度的专一性,仅以肾素原为底物^[46]。肾素抑制肽一般是通过与肾素的天冬氨酸残基(Asp32、ASP35)或活性位点 S_3 的亚基结合,起到抑制其活性的作用。研究^[41]表明,多肽的N末端为亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等脂肪族氨基酸残基或者是C末端为苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸Tyr等芳香族氨基酸残基的小分子肽肾素抑制活性更佳。这可能与肾素的独特空间结构有关,其C端和N端结构域形成一个深邃的裂缝,与该位点结合的多肽相对分子质量足够小才能进入裂缝。He等^[39]从油菜籽中分离得到了3条活性较佳的肾素抑制肽均为小分子的二

肽, Leu-Tyr, Ile-Trp 和 Thr-Phe, 其半抑制浓度分别为 1.8, 2.3, 3.7 mmol/L。目前据报道物质中活性最佳的肾素抑制肽的体外半抑制浓度为 0.054 mmol/L, 也是小分子的三肽 (Trp-Tyr-Thr), 来自于火麻仁籽^[47]。此外, 研究^[48]表明, 疏水性较强的多肽也具有很好的抑制肾素活性, 疏水性作用力也是抑制肽与肾素结合的重要相互作用力之一, 一些疏水性较强的多肽也表现出很好的肾素抑制活性, 比如 Gly-His-Ser, 其 IC_{50} 为 1.09 mmol/L。疏水性较强的抑制肽可能更倾向于通过 ACE/Ang II/AT1R 信号通路调节血压。

1.1.3 抑制 AT1R 或激活 AT2R 由于肾素原在与细胞表面受体结合时也能表现出与肾素类似的活性, 因此抑制肾素活性并无法完全抑制 Ang II 的形成。在 RAAS 的下游, Ang II 的 I 型受体 (AT1R) 和 II 型受体 (angiotensin II type 2 receptor, AT2R) 负责调节生理效应, Ang II 通过 AT1R 在循环系统内发挥收缩血管的作用, 通过 AT2R 调节血管扩张的同时抑制肾小球旁细胞肾素的合成^[49]。选择性阻断 AT1R 可以从 Ang II 的终端抑制其诱导血管收缩, 并且不会引起与缓激肽降解相关的副作用。这种能选择性阻断 AT1R 的物质被称作 Ang II 受体拮抗剂 (Ang II receptor blockers, ARB), 临床上使用的氯沙坦正是利用这一原理来治疗高血压。食源性多肽除了通过抑制 ACE、肾素活性降低高血压外, 还可以通过直接阻断 AT1R 起到降血压的作用。Chen 等^[50]发现, 蛋清水解物可有效降低 SHR 的血压, 并从该蛋清水解物中分离鉴定得到其抗高血压的主要成分为多肽 ITKPNDVYS, 该多肽通过降低血管平滑肌细胞 AT1R 水平达到降低血压的功效。另外, Cao 等^[51]发现, 牛骨明胶的碱性蛋白酶水解物不仅能直接抑制 ACE 活性, 还能使心肌组织中的 AT1R 下调、AT2R 上调, 通过抑制 ACE/Ang II/AT1R 通路和激活 Ang II/AT2R 通路的共同作用, 使成年雄性 SHR 大鼠的血压降低。

1.2 激活 ACE2/Ang (1-7)/MasR 信号通路

ACE2 是 ACE 的一种同源酶, 该酶不仅能够催化 Ang II 降解为 Ang (1-7), Ang (1-7) 通过 Mas 受体 (mas receptor, MasR) 起血管舒张作用^[4], 还能催化 Ang I 生成 Ang (1-7) 的前体 Ang (1-9), 进而形成更多的 MasR^[52], 该通路被称为 ACE2/Ang (1-7)/MasR 信号通路。可见, 提高 ACE2 的表达可以减少 Ang II 的积累降低血管收缩程度, 还能通过 MasR 的过表达促进血管舒张, 达到双重的降血压效果。ACE2 自 2000 年被发现以来, 即引起广泛关注, 被认为是治疗高血压的有效靶点之一。已有研究^[52-53]发现, 食源性多肽可以通过刺激 ACE2 和 MasR 的转录表达水平降低 SHR 血压。钝顶螺旋藻中分离得到的多肽 Ile-Gln-Pro 和 Val-Glu-Pro 可

以通过上调 ACE2 和 MasR 的 mRNA 水平而降低 SHR 的血压^[22]。Liao 等^[53]从血清蛋白中分离得到一种三肽 (IRW) 可以有效降低 SHR 的血压。进一步研究发现, 该多肽可以促进 ACE2 和 MasR 的表达, 同时排除了该多肽对 ACE, AT1R 和 AT2R 的作用, 从而确定 IRW 确实是通过激活 ACE2/Ang (1-7)/MasR 信号通路降低 SHR 的血压。IRW 在体内作为 ACE2 激活剂的机制包括增强内皮依赖性血管松弛和减少血管炎症。

2 以 KNOS 通路为靶点调节血压

KNOS 是控制血管舒张程度的调节系统。如图 2 所示, 在血管内皮中, 缓激肽激活一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 催化精氨酸生成 NO, NO 激活鸟苷酸环化酶催化三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 生成 5'-环鸟苷酸 (5'-cyclic-guanosine monophosphate, cGMP) 并激活 cGMP 依赖性激酶, 进而诱导血管舒张^[54]。可见, 提高 eNOS 活性可以直接提高 NO 的生成量, 进而促进血管舒张, 达到降低血压的目的。eNOS 的活性受到其序列中某些氨基酸残基的磷酸化和去磷酸化的影响。研究^[55]发现, 心血管疾病患者体内的 eNOS 起催化作用的丝氨酸残基的磷酸化水平较低, 且其 MAPK、蛋白激酶 B、细胞外调节蛋白激酶和钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK-II) 等 eNOS 相关的磷酸化激酶水平也很低。因此, 理论上通过修饰 eNOS 这些位点可以提高其活性。

2.1 PI3K/Akt/eNOS 信号通路

研究^[4]表明, 磷脂酰肌醇-3-磷酸激酶 (phosphatidylinositol-3-phosphate kinase, PI3K) 可以激活 Akt, 磷酸化 eNOS 的催化残基 (Ser¹¹⁷ 或 Ser¹¹⁹) 提高 eNOS 的活性, 从而诱导血管内皮平滑肌松弛, 降低血压, 此即“PI3K/Akt/eNOS 信号通路”(图 3)。来源于牙鲆鱼糜的 3 种肽 IVDR、WYK 和 VASVI 能促进 Akt 和 eNOS 的磷酸化, 显著促进人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中 NO 的生成。将上述多肽给 SHR 口服, 可以有效降低 SHR 的血压, 发挥抗高血压活性^[56]。Lin 等^[57]从牦牛乳酪蛋白中分离出的肽 KYIPIQ 也能通过提高 eNOS 活性促进 HUVECs 中 NO 的释放, 起到血管舒张的作用。Carrizzo 等^[58]发现, 来源于螺旋藻的肽 GIVAGDVTPI 能引起离体 SHR 肠系膜动脉的血管舒张。使用药理抑制剂在功能和分子水平上对细胞内通路进行表征, 结果表明, GIVAGDVTPI 作用于 PI3K/Akt 细胞内信号通路促进 eNOS 磷酸化, 增加 NO 释放。另外, 抑制 eNOS 可消除 GIVAGDVTPI 诱发的 SHR 和 Wistar-Kyoto 正常大鼠的血管舒张, 表明 NO 是 GIVAGDVTPI 诱发血管舒张的决定因素。

2.2 PPAR- γ /caspase3/MAPK/eNOS 信号通路

研究^[59]发现,过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)的活化,能够减轻氧化应激和炎症,抑制血管收缩以及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、RhoA、活性半胱天冬酶-3的表达,同时提高 eNOS 水平,促进血管舒张,该机制称作“PPAR- γ /caspase3/MAPK/eNOS 信号通路”(图 4)。因此,PPAR- γ 被视为血压调节的新靶点。Ngo 等^[60]用鳕鱼皮明胶碱性蛋白酶水解物给 SHR 灌胃 20 d 后,发现大鼠的收缩压(systolic blood pressure, SBP)显著降低。进一步研究发现该水解物通过激活 PPAR- γ 抑制内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、 α -SMA、RhoA、活性半胱天冬酶-3 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的表达,进而使肺中 eNOS 活性增强。此外,从水解物中分离的两种肽 LGPLGHQ 和 MVGSAPGVL 还具有明显的 ACE 抑制作用。可见,鳕鱼皮明胶水解物是通过 PPAR- γ /caspase3/MAPK/eNOS 信号通路和 ACE 抑制途径共同发挥抗高血压作用。

2.3 阻断 L 型 Ca^{2+} 通道

钙通道功能是血管肌膜兴奋的基础,并赋予血管显著的电压敏感性。细胞内 Ca^{2+} 与钙调蛋白(calmodulin, Cd)形成 Ca^{2+} -Cd 复合物,该复合物通过抑制 eNOS 刺激血管收缩。因此,阻断 L 型 Ca^{2+} 通道抑制钙流入细胞内,可以减少 Ca^{2+} -Cd 复合物的生成,从而抑制血管收缩,达到降低血压的目的^[61],如图 3 所示。伍强^[62]发现灵芝菌丝 ACE 抑制肽通过促进 eNOS 磷酸化生成 NO, NO 自由扩散至邻近的血管平滑肌细胞中,结合并激活 NO 受体——可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC),进而催化 GTP 生成第二信使 cGMP, cGMP 进一步激活 PK-G, 从而激活细胞膜上钙泵,导致胞内游离 Ca^{2+} 排除胞外,发挥降血压功效。因此,抗高血压肽作为钙通道阻滞剂与血管壁和心肌中的电压门控钙通道相互作用,导致血管扩张^[63]。

3 抑制内皮素转换酶活性

ET-1 的过度表达是动脉粥样硬化和高血压等心血管疾病的内源性因素之一。ET-1 可以促使血管收缩,尤其是引起冠状动脉的强烈收缩,进而引起血压升高。肾上腺素、ACE、胰岛素及血管内皮细胞的氧化损伤或物理损伤都能促进 ET-1 的产生^[64]。内皮素转换酶(endothelin converting enzyme, ECE)在血压调节中起着至关重要的作用,其催化大分子内皮素生成 ET-1, ET-1 与 ET 受体结合后诱导包括血管收缩在内的一系列生理效应。因此, ECE 抑制剂和 ET 受体竞争剂可以作为治疗高血压治疗的靶点。已有研究^[65-66]从鳕鱼肉、牛肉及

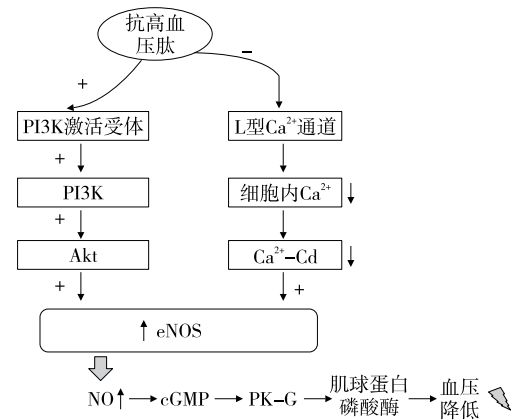


图 3 PI3K/Akt/eNOS 信号通路和 L 型 Ca^{2+} 通道的阻断机制

Figure 3 Mechanism of PI3K/Akt/eNOS signaling pathway and L-type Ca^{2+} channel blocking

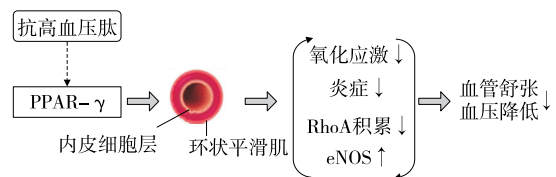


图 4 PPAR- γ 对血压的调节机制

Figure 4 Regulation mechanism of PPAR- γ on blood pressure

乳铁蛋白等的多肽水解物中发现具有 ECE 抑制活性的多肽,可以通过抑制 ECE 来减少 ET-1 的释放。Zheng 等^[21]从马尾藻中分离得到一种多肽(RWDISQPY),发现其可以通过抑制 ACE 活性或保护血管内皮细胞免受氧化应激来减少 ET-1 的分泌,从而发挥抗高血压作用。Zhao 等^[64]分别用 50, 100, 200 $\mu\text{mol/L}$ 的南极磷虾多肽(AKP1、AKP3、AKP6 和 AKP7)处理 HUVECs 24 h, HUVECs 中 ET-1 的生成显著降低, NO 的生成以浓度依赖性方式显著增加。以上均表明多肽可能通过影响 ET-1 和 NO 系统来发挥抗高血压作用。

4 结论和展望

食源性降血压肽在治疗和预防高血压方面的作用在人体内、体外已得到了不同程度的验证。食源性降血压肽主要通过基于肾素—血管紧张素—醛固酮系统的 ACE/Ang II/AT1R 信号通路和 ACE2/Ang (1-7)/MasR 信号通路,以及以激酶——氧化氮系统通路为靶点的 PI3K/Akt/eNOS 信号通路、PPAR- γ /caspase3/MAPK/eNOS 信号通路和 L 型 Ca^{2+} 通道调节血压。此外,也有部分多肽通过抑制内皮素转换酶活性降低血压。降血压肽的效果和作用机制主要取决于其氨基酸序列,而氨基酸序列主要决定于原料的种类和多肽的制备方法等。当前关于多肽作用机制的研究多是以单一多肽为研

研究对象,对混合多肽的作用机制的研究较少。鉴于多肽通过不同信号通路调节血压,今后可以理性设计复配多肽使之同时作用于 2 条或者 2 条以上的信号通路,研究其降血压功效是否得到增强。

参考文献

- [1] 李帅, 袁亚宏, 岳田利. 益生菌发酵藜麦制备 ACE 抑制肽[J]. 食品与机械, 2022, 38(8): 14-21.
LI S, YUAN Y H, YUE T L. Study on the preparation of ACE inhibitory peptides by probiotic fermentation of quinoa[J]. Food & Machinery, 2022, 38(8): 14-21.
- [2] 张玲瑜, 苗建银, 曹愚, 等. 米糠蛋白源 ACE 抑制肽的酶解制备及活性研究[J]. 食品与机械, 2022, 38(3): 160-166.
ZHANG L Y, MIAO J Y, CAO Y, et al. Enzymatic preparation and activity study of rice bran protein-derived ACE inhibitory peptides [J]. Food & Machinery, 2022, 38(3): 160-166.
- [3] Kaur A, KHEINDE B A, SHARMA P, et al. Recently isolated food-derived antihypertensive hydrolysates and peptides: A review [J]. Food Chemistry, 2021, 346: 128719.
- [4] OKAGU I U, EZEORBA T P C, AHAM E C, et al. Recent findings on the cellular and molecular mechanisms of action of novel food-derived antihypertensive peptides [J]. Food Chemistry: Molecular Sciences, 2022, 4: 100078.
- [5] 李素娟, 郭建强. 肾素抑制剂阿利吉仑在高血压治疗中的应用进展[J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1 250-1 252.
LI S J, GUO J Q. Research progress on renin inhibitor Aliskiren in the treatment for hypertension [J]. Medical Recapitulate, 2015, 21(7): 1 250-1 252.
- [6] O'CONNOR J, GARCIA-VAQUERO M, MEANEY S, et al. Bioactive peptides from algae: Traditional and novel generation strategies, structure-function relationships, and bioinformatics as predictive tools for bioactivity[J]. Marine Drugs, 2022, 20(5): 317.
- [7] 曹文红, 章超桦. 食品蛋白降血压肽及其酶法制备[J]. 食品科技, 2002(5): 9-13.
CAO W H, ZHANG C H. Antihypertensive peptides derived from food proteins and enzymatic approaches to their production[J]. Food Science and Technology, 2002(5): 9-13.
- [8] SONKLIN C, ALASHI M A, LAOHAKUNJIT N, et al. Identification of antihypertensive peptides from mung bean protein hydrolysate and their effects in spontaneously hypertensive rats[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 64: 103635.
- [9] VASQUEZ-VILLANUEVA R, ORELLANA J M, MARINA M L, et al. Isolation and characterization of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from peach seed hydrolysates: In vivo assessment of antihypertensive activity[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(37): 10 313-10 320.
- [10] WU J S, LI J M, LO H Y, et al. Anti-hypertensive and angiotensin-converting enzyme inhibitory effects of radix astragali and its bioactive peptide AM-1[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 254: 112724.
- [11] ARDIANSYA H, ARIFFA F, ASTUTI R M, et al. Non-volatile compounds and blood pressure-lowering activity of inpari 30 and cempo ireng fermented and non-fermented rice bran[J]. AIMS Agriculture and Food, 2021, 6(1): 337-359.
- [12] SUETSUNA K, MAEKAWA K, CHEN J R. Antihypertensive effects of *Undaria pinnatifida* (wakame) peptide on blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2004, 15(5): 267-272.
- [13] WONGNGAM W, ROYTRAKUL S, MITANI T, et al. Isolation, identification, and in vivo evaluation of the novel antihypertensive peptide, VSKRLNGDA, derived from chicken blood cells [J]. Process Biochemistry, 2022, 115: 169-177.
- [14] O'KEEFFE M B, NORRIS R, ALASHI M A, et al. Peptide identification in a porcine gelatin prolyl endoproteinase hydrolysate with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory and hypotensive activity[J]. Journal of Functional Foods, 2017, 34: 77-88.
- [15] 刘飞, 苗建银, 杨余语, 等. 牛乳酪蛋白源 ACE 抑制肽对大鼠的降血压作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(7): 1-7.
LIU F, MIAO J Y, YANG Y Y, et al. Antihypertensive effect of the ACE inhibitory peptides derived from bovine casein in rats[J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(7): 1-7.
- [16] BALTI R, BOUGATEF A, SILA A, et al. Nine novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from cuttlefish (*Sepia officinalis*) muscle protein hydrolysates and antihypertensive effect of the potent active peptide in spontaneously hypertensive rats [J]. Food Chemistry, 2015, 170: 519-525.
- [17] PARK S Y, JE J Y, KANG N, et al. Antihypertensive effects of Ile-Pro-Ile-Lys from krill (*Euphausia superba*) protein hydrolysates: Purification, identification and in vivo evaluation in spontaneously hypertensive rats [J]. European Food Research and Technology, 2017, 243(4): 719-725.
- [18] QIAN Z, ZHANG Y Y, OH G, et al. Antioxidant and angiotensin I converting enzyme inhibition effects and antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats of peptide isolated from boiled abalone by-products, *halotis discus hannai* [J]. Journal of Aquatic Food Product Technology, 2018, 27(9): 946-960.
- [19] GUO M R, CHEN X J, WU Y L, et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from sipuncula (*Phascolosoma esculenta*): Purification, identification, molecular docking and antihypertensive effects on spontaneously hypertensive rats [J]. Process Biochemistry, 2017, 63: 84-95.
- [20] 李晶晶, 尤海琳, 张亚飞, 等. 扇贝裙边 ACE 抑制肽的分离鉴定及其降血压活性研究[J]. 大连海洋大学学报, 2018, 33(6): 782-787.
LI J J, YOU H L, ZHANG Y F, et al. Isolation, purification and hypotensive activity determination of ACE inhibitor peptides derived from soft part excluding adductors of yesso scallop [J]. Journal of Dalian Ocean University, 2018, 33(6): 782-787.

- [21] ZHENG Y J, ZHANG Y F, SAN S. Efficacy of a novel ACE-inhibitory peptide from *sargassum maclurei* in hypertension and reduction of intracellular endothelin-1 [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (3): 653.
- [22] PAN H L, SHE X X, WU H L, et al. Long-term regulation of the local renin-angiotensin system in the myocardium of spontaneously hypertensive rats by feeding bioactive peptides derived from *spirulina platensis* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(35): 7 765-7 774.
- [23] XIE J L, CHEN X J, WU J J, et al. Antihypertensive effects, molecular docking study, and isothermal titration calorimetry assay of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from *Chlorella vulgaris* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(6): 1 359-1 368.
- [24] DENG Z Z, LIU Y J, WANG J, et al. Antihypertensive effects of two novel angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from *Gracilariopsis lemaneiformis* (rhodophyta) in spontaneously hypertensive rats (SHRs) [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(9): 299.
- [25] 周会钦, 肖军霞, 荣庆军, 等. 具有临床具有临床降血压功效的乳源三肽的研究进展[J]. *食品科学*, 2022, 43(9): 326-336.
- [26] ZHOU H Q, XIAO J X, RONG Q J, et al. Recent advances in the research of milk-derived tripeptides with clinically confirmed antihypertensive effects [J]. *Food Science*, 2022, 43(9): 326-336.
- [27] 杨琦, 杨许花, 杨雪妍, 等. 血管紧张素转换酶抑制肽定量构效关系研究进展[J]. *中国酿造*, 2021, 40(6): 23-27.
- [28] YANG Q, YANG X H, YANG X Y, et al. Research progress on quantitative structure-activity relationship of angiotensin converting enzyme inhibitory peptide [J]. *China Brewing*, 2021, 40 (6): 23-27.
- [29] 沈嘉森, 苏永昌, 陈晓婷, 等. 龙须菜 ACE 抑制肽的体外稳定性和抗氧化活性研究 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(7): 384-392.
- [30] SHEN J S, SU Y C, CHEN X T, et al. Study on in vitro stability and antioxidant activity of ACE inhibitory peptide from *Gracilaria lemaneiformis* [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(7): 384-392.
- [31] ABDELHEDI O, NASRI M. Basic and recent advances in marine antihypertensive peptides: Production, structure-activity relationship and bioavailability [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2019, 88: 543-557.
- [32] WU J P, LIAO W, UDENIGWE C C. Revisiting the mechanisms of ACE inhibitory peptides from food proteins [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2017, 69: 214-219.
- [33] DASKAYA-DIKMEN C, YUCETEPE A, KARBANCIOGLU-GULER F, et al. Angiotensin-I-converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides from plants [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 316-336.
- [34] CHEN J B, YU X D, HUANG W X, et al. A novel angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide from rabbit meat protein hydrolysate: Identification, molecular mechanism, and antihypertensive effect in vivo [J]. *Food & Function*, 2021, 12(23): 12 077-12 086.
- [35] KRICHEN F, SILA A, CARON J, et al. Identification and molecular docking of novel ACE inhibitory peptides from protein hydrolysates of shrimp waste [J]. *Engineering in Life Sciences*, 2018, 18(9): 682-691.
- [36] DUAN X J, DONG Y F, ZHANG M, et al. Identification and molecular interactions of novel ACE inhibitory peptides from rapeseed protein [J]. *Food Chemistry*, 2023, 422: 136085.
- [37] LU X, SUN Q, ZHANG L X, et al. Dual-enzyme hydrolysis for preparation of ACE-inhibitory peptides from sesame seed protein: Optimization, separation, and identification [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2021, 45(4): e13638.
- [38] MORIKAWA R, TOJI K, KUMAGAI Y, et al. ACE inhibitory effect of the protein hydrolysates prepared from commercially available nori product by pepsin-trypsin digestion [J]. *European Food Research and Technology*, 2022, 248(1): 243-251.
- [39] TAWALBEH D, AL-U'DATT M H, WAN AHMAD W A N, et al. Recent advances in In vitro and In vivo studies of antioxidant, ACE-inhibitory and anti-inflammatory peptides from legume protein hydrolysates [J]. *Molecules*, 2023, 28: 2 423.
- [40] CHEN Y H, LI J, DONG N G, et al. Separation and identification of ACE inhibitory peptides from defatted walnut meal [J]. *European Food Research and Technology*, 2020, 246(10): 2 029-2 038.
- [41] MIRZAPOUR M, REZAEI K, SENTANDREU M A. Identification of potent ACE inhibitory peptides from wild almond proteins [J]. *Journal of Food Science*, 2017, 82(10): 2 421-2 431.
- [42] HE R, MALOMO S A, ALASHI A, et al. Purification and hypotensive activity of rapeseed protein-derived renin and angiotensin converting enzyme inhibitory peptides [J]. *Journal of Functional Foods*, 2013, 5(2): 781-789.
- [43] MALOMO S A, ONUH J O, GIRGIH A T, et al. Structural and antihypertensive properties of enzymatic hemp seed protein hydrolysates [J]. *Nutrients*, 2015, 7(9): 7 616-7 632.
- [44] UDENIGWE C C, ADEBIYI A P, DOYEN A, et al. Low molecular weight flaxseed protein-derived arginine-containing peptides reduced blood pressure of spontaneously hypertensive rats faster than amino acid form of arginine and native flaxseed protein [J]. *Food Chemistry*, 2012, 132(1): 468-475.
- [45] LI H, PRAIRIE N, UDENIGWE C C, et al. Blood pressure lowering effect of a pea protein hydrolysate in hypertensive rats and humans [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(18): 9 854-9 860.
- [46] 何荣. 菜籽蛋白源肾素和 ACE 双重抑制肽的制备及其抑制机制研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2013: 36-38.
- [47] HE R. Study on the preparation and inhibition mechanism of dual renin and ACE inhibitory peptide derived from rapeseed protein [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2013: 36-38.
- [48] FITZGERALD C, ALUKO R E, HOSSAIN M, et al. Potential of a renin inhibitory peptide from the red seaweed *Palmaria palmata* as a functional food ingredient following confirmation and

- characterization of a hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2014, 62(33): 8 352-8 356.
- [45] LAFARGA T, ALUKO R E, RAI D K, et al. Identification of bioactive peptides from a papain hydrolysate of bovine serum albumin and assessment of an antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats[J]. *Food Research International*, 2016, 81(91): 99.
- [46] ALUKO R E. Food protein-derived renin-inhibitory peptides: In vitro and in vivo properties[J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2019, 43(1): e12648.
- [47] GIRGIH A T, UDENIGWE C C, LI H, et al. Kinetics of enzyme inhibition and antihypertensive effects of hemp seed (*Cannabis sativa* L.) protein hydrolysates[J]. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 2011, 88(11): 1 767-1 774.
- [48] HE R, MALOMO S A, GIRGIH A T, et al. GlycinyI-histidinyI-serine (GHS), a novel rapeseed protein-derived peptide has blood pressure-lowering effect in spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(35): 8 396-8 402.
- [49] 孟根杜希, 金澈勒格尔, 刘肇宁, 等. 蒙药乌兰温都苏-11 丸对自发性高血压大鼠 Ang-Ⅱ 受体 AT1R、AT2R 蛋白表达的影响[J]. *内蒙古农业大学学报(自然科学版)*, 2019, 40(3): 1-6.
- Menggenduxi, Jin chelegeer, LIU Z N, et al. Effects of mongolian medicine Wulan Wendusu-11pill on ang-Ⅱ expression of AT1R AT2R proteins in spontaneously hypertensive rats[J]. *Journal of Inner Mongolia Agricultural University(Natural Science Edition)*, 2019, 40(3): 1-6.
- [50] CHEN L, LIAO W, FANG J, et al. Purification and identification of angiotensin II type I receptor down regulating peptide from egg white hydrolysate[J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2020, 44(6): e13220.
- [51] CAO S M, WANG Z X, XING L J, et al. Bovine bone gelatin-derived peptides: Food processing characteristics and evaluation of antihypertensive and antihyperlipidemic activities[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(32): 9 877-9 887.
- [52] LIAO W, WU J P. The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021, 61(15): 2 572-2 586.
- [53] LIAO W, FAN H B, DAVIDGE S T, et al. Egg white-derived antihypertensive peptide IRW (Ile-Arg-Trp) reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats via the ACE2/Ang (1-7)/Mas receptor Axis[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2019, 63(9): 1900063.
- [54] LI Q, YOUN J Y, CAI H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension[J]. *Journal of Hypertension*, 2015, 33(6): 1 128-1 136.
- [55] ZIPPEL N, LOOT A E, STINGL H, et al. Endothelial AMP-activated kinase α 1 phosphorylates eNOS on Thr495 and decreases endothelial NO formation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(9): 2 753.
- [56] OH J Y, JE J G, LEE H G, et al. Anti-hypertensive activity of novel peptides identified from olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) surimi[J]. *Foods*, 2020, 9(5): 647.
- [57] LIN K, MA Z, RAMACHANDRAN M, et al. ACE inhibitory peptide KYIPIQ derived from yak milk casein induces nitric oxide production in HUVECs and diffuses via a transcellular mechanism in Caco-2 monolayers[J]. *Process Biochem*, 2020, 99: 103-111.
- [58] CARRIZZO A, CONTE G M, SOMMELLA E, et al. Novel potent decameric peptide of spirulina platensis reduces blood pressure levels through a PI3K/AKT/eNOS-dependent mechanism [J]. *Hypertension*, 2019, 73(2): 449-457.
- [59] STUMP M, MUKOHDA M, HU C, et al. PPAR- γ regulation in hypertension and metabolic syndrome[J]. *Current Hypertension Reports*, 2015, 17(12): 89.
- [60] NGO D H, KANG K H, RYU B, et al. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides from antihypertensive skate (*Okamejei kenoeji*) skin gelatin hydrolysate in spontaneously hypertensive rats[J]. *Food Chemistry*, 2015, 174: 37-43.
- [61] WANG Z Q, WATANABE S, KOBAYASHI Y, et al. Trp-His, a vasorelaxant di-peptide, can inhibit extracellular Ca^{2+} entry to rat vascular smooth muscle cells through blockade of dihydropyridine-like L-type Ca^{2+} channels[J]. *Peptides*, 2010, 31(11): 2 060-2 066.
- [62] 伍强. 灵芝菌丝 ACE 抑制肽的鉴定、抑制机理及其降血压分子机制研究[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2020: 110.
- WU Q. Identification, inhibition mechanism and anti-hypertension molecular mechanism of the angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptide derived from *Ganoderma lingzhi* mycelia[D]. Changsha: Central South University of Forestry and Technology, 2020: 110.
- [63] MAJUMDER K, WU J P. Molecular targets of antihypertensive peptides: Understanding the mechanisms of action based on the pathophysiology of hypertension [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(1): 256-283.
- [64] ZHAO Y Q, ZHANG L, TAO J, et al. Eight antihypertensive peptides from the proteinhydrolysate of Antarctic krill (*Euphausia superba*): Isolation, identification, and activity evaluation on human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) [J]. *Food Research International*, 2019, 121: 197-204.
- [65] OKITSU M, MORITA A, KAKITANI M, et al. Inhibition of the endothelin-converting enzyme by pepsin digests of food proteins [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1995, 59(2): 325-326.
- [66] FERNANDEZ-MUSOLES R, SALOM J B, MARTINEZ-MAQUEDA D, et al. Antihypertensive effects of lactoferrin hydrolyzates: Inhibition of angiotensin and endothelin-converting enzymes[J]. *Food Chemistry*, 2013, 139(1/2/3/4): 994-1 000.