

食源性生物活性肽免疫调节功能研究进展

Research progress in immune regulation of food-derived bioactive peptides

陈月华 程云辉 许宙文 李

CHEN Yue-hua CHENG Yun-hui XU Zhou WEN Li

(长沙理工大学化学与生物工程学院, 湖南 长沙 410114)

(College of Chemical and Biological Engineering, Changsha University of Science and
Technology, Changsha, Hunan 410114, China)

摘要:食源性生物活性肽是一种以食源性蛋白为原料, 经过水解及分离纯化后得到的具有特殊生物活性的蛋白水解物, 其氨基酸残基数目不等且相对分子质量一般较小。食源性免疫活性肽为一类具有抗菌、抗炎以及调节免疫系统功能的生物活性肽, 其来源广、活性高, 极具研究意义。文章综述了近年来食源性免疫活性肽的研究现状及其对免疫系统的影响, 介绍了食源性免疫活性肽的制备方法, 并从免疫活性肽功能多样性、构效关系与制备关键技术三方面对食源性免疫活性肽的研究趋势进行了展望。

关键词:食源性; 免疫活性肽; 免疫调节; 制备方法

Abstract: Food derived bioactive peptides are a series of specific functional hydrolysates of food proteins with relatively small molecular weight, containing deferent number of amino acid residues. And food-derived immunoactive peptides are those bioactive ones that play important roles on antibacterial, anti-inflammatory, and immunoregulation. Thus it is significant to investigate them because of their wide distribution and high bioactivities. The recent research status and the immune functions of immunopeptides are summarized. Moreover, some methods of producing immunoactive peptides were also introduced. Finally it is prospected that the research tendency of the immunoregulatory mechanism of immune peptides and their advanced utilization.

Keywords: food-derived; immunopeptides; immunoregulatory functions; preparation

生物活性肽是蛋白质中天然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, 是源于蛋白质的多功能活性因子。食源性生物活性肽是以食源性蛋白质为原料, 经过水解及分离纯化后得到的具有特殊生物活性的蛋白水解物^[1]。具有免疫调节功能的活性肽包括寡肽、多肽以及一些蛋白酶水解物混合肽, 这些免疫活性肽在动物或细胞试验显示出显著免疫调控效果^[2]。目前研究较多的食源性免疫活性肽主要包括乳蛋白肽、水生生物蛋白肽以及大豆肽等, 这些免疫活性肽的发现为临床研究提供了新途径。本文主要介绍几种常见的免疫活性肽对免疫系统的影响, 综述食源性免疫活性肽的制备方法, 并对国内外食源性免疫活性肽研究趋势进行展望。

1 常见食源性免疫活性肽

很多食物蛋白可以直接以其完整形式引发生理效应, 而蛋白质经消化、水解或发酵之后获得的肽往往表现出比蛋白质本身更强的生物活性, 具有高吸收性与低致敏性的特点^[3]。食源性免疫活性肽种类繁多, 以下分别介绍动物源、植物源及微生物源免疫活性肽。

1.1 动物源免疫活性肽

1.1.1 乳蛋白免疫活性肽 乳蛋白主要由酪蛋白、乳清蛋白和球蛋白等组成, 它们可被机体的肠道蛋白酶分解, 是重要的免疫活性肽来源。已有众多研究^[4-6]表明从乳酪蛋白与乳清蛋白中分离得到具有免疫调节功能的活性肽。这些免疫活性肽对机体抗菌、抗炎及机体防御系统与免疫修复均有重要作用^[7]。

任娇等^[8]利用木瓜蛋白酶水解山羊乳酪蛋白得到抗菌肽, 其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、志贺氏菌、李斯特菌、阪崎杆菌 6 种致病菌具有抑制作用。Osman 等^[9]用碱性蛋白酶水解山羊乳清也获得两种抗菌肽, 分别对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌及蜡状芽孢杆菌有抑制作用。而魏彩等^[10]发现从牛酪蛋白中分离的六肽 PGPIP_N 可抑制人卵巢癌细胞株 (SKOV3) 的侵袭力、迁移力及运动能力, 表现出抗癌的免疫作用, 与化学药物相比对正常细胞的损害更小, 且来源更广泛, 具有良好的开发和利用价值。此外, 彭秀明

基金项目:国家自然科学基金项目 (编号: 31171672, 31071523); “十二五”国家科技支撑计划 (编号: 2012BAD34B02)

作者简介:陈月华, 女, 长沙理工大学在读硕士研究生。

通讯作者:文李 (1971—), 女, 长沙理工大学副教授, 博士。

E-mail: wenli@csust.edu.cn

收稿日期:2015-03-25

等^[11]利用 Gene Ontology(GO)功能注释分析比较了人乳与牛乳天然小分子蛋白肽的功能差异,发现人乳天然小分子蛋白肽的免疫活性要明显高于牛乳天然小分子蛋白肽,进一步分析表明人乳天然小分子蛋白肽的结合作用更强,并且参与了抗原的加工与呈递。

1.1.2 水生动物免疫活性肽 水生动物拥有独特的生活环境,蛋白含量丰富,且蛋白质氨基酸组成不同于陆生动物,活性肽中带正电荷的区域较多,有利于细胞因子受体结合从而调节免疫功能^[12],具有重要的研究及开发意义。

Yang 等^[13]研究表明鲑鱼胶原水解产物可通过增加 CD4+T 免疫细胞,增强脾脏抗炎因子,保护脾细胞凋亡。Ahn 等^[14]同样证明鲑鱼蛋白的酶解物(SPHs)可以抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞的炎症反应。Kim 等^[15]研究贻贝可食用部分酶解物发现其可通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 通路来降低 RAW264.7 巨噬细胞中一氧化氮(NO)、前列腺素 E2(PGE2)、环氧酶(COX)-2 等炎症因子的表达。Pan 等^[16]研究罗非鱼中铁调素(TH-2-3)的免疫活性时发现,感染创伤弧菌的小鼠在注射 TH-2-3 后,血清中的 IgG2a,IgG1 的活性更高,表明 TH2-3 可以激活对创伤弧菌感染的 Th2 细胞应答,从而提高 IL-10 和 IL-12 的水平。Chalamaiah 等^[17]研究发现南亚野鲮鱼卵蛋白的胰酶水解物可以促进 BALB/c 小鼠脾脏中的 CD4+和 CD8+T 细胞的比率,而其胃蛋白酶水解物却可以增强巨噬细胞的吞噬作用和 NK 细胞的细胞毒性。

1.1.3 鹿茸免疫活性肽 鹿茸作为一种传统的名贵中药,其氨基酸成分占有总成分的一半以上,这些氨基酸组成的活性肽的免疫调节作用是鹿茸药用价值的重要一部分。Zhao 等^[18]通过超滤与连续色谱技术分离纯化得到 4 种鹿茸蛋白肽,发现其可抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型中 NO 的产生,且 4 种肽混合使用效果更佳,表明鹿茸活性肽具有抗炎的作用。此外,Zha 等^[19]同样分别证明鹿茸多肽具有促进脾细胞增殖的活性。

1.2 植物源免疫活性肽

1.2.1 大豆免疫活性肽 大豆蛋白的必需氨基酸含量丰富,氨基酸组成与乳蛋白相近,是植物性的完全蛋白。大豆蛋白、豆乳或大豆发酵产物获得的活性肽对人体的免疫功能、心脑血管及神经系统均具调节功能^[20]。左伟勇等^[21]发现大豆肽可改善仔猪肠道微生物菌群结构、调控机体肠道免疫功能。从大豆蛋白中分离的具有抗癌、抗炎和免疫调节作用的多肽露那辛(lunasin)已被广泛用于临床试验。Tung 等^[22]发现从大豆蛋白中得到的露那辛多肽作用于人外周血单核细胞来源的树突状细胞后,可以增加共刺激分子(CD86,CD40)、细胞因子(IL-1 β ,IL-6)和趋化因子(CCL3,CCL4)的表达。Chang 等^[23]的研究表明露那辛多肽可以与细胞因子 IL-12 或者 IL-2 协同作用来调节自然杀伤(NK)细胞许多基因的表达,并导致 NK 细胞活性与细胞毒性的大大增强,可以用于针对获得性免疫缺陷综合征的免疫治疗。

1.2.2 小麦免疫活性肽 小麦蛋白是小麦蛋白制品——面粉的主要成分。小麦蛋白与大豆蛋白同样是重要的谷物蛋

白,也是免疫活性肽的重要来源之一。Hirai 等^[24]从小麦面粉中提取的多聚焦谷氨酰亮氨酸(PyroGlu-Leu)可以抑制 LPS 诱导的 NO、TNF- α 和 IL-6 的产生,具有抑制炎症的免疫调节作用。Yin 等^[25]在大鼠小肠损伤模型中研究发现小麦肽可以通过降低小肠粘膜的 TNF- α 水平来消除水肿与小肠损伤,提高了大鼠的肠道功能。

1.2.3 大米免疫活性肽 大米蛋白主要含有谷蛋白、球蛋白和醇溶蛋白,其主要优点是氨基酸组成合理与低致敏性。目前大米蛋白肽主要集中于抗氧化及降血压活性的研究^[26-28],但对大米免疫活性肽的研究也越来越受到重视。最早在 1994 年 Takahashi 等^[29]就从大米胰酶水解物中分离出一个八肽,并证明其具有增强巨噬细胞吞噬能力、促进肠道收缩和抗吗啡等免疫调节作用,之后也有一些阿片类活性的大米肽相继被分离出来。最近,王璐等^[30]通过胰酶水解分离纯化出的不同纯度的大米肽能促进巨噬细胞 RAW 164.7 的增殖,分子量 $\leq$ 1 000 Da 的酶解肽具有最佳的促增殖效果。Xu 等^[31]研究发现富硒大米蛋白酶解物可以保护 Pb²⁺引起的 RAW264.7 巨噬细胞毒性,表明大米活性肽对免疫细胞具有免疫保护作用。

1.2.4 其他植物来源的免疫活性肽 食源性植物种类众多,水果及蔬菜等同样成为免疫活性肽的主要来源。许金光^[32]对软枣猕猴桃多肽进行免疫试验,发现软枣猕猴桃多肽能够延长小鼠负重游泳时间、增加小鼠肝糖原储备量、增强动物运动耐力、缓解动物体力疲劳的作用,对小鼠机体具有直接的免疫增强作用。Moronta 等^[33]从苋菜中分离得到的蛋白活性肽 SSEDIKE 可抑制人结肠癌细胞 Caco-2 的趋化因子 CCL20 的基因表达,具有抑制炎症的免疫特性。Noh 等^[34]从蜜桔中分离出环肽 citrussin XI,并利用 RAW264.7 炎症模型证明其可通过抑制 NF- κ B 通路而降低 iNOS 和 NO 的产生,具有抗炎作用。此外,来自羽扇豆的抗炎免疫活性肽 GPETAFLR 可作用于人单核细胞株 THP-1 分化的巨噬细胞并明显降低促炎介质 TNF、IL-1 β 和 CCL2,提高抗炎介质 IL-10 的基因表达^[35]。这些免疫活性肽的研究不仅表明食源性植物的生物活性,同样为食源性植物在生产中的充分利用及临床疾病的改善提供了更多契机。

1.3 微生物源免疫活性肽

1.3.1 藻类免疫活性肽 海洋微生物中的免疫活性成分包括蛋白质、直链肽、环肽、肽衍生物及氨基酸类成分^[36],其中短肽和氨基酸类活性成分可以直接被机体吸收,有些需经过进一步分离纯化才可发挥活性作用。Cian 等^[37]从一种红色海藻 *Phorphyra columbina* 中酶解得到富含 Asp、Ala 和 Glu 的高水解蛋白酶解物 PcRH,经体内试验证明,PcRH 可促进大鼠的脾淋巴细胞增殖,体外试验发现,其可明显降低 TNF- α 等细胞因子的产生。

1.3.2 菌类免疫活性肽 菌类蛋白是一种特殊的蛋白质,其氨基酸分子呈线性排列,根据菌种的不同,可产生不同的蛋白质。菌类蛋白的粗提取物及从中分离的多肽、多糖肽(PSP)与环肽在体内外均具有免疫调节活性。Wong^[38]和程菲儿^[39]等分别从冬虫夏草与杏鲍菇中分离提取出抗菌肽,

这些肽对多种致病菌增殖有明显抑制作用。陈楚^[40]和王静^[41]等研究发现云芝 PSP 可以调节人外周血单核细胞的 Toll 样受体 4、5 信号通路,证明云芝糖肽具有体外免疫活性。而 Tomasz 等^[42]亦在大鼠体内研究中发现云芝 PSP 可以增高 LPS 诱导的大鼠血清中的 TNF- α 和 IL-6 的含量,证明 PSP 具有体内免疫调节功能。

2 食源性免疫活性肽制备方法

国内外制备食源性肽的方法主要有酶解法、化学合成法、基因重组法及微生物发酵法等。多种方法的组合或者单独使用都广泛地应用于免疫活性肽的分离制备中,不同方法适合不同目的,各有其优缺点。

2.1 酶水解法

蛋白质酶解法为最常用的制备方法,因水解酶功能各不相同,所得到的肽亦种类繁多,因此选择合适的酶及酶解条件很关键。常用的蛋白水解酶有三类:动物蛋白酶如胃蛋白酶、胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶等;植物蛋白酶如木瓜蛋白酶及菠萝蛋白酶等;微生物蛋白酶如细菌胶原酶、嗜热菌蛋白酶等。每种酶都有其专一酶解位点,根据不同底物选用不同的混合酶,能将蛋白质水解成不同肽段^[43]。酶解蛋白质条件温和、安全性高、可控性强,因此可以规模化生产特定的肽,成为制备活性肽广泛使用的方法^[44]。酶解产物一般是各种活性肽的混合物,活性效果也往往是多种肽段活性协作的结果,此外游离氨基酸亦可贡献某些生物活性。某些肽段经分离纯化并明确其一级结构与生物活性功能,此为严格意义上的活性肽。但是酶的水解能力具有专一性,故单一酶水解效果受到局限,且因酶解法产生的苦味肽较多,酶水解的口感与风味不及水解产物。

Hou 等^[45]用 24 U/mg 的胰蛋白酶于 pH 8.0,50 ℃ 条件下振摇(120 r/min)水浴水解阿拉斯加鳕鱼 290 min 后,加热灭活蛋白酶,发现水解度为 15%~18% 时其活性最高;经分离纯化获得 3 条短肽,分别为 Asn-Gly-Met-Thr-Tyr、Asn-Gly-Leu-Ala-Pro 及 Trp-Thr,均可增加淋巴细胞增殖率。梁英红^[46]也通过胰蛋白酶水解与超滤技术结合纯化乳清蛋白抗菌肽,研究发现该肽可抑制金黄色葡萄球菌的生长。另外,邓志程^[47]利用胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶水解马氏珠母贝从酶解物中分离纯化的两条二肽(Ala-Arg 和 Val-Arg),它们能显著提高小鼠淋巴细胞转化能力及体液免疫,并显著地增强小鼠免疫应答能力。

2.2 微生物发酵法

微生物发酵为利用微生物自身的胞外蛋白酶降解食源蛋白质的过程。目前国内外研究较多的为乳蛋白与大豆蛋白,可从中分离出多种活性多肽^[48]。微生物发酵法使用时间较早且范围较广,发酵产物均匀且风味较好,但发酵工艺生产周期长,暂无统一固定工序流程,因此产品质量不稳定。

管国强等^[49]利用枯草芽孢杆菌 ZC1 发酵豆粕来制备大豆肽,研究并优化了发酵培养基和发酵罐工艺条件,表明豆粕粉 80 g/L、麦芽糖 15 g/L、磷酸二氢钾 6 g/L、搅拌速率 150 r/min、通气量 5 L/min、发酵温度 37 ℃、发酵时间 48 h

时大豆肽的转化率最高,制备的大豆肽中苦味肽及抗营养物质含量较低,对机体具有免疫调节等作用,在功能食品和医药保健等行业具有一定的应用前景。而 Elfahri 等^[50]采用瑞士乳杆菌 ASCC474、ASCC1188 和 ASCC1315 3 种菌株及其粗酶提取液(CPE)在 37 ℃ 条件下发酵牛奶蛋白 12 h,获得含有 4~18 个不同长度氨基酸残基的短肽混合物,这些免疫调节肽均可以促进人外周血单核细胞(PBMCs)中 IL-10 的分泌与 IFN- γ 的含量。李红胜等^[51]利用芽孢杆菌发酵低温豆粕粉,获得含有 39.4% 大豆肽的发酵产物,利用大豆肽饲喂小鼠 21 d 后,发现小鼠免疫器官指数显著提高,腹腔巨噬细胞的吞噬活性明显增强,且小鼠抗鸡红细胞抗体亦被激发。

2.3 其他制备方法

化学合成法与基因重组也是被广泛利用的活性肽制备方法。化学合成法是基于活性肽的氨基酸序列已知的前提下,从 C 端开始的添加目标氨基酸的过程,可分为固相合成法与液相合成法。Kim 等^[52]通过固相法化学合成一种嵌合抗菌肽 Hn-Mc(FKRLKKLISWIKRKRQQNH₂),研究发现,Hn-Mc 可以阻断 RAW264.7 细胞中 LPS 与 TLR4 受体的结合,从而抑制 LPS 诱导的 NO 和 TNF- α 的产生。

基因重组法是利用携带了目的活性肽基因的供体转染进受体后,目的基因整合入受体基因组中并完成基因产物的表达,最终获得活性肽产品的过程。目前,利用基因重组技术制备抗菌肽已成为研究的热门领域。栾超^[53]利用小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier,SUMO)融合技术,使 SUMO 作为分子伴侣与抗菌肽 cathelicidin-BF(CBF)的基因融合,插入到载体 pHT-43 并转化至枯草芽孢杆菌蛋白酶缺陷型菌株 WB800N 中,菌株表达出的融合蛋白 SUMO-CBF 经过 SUMO 蛋白酶 1 酶切之后获得 CBF 活性肽,其免疫活性研究表明,CBP 可以显著提高染菌引起的小鼠血清中免疫球蛋白和细胞因子水平,并且可以抑制 LPS 和 CoA 诱导的小鼠脾脏淋巴细胞转化率。

3 展望

目前,食源性生物活性肽的来源物种及地域分布范围都在逐渐扩大,基于其食源性的特点,具有无毒、低过敏性、高安全性等优点,作为功能性食品应用于保健与预防医学领域前景广阔。免疫活性肽还可从以下几方面深入开展研究:① 来源与功能的多样性。越来越多的动、植物及微生物源免疫活性肽被发掘并研究应用,一方面,随着研究方法的不断提高,特别是随着蛋白质工程和酶工程技术的迅速发展,将不断有新的原料被发现;另一方面,利用现代生物信息学技术预测新的免疫活性肽也是一种新思路。② 免疫活性肽构效关系。采用定量构效关系(QSAR)建模的方法,对肽的生理活性与结构间的关系进行研究,用数学模式来表达多肽类似物的化学结构信息与特定的生物活性强度间的相互关系,为更好地利用与开发活性肽提供契机。③ 制备的关键技术。酶水解法为目前最具有发展前景的免疫活性肽制备技术,而如何对蛋白肽键进行靶向性地酶解仍是蛋白质酶解制备活

性肽最难解决的核心技术。靶向性水解包括控制肽段的长度及对功能性序列的保护,未来研究需进一步攻克特殊蛋白酶切位点的暴露与隐藏的技术难关。

参考文献

[1] Agyei Dominic, Danquah Michael K. Rethinking food-derived bioactive peptides for antimicrobial and immunomodulatory activities[J]. Trends in Food Science & Technology, 2012, 23 (2): 62-69.

[2] Santiago-Lopez L, Hernandez-Mendoza A, Vallejo-Cordoba B, et al. Food-derived immunomodulatory peptides[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2016, doi: 10.1002/jsfa.7697.

[3] Moughan P J, Rutherford-Markwick K. Diet, immunity and inflammation [M]. England: Woodhead Publishing, 2013: 313-340.

[4] 代永刚, 杨贞耐, 王海岩, 等. 乳蛋白源免疫活性肽研究进展[J]. 食品研究与开发, 2009(11): 152-155.

[5] 马懿蓼. 乳源性免疫调节肽的体外生物活性及其稳定性研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2013: 23-47.

[6] Marcone S, Haughton K, Simpson P J, et al. Milk-derived bioactive peptides inhibit human endothelial-monocyte interactions via, PPAR- γ dependent regulation of NF- κ B[J]. Journal of Inflammation, 2015, 12(1): 1-13.

[7] Hernández-Ledesma Blanca, García-Nebot María José, Fernández-Tomé Samuel, et al. Dairy protein hydrolysates: Peptides for health benefits[J]. International Dairy Journal, 2014, 38(2): 82-100.

[8] 任娇. 山羊乳酪蛋白抗菌肽稳定性研究及其功能评价[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2014: 17-24.

[9] Osman Ali, Goda Hanan A, Abdel-Hamid Mahmoud, et al. Antibacterial peptides generated by Alcalase hydrolysis of goat whey[J]. LWT - Food Science and Technology, 2016, 65: 480-486.

[10] 魏彩, 秦宜德, 郑欣, 等. 乳源免疫调节肽体外抑制人卵巢癌细胞侵袭和转移[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(1): 42-48.

[11] 彭秀明, 潘岩, 叶清, 等. 人乳与牛乳天然小分子蛋白肽的差异对比及功能分析[J]. 食品与发酵工业, 2016(3): 36-41.

[12] 程媛, 曹慧, 徐斐, 等. 食源性蛋白中免疫活性肽的研究进展[J]. 食品科学, 2015, 36(17): 296-299.

[13] Yang Rui-yue, Pei Xin-rong, Wang Jun-bo, et al. Protective effect of a marine oligopeptide preparation from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) on radiation-induced immune suppression in mice[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2010, 90(13): 2 241-2 248.

[14] Ahn Chang-bum, Je Jae-young, Cho Young-sook. Antioxidant and anti-inflammatory peptide fraction from salmon byproduct protein hydrolysates by peptic hydrolysis[J]. Food Research International, 2012, 49(1): 92-98.

[15] Kim Young-sang, Ahn Chang-bum, Je Jae-young. Anti-inflammatory action of high molecular weight *Mytilus edulis* hydrolysates fraction in LPS-induced RAW264.7 macrophage via NF- κ B

national, 1994, 33(6): 1 151-1 158.

[30] 王璐, 陈月华, 许宙, 等. 大米免疫活性肽水解用酶的筛选[J]. 食品与机械, 2015, 31(2): 38-42.

[31] Xu Zi, Fang Yong, Chen Yue, et al. Protective effects of Se-containing protein hydrolysates from Se-enriched rice against Pb²⁺-induced cytotoxicity in PC12 and RAW264.7 cells[J]. Food Chemistry, 2016, 202: 396-403.

[32] 许金光. 枣奄猕猴桃多肽制备、纯化及其生物活性研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2012: 81-91.

[33] Moronta Julian, Smaldini Paola L, Docena Guillermo H, et al. Peptides of amaranth were targeted as containing sequences with potential anti-inflammatory properties [J]. Journal of Functional Foods, 2016, 21: 463-473.

[34] Noh H J, Hwang D, Lee E S, et al. Anti-inflammatory activity of a new cyclic peptide, citrusin XI, isolated from the fruits of Citrus unshiu[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015, 163: 106-112.

[35] Carmen M del, Millán-Linares, Millán Francisco, et al. GP-ETAFLR: A new anti-inflammatory peptide from Lupinus angustifolius L. protein hydrolysate[J]. Journal of Functional Foods, 2015, 18: 358-367.

[36] Brown E S, Allsopp P J, Magee P J, et al. Seaweed and human health[J]. Nutrition Reviews, 2014, 72(3): 205-216.

[37] Cian R E, Lopez-Posadas R, Drago S R, et al. A Porphyrin columbina hydrolysate upregulates IL-10 production in rat macrophages and lymphocytes through an NF-kappaB, and p38 and JNK dependent mechanism[J]. Food Chemistry, 2012, 134 (4): 1 982-1 990.

[38] Wong Jack H, Ng Tzi-bun, Wang He-xiang, et al. Cordymin, an antifungal peptide from the medicinal fungus Cordyceps militaris[J]. Phytomedicine, 2011, 18(5): 387-392.

[39] 程菲儿, 赵宇宏, 赵凡, 等. 杏鲍菇多肽生物活性的研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(17): 347-350.

[40] 陈楚, 王静, 杨惠洁, 等. 灵芝糖肽对人 PBMC 中 TLR5 信号通路调控机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(3): 217-220.

[41] 王静, 余爽, 陈楚, 等. 灵芝糖肽对乳腺癌患者外周血单个核细胞 Toll 样受体 4 的作用[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26 (6): 844-847.

[42] Tomasz J, Jakubi P, Malgorzata K, et al. Polysaccharide peptide from Coriolus versicolor induces interleukin 6-related extension of endotoxin fever in rats[J]. International Journal of Hyperthermia, 2015, 31(6): 626-634.

[43] Carrasco-Castilla Janet, Hernández-Álvarez Alan Javier, Jiménez-Martínez Cristian, et al. Use of proteomics and peptidomics methods in food bioactive peptide science and engineering [J]. Food Engineering Reviews, 2012, 4(4): 224-243.

[44] 卜汉萍, 王璐, 许宙, 等. 免疫活性肽的酶法制备及其活性机制研究进展[J]. 食品与机械, 2014, 30(3): 244-248.

[45] Hou Hu, Fan Yan, Li Ba-fang, et al. Purification and identification of immunomodulating peptides from enzymatic hydrolysates of Alaska pollock frame[J]. Food Chemistry, 2012, 134 (2): 821-828.

[46] 梁英红. 具有抗菌活性的乳清蛋白肽的酶法制备及分离技术研究[D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2013: 28-57.

[47] 邓志程. 马氏珠母贝全脏器免疫活性肽的制备及其免疫活性的研究[D]. 湛江: 广东海洋大学, 2015: 33-72.

[48] Sanjukta Samurailatpam, Rai Amit Kumar. Production of bioactive peptides during soybean fermentation and their potential health benefits[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 50: 1-10.

[49] 管国强, 崔鹏景, 宋庆春, 等. 枯草芽孢杆菌 ZC1 发酵豆粕产大豆肽的条件研究[J]. 食品工业, 2015, 36(12): 194-198.

[50] Elfahri K R, Donkor O N, Vasiljevic T. Potential of novel Lactobacillus helveticus strains and their cell wall bound proteases to release physiologically active peptides from milk proteins[J]. International Dairy Journal, 2014, 38(1): 37-46.

[51] 李红胜, 高存川, 谢为天, 等. 大豆肽对小鼠免疫功能的影响[J]. 广东农业科学, 2012(5): 109-111.

[52] Kim Y M, Kim N H, Lee J W, et al. Novel chimeric peptide with enhanced cell specificity and anti-inflammatory activity[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 463(3): 322-328.

[53] 栾超. 利用 SUMO 融合技术在枯草芽孢杆菌中重组表达抗菌肽 cathelicidin-BF 及其生物学活性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014: 91-108.

(上接第 113 页)

324 箱,按利润 1 200 元/箱计算,每年每台增加利润 38.88 万元,达到改造的预期目的。

参考文献

[1] 《ZB45 包装机组》编写组. ZB45 包装机组[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2012.

[2] 张成鹏. YB47 包装机烟包输出通道的改进[J]. 烟草科技, 2013 (11): 18-20.

[3] 吕小波, 范铁桢. CH 包装机透明纸输送切割装置的改进[J]. 烟草科技, 2011(8): 24-26.

[4] 意大利 GD 公司. CH 盒外透明纸包装机使用说明书[Z]. [出版地不详]: 意大利 GD 公司, 1994: 55-56.

[5] 林聪, 张青松, 高雪峰, 等. 条盒存储输送系统气垫式排包机的改进[J]. 烟草科技, 2014(9): 30-32.

[6] 陈岩, 朱峰. CZC-1 新型片状物料抓取叠片机械手系统设计[J]. 食品与机械, 2014, 30(3): 88-90.

[7] 杨本才, 张微. YB65A 型硬条包装机长边折叠中段定位装置的设计与应用[J]. 烟草科技, 2012(12): 30-32.

[8] 邓梅东. ZB45 型包装机小盒商标纸叠供料离合器的改进[J]. 食品与机械, 2015, 31(2): 161-164.

[9] 西北工业大学机械原理及机械零件教研室. 机械设计[M]. 北京: 高等教育出版社, 1991.

[10] 张志强, 樊军庆, 王涛. 椰子剥衣机的设计[J]. 食品与机械, 2015, 31(3): 122-124.

[11] 邓永祥. 一种 YB55 包装机烟包防磨伤装置: 中国, ZL2014 2 0731571.8 [P]. 2015-07-15.