DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250923006
引用格式：李宗泽，于志鹏，李婷，等. 鳄鱼蛋白及生物活性肽研究进展[J]. 食品安全质量检测学报，2026，17(1): 280–286.
LI ZZ, YU ZP, LI T, *et al*. Research progress on proteins and bioactive peptides of *Crocodylus* spp. [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(1): 280–286. (in Chinese with English abstract).

鳄鱼蛋白及生物活性肽研究进展

李宗泽[1]，于志鹏[1]，李　婷[2]，赵文竹[1*]

(1. 海南大学食品科学与工程学院，海口　570100; 2. 海南鳄珍鳄鱼科技集团有限公司，东方　572600)

摘　要: 我国鳄鱼养殖量位居世界首位，其富含蛋白质及生物活性肽且广泛存在于肉、皮、骨、头、血液及内脏组织中，具有抗氧化、抗病原微生物、双向免疫调控和抗肿瘤等多种生物学活性和药理学活性，在休闲食品、药品、保健品、特医特膳食品和化妆品领域具有广泛的应用前景。目前，鳄鱼蛋白及其生物活性肽的研究仍然处于起步阶段，存在体内外功效不一致、作用机制不明确及高端产品研发缺失等问题。本文综述了鳄鱼蛋白的组成、功能及其活性肽的功能与作用机制，并对其发展方向进行了展望，旨在为鳄鱼蛋白及生物活性肽的开发与应用提供理论依据和技术支撑。

关键词: 鳄鱼蛋白；鳄鱼源生物活性肽；调节机制；营养价值；功能食品

Research progress on proteins and bioactive peptides of *Crocodylus* spp.

LI Zong-Ze[1], YU Zhi-Peng[1], LI Ting[2], ZHAO Wen-Zhu[1*]

(1. *School of Food Science and Engineering*, *Hainan University*, *Haikou* 570100, *China*;
2. *Hainan E Zhen Crocodile Technology Group Co.*, *Ltd*., *Dongfang* 572600, *China*)

ABSTRACT: China ranks first in the world in crocodile farming. Crocodilian proteins and bioactive peptides are widely distributed in crocodile meat, skin, bone, head, blood and visceral tissues, and exhibit multiple biological and pharmacological activities, including antioxidant, antimicrobial, bidirectional immunomodulatory and antitumor effects. Crocodilian proteins and their derived bioactive peptides hold broad application potential in snack foods, pharmaceuticals, health products, foods for special medical purposes and cosmetics. However, current research on crocodile proteins and bioactive peptides remains in its infancy, with issues such as inconsistent *in vitro* and *in vivo* effects, unclear mechanisms of action, and a lack of advanced product development. This review summarized the composition and functions of crocodilian proteins, highlighted the functional activities and mechanisms of their bioactive peptides, and provided an outlook on future research directions, aiming to offer theoretical support and technical guidance for the development and application of crocodile proteins and bioactive peptides.

KEY WORDS: crocodilian proteins; crocodile-derived bioactive peptides; regulatory mechanisms; nutritional value; functional food

收稿日期: 2025-09-23
基金项目: 海南省重点研发计划项目(ZDYF2025XDNY077)
第一作者: 李宗泽(2000—)，男，博士研究生，主要研究方向为蛋白功能肽。E-mail: lizongze0204@126.com
***通信作者:** 赵文竹(1986—)，女，博士，副教授，主要研究方向为蛋白功能肽。E-mail: zhaowenzhu777@163.com

0 引　言

鳄鱼作为最古老的爬行动物之一, 距今已经在地球上生活了 2 亿多年, 有着“活化石”之称[1]。鳄鱼主要分布在热带和亚热带地区, 少部分存在于温带地区, 据统计, 目前鳄鱼有 3 科 21 种, 尼罗鳄(*Crocodylus niloticus*)、湾鳄(*Crocodylus porosus*)、暹罗鳄(*Crocodylus siamensis*)是主要的常见品种。2003 年, 国家林业局批准了尼罗鳄、湾鳄和暹罗鳄等 3 种鳄鱼列入首批可商业利用的野生动物, 加速了鳄鱼产业的发展。目前, 中国鳄鱼养殖种类以暹罗鳄、尼罗鳄和湾鳄为主, 主要集中在海南、广东、福建和浙江等省份。其中, 得益于优越的热带气候条件, 海南省的鳄鱼养殖规模占全国总量的 50%以上。东方市“鳄鱼小镇”已建成集养殖、加工和销售为一体的产业体系, 现存栏鳄鱼约 38 万尾, 年产值达 4.88 亿元, 是全国最大的鳄鱼养殖基地。近年来, 除了对鳄鱼皮革产业的开发, 鳄鱼副产物加工已经逐步应用到食品、药品、医药和保健品等多个领域。在传统医药中, 鳄鱼肉被认为具有滋补强身、益气养血的作用[2]; 鳄鱼骨可入药, 用于治疗风湿和关节[3]; 鳄鱼胆汁可以调理肝脏功能[4]; 鳄鱼血液有增强免疫能力、消炎和抗肿瘤能力[5]。

随着研究的深入, 研究发现鳄鱼含有丰富的蛋白质及生物活性肽, 这也是鳄鱼具有较高营养功效和医学价值的主要原因之一[6]。鳄鱼蛋白及生物活性肽广泛存在于鳄鱼头、肉、骨、血和其他组织和器官中, 具有氨基酸含量丰富、组成均衡和消化吸收率高等优点[7]。相比牛、猪、鱼等来源蛋白, 鳄鱼蛋白具有氨基酸组成均衡、特殊功能肽段潜力大的特点[8]。本综述将从鳄鱼蛋白及生物活性肽的组成、功能活性及作用机制等方面深入剖析鳄鱼蛋白及生物活性肽的研究进展。

1 鳄鱼蛋白组成及功能

1.1 鳄鱼肌肉蛋白

鳄鱼肌肉中的蛋白质主要包括肌球蛋白、肌动蛋白、肌钙蛋白及相关调节蛋白, 这些蛋白主要构成其骨骼肌收缩系统并共同维持肌肉功能。结蛋白保障肌纤维结构稳定, 肌红蛋白储存和运输氧气以增强潜水耐缺氧能力[9–10]; 肌动蛋白及其不同亚型构成细胞骨架并直接参与收缩[11]; 肌球蛋白重链和轻链作为收缩的动力来源, 决定收缩速度和力量[12]; 而原肌球蛋白与肌钙蛋白复合体共同充当调控“开关”, 通过感应钙离子水平来控制肌动蛋白与肌球蛋白的结合[13]。值得注意的是, 鳄鱼尾部肌肉的肌浆蛋白凝胶表现出更高的凝胶强度和保水性, 尾部蛋白在加热后 α-螺旋含量下降更显著, 并且尾部凝胶具有更强的弹性与稳定性[14]。

1.2 鳄鱼血液蛋白

1.2.1 血红蛋白

鳄鱼血中的血红蛋白含量丰富, 其作为携氧和运输二氧化碳的重要载体, 对于维持鳄鱼的强大生命力至关重要[15]。鳄鱼血红蛋白在结构与功能上表现出独特的别构调控特性。二氧化碳是其关键的别构效应因子之一, 其调控机制可能在一定程度上独立于氨基末端碳酰胺化作用。这一特征使鳄鱼在剧烈运动或呼吸性酸中毒等高二氧化碳状态下, 仍能高效促进血红蛋白中的氧气释放, 从而维持机体的氧供平衡与生理稳态[16]。鳄鱼血红蛋白还表现出较高的热稳定性和耐碱性, 其分子结构能够在不同的环境条件下保持完整性, 这一特性为鳄鱼独特的生理适应能力及高效的氧气调控机制提供了重要的结构基础[17]。鳄鱼血红蛋白提取物的一氧化氮自由基抑制率为 40.58%, 血浆蛋白提取物羟基自由基抑制率为 57.27%[18]。在过氧化氢(H_2O_2)诱导的人成纤维 MRC-5 细胞氧化损伤模型中, 鳄鱼血红蛋白和全血可以防止其氧化损伤, 并且可以使卡拉胶诱导的小鼠爪水肿模型和棉粒诱导的肉芽肿模型小鼠的炎症反应减轻, 同时可以增强小鼠肝脏中的抗氧化酶活性并减少脂质过氧化[19]。鳄鱼血液中的血红蛋白通过减少脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激的细胞产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)来显示出抗炎活性, 对 NO 抑制率分别为 31.9%, 并且对小鼠 RAW264.7 细胞无毒[20]。暹罗鳄血红蛋白的酸性水解产物对革兰氏阳性菌株有一定的抑制活性[21]。暹罗鳄的血红蛋白、α 链、β 链和碎片化血红蛋白均具有抗菌活性, 其中位于多肽链 N 端和 C 端部分的 α-珠蛋白链和 β-珠蛋白链主要作用于细菌的细胞膜[22]。

1.2.2 血清和血浆蛋白

鳄鱼的免疫防御能力有赖于其免疫相关蛋白的协同作用, 鳄鱼免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)和免疫球蛋白 Y (immunoglobulin Y, IgY)可通过亲硫亲和层析结合 Sephacryl-S300 凝胶过滤的两步纯化方法成功分离获得。鳄鱼 IgM 的分子量约为 180 kDa; 在非还原条件下, IgY 的分子量约为 180 kDa, 而在还原条件下的分子量约为 66 kDa 和 23 kDa, 这为鳄鱼免疫蛋白分子结构提供了重要依据[23]。鳄鱼血白细胞提取物对金黄色葡萄球菌的活性有一定的抑制作用, 而对绿脓杆菌和白色念珠菌的活性没有抑制作用, 此外, 鳄鱼血清白蛋白和血浆可以抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的活性[24]。鳄鱼新鲜血清和冻干血清对产气肠杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、鼠伤寒沙门氏菌和铜绿假单胞菌均具有抑制作用, 其最小抑菌质量浓度和最小杀菌质量浓度范围分别为 12.5~100.0 mg/mL 和 25.0~100.0 mg/mL[25]。鳄鱼血液中的活性蛋白经过纯化或者重组后, 可以对 HIV-1 病毒产生抑制活性[26]。暹罗鳄血液经过离心浓缩和反向高效液相色谱法纯化后得到抗菌蛋白化合物(鳄鱼素), 其表现出对伤寒沙门氏菌和金黄色葡萄球菌的抑制活性, 研究还发现鳄鱼素通过渗透细菌膜并扰动其结构来破坏细胞膜[27]。暹罗鳄全血中的粗血浆提取

物可以抑制伤寒沙门氏菌、霍乱弧菌和表皮葡萄球菌以及伤寒沙门氏菌和霍乱弧菌的临床分离株活性, 其抑制率达80%以上, 主要机制可能通过某种抗菌物质逐渐渗透到细胞质空间来扰动和破坏细菌膜[28]。高浓度的鳄鱼血清蛋白和血浆蛋白可以抑制肿瘤细胞 HepG2、BGC823、HeLa 和 SKOV3 的增殖活性,鳄鱼全血中的活性蛋白可以改善荷瘤小鼠的生存质量, 并且对荷瘤小鼠肿瘤的抑制率为 57.55%[29]。

1.3 其他蛋白

鳄鱼鳞胶原蛋白经大鼠 90 d 喂养后未观察到毒性反应或异常生理变化, 该结果为鳄鱼鳞胶原蛋白在功能性食品及保健产品中的应用提供了安全性依据[30]。鳄鱼皮经醋酸提取和胃蛋白酶酶解后可以分别获得酸溶性胶原蛋白和酶溶性胶原蛋白, 理化性质分析表明, 这两种胶原蛋白均为I型胶原蛋白, 等电点约为 pH 7。在 25 ℃放置 6 h 后, 其保水率均超过 85%, 但相比之下, 酶溶性胶原蛋白表现出更强的吸油能力[31]。

暹罗鳄肝蛋白提取物 P50 和 P80 对革兰氏阳性菌的抑制率最高, 分别为 48.22%和 37.54%, 而对革兰氏阴性菌的抑制率分别为 47.31%和 35.32%, P80 可以通过细胞内杀伤机制, 清除巨噬细胞内被吞噬的细菌[4]。鳄鱼胆囊裂解物显著抑制了人宫颈癌 HeLa 细胞、人前列腺癌 PC-3 细胞和人乳腺癌 MCF-7 细胞的活性[32]。

2 鳄鱼蛋白生物活性肽的功能与作用机制

鳄鱼蛋白经酶解或发酵等方式可制备活性肽, 能够通过清除自由基、调节免疫细胞功能、破坏细菌生物膜以及调控细胞信号通路等机制, 对多种关键生物过程发挥调节作用, 并表现出多方面的功能特性, 包括抗氧化作用、双向免疫调控作用、抗病原微生物作用及抗肿瘤作用等。

2.1 抗氧化作用

暹罗鳄肌原纤维蛋白活性肽有很强的自由基清除能力和 Fe^{2+}螯合能力, 采用液相色谱-串联质谱技术(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)和生物信息学技术筛选出 8 种抗氧化肽 WYRDD、ERWP、LGWDK、LGWK、DFRDY、LWDK、GWDK 和 LWAK, 这些肽可以与 Keap1 蛋白的活性口袋相结合[33]。暹罗鳄鱼肉经硅胶色谱分离和纯化得到的 4 种抗氧化肽 SSLTIQFVEGQFVDSYDPTIENTFTK、VPPHIY、VAPEEHPV LLTEAPLNPK 和 RNGLPGPIGPAG 质量浓度为 1.0 mg/mL 时具有 50%的自由基清除活性[34]。鳄鱼肉活性肽具有良好的羟基自由基和超氧阴离子清除能力[35]。鳄鱼肉经过木瓜蛋白酶和风味蛋白酶复合酶制剂水解得到的有着较强的 2,2-二苯基-1-苦基肼自由基(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH)自由基清除能力和亚铁离子螯合能力[36]。鳄鱼肉肽-美拉德反应物(crocodile meat peptides-maillard reaction product, CMP-MRP)在 H_2O_2 和百草枯诱导的衰老果蝇模型中可以显著升高果蝇抗氧化酶活性, 降低丙二醛和蛋白质碳基水平, 同时使得自然衰老模型中的果蝇运动能力增强[37]。

鳄鱼血中的血红蛋白通过胃蛋白酶水解得到 3 种抗氧化肽 KIYFPHF (KF7)、SAFNPHEKQ (SQ9) 和 IIHNEKVQAHGKKVL (IL15)[38]。鳄鱼血浆蛋白和血球蛋白水解产物具有不同的自由基清除能力[39]。鳄鱼白细胞提取物中含有两种抗氧化肽 TDVLGLPAK (912.5 Da)和 DPNAALPAGPR (1148.6 Da), 其对自由基清除的半数清除浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})值分别为 153.4 μmol/L 和 95.7 μmol/L[18]。

鳄鱼骨胶原蛋白经木瓜蛋白酶和碱性蛋白酶水解具有亚铁离子螯合能力和自由基清除能力。此外, 鳄鱼骨胶原蛋白双酶酶解产物在溶解性、热稳定性及乳化性等功能特性方面亦优于单一酶体系[40]。鳄鱼皮经碱性蛋白酶酶解后的产物水解度更高, 并且热稳定性与乳化性能更强, 而木瓜蛋白酶则有利于形成自由基清除能力较强的酶解产物[41]。

2.2 双向免疫调控作用

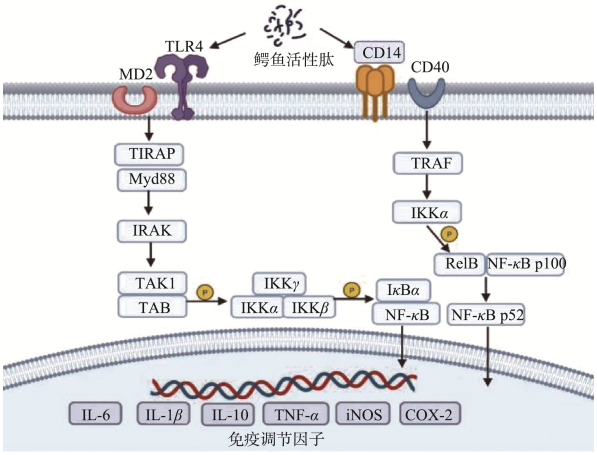
鳄鱼头抗炎活性肽 AKLDLEEVIK、DFLDLPSIER 均与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)-髓样分化因子 2 (myeloid differentiation factor 2, MD2)复合物表现出高亲和力和高稳定性, 关键残基 Arg90、Ser118、Cys133 和 Arg264 被鉴定为肽与 TLR4-MD2 之间的识别和相互作用的关键[42]。暹罗鳄鱼头活性肽可以通过调节核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB)信号通路来发挥免疫调节作用(图 1), 4 种免疫调节肽 AK-10、LEK-9、DR-10 和 LDK-9 能够与 TLR4-MD2 复合物稳定结合并激活免疫反应, 促进 RAW264.7 细胞的 NO 释放及多种细胞因子的表达, 同时增强其增殖和吞噬功能。其中, 肽 DR-10 表现出最显著的免疫调节活性, 可上调 *Acod1*、*Ccl9*、*COX2*、*CD40*、*NF-κB1*、*IKKε* 和 *NF-κB2* 等免疫相关基因, 并激活 NF-κB 信号通路, 从而促进免疫效应因子 IL-6、IL-1β、IL-10、TNF-α、iNOS 和 COX-2 的释放并发挥免疫功能[43]。人工养殖鳄鱼肉蛋白提取物可以提高小鼠耐缺氧能力, 并且具有较好的 T 淋巴细胞体外增殖促进作用[44]。

鳄鱼骨和鳞中的胶原蛋白肽可以提高免疫抑制小鼠免疫器官中溶菌酶的含量, 增强脾脏中超氧化物歧化酶的活力[45]。暹罗鳄鳞蛋白肽提取物可以抑制由 LPS 诱导的人单核细胞白血病 THP-1 细胞引起的炎症因子 TNF-α 的释放, 表现出免疫调节活性[46]。

2.3 抗病原微生物作用

解冻后的暹罗鳄白细胞通过 10% (*V*:*V*)乙酸溶液重悬, 并经过超声破碎和冻干处理后获得了新型抗菌肽 Leucrocin I-IV。在这些肽中, Leucrocin I 的氨基酸序列为 NGVQPKY, 分子量约为 806.99 Da, 而 Leucrocin II 为 NAGSLLSGWG,

分子量约为 956.3 Da, 其对表皮葡萄球菌、伤寒沙门氏菌和霍乱弧菌展现了显著的抗菌活性, 溶血实验结果表明 Leucrocin I、III 和 IV 对人红细胞的毒性较低[47]。



注: 分化簇 14 (cluster of differentiation, CD14); Toll/白细胞介素-1 受体结构域衔接蛋白(Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor protein, TIRAP); 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, Myd88); 白细胞介素受体相关激酶(interleukin receptor-associated kinase, IRAK); 转化生长因子激酶 1 (transforming growth factor-*β*-activated kinase 1, TAK1); TGF-*β* 活化激酶结合蛋白(TGF-*β* activated kinase binding protein, TAB); kappa B 抑制因子激酶 *α* (inhibitor of kappa B kinase, IKK*α*); kappa B 抑制因子激酶 *β* (inhibitor of kappa B kinase, IKK*β*); 抑制因子激酶 *γ* (inhibitor of kappa B kinase, IKK*γ*); 肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factors, TRAF); Rel 同源结构域 B (Rel homology domain, RelB); NF-*κ*B 家族成员 p100 (nuclear factor kappa-B p100, NF-*κ*B p100); NF-*κ*B 家族成员 p52 (nuclear factor kappa-B p52, NF-*κ*B p52); 核因子 NF-*κ*B 的抑制蛋白 *α* (inhibitor of NF-*κ*B, I*κ*B*α*); 白细胞介素-1*β* (interleukin-1*β*, IL-1*β*); 白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10); 肿瘤坏死因子-*α* (tumor necrosis factor-*α*, TNF-*α*); 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS); 环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2); 分化簇 40 (cluster of differentiation 40, CD40)。

图 1　鳄鱼活性肽双向免疫调控机制示意图

Fig.1　Mechanism of bidirectional immunoregulatory effect of crocodile bioactive peptides

鳄鱼白细胞提取物中含有抗菌肽 Leucrocin I, 并基于其序列设计合成了阳离子肽 NY15, 研究发现其对球形芽孢杆菌、巨型芽孢杆菌、霍乱弧菌、伤寒沙门氏菌和大肠杆菌具有一定的抗菌活性, 研究还比较了由所有 *L*-氨基酸和所有 *D*-氨基酸构成的肽的抗菌效果, 发现 *D*-氨基酸肽比 *L*-氨基酸肽具有更强的活性[48]。菲律宾鳄鱼血清蛋白活性肽在 HIV-1 复制周期中具有显著的抗病毒潜力, 通过外周血单核细胞培养模型并结合比色酶免疫测定法检测逆转录酶活性, 结果显示, 在 0.25%和 0.5% (*V*:*V*)浓度下, 鳄鱼血清蛋白在感染前和感染后均能有效抑制 HIV-1 复制, 抑制率维持在 65%~70%之间[49]。暹罗鳄血清通过阴离子交换、凝胶过滤和反相超高效液相色谱纯化出 6 种抗菌肽, 并且命名为 Hp14、Hp15、Hp17、Hp31、Hp36 和 Hp51, 这些抗菌肽对伤寒沙门氏菌、金黄色葡萄球菌等多种致病菌均表现出良好的抗菌活性[50]。

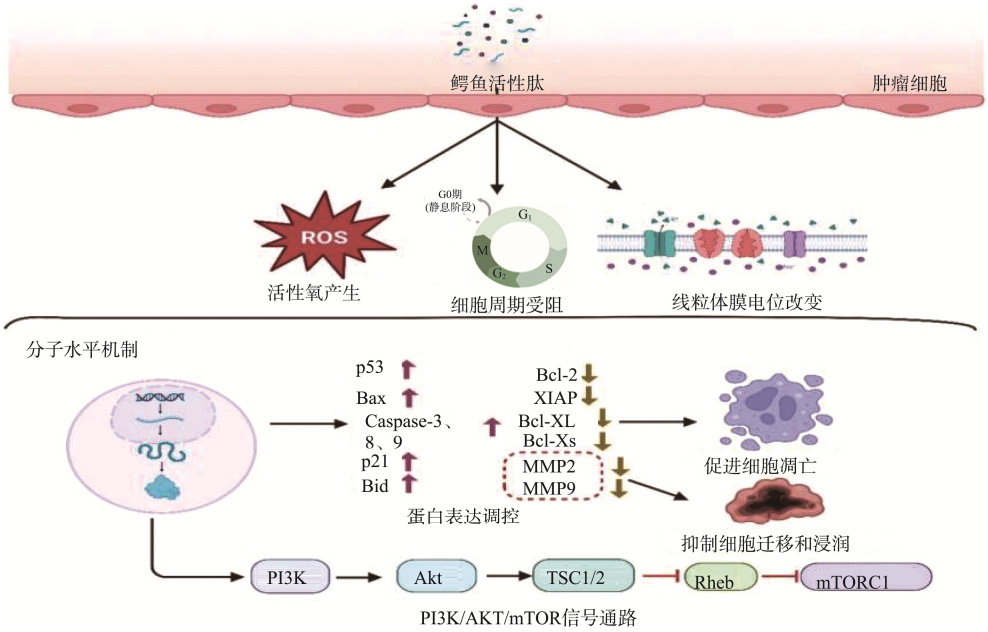
2.4　抗肿瘤作用

鳄鱼白细胞提取物中所含的活性肽对多种癌细胞系(LU-1、LNCaP、PC-3、MCF-7、CaCo-2)均表现出显著的细胞毒性作用(IC_{50}: 70.34~101.0 μg/mL), 且对正常 Vero 细胞和 HaCaT 细胞无明显毒性, 其作用机制主要表现为癌细胞出现典型凋亡形态学特征, 伴随活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度产生、细胞周期在 S-G2/M 期受阻, 同时可以上调半胱天冬酶-3 (cysteine-aspartic acid protease-3, Caspase-3)、半胱天冬酶-8 (cysteine-aspartic acid protease-8, Caspase-8)和抑癌蛋白 p53 (tumor protein p53, p53)的水平, 下调 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、X 连接抑制凋亡蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 和 Cyclin-B1 的表达, 从而抑制细胞增殖并促进细胞死亡[51]。

鳄鱼白细胞提取物中的 S2 活性肽组分能够诱导肺癌 A549 细胞在 G1/M 期发生周期阻滞, 并造成线粒体膜通透性受损, 在分子水平上, 处理后细胞内 ROS 生成增加, 伴随 Caspase-3 和 Caspase-7 活性显著增强; 同时检测到细胞色素 c 的释放, 以及 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、p53、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 1 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1, p21)、BH3 作用域与促凋亡蛋白(BH3 interacting-domain death agonist, Bid)等促凋亡因子和 Caspase 家族裂解形式及 PARP 的上调, 而 Bcl-2、PCNA、MDM2、Caspase-8、Caspase 家族野生型蛋白及 PARP 的表达则被下调。进一步研究发现, 白细胞提取物抑制了肺癌细胞中的磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)信号通路, 提示其抗癌机制可能通过多条信号通路共同介导细胞凋亡和生长抑制[52]。

鳄鱼白细胞源活性肽对 HeLa 细胞表现出显著的剂量和时间依赖性细胞毒性作用, 其 IC_{50}约为 225 μg/mL, 流式细胞术分析显示, 细胞在膜联蛋白 V-FITC/碘化丙啶(annexin V-fluorescein isothiocyanate/propidium iodide, annexin V-FITC/PI)染色下呈时间依赖性凋亡, 而 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色进一步证实了染色质浓缩现象, 机制研究表明, 白细胞提取物可显著增强 Caspase-3、-8 和-9 的活性, 提示其通过 Caspase 依赖性途径诱导细胞凋亡。同时, 线粒体膜电位(ΔΨm)下降, 伴随 Bax 水平升高以及 Bcl-2、Bcl-2 相关蛋白长型(B-cell lymphoma-extra large, Bcl-XL)、Bcl-2 相关蛋白短型(B-cell lymphoma-extra short, Bcl-Xs)和 XIAP 水平降低, 导致细胞色素 c 释放并激活 Caspase-9 和 Caspase-3。此外, 鳄鱼白细胞提取物处理导致核酸内切酶 G 从线粒体释放并且引发细胞凋亡诱导因子向细胞核转位, 说明其可通过 Caspase 非依赖性途径进一步促进细胞死亡[53]。

暹罗鳄 KT2 和 RT2 的修饰抗菌肽可以抑制人结肠癌 HCT116 细胞的活性，可显著下调 PI3K、AKT-1 和 mTOR 的 mRNA 表达，从而抑制癌细胞的增殖和迁移。同时，其细胞死亡机制与凋亡通路激活密切相关，表现为 Bcl-2、XIAP 表达降低，而 p53、细胞色素 c、Caspase 相关基因等凋亡相关基因表达升高。此外，KT2 和 RT2 还能提高 p21 水平，并抑制 Cyclin-B1 和 Cyclin-D1 的表达，导致细胞周期阻滞[54]。暹罗鳄白细胞提取物对 HeLa 宫颈癌细胞展现出显著的抗癌作用，并且能够通过下调基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2，MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9，MMP-9)的活性及蛋白表达水平来抑制其迁移与侵袭。其机制主要与 Ras/p38 信号通路的干扰密切相关，同时该提取物还能破坏血管内皮生长因子与整合素介导的信号级联反应，进一步削弱 MMP-2 和 MMP-9 的功能[55]。鳄鱼活性肽的主要抗癌机制如图 2 所示。



注：结节性硬化蛋白复合体 1/2 (tuberous sclerosis complex1/2，TSC1/2)；脑 Ras 同源蛋白(ras homolog enriched in brain，Rheb)；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1，mTORC1)。

图 2 鳄鱼活性肽的抗癌机制示意图

Fig.2 Schematic diagram of mechanism of anti-tumor effect of crocodile bioactive peptides

2.5 其他功能作用

YAN 等[56]从鳄鱼血红蛋白中鉴定肽 SSDDK 具有显著的增强咸味作用，分子对接表明该肽与 TMC4 结合的主要作用力为氢键，其中 Arg583、Arg330 和 Glu284 为关键结合残基，分子动力学模拟进一步验证了肽-受体复合物具有良好的稳定性。KWATHAI 等[57]通过水解暹罗鳄血清物质获得了有效的酪氨酸酶抑制肽，其中以碱性水解效果最佳[IC_{50}=(0.4323±0.049) μg/μL]，肽组学分析进一步鉴定出两种关键肽 HG8 (HIVGRGAG)和 RI10 (RNIKASHILI)，它们单独使用时的抑制效果与血清水解物相当。这两种肽抑制细胞酪氨酸酶活性并减少黑色素积累的主要分子机制是可以下调黑色素生成相关关键调控因子 MITF、TYR、TRP1 和 TRP2 的表达水平。同时，它们还能降低 Rab27A、MLPH、肌球蛋白 Va、Rab17 和 gp100 的表达。

3 结束语

综上，鳄鱼蛋白及其活性肽资源具有巨大的开发潜力，但未来研究仍需在以下几个方面进一步加强：(1)现有研究大多停留在体外实验阶段，缺乏系统性的动物模型和临床验证，因此需进一步开展体内实验及人群干预研究，以明确其体内功效；(2)生物活性作用机制的解析不够深入，尤其是在免疫调节和抗肿瘤等方面的研究相对单一，未来应结合多组学技术、人工智能技术以及关键信号通路分析来阐明其分子作用机制；(3)鳄鱼蛋白及活性肽在体内的消化吸收规律尚不明确，未来应系统开展其体内吸收机制研究；(4)产业化开发尚处于起步阶段，受限于鳄鱼养殖的地域分布和原料来源，规模化提取与加工工艺仍需优化，未来应探索与人工智能等新兴技术结合，加快活性肽的高效筛选和应用转化。通过基础研究与应用研究的协同推进，鳄鱼蛋白及活性肽有望成为新型天然功能产品，为人类健康提供新的物质保障。

参考文献

[1] SIDDIQUI R, MACIVER S, ELMOSELHI A, *et al*. Longevity, cellular senescence and the gut microbiome: Lessons to be learned from crocodiles [J]. Heliyon, 2021, 7(12): e08594.

[2] 周靖宇，黄晓芬，卢炼钢. 鳄鱼肉成分分析及食用安全性研究[J]. 食

品研究与开发, 2015, 36(5): 131–133.
ZHOU JY, HUANG XF, LU LG. Study on the component analysis and safety of crocodile meat [J]. Food Research and Development, 2015, 36(5): 131–133.

[3] 曹兴梅. 鳄骨胶原蛋白肽的制备及其功能的研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2014.
CAO XM. Studies on the preparation and functions of crocodile meat peptide chelated calcium [D]. Xiamen: Xiamen University, 2014.

[4] ANWISED P, SUTTEE K, MAHAKUNAKORN P, *et al*. *Crocodylus siamensis* liver extracts exhibit antimicrobial activity and induce phagocytic activity in macrophage cells [J]. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022, 84(1): 197–206.

[5] CHOOK CYB, CHEN FM, LEUNG FP, *et al*. Potential of crocodile blood as a medication and dietary supplement: A systemic review [J]. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 2021, 48(8): 1043–1058.

[6] 李海航, 罗嘉玲, 倪贺. 鳄鱼资源开发和生物活性物质研究进展 [J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2014, 46(3): 10–17.
LI HH, LUO JL, NI H. Research advances in resource development and bioactive substances of crocodile [J]. Journal of South China Normal University (Natural Science Edition), 2014, 46(3): 10–17.

[7] 陈弘培, 赵慧, 董诗婷, 等. 鳄鱼综合加工与高值化利用研究进展[J]. 农产品加工, 2017(20): 62–67.
CHEN HP, ZHAO H, DONG ST, *et al*. Research progress on comprehensive processing and high value utilization of crocodiles [J]. Farm Products Processing, 2017(20): 62–67.

[8] 杨春雪, 孔凡华, 欧阳俊, 等. 鳄鱼肉与其他肉类营养成分的比较分析 [J]. 肉类研究, 2022, 36(3): 7–13.
YANG CX, KONG FH, OUYANG J, *et al*. Comparative analysis of nutrient composition in crocodile meat and other meats [J]. Meat Research, 2022, 36(3): 7–13.

[9] DE-LA-FUENTE-VIVAS D, CAPPITELLI V, GARCÍA-GÓMEZ R, *et al*. ERK1/2 mitogen-activated protein kinase dimerization is essential for the regulation of cell motility [J]. Molecular Oncology, 2025, 19(2): 452–473.

[10] HELBO S, BUNDGAARD AG, FAGO A. Myoglobin oxygenation and autoxidation in three reptilian species [J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 2015, 187: 8–12.

[11] TANKRATHOK A, MAHONG B, ROYTRAKUL S, *et al*. Proteomic analysis of crocodile white blood cells reveals insights into the mechanism of the innate immune system [J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24583.

[12] LUO J, ZHANG M, ZENG Y, *et al*. Structural and functional properties of protein hydrolysates from myofibrillar protein of crocodile (*Crocodylus siamensis*) meat [J]. LWT-Food Science and Technology, 2024, 196: 115862.

[13] BOROVIKOV YS, TISHKOVA MV, AVROVA SV, *et al*. The twisting and untwisting of actin and tropomyosin filaments are involved in the molecular mechanisms of muscle contraction, and their disruption can result in muscle disorders [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(14): 6705.

[14] XIAO H, WU Y, LIU J, *et al*. Potential mechanism of different gelation properties of white and red muscle fibre from crocodile (*Crocodylus siamensis*) meat: Study of myofibrillar protein [J]. LWT-Food Science and Technology, 2021, 143: 111045.

[15] NATARAJAN C, SIGNORE AV, BAUTISTA NM, *et al*. Evolution and molecular basis of a novel allosteric property of crocodilian hemoglobin [J]. Current Biology, 2023, 33(1): 98–108.

[16] ANGELA-FAGO CN, MARTÍN PETTINATI, FEDERICO G, *et al*. Structure and function of crocodilian hemoglobins and allosteric regulation by chloride, ATP, and CO_2 [J]. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2020, 318(3): R657–R667.

[17] 雷健明, 朱志远, 黄耀熊. 鳄鱼血血红蛋白大小随浓度、温度和 pH 的变化[J]. 中国医学物理学杂志, 2012, 29(3): 3420–3422.
LEI JM, ZHU ZY, HUANG YX. Size and size distribution of crocodile blood hemoglobin as functions of concentration, temperature and pH [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2012, 29(3): 3420–3422.

[18] THEANSUNGNOEN T, YARAKSA N, DADUANG S, *et al*. Purification and characterization of antioxidant peptides from leukocyte extract of *Crocodylus siamensis* [J]. The Protein Journal, 2014, 33(1): 24–31.

[19] PHOSRI S, JANGPROMMA N, PATRAMANON R, *et al*. Protective effect of crocodile hemoglobin and whole blood against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human lung fibroblasts (MRC-5) and inflammation in mice [J]. Inflammation, 2017, 40(1): 205–220.

[20] PHOSRI S, MAHAKUNAKORN P, LUEANGSAKULTHAI J, *et al*. An investigation of antioxidant and anti-inflammatory activities from blood components of crocodile (*Crocodylus siamensis*) [J]. The Protein Journal, 2014, 33(5): 484–492.

[21] ANAWAT P, TOMOHIRO A, SAKDA D, *et al*. In vivo wound healing activity of crocodile (*Crocodylus siamensis*) hemoglobin and evaluation of antibacterial and antioxidant properties of hemoglobin and hemoglobin hydrolysate [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2017, 27(1): 26–35.

[22] SRIHONGTHONG S, PAKDEESUWAN A, DADUANG S, *et al*. Complete amino acid sequence of globin chains and biological activity of fragmented crocodile hemoglobin (*Crocodylus siamensis*) [J]. The Protein Journal, 2012, 31(6): 466–476.

[23] SHAIK-ABDOOL F, COETZER THT, GOLDRING JPD. Isolation of nile crocodile (*Crocodylus niloticus*) serum immunoglobulin M and Y (IgM and IgY) [J]. Journal of Immunological Methods, 2020, 478: 112724.

[24] 崔小冬, 欧阳召, 王春梅, 等. 人工养殖暹罗鳄血清血浆及白细胞提取物体外抗菌活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(S1): 101–104, 216.
CUI XD, OUYANG Z, WANG CM, *et al*. Antimicrobial activities of farmed crocodile serum, plasma and leucocyte extracts by *in vitro* evaluation [J]. Natural Product Research and Development, 2012, 24(S1): 101–104, 216.

[25] LEELAWONGTAWON R, SIRUNTAWINETI J, CHAEYCHOMSRI W, *et al*. Antibacterial and antifungal activities from *Siamese crocodile* blood [J]. Journal of the Medical Association of Thailand, 2010, 93(Suppl 7): S58–S64.

[26] KOZLOWSKI HN, LAI ETL, HAVUGIMANA PC, *et al*. Extracellular histones identified in crocodile blood inhibit *in-vitro* HIV-1 infection [J]. AIDS, 2016, 30(13): 2043–2052.

[27] PREECHARRAM S, JEARRANAIPREPAME P, DADUANG S, *et al*. Isolation and characterisation of crocosin, an antibacterial compound from crocodile (*Crocodylus siamensis*) plasma [J]. Animal Science Journal, 2010, 81(3): 393–401.

[28] KOMMANEE J, PREECHARRAM S, DADUANG S, *et al*. Antibacterial activity of plasma from crocodile (*Crocodylus siamensis*) against pathogenic bacteria [J]. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial, 2012, 11: 22.

[29] 赓迪, 段玉龙, 徐晓琳, 等. 人工养殖暹罗鳄血体内、外抗肿瘤活性研究[J]. 中药材, 2012, 35(12): 1901–1904.
GENG D, DUAN YL, XU XL, *et al*. Anticancer activity of crocodylus siamensis blood *in vitro* and *in vivo* [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2012, 35(12): 1901–1904.

[30] 王凤林, 李瑾瑾, 李耀武, 等. 大鼠长期食用鳄鱼鳞胶原蛋白安全性的血液检测[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(18): 252–253.
WANG FL, LI JJ, LI YW, *et al.* Blood testing for the safety of long-term consumption of alligator scale collagen protein in rats [J]. World Latest Medicine Information, 2016, 16(18): 252–253.

[31] 包玉龙, 陈孙福, 罗永康. 酸法和酶法提取鳄鱼皮胶原蛋白及性质研究[J]. 肉类研究, 2012, 26(7): 1–4.
BAO YL, CHEN SF, LUO YK. Comparative studies on enzymatic and acidic extraction and properties of collagen from crocodile skin [J]. Meat Research, 2012, 26(7): 1–4.

[32] SHARENI J, AHMED KN, RUQAIYYAH S. Antitumour activities of selected pure compounds identified from the serum of crocodylus porosus, malayopython reticulatus, varanus salvator and cuora kamaroma amboinensis [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2021, 22(S1): 197–206.

[33] MENGLI Z, JI L, CANCAN L, *et al*. Exploration of antioxidant peptides from crocodile (*Crocodylus siamensis*) meat using modern information technology: Virtual-screening and antioxidant mechanisms [J]. Food Research International, 2025, 202: 115789.

[34] LIU Y, YAN X, RUI C, *et al*. Isolation and identification of antioxidative peptides from crocodile meat hydrolysates using silica gel chromatography [J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 13223.

[35] 刘雅颀, 尹晓清, 喻志林, 等. 鳄鱼肉多肽的抗氧化性研究[J]. 现代食品, 2018(8): 67–70.
LIU YQ, YIN XQ, YU ZL, *et al*. Research on the oxidation resistance of crocodile meat peptide [J]. Modern Food, 2018(8): 67–70.

[36] 卢涵, 李雪, 陈孙福, 等. 鳄鱼肉蛋白酶解产物抗氧化性的研究[J]. 中国食物与营养, 2012, 18(11): 63–65.
LU H, LI X, CHEN SF, *et al*. Antioxidant activities of hydrolysates derived from crocodile meat [J]. Food and Nutrition in China, 2012, 18(11): 63–65.

[37] YIN L, DONGYI H, JIANLIAN H, *et al*. Glycated peptides obtained from cultured crocodile meat hydrolysates via Maillard reaction and the anti-aging effects on *Drosophila in vivo* [J]. Food and Chemical Toxicology, 2021, 155: 112376.

[38] JIRAPORN L, SANTI P, TINNAKORN T, *et al*. Novel antioxidant and anti-inflammatory peptides from the *Siamese crocodile* (*Crocodylus siamensis*) hemoglobin hydrolysate [J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2018, 65(3): 455–466.

[39] 黄和平, 陈孙福, 罗永康. 鳄鱼血蛋白酶解产物抗氧化特性和血管紧张素转化酶抑制活性研究[J]. 渔业现代化, 2014, 41(5): 44–48.
HUANG HP, CHEN SF, LUO YK. Study on the antioxidant properties and angiotensin-converting enzyme inhibitory activity of crocodile blood protein enzymatic hydrolysate [J]. Fishery Modernization, 2014, 41(5): 44–48.

[40] 范鸿冰, 陈孙福, 洪惠, 等. 鳄鱼骨双酶酶解产物的功能特性及其抗氧化活性[J]. 食品与发酵工业, 2012, 38(12): 78–82.
FAN HB, CHEN SF, HONG H, *et al*. Functional properties and antioxidant activity of crocodile bone protein hydrolysates digested by two enzymes [J]. Food and Fermentation Industries, 2012, 38(12): 78–82.

[41] 周亚迪, 陈孙福, 包玉龙, 等. 鳄鱼皮酶解产物功能特性及抗氧化活性[J]. 肉类研究, 2012, 26(12): 1–4.
ZHOU YD, CHEN SF, BAO YL, *et al*. Functional properties and antioxidant activity of protein hydrolysates from crocodile skin [J]. Meat Research, 2012, 26(12): 1–4.

[42] HU Y, MA W, XU G, *et al*. Valorization of crocodile head for anti-inflammatory peptides: In silico screening and cellular validation [J]. Food Research International, 2025, 211: 116457.

[43] XU G, MA W, ZHAO W, *et al*. Identification of immunomodulatory peptides from crocodile head protein hydrolysates: Targeted screening and immunomodulatory activity by activating NF-*κ*B signaling pathway [J]. Food Research International, 2025, 217: 116792.

[44] 赓迪, 胡宇驰, 李耀武, 等. 人工养殖鳄鱼肉提取物增强免疫活性研究[J]. 首都医药, 2010, 17(10): 57–58.
GENG D, HU YC, LI YW, *et al*. Study on the immune-enhancing activity of extracts from meat of artificially cultured crocodile [J]. Capital Food Medicine, 2010, 17(10): 57–58.

[45] 胡宇池, 李谨谨, 郭杨浏, 等. 暹罗鳄胶原蛋白对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(3): 133–134.
HU YC, LI JJ, GUO YL, *et al*. Modulation of immune function in mice by *Siamese crocodile* collagen [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2012, 6(3): 133–134.

[46] 王凤林, 王春梅, 庚迪, 等. 暹罗鳄鱼鳞酶解物体外免疫调节活性的研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(23): 137–138.
WANG FL, WANG CM, GENG D, *et al*. Studies on the *in vitro* immunomodulatory activity of *Siamese crocodile* scales in enzymatic digestion [J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2011, 9(23): 137–138.

[47] WEERAYA P, QIUMIN L, WISARUT P *et al*. Development and characterization of an anti-acne gel containing *Siamese crocodile* (*Crocodylus siamensis*) leukocyte extract [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2018, 28(5): 707–717.

[48] YARAKSA N, ANUNTHAWAN T, THEANSUNGNOEN T, *et al*. Design and synthesis of cationic antibacterial peptide based on leucrocin I sequence, antibacterial peptide from crocodile (*Crocodylus siamensis*) white blood cell extracts [J]. The Journal of Antibiotics, 2014, 67(3): 205–212.

[49] HINAY AA, CADOTDOT NMT, TABLIZO MV, *et al*. Anti-HIV activity of philippine crocodile (*Crocodylus mindorensis*) serum on infected human mononuclear cells [J]. Acta Microbiologica Hellenica, 2024, 69(3): 180–186.

[50] PREECHARRAM S, DADUANG S, BUNYATRATCHATA W, *et al*. Antibacterial activity from *Siamese crocodile* (*Crocodylus siamensis*) serum [J]. African Journal of Biotechnology, 2008, 7(17): 3121–3128.

[51] SANTI P, NISACHON J, LENG CC, *et al*. Siamese crocodile white blood cell extract inhibits cell proliferation and promotes autophagy in multiple cancer cell lines [J]. Journal of Microbiology and Biotechnology, 2018, 28(6): 1007–1021.

[52] OU Y, HO W. Crocodile blood extract induces the apoptosis of lung cancer cells through PTEN activity [J]. Oncology Reports, 2016, 36(3): 1457–1466.

[53] SUPAWADEE P, SOMPONG T, JUREERUT D, *et al*. Bioactive compounds from crocodile (*Crocodylus siamensis*) white blood cells induced apoptotic cell death in hela cells [J]. Environmental toxicology, 2016, 31(8): 986–997.

[54] MAIJAROEN S, JANGPROMMA N, DADUANG J, *et al*. KT2 and RT2 modified antimicrobial peptides derived from *Crocodylus siamensis* leucrocin I show activity against human colon cancer HCT-116 cells [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2018, 62: 164–176.

[55] SUPAWADEE P, SOMPONG T, JUREERUT D, *et al*. Inhibition of HeLa cells metastasis by bioactive compounds in crocodile (*Crocodylus siamensis*) white blood cells extract [J]. Environmental Toxicology, 2016, 31(11): 1329–1336.

[56] YAN L, ZHANG Q, LIU D, *et al*. Identification and molecular mechanism of novel salt-enhancing peptide in crocodile hemoglobin: A combined E-tongue, molecular docking, and dynamic simulation [J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2025, 105(11): 5704–5713.

[57] KWATHAI M, TAEMAITREE L, ROYTRAKUL S, *et al*. Siamese crocodile serum hydrolysate peptides: Potent tyrosinase inhibitors and melanogenesis regulators for hyperpigmentation [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 303: 140582.

(责任编辑: 安香玉 蔡世佳)