

海参肽对大鼠乙酸性胃溃疡愈合的促进作用

王倩倩¹, 杜 鹃², 冯凤琴^{1*}

(¹ 浙江大学生物系统工程与食品科学学院 杭州 310058

² 浙江诺衍生物科技有限公司 浙江湖州 313000)

摘要 通过建立大鼠切除型皮肤伤口模型,测定伤口的愈合率,观察海参肽是否能够促进大鼠伤口愈合。建立乙酸诱导的大鼠胃溃疡模型,并以不同剂量的海参肽(0.5 mg/g 和 2 mg/g)灌胃干预,以氧化应激、炎症因子和防御因子相关生化指标来评价其对大鼠胃溃疡的愈合是否有促进作用以及可能的机制。结果表明:涂抹海参肽的大鼠伤口愈合率自造模后第 2 天起显著高于对照组,第 12 天时完全愈合。与模型组相比,海参肽 2 个剂量组的溃疡面积均显著降低,溃疡抑制率分别达 41.45% 和 60.41%;形态学结果显示黏膜再生、炎性细胞浸润减少,预后良好;胃组织中抗氧化相关的超氧化物歧化酶(SOD)活力和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力分别增加 3.80%,4.85% 和 12.59%,23.54%,丙二醛(MDA)含量分别降低了 59.40%,45.24%;炎症相关的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)水平分别降低 12.37%,19.63% 和 8.64%,23.43%;防御因子相关的前列腺素 E₂(PGE₂)、一氧化氮(NO)和表皮生长因子(EGF)水平分别增加 12.80%,16.95%;14.06%,27.44% 和 25.08%,63.76%。海参肽通过增强胃黏膜的抗氧化、抗炎和防御能力等途径发挥促进胃溃疡的愈合作用。

关键词 海参肽; 乙酸; 胃溃疡; 愈合

文章编号 1009-7848(2022)08-0109-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.08.012

胃溃疡是常见的胃肠疾病之一,约占世界人口的 5%~10%,很难完全治愈,经常复发^[1]。目前胃溃疡的发生和复发的机制尚未阐明,人们普遍认为幽门螺杆菌感染、胆汁酸、酗酒、非甾体类抗炎药的使用、缺血、应激、压力、吸烟、衰老和营养不足等外源性因素均可能导致胃溃疡的发生^[2]。临床上对于胃溃疡的治疗主要以抑酸、增强胃黏膜防御功能为主,以此达到保护胃黏膜、控制症状、溃疡修复以及减少复发的目的^[3]。虽然大多数的抗溃疡药物如质子泵抑制剂、抗酸剂和抗组胺剂的干预效果令人满意,但是药物存在的各种副反应限制了它们的应用^[4-6]。寻找一种能较好修复胃黏膜组织且副作用小的抗溃疡功能成分,具有重要的科学意义和应用价值。

近年来,生物活性肽因良好的吸收性,独特的生理活性以及安全、无毒副作用的特性成为科学研究的热点。现有文献报道了几种肽类物质如鳕鱼皮胶原肽^[7]、核桃肽^[8]、小麦肽^[9]等对胃黏膜损伤

均有一定的保护作用。海参的干燥体壁含有许多生物活性物质和营养物质,包括约 90% 的蛋白质、6% 的多糖、4% 的脂类以及多种维生素和矿物质,这使得海参成为临床营养的潜在候选者^[10]。从海参中分离出的肽——海参肽(SCP)被证明具有抗氧化^[11]、抗炎^[12]、促进皮肤伤口愈合^[13]等作用,然而,目前尚缺乏针对胃黏膜损伤性的研究报道。本文通过建立大鼠切除型皮肤伤口模型,测定伤口的愈合率,观察海参肽是否能够促进大鼠伤口愈合。在此基础上,通过观察观察胃溃疡组织学变化,测定胃溃疡大鼠胃组织匀浆的抗氧化、抗炎活性及防御因子水平,从多角度研究海参肽对乙酸诱导的胃溃疡是否有促进愈合的作用以及可能的保护机制,为开发海参肽功能性食品提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 动物、材料与试剂

SPF 级 Wistar 雄性大鼠 50 只,体质量 180~220 g,由浙江中医药大学实验动物中心提供和饲养【实验动物许可证编号为 SYXK(浙)2018-0012】。

海参肽(从东海野生乌参中分离得到的小分

收稿日期:2021-10-25

基金项目:宁波市科技创新 2025 重大专项
(2019B10060)

作者简介:王倩倩(1990—),女,博士生

通信作者:冯凤琴 E-mail: feng_fengqin@hotmail.com

子生活肽类混合物),外观为淡黄色固体粉末,由杭州康源食品科技有限公司提供。相对分子质量小于1 000 u的低聚肽占90.12%。氨基酸含量为818.61 mg/g,其中呈味氨基酸502.51 mg/g,必须氨基酸95.21 mg/g,疏水性氨基酸174.63 mg/g。

鱼皮胶原蛋白粉购于市场;冰乙酸(分析纯级,乙酸含量 $\geq 99.5\%$),国药集团化学试剂有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)试剂盒,南京建成生物工程技术有限公司;肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF $-\alpha$)、白介素-6(IL-6)、一氧化氮(NO)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)、表皮生长因子(EGF)的ELISA检测试剂盒,武汉基因美生物科技有限公司;其余化学试剂均为国产分析纯级。

1.2 仪器与设备

HH-6 数显恒温水浴锅,常州澳华仪器有限公司;BSA224S 电子分析天平,赛多利斯科学仪器有限公司;HC-3018R 高速冷冻离心机,安徽中佳科学仪器有限公司;Infinite M200Pro 酶标仪,瑞士帝肯集团公司;DM500 光学显微镜,徕卡显微系统贸易有限公司。

1.3 方法

1.3.1 海参肽对大鼠皮肤伤口的愈合作用

1.3.1.1 大鼠切除型皮肤伤口模型的建立 根据来梦婕^[4]的方法建立大鼠皮肤创伤模型。适应性喂养1周后,将10只Wistar大鼠麻醉,剪去背部的毛,碘酒消毒。于背部脊柱两侧旁1 cm处,用直径为1 cm的打孔器蘸红色印泥标记伤口位置,用剪刀在标记处制作直径为1 cm的圆形皮肤伤口。每侧2个,每只大鼠共有4个创口,标记为A、B、C、D,分别对应空白对照组1(标记A,术后无任何处理,MC-1)、空白对照组2(标记B,术后无任何处理,MC-2)、阳性对照组(标记C,术后涂抹5%的鱼皮胶原蛋白溶液,FSC)、海参肽组(标记D,术后涂抹5%的海参肽溶液,SCP),具体造模部位见图1。将造模后的大鼠进行单笼饲养,并将造模当天记为第0天。术后6 h按照实验分组分别用无菌棉签将配置好的对应溶液涂抹伤口处,每日早晚各涂抹一次,连续2周。

1.3.1.2 伤口愈合率测定 分别于术后第2,4,6,8,10,12天拍照记录伤口外表(拍照时用带有网

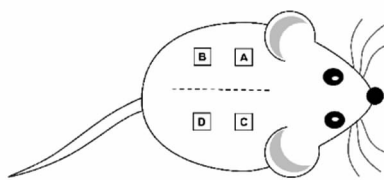


图1 大鼠皮肤创伤模型示意图

Fig.1 Schematic diagram of the skin wound model in rat

格的尺子测量创面的大小),然后利用Photoshop软件计算伤口面积,伤口愈合率的计算公式如下:

溃疡抑制率(%)=

$$\frac{\text{初始创面面积}-\text{未愈合创面面积}}{\text{初始创面面积}} \times 100 \quad (1)$$

1.3.2 海参肽对大鼠乙酸性胃溃疡的促进愈合作用

1.3.2.1 乙酸性胃溃疡模型的建立及分组

参考保健食品检验与评价技术规范^[5]的方法建立乙酸诱导的胃黏膜损伤模型。适应性喂养1周后,将40只Wistar大鼠禁食不禁水12 h,麻醉后实施剖腹手术,消毒腹部,于剑突下切开腹腔,将胃轻柔拉出腹腔外,用微量注射器于胃窦与胃底交界处的黏膜下层注射20 μ L 30%冰醋酸,当受损部位出现白色溃疡时表明造模成功,立即缝合切口,碘酒消毒。术后当日给与大鼠禁食不禁水,次日自由饮食、饮水。造模完成后将大鼠随机分为4组($n = 10$):1)空白对照组(NC,未造模,无菌生理盐水);2)模型组(MC,无菌生理盐水);3)海参肽低剂量组(SCP-L, 0.5 mg/g);4)海参肽高剂量组(SCP-H, 2 mg/g)。根据体质量给与不同剂量的受试物,灌胃剂量按0.1 mL/10 g,每天1次,连续14 d,灌胃期间自由取食和饮水,并定期称重。

1.3.2.2 损伤程度的评价 末次给药后,主动取血,并于4 $^{\circ}$ C、3 000 r/min条件下离心10 min,收集上清液置于-80 $^{\circ}$ C保存。然后将胃暴露并迅速移出,沿着胃大弯剪开并用冷的生理盐水洗涤,以除去胃中的内容物和血凝块,用滤纸吸干,并按照如下的方法测量胃黏膜损伤的程度。

1) 溃疡面积 取胃组织平铺拍照(拍照时用带有网格的尺子测量创面的大小),通过Photoshop软件计算胃黏膜损伤面积。

2) 溃疡抑制率 按照如下公式计算损伤抑制率:

$$\text{溃疡抑制率}(\%) = \frac{\text{模型组平均损伤评分} - \text{实验组平均损伤评分}}{\text{模型组平均损伤评分}} \times 100 \quad (2)$$

将一部分胃组织放于 4 ℃ 的福尔马林溶液中固定,用于 HE 组织病理切片,剩余的部分置于 -80 ℃,用于进一步分析。

1.3.2.3 生化指标的测定 剪取每组大鼠相同部位的胃组织,加入冰的生理盐水进行组织匀浆,得到 10% 胃组织匀浆溶液,离心后取上清液用于测定胃组织相关生化指标。胃组织中 SOD 活力、GSH-Px 活力和 MDA 含量采用南京建成试剂盒说明书测定;胃组织中保护因子 PGE₂、NO、EGF 水平和血清炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平均采用 ELISA 试剂盒说明书进行测定。

1.4 数据分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,结果以均值±标准差表示,单因素方差分析比较组间差异。与空白对照组相比,*为 $P < 0.05$,**为 $P < 0.01$,***为 $P < 0.001$;与模型组相比,#为 $P < 0.05$,##为 $P < 0.01$,###为 $P < 0.001$ 。

2 结果与讨论

2.1 海参肽对大鼠皮肤伤口的愈合具有促进作用

将样品涂抹在大鼠皮肤伤口上,发现涂抹鱼

皮胶原蛋白和海参肽溶液后的第 4 天,创伤表面结痂,无红肿,空白对照组表面发炎糜烂(图 2a),此时鱼皮胶原蛋白和海参肽组的愈合率分别为 39.73% 和 47.25%,而模型对照组的愈合率为 13.42%(空白对照 A 和空白对照 B 的结果取平均值得到)。第 8 天时,鱼皮胶原蛋白和海参肽组痂皮开始剥离伤口,可见新生肉芽组织,此时两组对应的伤口愈合率为 83.80% 和 80.88%,空白对照组的为 54.53%(图 2b)。第 12 天时,实验组伤口完全愈合,空白对照组仍可观察到结痂伤口;直到第 18 天发现空白对照组伤口完全愈合。类似地,Mei 等^[16]也证明了鲑鱼皮胶原蛋白肽在第 12 天时能够使大鼠皮肤伤口完全封闭。海参肽可以加速伤口的愈合,尤其是在愈合前期表现出极好地促进效果。与本文的结果一致,Li 等^[13]发现灌胃海参低分子量寡肽能够有效促进糖尿病小鼠伤口的愈合,推测可能是由于海参肽干预后可以减少机体炎症反应、改善血管生成和胶原沉积,以及抑制氧化应激。另外,有研究表明营养在组织愈合中起着至关重要的作用,它可以通过为伤口血管生成和胶原蛋白合成提供底物和基本能量来加速伤口愈合^[16]。本研究所用的海参肽富含必需氨基酸 95.21 mg/g 和疏水性氨基酸 174.63 mg/g,可能会成为制备临床上所用的伤口愈合活性肽的理想来源。

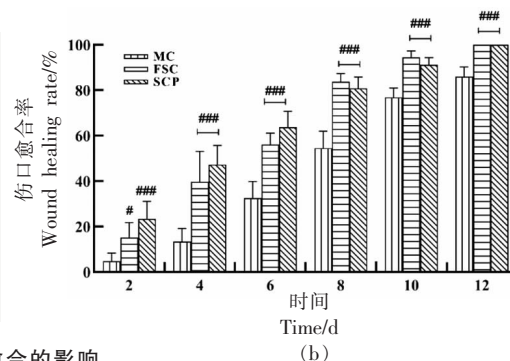
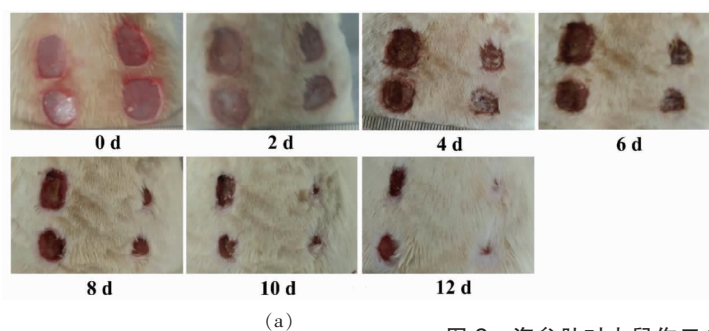


图 2 海参肽对大鼠伤口愈合的影响

Fig.2 Effects of SCP on the wound healing of rat

2.2 海参肽对大鼠胃溃疡的愈合具有促进作用

2.2.1 海参肽对胃黏膜损伤的影响 溃疡的愈合包括细胞增殖、溃疡边缘上皮细胞的复制以重建腺体结构、溃疡底部肉芽组织中的血管生成和基质沉积^[17]。2.1 节的结果表明海参肽可能通过提高

小鼠的营养状况从而改善血管生成来促进皮肤伤口愈合,推测其对胃溃疡具有修复作用。众所周知,乙酸可引起胃分泌物的腐蚀损伤、胃黏膜的腐蚀和细胞通透性的改变^[18]。通过乙酸注射法制作的胃溃疡模型造成的溃疡深而大,且自然愈合周

期较长,与人体慢性胃溃疡的病理状态高度相似^[9]。本文通过建立大鼠乙酸性胃溃疡模型来观察 SCP 对胃溃疡愈合的作用。

胃溃疡严重程度通常通过溃疡面积和抑制率来评价。由图 3a 和图 3b 可知,与空白组相比,模型组的溃疡面积显著提高($P < 0.001$),表明模型构建成功。与模型组相比,海参肽低剂量和高剂量组均能极显著地减小损伤面积($P < 0.001$),此时抑制率分别达到了 41.45% 和 60.41%,而且呈剂量

依赖性趋势。组织切片(图 3c)结果表明,对照组黏膜层光滑平整,腺细胞排列整齐,黏膜下层及基层完整,无炎性细胞浸润现象。与空白对照组相比,模型组的正常组织结构消失,黏膜层损伤,有大量的炎性细胞浸润。海参肽干预后,溃疡得到很大程度的修复,溃疡边缘出现愈合区。综合以上结果可知,海参肽能够有效减小溃疡面积,促进溃疡的愈合。

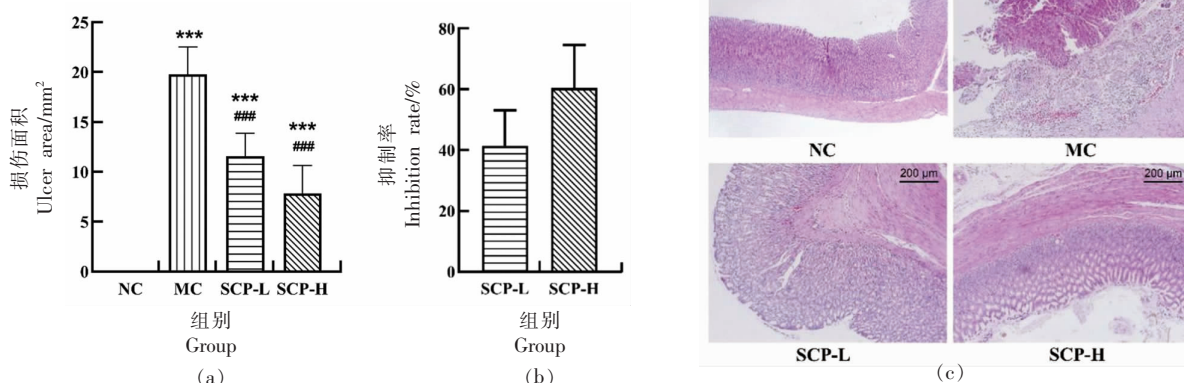


图3 海参肽对乙酸性胃溃疡大鼠溃疡面积、抑制率和组织形态的影响

Fig.3 Effects of SCP on the ulcer area, inhibition rate and morphological structure in the stomach of rats subjected to acetic acid-induced gastric ulcer

2.2.2 海参肽对溃疡大鼠胃组织氧化应激的影响

胃黏膜受乙酸刺激后,活性氧的过表达可以直接或间接攻击组织并诱导生物大分子的氧化损伤,并发生过氧化形成溃疡。自由基通过产生对细胞和组织有害的促炎因子,在胃肠道溃疡和破坏性病变中发挥重要作用,其产生可能导致胃抗氧化防御系统的下降。由图 4 可知,与空白对照组相比,模型组的 SOD 活性、GSH-Px 活性显著降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$)。华苗爽等^[20]发现乙酸诱导胃黏膜损伤后激活了大鼠胃组织的氧化应激状态。同样地,本文数据也证明了氧化损伤与溃疡发展之间存在相关性。与模型组相比,海参肽低剂量组和高剂量组胃组织中的 SOD 活性提高了 3.80% 和 4.85%,然而差异不显著($P > 0.05$)。两个剂量组中的 GSH-Px 活性提高了 12.59% 和 23.54%,且高剂量组达到了显著变

化($P < 0.01$),与正常对照组小鼠相比无显著性差异。同时 MDA 含量也显著降低了 59.40% 和 45.24% ($P < 0.001$),说明海参肽能够通过减少脂质过氧化物 MDA 的含量同时增加 SOD 和 GSH-Px 活性来抑制胃组织的氧化应激从而促进溃疡的愈合。目前,大量的研究证实了食源性生物活性肽的抗氧化作用与其氨基酸组成、肽序列、长度、电荷、疏水性等密切相关^[21-22]。蛋白或肽中的一些氨基酸残基,如疏水性氨基酸对其抗氧化活性的贡献很大^[23]。例如,Zhang 等^[24]发现碱性蛋白酶产生的海参肽(A)与抗氧化相关的氨基酸含量为 56.80%,胰蛋白酶产生海参肽(T)含量为 47.60%,且肽 A 的抗氧化活性大于肽 T。结合本次的研究结果可以得出海参肽对胃溃疡的促进愈合作用可能与其特殊的氨基酸组成有关。

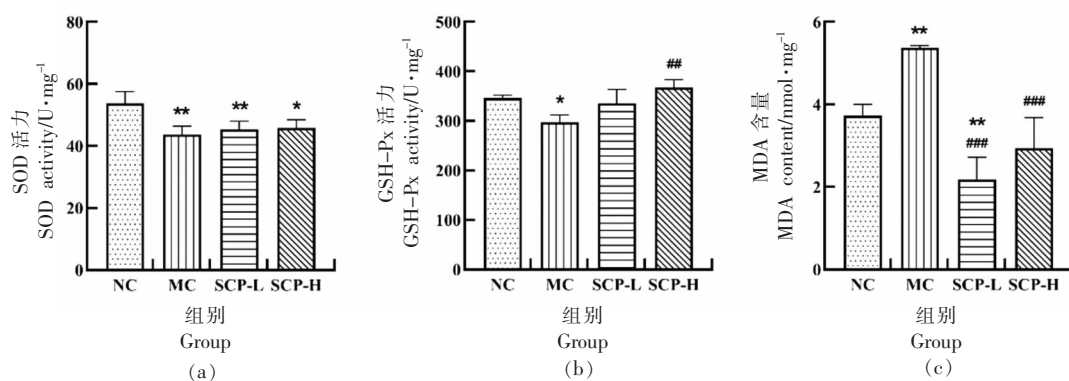


图 4 海参肽对乙酸致胃溃疡大鼠 SOD 活力、GSH-Px 活力和 MDA 含量的影响

Fig.4 Effects of SCP on the SOD activity, GSH-Px activity and MDA content in the stomach of rats subjected to acetic acid-induced gastric ulcer

2.2.3 海参肽对溃疡大鼠血清中炎症因子的影响

在黏膜病变形成的过程中,组织会产生大量的促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 等。TNF- α 能刺激中性粒细胞浸润,减少溃疡周围微循环,延缓胃溃疡的愈合^[25]。IL-6 的过度产生可能激活中性粒细胞的炎症部位,从而触发氧化应激和溶酶体酶,而这些酶是消化性溃疡疾病中造成组织损伤的原因^[26]。此外,这种促炎细胞因子还可以迅速触发 NF- κ B 的表达,进而激活各种细胞因子的释放,从而加剧胃黏膜的损伤^[27],抑制炎性细胞因子的增加是减轻乙酸诱导所致的胃溃疡的关键。由图 5

可知,与空白对照组相比,模型组的 TNF- α 和 IL-6 水平显著升高($P < 0.001$),提示炎症反应参与了乙酸诱导的胃黏膜损伤,与其它类似的报道结果一致^[28-29]。与模型组相比,经过 14 d 的干预后,海参肽低剂量组和高剂量组中的 TNF- α 水平降低了 12.37% 和 19.63%,且高剂量组达到了显著变化($P < 0.05$)。同样地,IL-6 水平也降低了 8.64% 和 23.43%,高剂量组达到了显著变化($P < 0.01$),说明高剂量的海参肽能明显抑制促炎因子的产生。综上,海参肽可能通过抑制促炎因子的形成来改善炎症反应,从而达到治疗胃溃疡的目的。

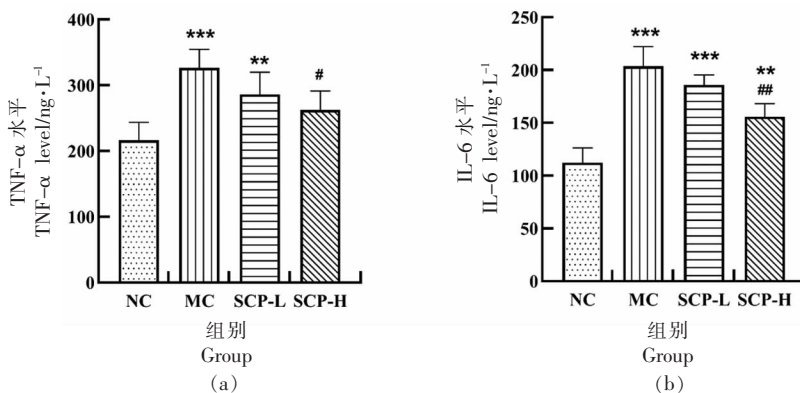


图 5 海参肽对乙酸致胃溃疡大鼠 TNF- α 和 IL-6 水平的影响

Fig.5 Effects of SCP on the TNF- α and IL-6 levels in rats subjected to acetic acid-induced gastric ulcer

2.2.4 海参肽对溃疡大鼠胃黏膜保护因子的影响

胃黏膜的保护是修复和抗损伤的共同作用,内源性保护因子 PGE₂、NO、EGF 等多种物质参与其中。众所周知,PGE₂ 和 NO 参与了胃黏膜完整性的调节,并在调节胃 pH 值和黏液分泌中起重要作用

用^[30-31]。EGF 可通过激活上皮细胞中 Na⁺/H⁺ 的交换促进胃黏膜的修复,在胃肠黏膜保护和修复过程中起关键作用^[32]。为了探究海参肽对胃黏膜损伤的保护作用是否直接作用于胃黏膜,本文对胃黏膜保护因子 PGE₂、NO 和 EGF 含量进行了测定。

由图6可知,与空白对照组相比,模型组的PGE₂、NO和EGF含量显著降低($P < 0.001$),表明在溃疡形成过程中,胃黏膜保护屏障被破坏。与模型组相比,虽然海参肽低剂量和高剂量组的PGE₂和NO含量分别增加了12.80%、16.95%和14.06%、27.44%,但差异均不显著($P > 0.05$),这与仲超逸等^[33]的研究结果相似(其研究结果表明大果阿魏石油醚提取物对PGE₂和NO这两个胃黏膜防御因子的增强作用并不显著,其对胃黏膜损伤的修复作用主要是由于物质本身存在的抗氧化物质如

乙烯基愈创木酚、愈创木酚、橙花数醇等能够有效地清除自由基,从而提高了胃黏膜的抗氧化能力)。然而,与上述结果不同的是,两个剂量组的EGF含量显著增加了25.08%($P < 0.01$)和63.76%($P < 0.001$)。EGF含量的增加意味着胃黏膜血液循环得到改善,同时胃酸和胃蛋白的过量分泌得以抑制^[34]。结果表明,海参肽能显著增加溃疡大鼠胃组织中的EGF含量,增强胃黏膜的防御和修复功能以保护胃黏膜,其保护机制与胃组织中的PGE₂和NO含量无密切关。

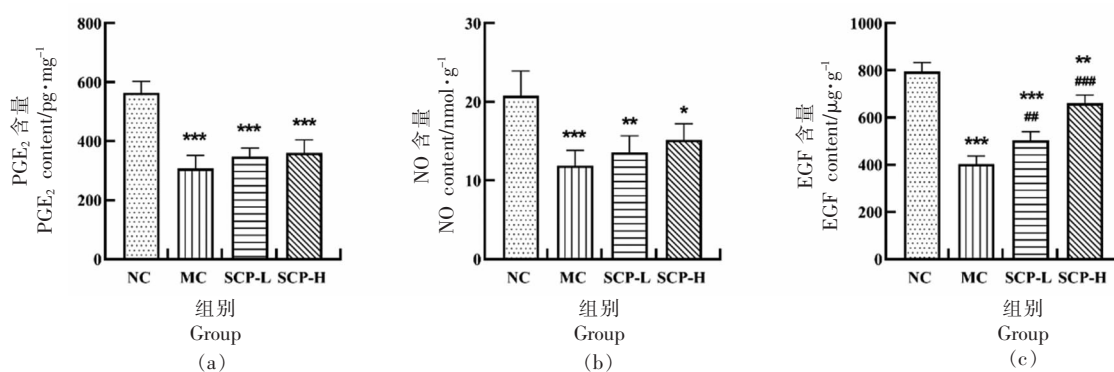


图6 海参肽对乙酸致胃溃疡大鼠PGE₂、NO和EGF含量的影响

Fig.6 Effects of SCP on the PGE₂, NO and EGF contents in the stomach of rats subjected to acetic acid-induced gastric ulcer

3 结论

本研究首先在切除型皮肤伤口模型上发现了海参肽能够促进大鼠皮肤伤口愈合,然后通过建立乙酸诱导胃溃疡模型来探究海参肽是否能促进胃溃疡的愈合。结果发现,海参肽能够有效的促进皮肤伤口的愈合,降低胃溃疡面积,提高溃疡抑制率,改善了胃黏膜再生以及减少了炎性细胞浸润。同时,海参肽干预后胃组织中的SOD活性、GSH-Px活性和EGF含量显著增加,MDA含量、TNF-α水平和IL-6水平显著降低。综上所述,海参肽对胃溃疡的保护作用主要是由于存在的抗氧化物质能够有效地清除各种自由基、抑制炎症因子以及增加防御因子水平,提高了胃黏膜的抗氧化、抗炎能力和防御能力,从多方面、多角度提高胃溃疡的愈合。因此,海参肽具备开发为预防胃溃疡的功能性食品或膳食补充剂的潜能。

参 考 文 献

- [1] WANG Y, WANG S L, ZHANG J Y, et al. Anti-ulcer and anti-*Helicobacter pylori* potentials of the ethyl acetate fraction of *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Solanaceae) in rodent [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2018, 211: 197-206.
- [2] 付瑞娟. 白芨多糖对小鼠乙酸型胃溃疡治疗作用的探究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2016.
FU R J. Effect of *Bletilla striata* polysaccharide on gastric ulcer in mice[D]. Xian: Shaanxi Normal University, 2016.
- [3] JAYACHITRA C, JAMUNA S, ALI M A, et al. Evaluation of traditional medicinal plant, *Cissus setosa* Roxb. (Vitaceae) for antiulcer property [J]. Saudi Journal of Biological Sciences, 2018, 25(2): 293-297.
- [4] ÇEKİN A H, ŞAHINTURK Y, AKBAY HARMAN-DAR F, et al. Use of probiotics as an adjuvant to sequential *H. pylori* eradication therapy: Impact on

- eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance[J]. Turkish Journal of Gastroenterology, 2017, 28(1): 3-11.
- [5] TRAN-DUY A, SPAETGENS B, HOES A W, et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2016, 14(12): 1706-1719.
- [6] WALDUM H L, FOSSMARK R. Proton pump inhibitors and gastric cancer: A long expected side effect finally reported also in man[J]. Gut, 2018, 67(1): 199-200.
- [7] NIU H N, WANG Z C, HOU H, et al. Protective effect of cod (*Gadus macrocephalus*) skin collagen peptides on acetic acid-induced gastric ulcer in rats [J]. Journal of Food Science, 2016, 81(7): H1807-H1815.
- [8] LIU R, HAO Y T, ZHU N, et al. The gastroprotective effect of small molecule oligopeptides isolated from walnut (*Juglans regia* L.) against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1138.
- [9] YANG X, YANG L G, PAN D, et al. Wheat peptide protects against ethanol-induced gastric mucosal damage through downregulation of TLR4 and MAPK [J]. Journal of Functional Foods, 2020, 75: 104271.
- [10] PEREZ-VEGA J A, OLIVER-CASTILLO L, GOMEZ-RUIZ J A, et al. Release of multifunctional peptides by gastrointestinal digestion of sea cucumber (*Isostichopus badionotus*) [J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(2): 869-877.
- [11] GUO K X, SU L N, WANG Y C, et al. Antioxidant and anti-aging effects of a sea cucumber protein hydrolyzate and bioinformatic characterization of its composing peptides[J]. Food & Function, 2020, 11(6): 5004-5016.
- [12] WAN H T, HAN J J, TANG S S, et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice [J]. Food & Function, 2020, 11(1): 1074-1086.
- [13] LI D, LI L, XU T, et al. Effect of low molecular weight oligopeptides isolated from sea cucumber on diabetic wound healing in db/db mice[J]. Marine Drugs, 2018, 16(1): 16.
- [14] 来梦婕. 墨西哥黄唇鱼胶原蛋白肽促进小鼠皮肤伤口愈合作用的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- LAI M J. Effect of *Totoaba macdonaldi*-meat collagen peptides on wound healing in mice[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2018.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2003:163-164.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. Technical standards for testing & assessment of health food[M]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2003: 163-164.
- [16] MEI F F, LIU J J, WU J T, et al. Collagen peptides isolated from *Salmo salar* and *Tilapia nilotica* skin accelerate wound healing by altering cutaneous microbiome colonization via upregulated NOD2 and BD14[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(6): 1621-1633.
- [17] DA SILVA L M, ALLEMAND A, MENDES D A G B, et al. Ethanolic extract of roots from *Arctium lappa* L. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 51(1): 179-187.
- [18] GREIF F, KAPLAN O. Acid ingestion: Another cause of disseminated intravascular coagulopathy [J]. Critical Care Medicine, 1986, 14(11): 990-991.
- [19] 张昊, 褚梦慧, 王诗琦, 等. 基于 p62/Keap1/Nrf2 信号通路探讨香砂愈疡汤对胃溃疡大鼠氧化损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 56-63.
- ZHANG H, CHU M H, WANG S Q, et al. Protective effect of Xiangsha Yuyang decoction on oxidative injury in rats with gastric ulcer based on p62/Keap1/Nrf2 signal pathway [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(4): 56-63.
- [20] 华苗爽, 侯雨佳, 仝其根. 蛋黄油对小鼠消化性胃溃疡的促进愈合作用[J]. 中国食品学报, 2020, 20(1): 34-39.
- HUA M S, HOU Y J, TONG Q G. The effect of egg oil on promoting the healing of digestive gastric ulcer in mice[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2020, 20(1): 34-39.
- [21] CHEN C T, ZHANG J X, ZHANG H H, et al. Plant protein-derived antioxidant peptides: Isolation, identification, mechanism of action and application

- in food systems: A review[J]. Trends in Food Science & Technology, 2020, 105: 308–322.
- [22] ZAKY A A, ABD EL-ATY A M, MA A, et al. An overview on antioxidant peptides from ricebran proteins: Extraction, identification, and applications[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2020, 62(5): 1350–1362.
- [23] MATSUI R, HONDA R, KANOME M, et al. Designing antioxidant peptides based on the antioxidant properties of the amino acid side-chains[J]. Food Chemistry, 2018, 245: 750–755.
- [24] ZHANG Y, HE S, BONNEIL É, et al. Generation of antioxidative peptides from Atlantic sea cucumber using alcalase versus trypsin: *In vitro* activity, *de novo* sequencing, and *in silico* docking for *in vivo* function prediction[J]. Food Chemistry, 2020, 306: 125581.
- [25] ODASHIMA M, OTAKA M, JIN M, et al. Attenuation of gastric mucosal inflammation induced by aspirin through activation of A2A adenosine receptor in rats[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(4): 568–573.
- [26] WANG X Y, YIN J Y, ZHAO M M, et al. Gastroprotective activity of polysaccharide from *Hericium erinaceus* against ethanol-induced gastric mucosal lesion and pylorus ligation-induced gastric ulcer, and its antioxidant activities[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 186: 100–109.
- [27] 祝敏, 靳林, 赵浩安, 等. 紫穗槐蜂蜜对小鼠急性酒精性胃溃疡的预防作用[J]. 食品科学, 2021, 42(9): 77–84.
- ZHU M, JIN L, ZHAO H A, et al. Gastroprotective effect of *Amorpha fruticosa* L. honey against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice[J]. Food Science, 2021, 42(9): 77–84.
- [28] ZHANG C, GAO F, GAN S, et al. Chemical characterization and gastroprotective effect of an isolated polysaccharide fraction from *Bletilla striata* against ethanol-induced acute gastric ulcer[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 131: 110539.
- [29] CHEN H H, NIE Q X, XIE M, et al. Protective effects of β -glucan isolated from highland barley on ethanol-induced gastric damage in rats and its benefits to mice gut conditions[J]. Food Research International, 2019, 122: 157–166.
- [30] AKANDA M R, PARK B. Involvement of MAPK/NF- κ B signal transduction pathways: *Camellia japonica* mitigates inflammation and gastric ulcer[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95: 1139–1146.
- [31] AMORIM M M, PEREIRA J O, MONTEIRO K M, et al. Antiulcer and antiproliferative properties of spent brewer's yeast peptide extracts for incorporation into foods[J]. Food & Function, 2016, 7(5): 2331–2337.
- [32] YANAKA A, SUZUKI H, SHIBAHARA T, et al. EGF promotes gastric mucosal restitution by activating Na⁺/H⁺ exchange of epithelial cells[J]. American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology, 2002, 282(5): G866–G876.
- [33] 仲超逸, 田洪磊, 詹萍, 等. 大果阿魏石油醚提取物成分分析及其对胃黏膜保护作用的评价[J]. 食品科学, 2019, 40(9): 159–165.
- ZHONG C Y, TIAN H L, ZHAN P, et al. Component analysis of petroleum ether extract from *Ferula lehmannii* boiss and evaluation of its protective effect on gastric mucosal injury[J]. Food Science, 2019, 40(9): 159–165.
- [34] KIM H, KONG W H, SEONG K, et al. Hyaluronate epidermal growth factor conjugate for skin wound healing and regeneration[J]. Biomacromolecules, 2016, 17(11): 3694–3705.

Promoting Effect of Sea Cucumber Peptides on Acetic Acid-induced Gastric Ulcer Healing in Rats

Wang Qianqian¹, Du Juan², Feng Fengqin^{1*}

¹College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou 310058

²Zhejiang Nuoyan Biotechnology Co. Ltd., Huzhou 313000, Zhejiang

Abstract The effect of sea cucumber peptides (SCP) on the wound healing of rats was investigated by establishing an

excisional skin wound model in rats. Then, the anti-gastric ulcer was evaluated using an animal model of ulcerative lesions induced by acetic acid, and then the mice were gavaged with different doses of SCP (0.5 mg/g and 2 mg/g). The effect of antioxidant factors, inflammation cytokines, and defensive factor levels in the gastric tissue homogenate of rats were analyzed for the bioactivities of SCP. The results showed that the wound healing rate of the SCP group was significantly higher than control group from the 2th day after modeling and the wound had almost healed up after 12 days. Compared to the model group, the ulcer area of SCP-treated rats was significantly decreased, and the inhibition rate reached 41.45% and 60.41%. The pathological findings suggested that mucosal regeneration, and inflammatory cell infiltration were decreased. The activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) was increased by 3.80%, 4.85% and 12.59%, 23.54%, respectively, and the content of malondialdehyde (MDA) was decreased by 59.40%, 45.24%, respectively. Furthermore, the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) was decreased by 12.37%, 19.63% and 8.64%, 23.43%, respectively. In addition, the levels of nitric oxide (NO), prostaglandin E₂ (PGE₂) and epidermal growth factor (EGF) was decreased by 12.80%, 16.95% and 14.06%, 27.44% and 25.08%, 63.76%, respectively. Therefore, the gastroprotective activity of sea cucumber peptides fraction could be attributed to the increment of antioxidant, anti-inflammation and defense capabilities of gastric mucosa.

Keywords sea cucumber peptides; acetic acid; gastric ulcer; healing