

食源性生物活性肽免疫调节作用研究进展

赵兴吕¹ 杨雄超¹ 王奕丹¹ 赵声兰¹ 马雅鸽^{1,2}

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究
重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: 免疫系统失调是遗传、环境、慢性疾病、年龄和情绪等因素复杂相互作用的结果, 因其会导致糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化和癌症等疾病, 对人类健康构成重大威胁。食源性生物活性肽具有免疫调节特性, 同时作为安全的食品资源, 其具有多靶点和高可接受性等特点。文章主要就食品资源中生物活性肽的制备技术、结构分析、构效关系及作用机制等方面进行综述, 并对其在免疫调节领域取得的成果进行总结与展望。

关键词: 食品资源; 生物活性肽; 免疫调节; 机制网络图

Research progress on immunomodulatory effect of food-derived bioactive peptides

ZHAO Xinglu¹ YANG Xiongchao¹ WANG Yidan¹ ZHAO Shenglan¹ MA Yage^{1,2}

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Key Laboratory of Topical Drug Delivery System and Preparation Technology in Yunnan Provincial Universities, Kunming, Yunnan 650500, China)

Abstract: Immune system imbalance arises from a complex interplay of genetic, environmental, chronic disease, age, and emotional factors. It can lead to diseases including diabetes, obesity, atherosclerosis, and cancer, representing a critical threat to human health. Food-derived bioactive peptides possess immunomodulatory properties. As safe food resources, they are characterized by multi-targeting and high consumer acceptability. This review primarily focuses on the preparation technologies, structural analysis, structure-activity relationships, and mechanisms of bioactive peptides derived from food sources. Furthermore, current achievements are summarized in the field of immunomodulation by the peptides, while perspectives are offered.

Keywords: food resource; bioactive peptide; immunomodulation; mechanism network diagram

免疫系统在体内处于动态平衡状态, 当其调节功能失衡时, 会导致机体出现一系列健康问题。免疫功能过激, 免疫系统会错误地攻击自身组织和器官, 导致炎症和组织损伤, 引发自身免疫性疾病, 如类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等^[1]。同时, 免疫功能低下, 免疫系统无法有效识别和清除外源攻击与机体内源的错误损伤, 使机体易受感染, 甚至增加炎症和肿瘤发生的风险^[2]。因此, 寻找具有低毒性、高活性、靶向性强和易吸收的双向免疫调节成分已成为研究热点, 而食源性生物活性肽是具有双

向免疫调节的天然活性成分, 值得深入研究。

食源性生物活性肽指从食物蛋白质中提取的肽类化合物, 此类化合物对生物体的生命活动具有积极影响^[3]。通常生物活性肽相对分子质量较低, 由 2~20 个氨基酸残基组成^[4], 在特殊情况下也可能含有 20 个以上的氨基酸残基, 其广泛存在于乳制品、豆制品、谷物和海鲜等食物中。食源性生物活性肽因具有相对分子质量低、毒性低、易吸收、活性高、靶向性强等特点^[5], 能起到抗炎、抗菌、抗氧化、抗抑郁、抗肿瘤和免疫调节等作用^[6]。

基金项目: 云南省科技厅基础研究面上项目(编号:202101AT070242); 云南省科技厅中医联合专项面上项目(编号:202001AZ070001-031); 云南省科技厅生物与医药重大专项(编号:202102AE090031); 云南省科技特派团项目(编号:202204BI090014)

通信作者: 马雅鸽(1983—), 女, 云南中医药大学副教授, 博士。E-mail: pigeonma@ynutcm.edu.cn

收稿日期: 2024-12-13 **改回日期:** 2025-08-09

引用格式: 赵兴吕, 杨雄超, 王奕丹, 等. 食源性生物活性肽免疫调节作用研究进展[J]. 食品与机械, 2025, 41(12): 180-192.

Citation: ZHAO Xinglu, YANG Xiongchao, WANG Yidan, et al. Research progress on immunomodulatory effect of food-derived bioactive peptides[J]. Food & Machinery, 2025, 41(12): 180-192.

文章拟综述近年来食源性生物活性肽在免疫调节领域最新研究进展,对其作用机制、制备技术、研究方法、构效关系和作用机制网络进行总结,旨在为食源性生物活性肽在食品与药物领域的研究和开发提供参考。

1 动物源免疫调节肽

动物源活性肽是当前国内外研究中最常见的免疫调节肽之一,其中乳源肽和水产品源肽的免疫调节作用受到了越来越多的关注。乳制品是免疫活性肽的重要来源,目前研究较多的是以牛乳为原料或以牛乳单一蛋白为原料,通过酶解或发酵技术制备的免疫调节肽。早期,Kayser等^[7]研究了来自牛奶蛋白的不同合成肽对人外周血淋巴细胞增殖的体外调节活性。该研究发现部分牛乳肽具有免疫调节作用,但该试验并未对其免疫调节的机制进行深入探究。Koizumi等^[8]研究表明,乳酸菌发酵牛乳中得到的多肽能够促进巨噬细胞活性,增加细胞因子(IL-12、IFN- γ)的分泌,从而起到免疫调节作用。随后越来越多的研究以牛乳单一蛋白为原料,制备高活性免疫调节肽,并探究其作用机制。Lahov等^[9]研究了牛乳酪蛋白经凝乳酶水解后得到的多肽,发现其能通过促进巨噬细胞吞噬作用和提高免疫反应而保护小鼠免受白色念珠菌感染。Li等^[10]对牛乳酪蛋白糖巨肽(GMP)进行研究,发现其水解片段具有免疫调节活性,其机制为抑制巨噬细胞TNF、IL-1 β 和IL-8表达。Biziulevičius等^[11]用 α -乳白蛋白水解物灌胃免疫低下小鼠,发现其增强了小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力,并能够诱导IL-8的产生,从而起到免疫调节的作用。也有研究以母乳^[12]、鹿茸^[13]、奶酪^[14]和鸡肉^[15]等为原料,通过酶解技术等制备免疫调节肽,以细胞或小鼠为模型,从不同角度探讨了动物源活性肽的免疫调节作用,但仍然缺乏其免疫调节机制的深入研究^[16]。这些研究从不同层面表明,动物源活性肽在维持机体健康和提高免疫力方面发挥着重要作用,也在不同程度上阐述了其对相关免疫细胞因子、抗体和配体的影响,但目前研究仍然缺乏其发挥免疫调节过程中对不同免疫细胞分化成熟调节机制的深入研究。

海洋生物源活性肽因其丰富的蛋白质含量和特殊的氨基酸组成,在免疫调节方面表现出多靶点、安全性高、可持续性强等显著特点^[17]。海洋生物源活性肽能够通过多种途径调节机体免疫,包括增强巨噬细胞吞噬能力^[18]、调节炎症相关细胞因子水平^[19]和调节肠道微生物群落平衡^[20]等。Himaya等^[21]以太平洋鳕鱼皮肤明胶为原料,水解制备活性肽,通过细胞模型研究发现,该活性肽具有ACE抑制、抗氧化和抗炎特性,且对细胞系无显著毒性。该研究探索了海洋鱼类皮肤明胶作为活性肽来源的潜力,但是未深入系统探究活性肽的结构与功能关系。Narayanasamy等^[18]以海洋蟹腿肌为原料,通过胰蛋白酶

水解制备活性肽,以细胞模型(RAW264.7细胞)研究发现,蟹腿肌胰蛋白酶水解多肽对脂多糖(LPS)诱导的RAW264.7细胞无毒,且表现出强抗炎活性。这些研究进一步证明了海洋生物源性活性肽的免疫调节潜力,但其目前仅进行了体外细胞试验,没有分析此水解物的多肽组成和结构,缺乏该类水解物在动物体内的抗炎效果、药代动力学及长期安全性等方面研究。此外,贝类如牡蛎、贻贝、蓝贻贝等蛋白肽也被发现具有免疫调节作用。Sakaguchi等^[22]发现牡蛎肽可促进NK细胞的增殖和活化,增强其对肿瘤细胞的杀伤作用,在抗肿瘤免疫方面具有潜在的应用价值。目前研究者们以大量海洋生物为原料,构建了多肽高效制备方法,但对海洋生物源活性肽免疫调节作用的确切机制尚未完全清楚,不同种类肽的结构与功能关系仍需深入探究。目前动物源免疫调节肽比较新颖的研究见表1。

2 植物源免疫调节肽

近年来,关于源自稻米、大豆和藻类等植物源免疫调节肽的研究显著增加。稻米源免疫活性肽通常从稻米加工的副产品中提取,如米糠和碎米。Takahashi等^[32]使用胰蛋白酶水解稻米得到一种多肽(Gly-Tyr-Pro-Met-Tyr-Pro-Leu-Pro-Arg),该多肽能够显著增强巨噬细胞的吞噬活性,表现出免疫调节作用。Zheng等^[33]在此基础上进一步研究发现稻米蛋白水解肽不仅能上调RAW264.7巨噬细胞吞噬活性,还能够有效抵御铅诱导的免疫细胞毒性,为稻米活性肽在免疫细胞中的保护作用提供了依据。水稻领域的深入研究揭示着其在功能食品开发中的巨大潜力,但目前就如何更有效开发相应新产品等问题,文中并未给出具体方案。大豆作为全球主要的粮食作物,早在20世纪70年代,美国就开发了大豆肽产品,80年代日本和中国也开展了相关研究。Zhang等^[34]使用胰蛋白酶水解大豆得到大豆多肽,并发现其能在环磷酰胺诱导的免疫低下小鼠模型中促进淋巴细胞的转化,增强巨噬细胞吞噬活性,并刺激胃肠道黏膜,增加肠腔中免疫球蛋白(sIgA)的分泌。Wei等^[35]的研究也证实,高活性大豆肽能够显著增强小鼠巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力,并提高自然杀伤(NK)细胞的活性。目前大豆多肽在免疫调节方面因其来源广泛、种类多样和具有多种免疫调节活性而具备相应优势,但因对其功能机制了解相对较少,且免疫调节活性量效关系复杂,并非简单的剂量越高效果越好,而使得其应用受限。藻类源肽也具有免疫调节作用。Jo等^[36]将红藻进行胃蛋白酶水解得到多肽,并证实了其具有促进促肾上腺皮质激素释放激素(PCRH)的作用,还能降低细胞抑制因子产生,从而起到免疫调节作用。然而,由于技术限制和藻类的复杂性,在藻类来源的免疫活性肽研究方面仍相对有限,需要进一步探索。除了稻米、

表 1 动物源生物活性肽免疫调节相关研究一览表
Table 1 Research on immunomodulation of animal-source bioactive peptides

动物	制备方法	多肽序列	模型	作用机制
牛奶	鼠李糖乳杆菌发酵	FVAPFPEVF、PPFLQPEVM	RAW264.7 巨噬细胞模型	促进 RAW264.7 巨噬细胞吞噬能力 ^[23]
牛奶酪	瑞士乳杆菌/鼠李糖乳杆菌发酵	VPP、IPP	人 THP-1 单核细胞模型	促进人 THP-1 单核细胞促炎症因子的产生 ^[14]
母乳	胃蛋白酶	BCYY	肠出血性大肠杆菌感染小鼠模型	促进单核细胞向感染部位募集 ^[24]
鸡肉	胃蛋白酶	FLWGKSY、IQW、IRW、GW	脂多糖诱导的人单核细胞系 U937 细胞模型、葡聚糖硫酸钠诱导肠炎模型	抑制 IL-6 的活性, 抑制炎症反应 ^[25]
鸭蛋	木瓜蛋白酶	WTSSTMMEER、TQIDKVVHFDKLPGF	RAW264.7 巨噬细胞模型	促进 RAW264.7 巨噬细胞分泌 NO、TNF- α 和 IL-6 ^[26]
鹿茸	溶剂提取	AGQPGAVGPAGLR、QPGSGAVGPAGLR	小鼠胚胎纤维细胞炎症模型	促进 RAW264.7 巨噬细胞吞噬功能; 保肝; 促进骨骼生长 ^[13]
鳕鱼	木瓜蛋白酶/胰蛋白酶	NGMTY、NGLAP、WT	环磷酰胺诱导免疫低下小鼠模型	促进小肠黏液中 SIgA、IgA、IgG、IL-6、IL-10 的含量及血清中 IgA、IgG 含量 ^[27]
阿拉斯加鳕鱼排	胰蛋白酶	NGMTY、NGLAP、WT	淋巴细胞模型	促进脾淋巴细胞增殖 ^[28]
罗非鱼	化学合成	QSHLSLCRWCCNCCRSNKGC	人纤维肉瘤细胞模型	抑制人纤维肉瘤细胞(HT1080 细胞系)的增殖和迁移 ^[29]
青蛤	胃蛋白酶	RVAPEEHPVGRYLV	RAW264.7 巨噬细胞模型	促进巨噬细胞分泌活性因子 ^[30]
蚕蛹	碱性蛋白酶	DHAV	淋巴细胞模型	促进脾淋巴细胞增殖活性及相关免疫因子表达量 ^[31]

大豆和小麦等大宗常见植物来源外, 玉米^[37]、核桃^[38]和豌豆^[39]等也被认为是免疫活性肽的重要潜在来源, 此外药食同源的枸杞^[40]、酸枣^[41]、紫苏^[42]等一些植物源免疫活性肽由于其功效明确、无毒副作用且具备深厚的中医临床基础, 更是成为此领域的研究热点, 相关研究见表 2。

3 微生物源免疫调节肽

益生菌类微生物因其对胃肠道环境的耐受性、对肠道上皮的黏附性和安全性已被大量证明, 从而成为当前研究的热点领域之一。益生菌菌株通常属于乳酸菌科和双歧杆菌属^[51]。通过口服方式, 益生菌微生物可以作为活细胞到达人体肠道, 在肠道它们与微生物群和宿主细胞相互影响, 从而发挥免疫调节作用。Rocchetti 等^[52]通过 THP-1 衍生的巨噬细胞模型研究发现, 植物乳杆菌能够促进其 TNF- α 基因的转录和分泌, 同时减弱 TNF- α 和 IL-8 的分泌, 增强 IL-10 的产生, 从而起到免疫调节作用。Griet 等^[53]通过结肠炎小鼠(NEC)模型的研究发现, 干酪乳杆菌和罗伊氏乳杆菌能够抑制细胞因子的分泌, 降低血清中 IL-1 β 和 IL-6 的含量, 进而发挥免疫调节作用。此外, 罗伊氏乳杆菌在不同结肠炎小鼠模型中均能够促使肠道上皮 T 细胞重新去极化, 增加 T 细胞数量, 从

而促进免疫调节的效果。但是, Papadimitriou 等^[54]研究发现, 当乳酸菌数量过多或代谢失衡时, 其会过度产生乳酸, 高浓度乳酸致使肠道局部 pH 值急剧下降, 酸性环境不仅直接损伤肠黏膜上皮细胞, 破坏肠道屏障完整性, 还干扰了免疫细胞的正常代谢与功能, 抑制 T 细胞、B 细胞的活化、增殖, 阻碍了免疫应答的有效启动。这些微生物的免疫活性研究具有广阔的应用前景, 未来可用于开发功能性食品、保健品和免疫治疗药物等。但是目前部分研究结果存在差异甚至矛盾, 如不同乳酸菌菌株对免疫功能的影响不同; 确切分子机制尚不完全明确; 不同试验条件下乳酸菌的免疫调节效果存在差异, 增加了研究结果的不确定性, 相关研究见表 3。

4 食源性多肽的制备方法

4.1 酶解法

酶解法是通过酶水解得到多肽的一种方法。其机制是将富含蛋白质的原料在特定的水解时间、酶含量和 pH 条件下, 经过蛋白水解获得生物活性多肽。胰蛋白酶、胃蛋白酶、木瓜蛋白酶和碱性蛋白酶等为酶解过程中常用的酶。胰蛋白酶主要作用于精氨酸和赖氨酸羧基侧的肽键, 胃蛋白酶则对苯丙氨酸、酪氨酸等氨基酸残基组成的

表2 植物源生物活性肽免疫调节相关研究一览表
Table 2 Research on immunomodulation of plant-source bioactive peptides

植物	制备方法	多肽序列	模型	作用机制
稻米	胃蛋白酶/LLPPFHQASSLLR、胰蛋白酶/AEMIDLAAKMLSEGRG、GTPMTPLPA	YGIYPR、T细胞体外模型/RAW264.7巨噬细胞	抑制IL-1 β 、TNF- α 含量和促进RAW264.7巨噬细胞增殖；促进体内CD4 $^{+}$ 细胞和CD25 $^{+}$ 细胞数量，促进抗炎细胞因子IL-10和IL-4分泌，抑制促炎细胞因子IL-17和IFN- γ 分泌 ^[43]	
大豆	胃蛋白酶/GVNLTPEKHIMEKIQ、GGRKQGQHQQEE、胰蛋白酶VIK、YPFVVNA、HCGAPA	RAW264.7巨噬细胞	RAW264.7巨噬细胞增殖；促进体内IL-8的分泌；抑制NO产生、TNF- α 和MCF-7乳腺癌细胞体外模型IL-1分泌及iNOS和COS表达 ^[44]	
豌豆	溶剂提取	GFNSCSEACVYLPCFSKGCSFKRQCYKN、GDLFKCGETCFGTCYTPGCSCDYPICKNN	RAW264.7巨噬细胞	促进RAW264.7巨噬细胞中IL-6、IL-8和TNF- α 的分泌 ^[45]
小麦	溶剂提取/ECFSTA、QQPQDAVQPF 胰蛋白酶		RAW264.7巨噬细胞	抑制iNOS、IL-6和TNF- α 的表达；抑制人血淋巴细胞分泌IL-10和IFN- γ ^[46]
玉米	胰蛋白酶/YGIYPR、FLPFNQL、FLPPVT 嗜热菌蛋白		RAW264.7巨噬细胞	促进RAW264.7巨噬细胞增殖活性、抑制单核细胞系U937细胞产IL-6 ^[37]
向日葵	风味蛋白酶SGRD P、TGSY TEGWS		单核细胞体外模型	抑制白介素IL-1 β 介导的NF- κ B通路活化 ^[47]
核桃	胃蛋白酶/CTLEW 木瓜蛋白酶		淋巴细胞体外模型/RAW264.7巨噬细胞	诱导癌细胞凋亡和自噬；促进小鼠脾淋巴细胞的增殖和IL-2的分泌 ^[38]
玛卡	胃蛋白酶RNPFLP (体外)		RAW264.7巨噬细胞	抑制NO、TNF- α 和IL-6的分泌 ^[48]
枸杞	直接提取法TGET		HeLa细胞模型	抑制增殖并诱导人宫颈癌(HeLa)细胞凋亡 ^[40]
酸枣	胰蛋白酶IER、IGK		同源建模、分子对接	通过与Gln293、Lys522蛋白的氢键以及分子动力学模拟及几种疏水相互作用发生结合 ^[41]
紫苏	碱性蛋白酶YL、FY		人肝癌G2(HepG-2)细胞	抗氧化 ^[42]
太子参	胃蛋白酶/RGPPP、YGPSSYGYG 胰蛋白酶		淋巴细胞体外模型	提高小鼠脾淋巴细胞增殖活性，促进RAW264.7巨噬细胞吞噬率 ^[49]
红藻	胃蛋白酶AKYSY		RAW264.7巨噬细胞	降低细胞抑制因子产生 ^[50]

肽键具有较强的水解能力，木瓜蛋白酶能够特异地水解多种肽键，而碱性蛋白酶在碱性条件下对蛋白质有较好的水解效果^[68]。该方法操作简单、成本较低、提取得到的多肽结构单一明确、生物活性较好，是目前生产中最常用的方法之一，但由于其靶向性较强，无法完全水解蛋白、无法得到新颖的多肽、影响效率与产率等因素，从而限制了其应用。

4.2 化学合成法

化学合成法是一种通过氨基酸缩合形成肽链的方法。化学提取法的显著优势在于其高效的能力，能够在较

短时间内获得大量生物活性肽，从而提高生物活性肽的营养价值和功能特性。马雷因(Magainin)是一种被发现于非洲蛇皮中的两性阳离子抗菌肽。基于这一发现，研究者们成功通过化学合成得到了两种新药，分别命名为MSI-78和MA1278^[69]。这两种药物表现出对细菌、病毒和肿瘤细胞的明显抑制作用。Velázquez等^[70]通过化学合成得到了罗非鱼多肽(QSHLSLCRWCCNCCRSNKGC)，并发现该多肽能够抑制人纤维肉瘤细胞(HT1080细胞系)的增殖和迁移，从而起到免疫调节作用。该方法可以根据需要合成具有特定序列和结构的肽段，为药物研究和发展提供

表 3 微生物类资源免疫调节相关研究一览表

Table 3 Research on immunomodulation of microbial resources

微生物	模型	作用机制
干酪乳杆菌(<i>L. Shirota</i>)	老年人	可促进脾脏 T 淋巴细胞表达 IL-12, 增加 T 淋巴细胞增殖 ^[55]
酿脓链球菌(<i>S. pyogenes</i>)	巨噬细胞、树突状细胞共培养	诱导人单核细胞衍生树突状细胞产生炎症趋化因子, 刺激 Th1 细胞趋化 ^[56]
保加利亚乳杆菌(<i>L. bulgaricus</i>)、比菲德氏菌(<i>B. bifidum</i>)	RAW264.7 巨噬细胞体外模型	刺激产生 IL-2、IL-5、TNF- α 等细胞因子 ^[57]
双歧杆菌短谷门(<i>B. breve</i>)	小鼠结肠 Tr1 细胞体外模型	诱导肠道产生 IL-10 ^[58]
罗伊氏乳杆菌(<i>L. reuteri</i>)	2,4,6-三硝基苯(TNBS)诱导的小鼠结肠炎	抑制细胞因子 IL-1 β 、IL-6 及活化组胺 H2 受体 ^[59]
鼠李糖乳杆菌(<i>L. rhamnosus</i>)	TNBS 诱导的小鼠结肠炎	促进 IL-10/TNF- α 比 ^[60]
干酪乳杆菌(<i>L. Shirota</i>)	TNBS 结肠炎诱导的小鼠	诱导 T 细胞数量增加 ^[61]
植物乳杆菌(<i>L. plantarum</i>)	小鼠试验性结肠炎和胆汁淤积模型	降低肠道通透性, 减少炎症反应, 以及通过影响细胞因子分泌减轻炎症反应 ^[62]
鼠李糖乳杆菌(<i>L. rhamnosus</i>)	树突状细胞(DC)模型	调节上皮细胞分泌细胞因子(如 TGF- β 、TSLP 等), 并诱导调节性 T 细胞(Treg)产生 ^[63]
动物双歧杆菌乳酸亚种(<i>B. lactis</i>)	LPS 诱导的小鼠炎症模型	降低 LPS 诱导的免疫反应和损伤, 影响外周血、肠道和大脑的局部及全身免疫反应 ^[64]
罗伊氏乳酸杆菌(ZJ617)	LPS 诱导的小鼠炎症模型	抑制 TLR4-MAPK 和 NF- κ B 炎症信号通路、自噬和凋亡信号通过 ^[65]
高黏附力乳酸杆菌(ZJ617)	LPS 诱导的小鼠炎症模型	促进细胞因子 IL-6、IL-12、TNF- α 的产生 ^[66]
鼠李糖乳杆菌(<i>SHAII13</i>)	感染耐药大肠杆菌的小鼠模型	恢复大肠杆菌感染引起的肠道屏障和上皮细胞骨架变化 ^[67]
罗伊氏乳杆菌(<i>L. reuteri</i>)	葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎	促进 IL-10 分泌 ^[68]

了新的可能性。但由于合成成本较高、产物纯度较低和化学修饰困难等问题该方法在实际应用中受到了极大限制。

4.3 基因工程法

基因工程技术解决了传统制备方法的局限性, 为序列多肽的合成奠定了基础。该技术主要利用微生物遗传物质对外源基因进行蛋白质生物合成, 并重组编码目标蛋白的 DNA 片段, 所以该方法能够用于合成各种具有特定功能的多肽药物。基因泰克公司首先根据人胰岛素氨基酸序列反推出其基因序列, 然后将表达人胰岛素 A 链和 B 链的基因结构分别转入大肠杆菌中, 每个多肽链中都连有一段细菌的蛋白以保护重组蛋白, 之后将重组人胰岛素 A 链和 B 链纯化出来, 在试管里组装成完整的胰岛素分子^[71]。随后 1982 年, 重组人胰岛素上市, 这也是世界上第一个重组蛋白药物。此方法合成周期短、产量高, 但由于操作复杂、需要具备基因工程技术和设备而使其大规模应用受到限制。

4.4 微生物发酵法

微生物发酵法是利用微生物在生长繁殖过程中会分泌多种酶(蛋白酶、肽酶等), 将大分子蛋白逐步降解为小分子的生物活性肽。Bastien 等^[23]通过乳酸菌发酵牛乳,

利用细胞试验证明其能够促进巨噬细胞的活性, 增加细胞因子(IL-12、IFN- γ)的分泌, 从而起到调节免疫作用。Chourasia 等^[72]使用德氏乳杆菌对豆浆进行发酵分离得到一条多肽(SVIKPPTDE), 并发现该肽具有良好的抗氧化活性和免疫调节活性。与传统的化学提取法和酶解法相比, 微生物发酵法具有安全性高、活性强和特异性高等优势, 但其发酵产物中含量和纯度低也限制了其使用。

5 食源性多肽免疫调节作用机制

5.1 对免疫细胞的调节作用

免疫前体细胞(造血干细胞、淋巴样祖细胞)、免疫应答细胞(T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞)和效应细胞(细胞毒性 T 细胞、浆细胞、巨噬细胞和中性粒细胞)共同参与调节机体免疫应答过程^[73]。免疫前体细胞通过分化发育为各种免疫应答细胞, 免疫应答细胞在识别抗原后被激活, 进而增殖分化为效应细胞, 效应细胞发挥免疫效应清除病原体和异物, 同时也通过分泌细胞因子等方式调节免疫应答的强度和类型, 以维持机体免疫平衡和内环境稳定。在这个过程中, 各种免疫细胞之间相互作用、相互调节, 共同构成复杂而精细的免疫系统, 保护机体免受病原体入侵和防治疾病。

5.1.1 CK 细胞 CK 细胞在免疫调节进程中扮演着核心枢纽角色,其功能涵盖免疫识别、活化、增殖分化及免疫记忆多个关键环节。相关研究发现,食源性生物活性肽能够促进 CK 细胞增殖与分化、增强细胞活性和调控细胞免疫调节因子分泌而起到免疫调节作用。Kamal 等^[74]研究发现乳清蛋白肽干预后的免疫细胞培养体系中,具有高杀伤活性的 CD3+ 与 CD56+CK 细胞亚群比例显著升高,对肿瘤细胞系的杀伤活性增强。Tsvetkov 等^[75]研究发现源于虾蟹壳的几丁质寡糖肽,其带正电荷的氨基基团可与 CK 细胞表面负电性受体精准结合,激活细胞内的 PKC 信号通路,促使 CK 细胞骨架重排,增强细胞运动能力,进而提升其对靶细胞的趋化性。Wu 等^[46]研究发现小麦胚蛋白经特定酶解产生的多肽混合物,进入机体后,一方面通过上调 CK 细胞内抗氧化酶(如 SOD、CAT)基因表达,增强细胞抗氧化防御,减轻氧化应激对细胞活性的抑制,维持细胞内环境稳定;另一方面,其可作用于线粒体,促进线粒体生物合成,增加 ATP 生成,为 CK 细胞活化、行使杀伤功能提供充足能量。

5.1.2 巨噬细胞 巨噬细胞在先天性免疫和适应性免疫过程中均起着重要作用。食源性生物活性肽能够调节巨噬细胞活性、增强抗原呈递功能、调节细胞因子分泌等,从而起到免疫调节作用,其通过与巨噬细胞表面的受体结合(如 Toll 样受体),激活细胞内信号传导通路,最终提高巨噬细胞的吞噬能力。Chatterjee 等^[44]使用大豆多肽与巨噬细胞共培养,结果显示其能够显著提升巨噬细胞吞噬能力。除此之外,生物活性肽还可以刺激巨噬细胞细胞因子(IL-6 和 TNF- α 等)分泌,并促进巨噬细胞抗原的呈递^[76]。如某些海洋生物的多肽能够增强巨噬细胞表面主要组织相容性复合体Ⅱ(MHCⅡ)类分子的表达,使得 T 淋巴细胞对抗原的识别和反应效率提升,并增强了机体的特异性免疫^[77]。

5.1.3 T 淋巴细胞 T 淋巴细胞在细胞免疫中起着核心作用,食源性生物活性肽对其增殖、分化和细胞因子产生具有显著影响。Wu 等^[46]研究发现,小麦生物活性肽能显著提高 T 淋巴细胞的增殖指数,激活 T 淋巴细胞内的 PI3K/Akt 信号通路。有研究^[78]显示,蛋清蛋白衍生肽可调节 Th1/Th2 细胞因子的平衡,促进 Th1 细胞的分化,增加 Th1 细胞相关细胞因子干扰素- γ (IFN- γ)的产生,同时抑制 Th2 细胞相关细胞因子白细胞介素-4(IL-4)的分泌。此外,生物活性肽还能影响 T 淋巴细胞的细胞因子分泌谱,从而调节免疫应答的类型和强度。例如,鱼类生物活性肽可诱导 T 淋巴细胞分泌更多的免疫调节因子,如转化生长因子- β (TGF- β),TGF- β 具有抑制免疫过度活化的作用,能够维持免疫平衡,避免过度免疫反应对机体造成的损伤^[27]。

5.1.4 B 淋巴细胞 B 淋巴细胞在体液免疫中成熟为浆

细胞分泌产生抗体,食源性生物活性肽能够促进 B 淋巴细胞的增殖成熟和刺激抗体分泌。在大豆生物活性肽与 B 淋巴细胞的共培养试验中,发现其显著增加了 B 淋巴细胞的数量,为抗体的产生提供了更多的细胞基础^[44]。生物活性肽还能刺激 B 淋巴细胞分泌 IgM 和 IgG 的能力^[79]。这是因为该肽能够上调 B 淋巴细胞内与抗体合成相关基因的表达,激活免疫球蛋白重链基因的转录,促进抗体分子的合成和组装,从而提高机体的体液免疫水平,增强对病原体的特异性免疫防御能力。

5.2 细胞因子调节网络

5.2.1 促炎性细胞因子 促炎性细胞因子(TNF- α 、IL-6)在免疫调节过程中也起着重要作用,但其过量表达可能导致过度炎症反应,对机体造成损伤^[80]。许多食源性生物活性肽能够抑制这些促炎性细胞因子的过度表达,从而调节炎症反应。研究发现乳清蛋白衍生肽在脂多糖(LPS)诱导的小鼠炎症模型中,可显著降低巨噬细胞分泌 TNF- α 和 IL-6 的水平^[80]。在体内试验中,给炎症模型小鼠喂食含有该肽的饲料,小鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 的浓度明显降低,炎症症状得到缓解,表明食源性生物活性肽对促炎性细胞因子的调控在炎症性疾病的预防和治疗中具有潜在应用价值。

5.2.2 抗炎性细胞因子 抗炎性细胞因子(IL-10、IL-4)对于免疫调节也起着重要作用。Xu 等^[43]研究发现,稻米等食源性生物活性肽能够诱导免疫细胞分泌 IL-10 等抗炎性细胞因子,抑制炎症反应,促进组织修复。此外红藻等^[50]一些藻类生物活性肽也被发现可诱导巨噬细胞分泌 IL-10。该藻类生物活性肽可通过激活巨噬细胞内的信号转导和转录激活因子 3(STAT3)通路,促进 IL-10 基因的表达和分泌。与此同时 IL-10 也可反过来抑制促炎性细胞因子的产生,形成负反馈调节作用,这有助于控制炎症反应的强度和持续时间,使得机体免疫应答过程保持相对平衡,最终避免了过度炎症对组织的损害。这为人们在自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病的防治方面提供了新的解决思路。食源性多肽免疫调节作用潜在机制如图 1 所示。

5.3 免疫调节相关信号传导通路

多肽免疫调节相关通路主要包括 MAPK 通路、NF- κ B 通路、炎症小体通路、JAK-STAT 和 PepT1 信号通路信号传导通路,它们共同参与调节机体免疫应答过程。

5.3.1 MAPK 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在免疫调节中扮演着关键角色,其主要包含 ERK、JNK 和 p38 3 条经典下游分支,但目前生物活性肽免疫调节研究较为广泛的为 JNK 分支^[81]。从枸杞和人参等药食同源植物提取的多肽与免疫细胞接触后,首先激活细胞膜上的受体酪氨酸激酶(RTK)或 G 蛋白偶联受体(GPCR),激活的受体通过募集并磷酸化 Ras 蛋白,使其转

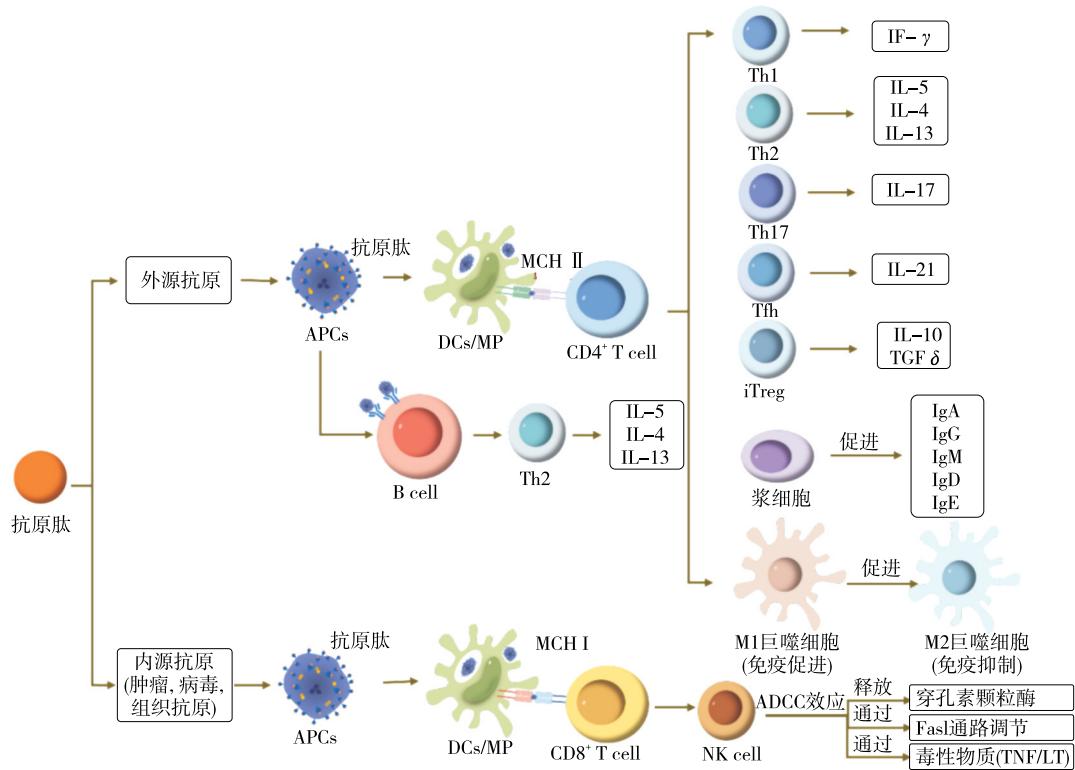


图 1 食源性多肽免疫调节作用潜在机制图

Figure 1 Potential mechanisms of immunomodulatory effect of food-derived peptides

变为活性状态。活性 Ras 进一步激活 Raf 激酶, 开启 MAPK 级联反应。Raf 磷酸化并激活 MEK, MEK 再磷酸化 JNK 使其活化。活化的 JNK 通路侧重于应激与炎症调控。当食源性多肽作用于巨噬细胞时, 激活的 JNK 促使 c-Jun 等转录因子磷酸化, 上调促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β)基因表达, 增强巨噬细胞炎症反应, 快速清除入侵病原体; 同时, JNK 通路参与细胞凋亡调控, 在免疫细胞稳态维持、肿瘤免疫监视方面意义重大, 可清除老化、受损或恶变免疫细胞, 保障免疫系统正常功能。Chatterjee 等^[44]研究发现, 大豆生物活性肽能够激活巨噬细胞内的 MAPK 信号通路, 促进吞噬相关蛋白的表达, 显著提高巨噬细胞对细菌的吞噬能力。这些研究表明, MAPK 信号通路的激活能够增强免疫细胞的活性, 在机体免疫防御中发挥重要作用。但是, 某些禽蛋源性生物活性肽^[82]也能够抑制 MAPK 信号通路, 以调节免疫应答的强度, 避免过度免疫反应对机体造成损伤。

5.3.2 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 信号通路是免疫调节的重要靶点, 许多食源性生物活性肽能够调控其活性, 进而影响免疫细胞功能和炎症反应^[83]。正常情况下, NF- κ B 在细胞质中与其抑制蛋白 I κ B 紧密结合, 呈非活化状态。当食源性多肽介入后, 如从酪蛋白水解获得的特定多肽, 可通过与细胞表面受体(如 TLR4)结合, 启动一系列胞内

信号转导。受体激活后招募适配蛋白, 进而激活 I κ B 激酶(IKK)复合物, IKK 磷酸化 I κ B 蛋白, 使其发生泛素化修饰并被蛋白酶体降解, 解除对 NF- κ B 的抑制。活化的 NF- κ B 迅速转位至细胞核, 与靶基因启动子区域的 κ B 位点特异性结合, 启动免疫相关基因转录, 像肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎细胞因子基因, 以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因等, 促使细胞分泌大量细胞因子与炎性介质, 引发免疫反应。乳清蛋白衍生肽能够通过抑制 NF- κ B 信号通路, 使得巨噬细胞分泌 TNF- α 和 IL-6 减少, 从而减轻炎症反应^[84]。该生物活性肽机制可能为阻止了 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)的磷酸化和降解, 使 NF- κ B 无法进入细胞核, 从而减少炎症基因的转录。但是, 某些乳源性生物活性肽也可以通过激活 NF- κ B 信号通路, 从而促进免疫细胞的活化而发挥作用^[85]。激活 NF- κ B 信号通路也有助于增强机体免疫防御能力, 如能够促进巨噬细胞的吞噬作用和抗原呈递, 此外也能促进 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的活化和增殖。但这种激活也需要得到控制, 以防止过度免疫反应而引发组织损伤。

5.3.3 炎症小体、JAK-STAT 和 PepT1 信号通路 炎症小体通路、JAK-STAT 通路和肽转运蛋白 1(PepT1)通路也在多肽免疫调节过程中也起着重要作用, 其可以调节造血

细胞发育和炎性细胞因子^[86]。以上5条通路可以使得细胞核中的转录因子(AP-1、ATF-2、EIK1和c-Jun)易位和活化,引起靶基因的改变,调节细胞因子(IL-1 β 、IL-2、IL-5、

IL-8、IL-12、IL-13、IL-17、TNF- α 、MCP-1、IFN- γ 、IL-4、IL-10和TGF- β)的产生和表达从而发挥免疫调节作用。食源性多肽免疫调节主要信号通路如图2所示。

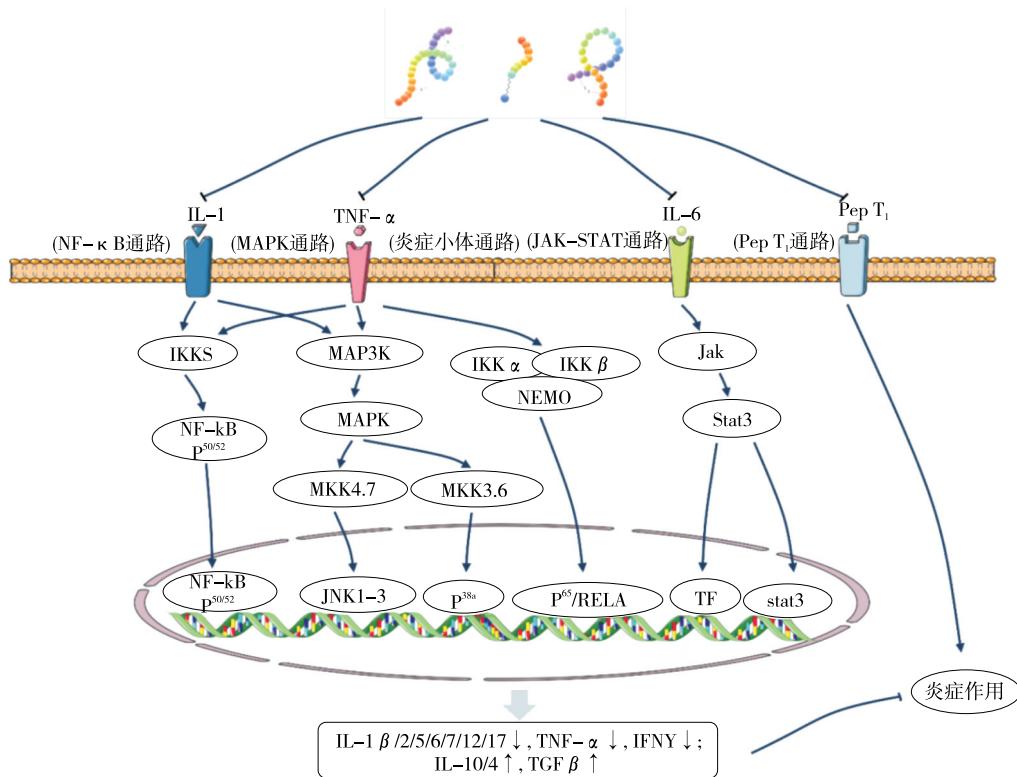


图2 食源性多肽免疫调节关键信号通路图

Figure 2 Key signaling pathways of food-derived peptides in immunomodulation

6 免疫调节作用的构效关系

6.1 氨基酸组成序列

氨基酸序列是决定生物活性肽免疫调节功能的关键因素。不同氨基酸序列能够引起折叠方式、空间构象以及电荷分布的变化,使得多肽与免疫细胞表面受体的结合能力和信号传导效率受到影响^[87]。含有精氨酸-甘氨酸一天冬氨酸(RGD)序列肽被证实具有显著免疫调节活性,其机制主要为该序列能够与免疫细胞表面整合素受体结合,从而激活细胞内信号传导,促进免疫细胞的黏附、迁移和活化^[88]。在进一步的研究中,人工合成含RGD序列的多肽能够显著增强巨噬细胞的吞噬功能,提高淋巴细胞增殖活性,并调节细胞因子的分泌(IL-2、IFN- γ),从而能够增强免疫应答活性^[89]。此外,Lin等^[90]研究发现,RGD肽能增强免疫细胞与血管内皮细胞的黏附,使其更容易迁移到炎症部位发挥免疫作用,从而引导免疫细胞向特定部位迁移,参与免疫应答的过程。Schaffner等^[91]研究发现,RGD肽能促进T细胞和B细胞的活化和增殖、调节巨噬细胞和树突状细胞等抗原提呈细胞的功

能,从而影响免疫应答的类型和强度。

6.2 相对分子质量

相对分子质量大小也是生物活性肽表现出免疫调节活性强弱的重要因素之一。较小相对分子质量的肽更易被人体所吸收,并且能够迅速进入人体血液循环到达作用的靶点,从而发挥免疫调节作用^[92]。一些相对分子质量在1 000以下的小肽已被发现具有显著免疫调节活性。它们可通过被动扩散和载体介导的方式快速穿过肠上皮细胞进入血液,随后与免疫细胞表面受体结合,从而激活相关免疫信号通路^[93]。Smith等^[94]研究表明,L-谷氨酰-L-色氨酸二肽能够促进小鼠脾淋巴细胞增殖,提高自然杀伤细胞(NK细胞)活性,从而增强机体的免疫功能。但是,并非相对分子质量越小越好,较大相对分子质量的肽虽然吸收相对较缓慢,但能够维持更长的作用效果。一些相对分子质量为2 000~5 000的肽也能够表现出良好的免疫调节活性。它们能通过与免疫细胞表面多个受体位点结合,从而引发更为复杂的信号传导网络,对免疫系统产生多方面的调节作用。Chatterjee等^[44]从大豆蛋白水解物中分离出的一种相对分子质量约为3 000的肽,其能够

调节 T 淋巴细胞亚群的比例,促进 Th1 细胞的分化,增加 Th1 型细胞因子(如 IFN- γ)分泌,从而纠正免疫失衡,增强机体的免疫抵抗能力。

6.3 电荷和疏水性

电荷和疏水性是食源性生物活性肽的重要物理化学性质,对肽与免疫细胞的相互作用以及免疫调节活性有显著影响。带正电荷的肽通常能够与免疫细胞表面带负电荷的磷脂膜或受体相互作用,促进肽与细胞的结合,进而影响细胞的功能^[95]。Silva 等^[96]研究发现一些富含精氨酸和赖氨酸等碱性氨基酸的阳离子肽具有抗菌和免疫调节双重活性。这些阳离子肽可以通过静电引力与细菌细胞膜结合,破坏细胞膜的完整性,发挥抗菌作用;同时,它们也能够与免疫细胞表面的受体结合,激活免疫细胞内的信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,使得免疫细胞分化和增殖,并促进细胞因子的进一步分泌。疏水性在多肽免疫调节过程中也具有重要作用。具有适当疏水性的肽能够与免疫细胞表面的疏水性区域相互作用,改变细胞膜的流动性和通透性,从而影响细胞的信号传导和功能。食源性多肽免疫调节构效关系如图 3 所示。

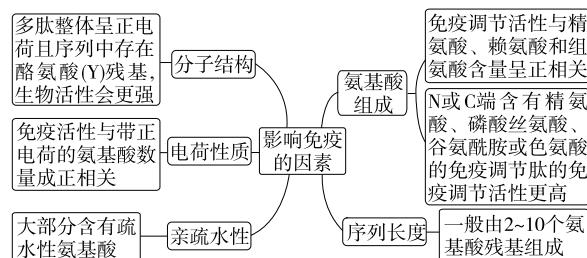


图 3 免疫调节构效关系汇总图

Figure 3 Summary of structure-activity relationships in immunomodulation

7 总结与展望

当前,食源性生物活性肽在免疫调节领域的研究已取得丰硕成果。在免疫细胞调控方面,乳源活性肽能够促进 T 淋巴细胞的分化,增强细胞免疫功能,从而有效抵御病原微生物的侵袭;同时,它还能刺激 B 淋巴细胞分泌抗体,提升免疫应答能力。源自海洋生物的活性肽则表现出提升自然杀伤(NK)细胞活性的作用,有助于识别和清除肿瘤细胞。在免疫分子调控层面,这些活性肽既能促进干扰素和白细胞介素等免疫激活因子的表达,从而强化免疫协同作用;又能在炎症反应中抑制肿瘤坏死因子- α 的过度产生,从而维持免疫稳态,保护机体组织。此外,植物源活性肽还可通过调节补体系统优化免疫防御功能。在肠道免疫领域,食源性生物活性肽发挥着关键作用。然而,现有研究仍存在一定局限,一方面,活性肽与免疫细胞受体的结合机制及信号转导的具体细节尚不

明确,这阻碍了对其作用机制的精准阐释。另一方面,活性肽的研究来源较为局限,多集中于常见食物,制备技术效率较低且纯度不足,难以满足工业化生产和实际应用的需求。

因此,未来的相关研究重点应聚焦以下方向。
①深入探究活性肽的作用机制,借助前沿技术解析其与免疫细胞分子间的相互作用,明确关键结合位点及调控网络,为新型活性肽的设计提供理论基础。
②革新制备技术,例如结合定向酶解、高效发酵与先进纯化技术,实现活性肽的规模化、低成本生产。
③加强临床研究,开展大规模、多中心、长期的人体试验,系统评估其安全性和有效性,并探索与其他药物的联合应用,加速临床转化。
④构建完善的质量标准与监管体系,通过制定关键指标标准、建立准入、监控及可追溯制度,确保产品质量,推动产业化发展。

综上所述,食源性生物活性肽在免疫调节领域展现出巨大潜力。通过持续的深入研究和技术攻关,有望实现其在免疫调节中的广泛应用,进而推动相关产业的创新与升级。

参考文献

- [1] 钱嘉航,任军,贾凌云,等.自身免疫性疾病与自身抗体概述[J].中国免疫学杂志,2022,38(17): 2 152-2 158.
QIAN J H, REN J, JIA L Y, et al. An overview of autoimmune diseases and autoantibodies[J]. Chinese Journal of Immunology, 2022, 38(17): 2 152-2 158.
- [2] 谢骥,宋飞雪.营养支持治疗对恶性肿瘤患者免疫功能影响的研究进展[J].现代医药卫生,2023,39(10): 1 751-1 756.
XIE J, SONG F X. Research progress on effect of nutritional support therapy on immune function of patients with malignant tumor[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2023, 39(10): 1 751-1 756.
- [3] 侯梦凡,胡晓.生物活性肽对肠道菌群调节作用研究进展[J].中国食品学报,2022,22(11): 410-423.
HOU M F, HU X. Research progress on regulating effects of bioactive peptides on gut microbiota[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science & Technology, 2022, 22(11): 410-423.
- [4] 程云辉,曾知音,郭建伟,等.抗氧化肽的酶法制备及其构效关系的研究进展[J].食品与机械,2009,25(6): 174-180.
CHENG Y H, ZENG Z Y, GUO J W, et al. Preparation and structure-activity relationship of antioxidant peptides[J]. Food & Machinery, 2009, 25(6): 174-180.
- [5] 于志鹏,薛文君,武思佳,等.食源性生物活性肽的胃肠道吸收障碍及跨膜转运研究进展[J].中国食品学报,2022,22(11): 400-409.
YU Z P, XUE W J, WU S J, et al. Research progress on gastrointestinal malabsorption and transmembrane transport of food-derived bioactive peptides[J]. Journal of Chinese Institute

- of Food Science & Technology, 2022, 22(11): 400-409.
- [6] 陆顺, 杨璇, 冯雨菡, 等. 抗抑郁食用真菌及其活性成分研究进展[J]. 食用菌学报, 2022, 29(3): 101-110.
- LU S, YANG X, FENG Y H, et al. Research progress of antidepressant edible and medicinal fungi and their active components[J]. *Acta Edulis Fungi*, 2022, 29(3): 101-110.
- [7] KAYSER H, MEISEL H. Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins[J]. *FEBS Letters*, 1996, 383(1/2): 18-20.
- [8] KOIZUMI S I, WAKITA D, SATO T, et al. Essential role of Toll-like receptors for dendritic cell and NK1.1+ cell-dependent activation of type 1 immunity by *Lactobacillus pentosus* strain *S-PT84*[J]. *Immunology Letters*, 2008, 120(1/2): 14-19.
- [9] LAHOV E, REGELSON W. Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: casecidin, isracidin peptides[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 1996, 34(1): 131-145.
- [10] LI E W Y, MINE Y. Immunoenhancing effects of bovine glycomacropeptide and its derivatives on the proliferative response and phagocytic activities of human macrophagelike cells, U937[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, 52(9): 2704-2708.
- [11] BIZIULEVIČIUS G A, KISLUKHINA O V, KAZLAUSKAITĖ J, et al. Food-protein enzymatic hydrolysates possess both antimicrobial and immunostimulatory activities: a 'cause and effect' theory of bifunctionality[J]. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2006, 46(1): 131-138.
- [12] 张萌, 李文星, 唐军. 母乳中生物活性物质对婴儿生长发育影响的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 82-87.
ZHANG M, LI W X, TANG J. Research advances in the effect of bioactive substances in breast milk on the growth and development of infants[J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2020, 22(1): 82-87.
- [13] 张维, 于珊珊, 尹宏兵. 超声法提取梅花鹿茸总多肽及其抗炎活性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3): 622-625.
ZHANG W, YU S S, YING H B. Ultrasonic extraction of total peptides and their anti-inflammatory activities from sika deer antlers[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(3): 622-625.
- [14] BAPTISTA D P, GIGANTE M L. Bioactive peptides in ripened cheeses: release during technological processes and resistance to the gastrointestinal tract[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2021, 101(10): 4010-4017.
- [15] YU W L, FIELD C J, WU J P. Purification and identification of anti-inflammatory peptides from spent hen muscle proteins hydrolysate[J]. *Food Chemistry*, 2018, 253: 101-107.
- [16] AGYEI D, DANQUAH M K. Rethinking food-derived bioactive peptides for antimicrobial and immunomodulatory activities[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2012, 23 (2): 62-69.
- [17] SABLE R, PARAJULI P, JOIS S. Peptides, peptidomimetics, and polypeptides from marine sources: a wealth of natural sources for pharmaceutical applications[J]. *Marine Drugs*, 2017, 15(4): 124.
- [18] NARAYANASAMY A, BALDE A, RAGHAVENDER P, et al. Isolation of marine crab (*Charybdis natator*) leg muscle peptide and its anti-inflammatory effects on macrophage cells [J]. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2020, 25: 101577.
- [19] DURAND R, PELLERIN G, THIBODEAU J, et al. Screening for metabolic syndrome application of a herring by-product hydrolysate after its separation by electrodialysis with ultrafiltration membrane and identification of novel anti-inflammatory peptides[J]. *Separation and Purification Technology*, 2020, 235: 116205.
- [20] XIAO M F, LIN L, CHEN H P, et al. Anti-fatigue property of the oyster polypeptide fraction and its effect on gut microbiota in mice[J]. *Food & Function*, 2020, 11(10): 8659-8669.
- [21] HIMAYA S W A, NGO D H, RYU B, et al. An active peptide purified from gastrointestinal enzyme hydrolysate of Pacific cod skin gelatin attenuates angiotensin-1 converting enzyme (ACE) activity and cellular oxidative stress[J]. *Food Chemistry*, 2012, 132(4): 1872-1882.
- [22] SAKAGUCHI K, ZHONG M, KAWAI S, et al. Augmentation of cytolytic activity in murine natural killer cells and inhibition of tumor growth by the ethanol fraction of oyster extract[J]. *Integrative Cancer Therapies*, 2018, 17(1): 31-40.
- [23] BASTIEN D. Identification d'inhibiteurs peptidiques de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) dans des laits fermentés[J]. *Immunology Letters*, 2022, 138(1/2/3/4): 1-8.
- [24] LIANG N J, BEVERLY R L, SCOTTOLINE B P, et al. Peptides derived from in vitro and in vivo digestion of human milk are immunomodulatory in THP-1 human macrophages[J]. *The Journal of Nutrition*, 2022, 152(1): 331-342.
- [25] WU D A, YANG C C, CHEN K Y, et al. Hydrolyzed chicken extract (Probeptigen®) on cognitive function in healthy middle-aged people: a randomized double-blind trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1362.
- [26] HE P, WANG Q, ZHAN Q P, et al. Purification and characterization of immunomodulatory peptides from enzymatic hydrolysates of duck egg ovalbumin[J]. *Food & Function*, 2021, 12(2): 668-681.
- [27] LI Q Q, WANG S K, POUNGCHAWANWONG S, et al. Effect of peptides from Alaska pollock on intestinal mucosal immunity function and purification of active fragments[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2517.
- [28] ABACHI S. Characterization and identification of hypotensive, immunomodulatory, and metabolic disorder

- benefiting peptides from atlantic mackerel (*scomber scombrus*) hydrolysate separated based on molecular weight, charge, and hydrophobicity[J]. *Food Chemistry*, 2021, 148(4): 1 882-1 891.
- [29] HUANG H N, PAN C Y, CHEN J Y. Grouper (*Epinephelus coioides*) antimicrobial peptide epinecidin-1 exhibits antiviral activity against foot-and-mouth disease virus in vitro[J]. *Peptides*, 2018, 106: 91-95.
- [30] YANG X, ZENG Y, QUE F D, et al. Immunoenhancement function of the novel hexapeptide (LVVLGH) from thick-shelled mussel (*mytilus coruscus*) on immunodeficient mice by activating the NF- κ B/MAPK pathway[J]. *Foods*, 2025, 14(11): 1 865.
- [31] LI Z Y, ZHAO S, XIN X D, et al. Purification, identification and functional analysis of a novel immunomodulatory peptide from silkworm pupa protein[J]. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2020, 26(1): 243-249.
- [32] TAKAHASHI M, MORIGUCHI S, YOSHIKAWA M, et al. Isolation and characterization of oryzatensin: a novel bioactive peptide with ileum-contracting and immunomodulating activities derived from rice albumin[J]. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 1994, 33(6): 1 151-1 158.
- [33] ZHENG J Y, FAN F J, TANG W Q, et al. Selenium-containing peptides as effective alleviators for low-level lead induced neural damage[J]. *Food Bioscience*, 2024, 61: 105021.
- [34] ZHANG J, GAO S W, LI H, et al. Immunomodulatory effects of selenium-enriched peptides from soybean in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. *Food Science & Nutrition*, 2021, 9(11): 6 322-6 334.
- [35] WEI Y M, ZHAO X Y, XU T, et al. Soybean bioactive peptide supplementation affects the intestinal immune antioxidant function, microbial diversity, and reproductive organ development in roosters[J]. *Animals*, 2024, 14(13): 1 954.
- [36] JO D M, KHAN F, PARK S K, et al. From sea to lab: angiotensin I-converting enzyme inhibition by marine peptides—mechanisms and applications[J]. *Marine Drugs*, 2024, 22(10): 449.
- [37] LIU P, LIAO W, QI X P, et al. Identification of immunomodulatory peptides from zein hydrolysates[J]. *European Food Research and Technology*, 2020, 246(5): 931-937.
- [38] MA S H, HUANG D, ZHAI M X, et al. Isolation of a novel bio-peptide from walnut residual protein inducing apoptosis and autophagy on cancer cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 1-14.
- [39] NDIAYE F, VUONG T, DUARTE J, et al. Anti-oxidant, anti-inflammatory and immunomodulating properties of an enzymatic protein hydrolysate from yellow field pea seeds[J]. *European Journal of Nutrition*, 2012, 51(1): 29-37.
- [40] JI H X, MA J X, GUO L J, et al. Amino acid sequence identification of goji berry cyclic peptides and anticervical carcinoma activity detection[J]. *Journal of Peptide Science*, 2021, 27(8): e3326.
- [41] MEMARPOOR M, ZARE H, MOGHARRAB N, et al. Purification, characterization and mechanistic evaluation of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from *Zizyphus jujuba* fruit[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 3 976.
- [42] YANG J J, HU L, CAI T T, et al. Purification and identification of two novel antioxidant peptides from perilla (*Perilla frutescens* L. Britton) seed protein hydrolysates[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200021.
- [43] XU Z, MAO T M, HUANG L, et al. Purification and identification immunomodulatory peptide from rice protein hydrolysates[J]. *Food and Agricultural Immunology*, 2019, 30(1): 150-162.
- [44] CHATTERJEE C, GLEDDIE S, XIAO C W. Soybean bioactive peptides and their functional properties[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1 211.
- [45] CHATTERJEE D, SIVASHANMUGAM K. Immunomodulatory peptides: new therapeutic horizons for emerging and re-emerging infectious diseases[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1505571.
- [46] WU W J, ZHANG M M, REN Y, et al. Characterization and immunomodulatory activity of a novel peptide, ECFSTA, from wheat germ globulin[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(27): 5 561-5 569.
- [47] VELLIQUETTE R A, FAST D J, MALY E R, et al. Enzymatically derived sunflower protein hydrolysate and peptides inhibit NF- κ B and promote monocyte differentiation to a dendritic cell phenotype[J]. *Food Chemistry*, 2020, 319: 126563.
- [48] HE P, PAN L M, WU H, et al. Isolation, identification, and immunomodulatory mechanism of peptides from *lepidium meyenii* (maca) protein hydrolysate[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(14): 4 328-4 341.
- [49] YANG Q, CAI X X, HUANG M C, et al. Isolation, identification, and immunomodulatory effect of a peptide from *pseudostellaria heterophylla* protein hydrolysate[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(44): 12 259-12 270.
- [50] 李文军, 蒲洋, 牛壮, 等. 重组别藻蓝蛋白三聚体结构与功能 [J]. *科学通报*, 2017, 62(16): 1 699-1 713.
LI W J, PU Y, LIU Z, et al. Structure and function of recombinant phycocyanin trimer[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2017, 62(16): 1 699-1 713.
- [51] SUISSA R, OVED R, JANKELOWITZ G, et al. Molecular genetics for probiotic engineering: dissecting lactic acid bacteria[J]. *Trends in Microbiology*, 2022, 30(3): 293-306.
- [52] ROCCHETTI M T, RUSSO P, DE SIMONE N, et al. Immunomodulatory activity on human macrophages by cell-free supernatants to explore the probiotic and postbiotic

- potential of lactiplantibacillus plantarum strains of plant origin [J]. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2024, 16(3): 911-926.
- [53] GRIET M, ZELAYA H, MATEOS M V, et al. Soluble factors from *Lactobacillus reuteri* CRL1098 have anti-inflammatory effects in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110027.
- [54] PAPADIMITRIOU K, ALEGRIA Á, BRON P A, et al. Stress physiology of lactic acid bacteria[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2016, 80(3): 837-890.
- [55] DONG H, ROWLAND I, THOMAS L V, et al. Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei Shirota* in healthy older volunteers[J]. *European Journal of Nutrition*, 2013, 52(8): 1 853-1 863.
- [56] VECKMAN V, MIETTINEN M, MATIKAINEN S, et al. Lactobacilli and streptococci induce inflammatory chemokine production in human macrophages that stimulates Th1 cell chemotaxis[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2003, 74(3): 395-402.
- [57] MARIN M L, TEJADA-SIMON M V, LEE J H, et al. Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by *Streptococcus thermophilus*: comparison with *Bifidobacterium* sp. and *Lactobacillus bulgaricus*[J]. *Journal of Food Protection*, 1998, 61(7): 859-864.
- [58] JEON S G, KAYAMA H, UEDA Y, et al. *Probiotic Bifidobacterium breve* induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon[J]. *PLoS Pathogens*, 2012, 8(5): e1002714.
- [59] GAO C X, MAJOR A, RENDON D, et al. Histamine H₂ receptor-mediated suppression of intestinal inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*[J]. *MBio*, 2015, 6(6): 1 358-1 365.
- [60] DOGI C, GARCIA G, DE LEBLANC A D M, et al. *Lactobacillus rhamnosus* RC007 intended for feed additive: immune-stimulatory properties and ameliorating effects on TNBS-induced colitis[J]. *Beneficial Microbes*, 2016, 7(4): 539-547.
- [61] THAKUR B K, SAHA P, BANIK G, et al. Live and heat-killed probiotic *Lactobacillus casei* Lbs2 protects from experimental colitis through Toll-like receptor 2-dependent induction of T-regulatory response[J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 36: 39-50.
- [62] WELLS J M. Immunomodulatory mechanisms of *Lactobacilli* [J]. *Microbial Cell Factories*, 2011, 10(Suppl 1): S17.
- [63] LIN Y G, XIE Z, LI Z Y, et al. The microbiota-gut-brain axis: a crucial immunomodulatory pathway for *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*' resilience against LPS treatment in neonatal rats[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 266: 131255.
- [64] HUANG R J, WU F, ZHOU Q, et al. *Lactobacillus* and intestinal diseases: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Microbiological Research*, 2022, 260: 127019.
- [65] 郭思蕊. 乳酸杆菌上清对 LPS 敏感小鼠肠道免疫调节效应和肝脏保护作用[D]. 杭州: 浙江农林大学, 2019: 54-60.
- ZHENG S R. The effect of *Lactobacillus supernatant* on intestinal immune regulation and liver protection in LPS sensitized mice[D]. Hangzhou: Zhejiang A&F University, 2019: 54-60.
- [66] LEE S, LEE H, KIM S, et al. Probabilistic models to describe the effect of NaNO₂ in combination with NaCl on the growth inhibition of *Lactobacillus in frankfurters*[J]. *Meat Science*, 2015, 110: 302-309.
- [67] SPEROTTO V R, DENARDI L B, WEIBLEN C, et al. Algicide activity of antimicrobial peptides compounds against *Prototheca bovis*[J]. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(3): 3 554-3 558.
- [68] ARUN D, KEDAR S, VIKKY R, et al. *Proteolytic enzymes* [M]. [S.I.]: CRC Press, 2002: 1 008-1 033.
- [69] 黄颖桢. 沼水蛙皮肤分泌物抗菌肽的分离纯化、结构鉴定和 cDNA 克隆[D]. 福州: 福州大学, 2006: 29-40.
- HUANG Y Z. Purification, structural characterization and cDNA cloning of skin secretion of *Hylarana guentheri*[D]; Fuzhou: Fuzhou University, 2006: 29-40.
- [70] VELÁZQUEZ J, RODRÍGUEZ-CORNEJO T, RODRÍGUEZ-RAMOS T, et al. New evidence for the role of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide as an antimicrobial peptide in teleost fish[J]. *Antibiotics*, 2023, 12(10): 1 484.
- [71] FALCETTA P, ARAGONA M, BERTOLOTTO A, et al. Insulin discovery: a pivotal point in medical history[J]. *Metabolism*, 2022, 127: 154941.
- [72] CHOURLASIA R, CHIRING PHUKON L, MINHAJUL ABEDIN M, et al. Production and characterization of bioactive peptides in novel functional soybean chhurpi produced using *Lactobacillus delbrueckii* WS4[J]. *Food Chemistry*, 2022, 387: 132889.
- [73] AKHAND A A, AHSAN N. Cells and organs of the immune system[J]. *Immunology for Dentistry*, 2023, 133(8): 1-12.
- [74] KAMAL H, JAFAR S, MUDGIL P, et al. Inhibitory properties of camel whey protein hydrolysates toward liver cancer cells, dipeptidyl peptidase-IV, and inflammation[J]. *Journal of Dairy Science*, 2018, 101(10): 8 711-8 720.
- [75] TSVETKOV Y E, PAULOVICOVÁ E, PAULOVICOVÁ L, et al. Synthesis of biotin-tagged chitosan oligosaccharides and assessment of their immunomodulatory activity[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2020, 8: 554732.
- [76] SHI S, LI H Q, WANG L, et al. Protective effects of three types of dairy products on immune vulnerability in vinorelbine-treated zebrafish[J]. *Nutrients*, 2022: 113-120.
- [77] KANG H K, LEE H H, SEO C H, et al. Antimicrobial and immunomodulatory properties and applications of marine-derived proteins and peptides[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17

- (6): 350.
- [78] LOZANO-OJALVO D, MOLINA E, LÓPEZ-FANDIÑO R. Hydrolysates of egg white proteins modulate T-and B-cell responses in mitogen-stimulated murine cells[J]. Food & Function, 2016, 7(2): 1 048-1 056.
- [79] REYES A, GONZÁLEZ A F, MENDOZA A, et al. Immunomodulation by hydrolysates and peptides derived from milk proteins[J]. International Journal of Dairy Technology, 2018, 71(1): 1-9.
- [80] 田玥玮, 张永坡, 高春艳, 等. 黑豆纳豆激酶粗提取物的免疫调节作用[J]. 中国食品学报, 2024, 24(1): 31-40.
- TIAN Y W, ZHANG Y P, GAO C Y, et al. The immunomodulatory effects of black bean nattokinase crude extract[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2024, 24(1): 31-40.
- [81] LIU W L, CHEN X W, LI H, et al. Anti-inflammatory function of plant-derived bioactive peptides: a review[J]. Foods, 2022, 11(15): 2361.
- [82] DING S J, CHEN Y C, CHAI Y J, et al. Egg-derived bioactive peptides IQW and IRW alleviate Escherichia coli diarrhea based on the CaSR-mediated NF- κ B/MAPK pathway[J]. Food Bioscience, 2025, 64: 105949.
- [83] LIANG Y, ZHOU Y, SHEN P. NF- κ B and its regulation on the immune system[J]. Cell Mol Immunol, 2004, 1(5): 343-350.
- [84] ZHU W Y, REN L Y, ZHANG L, et al. The potential of food protein-derived bioactive peptides against chronic intestinal inflammation[J]. Mediators of Inflammation, 2020, 2 020(1): 6817156.
- [85] 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.
- [86] LIU H Y, ZHANG L L, YU J M, et al. Advances in the application and mechanism of bioactive peptides in the treatment of inflammation[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1413179.
- [87] ZHOU H X, PANG X D. Electrostatic interactions in protein structure, folding, binding, and condensation[J]. Chemical Reviews, 2018, 118(4): 1 691-1 708.
- [88] HEMMATI S, RASEKHI KAZEROONI H. Polypharmacological cell-penetrating peptides from venomous marine animals based on immunomodulating, antimicrobial, and anticancer properties[J]. Marine Drugs, 2022, 20(12): 763.
- [89] SONI S S, RODELL C B. Polymeric materials for immune engineering: molecular interaction to biomaterial design[J]. Acta Biomaterialia, 2021, 133: 139-152.
- [90] LIN H B, GARCÍA C, ASAKURA S, et al. Endothelial cell adhesion on polyurethanes containing covalently attached RGD-peptides[J]. Biomaterials, 1992, 13(13): 905-918.
- [91] SCHAFFNER P, DARD M M. Structure and function of RGD peptides involved in bone biology[J]. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2003, 60(1): 119-132.
- [92] APOSTOLOPOULOS V, BOJARSKA J, CHAI T T, et al. A global review on short peptides: frontiers and perspectives[J]. Molecules, 2021, 26(2): 430.
- [93] CHOONARA B F, CHOONARA Y E, KUMAR P, et al. A review of advanced oral drug delivery technologies facilitating the protection and absorption of protein and peptide molecules [J]. Biotechnology Advances, 2014, 32(7): 1 269-1 282.
- [94] SMITH D L, CAI J, ZHU S T, et al. Natural killer cell cytolytic activity is necessary for *in vivo* antitumor activity of the dipeptide *L*-glutamyl-*L*-tryptophan[J]. International Journal of Cancer, 2003, 106(4): 528-533.
- [95] NICOLAS P. Multifunctional host defense peptides: intracellular-targeting antimicrobial peptides[J]. The FEBS Journal, 2009, 276(22): 6 483-6 496.
- [96] SILVA O N, DE LA FUENTE-NÚÑEZ C, HANEY E F, et al. An anti-infective synthetic peptide with dual antimicrobial and immunomodulatory activities[J]. Scientific Reports, 2016, 6 (1): 35465.