

食源性功能肽的研究进展

Research progress in food-derived functional peptides

汪少芸 杨倩 蔡茜茜 陈选

WANG Shao-yun YANG Qian CAI Xi-xi CHEN Xuan

陈旭 杨傅佳 吴晓平

CHEN Xu YANG Fu-jia WU Xiao-ping

(福州大学生物科学与工程学院, 福建 福州 350108)

(College of Biological Science and Engineering, Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350108, China)

摘要: 文章概述了食源性功能肽的种类、制备方法及其生物活性, 并预测了食源性功能肽未来的研究方向和良好的应用前景。

关键词: 食源性; 功能肽; 制备方法; 生物活性; 研究方向

Abstract: This review summarized the species, preparation methods and biological activities of food-derived functional peptides, and predicted the future research direction and good application prospects of food-derived functional peptides.

Keywords: food-derived; functional peptide; preparation method; biological activity; research direction

多肽是 2 个及以上的 α -氨基酸以不同的排列顺序、以肽键为连接点而形成的化合物的总称。功能肽作为蛋白质中的功能活性片段, 为人体生长发育提供必需的营养, 且相对于蛋白质, 功能肽还具备特有的生理活性及吸收特征: 功能肽分子量小, 能以完整的形式被吸收进入人体循环系统, 其吸收、转化和利用效率高, 具有低抗原性或无抗原性; 功能肽生物活性高, 作用范围广, 从细胞到组织器官, 都能发现小分子功能肽的作用; 功能肽结构易于修饰改造, 重新合成; 功能肽不会引起营养过剩, 能有效调节人体营养平衡。

近些年来, 食物蛋白质作为功能肽的主要来源被广泛研究。食源性功能肽是指作为功能成分由生物体从外界摄入或应用于食品生物领域的活性肽, 直接或间接来源于食物蛋白质, 一般以特定的氨基酸序列存在于膳食

蛋白中。蛋白质经过降解后, 这些功能肽得到释放, 并在该过程中表现出优越的生物活性, 包括抗氧化、螯合金属离子、抗高血压、抗炎、免疫调节、抗菌、抗冻等。现今用于制备食源性功能肽的原材料主要有: 奶、大豆、蛋、大米、小麦、鱼、肉、贝、藻等。这些食源性功能肽或者作为增强机体健康的潜在膳食治疗剂, 或者作为食品工业中的功能成分具有良好的应用前景, 对提高人们生活水平、改善人们生活质量具有重要意义。文章拟就食源性功能肽的种类、制备方法与生物活性作一综述, 以期为科研工作者和企业研发者提供借鉴。

1 食源性功能肽的种类

食源性功能肽首次发现于牛奶制品中, 目前已有研究^[1]表明食源性功能肽具有促进人体健康的潜在作用。食源性功能肽种类繁多, 按照其来源可分为植物蛋白肽、动物蛋白肽和微生物蛋白肽等。根据原料来源的具体种类, 常见的植物蛋白肽包括小麦肽^[2]、荞麦肽^[3]、玉米肽^[4]、大豆肽^[5]、鹰嘴豆肽^[6]等。动物蛋白肽研究较多的有乳肽^[7]、昆虫肽^[8]、肉肽^[9]、蛋肽^[10]、鱼肽^[11]和各类海洋生物肽^[12]等。常见的微生物蛋白肽包括螺旋藻肽、酵母蛋白肽等^[13-14]。表 1 中总结了一些已报道的食源性功能肽, 包括降血压肽^[15]、免疫调节肽^[16]、抗血栓肽^[15]、抗菌肽^[15]、阿片样肽^[15]、抗氧化肽^[17-18]、促矿物质吸收肽^[19-22]等。

2 食源性功能肽的制备

食源性功能肽具有使用安全、原料来源广、生物活性强等特点, 如何实现功能肽的工业化生产已成为现今食品和保健医药领域的发展必然要求。功能肽在其母蛋白中被加密, 必须被释放才能发挥其生物活性。因此, 许多方法被用于食品蛋白释放功能肽, 包括: 化学水解法、酶解法、微生物发酵法等。

基金项目: “十三五”国家重点研发计划项目(编号: 2018YFD0901006); 国家自然科学基金面上项目(编号: U1905202, 31771922, 31901639)

作者简介: 汪少芸(1970—), 女, 福州大学教授, 博士。

E-mail: shywang@fzu.edu.cn

收稿日期: 2020-04-25

表 1 功能肽实例
Table 1 Examples of functional peptides

原料	蛋白质原料	氨基酸缩写序列	作用
大豆	大豆蛋白	NWGPLV	降血压
鱼	鱼肌肉蛋白	LKP,IKP,LRP	降血压
肉	肉肌肉蛋白	IKW,LKP	降血压
奶	α -乳白蛋白, β -酪蛋白	WLAHK,LRP,LKP	降血压
	α -酪蛋白, β -酪蛋白, κ -酪蛋白	FFVAP,FALPQY,VPP	降血压
鸡蛋	卵铁蛋白	KVREGTTY	降血压
	卵清蛋白	FRADHPPL,KVREGTTY	降血压
小麦	小麦醇溶蛋白	IAP	降血压
绿花椰菜	植物蛋白	YPK	降血压
大米	大米白蛋白	GYPMYPLR	免疫调节
鸡蛋	卵清蛋白	RPWQWR	免疫调节
奶	α -酪蛋白, β -酪蛋白, κ -酪蛋白	TTMPLW	免疫调节
太子参	太子参蛋白	RGPPP	免疫调节
小麦	小麦谷蛋白	LAR,QD,QP,HQGI	免疫调节
鹅蛋	卵清蛋白	TAKPEGLSY	抗菌抗炎
螺旋藻	螺旋藻蛋白	KLVDASHRLATGDVAVRA	抗菌抗炎
奶	β -乳球蛋白	IIAEK	抗氧化
奶	α -乳白蛋白, β -乳球蛋白	MHIRL,YVEEL,WYSLAMAASDI	抗氧化
鱼	沙丁鱼肌肉蛋白	MY	抗氧化
鱼	黑鲨鱼皮	ATVY,PGGTM	抗氧化
小麦	小麦谷蛋白	GYIPT,YPISL	阿片活性
奶	α -乳白蛋白, β -乳球蛋白, α -酪蛋白, β -酪蛋白	YVPFPPF	阿片活性
苋菜	苋菜蛋白	GP,DEE	抗血栓
人乳	β -酪蛋白	YPFVEIPY	阿片样拮抗活性
鸡蛋	卵清蛋白	DHTKE	促矿物质吸收
裂殖壶菌	裂殖壶菌粕蛋白	FY,YL	促矿物质吸收
牛乳	乳清蛋白	GY,FD	促矿物质吸收
大豆	大豆球蛋白	LPYPR	降低胆固醇

2.1 化学水解法

化学水解法是指在一定的温度条件下,利用适当浓度的酸或碱溶液处理蛋白质,断裂蛋白质中的肽键,获得小分子肽的一种方法。常用的酸、碱溶液主要有盐酸、磷酸、氢氧化钠等。该方法主要适用于富含结构蛋白的原料处理。该方法虽然工艺简便、成本较低,但是酸碱试剂的使用会造成氨基酸变性,无法保证功能活性。例如,酸水解会破坏色氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺和天冬酰胺;碱水解会破坏大多数氨基酸的结构^[23];碱水解得到的水解物活性低于酶水解的^[24]。此外,酸碱水解还存在水解蛋白作用位点难以确定,生产的多肽质量较难把控,水解结束后还需将酸碱除去等缺陷,故目前很少采用化学水解法来制备食源性功能肽。

2.2 酶解法

酶解法是采用一种或多种蛋白酶对蛋白质进行酶解,从而获得肽段的过程。由于不同蛋白酶对底物有特异性,且酶切位点各异,因此使用不同的酶水解相同蛋白质底物时将会获得大小不一的不同多肽片段。目前广泛应用于蛋白质酶解的蛋白酶主要有木瓜蛋白酶^[25]、胰蛋白酶^[26-27]、碱性蛋白酶^[28-29]、复合风味蛋白酶^[30-31]、中性蛋白酶^[32]、胰凝乳蛋白酶^[33]、胃蛋白酶^[26]、酸性蛋白酶^[34]等。同时,底物环境往往会对酶解过程产生影响,因此工业生产功能肽通常会研究酶催化水解的最适温度和最佳 pH 等条件,通过对水解产物的水解度、生物活性等指标的测定对所用蛋白酶进行筛选,以获得满足需求的小分子肽。酶解法制备功能肽的基本步骤如图 1 所示,有的制备过程中会在精制前加入分离的步骤。

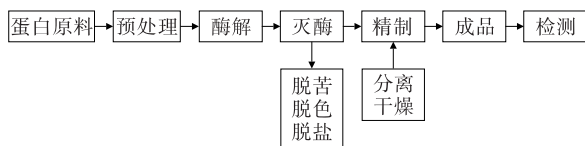


图1 酶法制备功能肽的步骤

Figure 1 Procedure of functional peptides by enzymatic preparation

对于蛋白质酶解工艺的研究主要有4个方面:①为了研制具有优越的加工功能特性产物,研究新开发蛋白资源酶水解参数,以期充实食品工业添加剂的来源。例如,Brückner-Gühmann等^[35]利用胰蛋白酶和碱性蛋白酶改善燕麦分离蛋白的发泡性能,并探讨燕麦分离蛋白泡沫稳定机制,说明燕麦分离蛋白可以作为一种具有靶向功能特性的食品成分。②与新的水解蛋白酶或工艺路线相结合,制备出分子量分布更为集中的肽,例如Pintado等^[36]通过水解工艺的改进,制备的乳清蛋白水解物的分子量分布基本集中在7 500~8 000 Da和4 000~4 500 Da两部分。③通过水解工艺的改善,进一步提高功能肽的得率,并从不同来源的蛋白质获得具有相同功效的生物活性肽,例如:制备抗氧化肽的蛋白来源有植物蛋白(小麦蛋白、大米蛋白等)、动物蛋白(乳蛋白、鱼蛋白、肉蛋白、血蛋白等)。④新型酶解工艺的探究,如:结合酶解和膜分离技术,形成不间断式的酶解工艺;应用固定化酶进行水解等。

2.3 微生物发酵法

微生物发酵法是指以微生物生化代谢反应为基础,将大分子蛋白转化为小分子活性肽的方法。该方法是制备生物活性肽的一种常用方法。现今,国外研究较多的是流态型发酵乳制品,如酸奶、酸乳饮料等,中国研究较多的为发酵豆制品和其他发酵食品^[37]。微生物发酵的原料富含蛋白质,发酵过程中可通过控制发酵条件产生不同的肽类。经发酵法制备的肽类能通过饮食直接被人体消化系统吸收。与酶解法相比,微生物发酵法生产的肽类食用安全性更高,但在实际应用中投入较少。

3 食源性功能肽的生物活性

食源性功能肽具备改善机体健康或提高食品质量的作用,因此被认为是功能性食品、营养食品或功能成分。食源性功能肽具有抗氧化、抗高血压、抗菌、免疫调节、抗炎、防冻、螯合金属离子和阿片活性等生物活性。

3.1 抗氧化活性

生物分子的氧化存在于所有生物体中,其过程导致自由基的释放。自由基过量累积可能会引起代谢紊乱,对生物系统产生许多有害影响,并引起一些慢性疾病,如动脉粥样硬化、癌症、关节炎、糖尿病等^[38]。由于电子的损失和不平衡,这些自由基在人体中表现为高反应性物

质,其性质不稳定并且易与其他基团或物质反应,如:自由基可引发蛋白质骨架的氧化(图2)^[39],导致细胞和组织的严重损伤,甚至导致身体衰老的不可逆损伤^[40]。根据所涉及的化学反应不同,评价食源性功能肽的抗氧化活性主要有两类方法:基于氢原子转移(Hydrogen atom transfer, HAT)的方法和基于电子转移(Electron transfer, ET)的方法^[41]。基于HAT的测定方法是评估多肽在竞争性反应中供氢的能力,在体外可以通过氧自由基吸收能力(Oxygen radical absorbance capacity, ORAC)试验、总自由基捕获抗氧化剂参数试验和 β -胡萝卜素漂白试验测定。基于ET的测定方法是评估多肽转移电子的能力,在体外可以通过ABTS自由基清除试验、铁还原抗氧化能力试验和DPPH自由基清除试验等测定。

Zhao等^[42]、Cai等^[28]和Yang等^[30]利用DPPH自由基清除试验、ABTS自由基清除试验评价蛋白酶解物的抗氧化活性,结果表明,根据酶解过程中抗氧化活性的变化调整酶解工艺参数,能够更高效地获得抗氧化多肽。Cermeno等^[43]综合评价紫菜蛋白酶解物的ORAC、血管紧张素转换酶和二肽酰基酶IV的抑制活性,从中分离、筛选出具备多种生物活性的多肽序列。Intiquilla等^[44]通过ORAC试验、ABTS自由基清除试验和过氧化氢自由基清除试验从红景天蛋白酶解物中纯化出具有强抗氧化活性的多肽序列,证明红景天蛋白是食品和保健品中抗氧化肽的良好来源。Feng等^[45]从模拟消化法制备的脱脂核桃粉蛋白水解物中分离鉴定抗氧化肽,在体外评价了多肽的ORAC和ABTS自由基清除能力,并利用超滤、凝胶过滤色谱和反相高效液相色谱对抗氧化肽分离纯化,最终分离得到6种抗氧化肽序列。综上所述,在实际评价食源性多肽的抗氧化活性过程中,HAT和ET两种方法可以单独使用也可以结合使用,综合两类方法的活性测定结果具有更强的说服力。

此外,氨基酸的类型在食源性多肽的抗氧化活性中

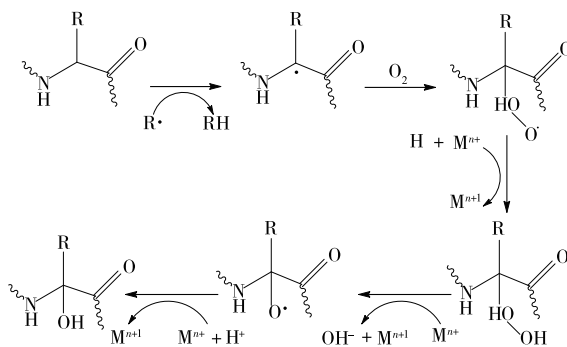


图2 自由基引发蛋白骨架氧化作用示意图

Figure 2 Schematic diagram of protein skeleton oxidation induced by free radicals

也起着重要的作用。芳香族氨基酸(酪氨酸、组氨酸、色氨酸和苯丙氨酸)可以提供有助于清除自由基性质的质子^[46]。疏水性氨基酸能够提高肽在水-脂界面的停留能力,从而在脂相中发挥清除自由基的作用^[47]。酸性氨基酸可利用侧链上的羧基和氨基作为金属离子的螯合剂^[48]。

3.2 血管紧张素转化酶抑制活性

高血压是中风、冠心病和许多其他有害健康的身体状况出现的主要原因。肾素-血管紧张素-醛固酮系统被认为是心血管控制和心血管疾病发病机制中主要的加压系统之一。血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)在肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)和激肽释放酶-激肽系统(Kallikrein-kinin system, KKS)中发挥作用。RAS 是升压调节系统,ACE 处于核心地位,起到了限制酶的作用。KKS 是降压调节系统,ACE 能催化舒缓激肽的降解。ACE 在两者中起着重要作用,ACE 活性升高破坏正常的升压降压体系的平衡,因此 ACE 成为治疗高血压、II 型糖尿病、心力衰竭、糖尿病肾病等疾病的理想位点,抑制 ACE 的活性是预防高血压的主要目标^[49]。

ACE 抑制肽可作为具有抗高血压特性物质的重要天然来源。富含蛋白质的食物,尤其发酵食品,是 ACE 抑制肽的主要来源。例如,Moreno-Montoro 等^[50]从发酵脱脂山羊奶的不同超滤组分中分离出了具有 ACE 抑制活性的小分子量肽,进一步提高了益生菌发酵食品的健康益处,并强化了发酵山羊奶在预防高血压相关的心血管疾病中的潜在益处。Rho 等^[51]通过 Edman 降解法从发酵大豆提取物中纯化出 ACE 抑制肽,该肽序列鉴定为 LVQGS。此外,可食用的绿色海藻^[52]、酪蛋白^[53]、乳清蛋白^[54]、橄榄油^[55]也是 ACE 抑制肽的丰富来源。

3.3 抗菌活性

近几十年来,越来越多的致病微生物因为常规抗生素的广泛使用产生了耐药抗性,多重耐药菌株的出现缩小了常见抗生素的临床选择范围,也对公众健康造成了严重威胁。因此,天然来源的抗微生物物质因其低细胞毒性和高特异性而具有巨大的应用潜力,被认为是前瞻性治疗剂^[56]。膳食蛋白质来源的抗菌肽具备以下几种特征性质:它们分子量相对较小(20~46 个氨基酸残基),大多数具有碱性(富含赖氨酸或精氨酸)和两亲性。虽然这些抗菌肽的作用机制尚未完全清楚,但可以明确的是其抗菌有效性取决于它们能够在微生物膜内形成通道或孔隙,从而影响微生物合成代谢过程^[57]。

近年来,从食源性蛋白中分离出的抗菌肽主要有以下来源:鲑鱼^[58]、鲭鱼^[59]、雪蟹^[60]、蛋清^[61]、酪蛋白^[62]等。Offret 等^[59]利用超滤、固相萃取、反相高效液相色谱等技术手段从大西洋鲭鱼蛋白酶解液中分离得到抗菌

肽,其氨基酸序列鉴定为 KVEIVAINDPFIDL,通过体外消化试验证明其胃肠道稳定性,该研究为鲭鱼抗菌肽应用于食品防腐剂奠定了理论基础。Menif 等^[60]研究发现,雪蟹副产物富含蛋白质,以其为原材料制备、分离抗菌肽可以提高其利用价值。研究结果表明,雪蟹副产物中的肝胰脏表现出抗菌活性,利用质谱法鉴定出 11 个与其他 4 种抗菌肽至少 80% 氨基酸同源性的肽序列,这 4 种抗菌肽分别来源于黄鳍金枪鱼、斑节对虾、无指盘臭蛙和异色瓢虫。Ma 等^[63]通过计算机辅助设计筛选出一个对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌表现出强抗菌活性的多肽序列 WLRAFRRLLVRRLARGLR,命名为 WRL3,该多肽在各种盐或血清存在的情况下均表现出较强的抗菌活性,且在烫伤小鼠模型中能够抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌在创面组织中的增殖,降低生物负荷,并为伤口愈合提供更有利的环境。该研究结果表明,WRL3 可作为一种治疗皮肤烧伤创面中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的新型抗菌药物。综上,以传统分离手段或计算机辅助设计手段获得的抗菌肽在体外和体内试验中均表现出良好的抗菌效果。

3.4 免疫调节活性

近年来,由于慢性疾病和影响健康的其他疾病(如微生物感染)的增加,免疫系统的功能引起了人们的关注。免疫系统代表着抵抗外来抗病原体入侵的防线,对于预防和清除感染十分重要^[64]。免疫调节剂是可以改变免疫系统的任何部分(包括先天性免疫和适应性免疫)来增加、减少或修饰免疫应答的一类物质。目前,许多药物如环孢菌素、糖皮质激素、他克莫司、叶绿醇、马兜铃酸、白花丹素和左旋咪唑已成功应用于调节人类的免疫应答。鉴于免疫调节药物的毒副作用和局限性,利用膳食成分调节免疫功能成为一种健康、有效的策略。食源性免疫调节肽具有天然、安全的优势,吸引了研究者的广泛关注^[64]。食源性免疫调节肽的作用途径各式各样(图 3),可通过增强自然杀伤细胞的细胞毒性、刺激 B 细胞、活化巨噬细胞、激活细胞通路等发挥功效^[64]。

研究^[65]表明,酪蛋白和乳清蛋白是免疫调节肽的重要来源,其他食物的蛋白质水解物也常被报道有免疫调节功能。Girón-Calle 等^[66]报道了微生物蛋白酶制备鹰嘴豆水解物的研究结果,所获得的多肽可以促进人单核细胞(THP-1 细胞)的增殖,同样也能抑制人结肠腺癌细胞(Caco-2 细胞)的增殖。在进一步的研究中,Girón-Calle 等^[67]评估了使用胃蛋白酶和胰蛋白酶的水解产物对 THP-1 细胞和 Caco-2 细胞的增殖作用的影响。结果表明,水解产物抑制 Caco-2 细胞增殖的效率高达 45%,而抑制 THP-1 细胞高达 78%。Yang 等^[16,26,68]以太子参蛋白为原料,利用胃蛋白酶和胰蛋白酶双步水解获得具有免疫调节活性的多肽,在脾淋巴细胞、巨噬细胞、免疫抑

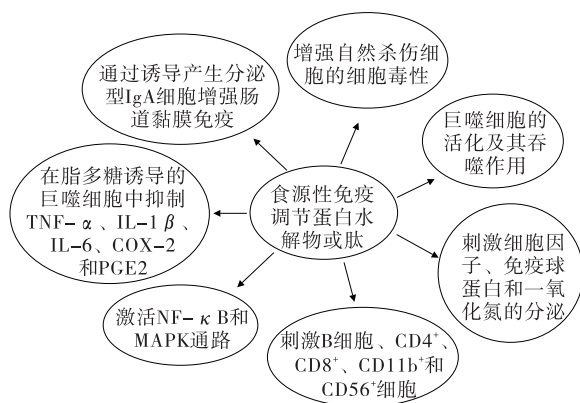


图3 食源性免疫调节蛋白水解物或肽的作用途径

Figure 3 Mechanisms of action of immunomodulatory protein hydrolysates or peptides derived from food proteins

制小鼠中证实其免疫调节活性,并探究其可能的作用机制。另外,海洋生物也被证明是免疫调节肽的良好来源^[69-70]。

3.5 抗炎活性

炎症被认为是许多慢性疾病的发病因素^[71],用于治疗炎症疾病的药物种类繁多,人们也在不断探索新的药理学靶标。抗炎机制是一种综合性的机制,包括免疫调节、抗氧化和抗菌等作用^[72-73]。值得注意的是,纯化后的抗炎活性肽能够更好地被解析结构与活性的关系^[74],并且在抗炎活性肽应用于功能性食品成分之前,必须对其体内抗炎作用功效进行评价。

目前,研究者们已经广泛地研究了各种食物来源如牛奶、鸡蛋、鱼和大豆中抗炎肽的作用^[75]。Kim等^[71]利用消化水解获得紫贻贝水解产物,研究其不同分子量的水解产物组分发现,分子量>5 kDa的多肽组分抗炎活性最佳,抗炎机制研究结果显示该组分通过阻断NF-κB和MAPK信号通路下调促炎因子基因的表达。Yu等^[76]发现母鸡废肌肉水解物在内毒素活化的巨噬细胞样人组织细胞淋巴瘤细胞(U937细胞)中表现出白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6)抑制活性,进一步通过超滤、固相萃取和高效液相色谱的组合方法纯化分离出多肽,并利用质谱分析鉴定了17种主要的肌肉蛋白中编码的新肽,其中7种显示IL-6抑制活性。上述研究发现表明,食源性功能肽具备作为抗炎活性的功能性食品的潜在用途。

3.6 抗冻作用

冷冻是长期储存食物最常见的手段之一。然而,在冷冻和解冻期间食品体系中形成的大冰晶会造成永久性组织破坏和细胞结构损伤,其中包括细胞壁的塌陷以及组织物理结构的变化。这些不良变化会导致不可逆的膨胀损失、水果和蔬菜的硬度损失及持水能力丧失等,最终

导致解冻后的冷冻食品质量显著下降,降低了消费者对冷冻产品的接受度^[77]。因此,近年来,开发保存和保持冷冻食品的质地和营养品质的方法备受关注。

抗冻蛋白(Antifreeze protein, AFP),又称为“冰洁构蛋白”,是一类附着在冰晶体表面而抑制冰晶生长和重结晶的活性蛋白质,是能够保护生物体抵抗外界寒冷的蛋白质。目前已从昆虫、海洋鱼类、植物、细菌和真菌等生物中分离并鉴定得到抗冻蛋白的结构及基因序列。研究^[78]表明,抗冻蛋白具备修饰冰晶形态、热滞活性、重结晶抑制等活性,从而有效维持生物体在低温环境下的正常生命活动。然而,天然分离纯化获得的抗冻蛋白数量非常少,限制了它在工业中的应用前景。进而,科学家将研究重心转移到利用转基因技术扩大抗冻蛋白产量上。但是,转基因抗冻蛋白在食品工业中应用的安全性问题又成为广大消费者及众多食品监管部门的顾虑所在^[79-80]。因此,近年来,抗冻蛋白的一个新研究方向是通过蛋白酶酶解作用获得食品源高效抗冻多肽。

Wang等^[81]证实了从猪胶原蛋白水解产物中获得的分子量分布在150~2 000 Da的肽具有保护嗜热链球菌免于低温损伤的能力。Chen等^[82]将猪皮明胶源抗冻肽应用到冷冻面团的低温保护中,通过冻融循环模拟冷冻储藏过程中的温度波动,加速冷冻损伤,建立冷冻模型。通过测定冻融循环之后面团的发酵特性和质构特性发现,抗冻多肽的添加能够改善冷冻面团的发酵特性和质构特性。此外,Chen等^[82]通过低场核磁共振研究发现,加入抗冻肽的冷冻面团在经过6次冻融后其内部水分分布还能维持比较均匀的状态,水分损失量最低,提升冷冻面团的持水能力。Zhang等^[83]在最近的一些研究中提出了一种以乳酸乳球菌为宿主的抗冻肽的表达系统,并表明抗冻肽的细胞内表达可以保护乳酸乳球菌的细胞完整性和生理功能。这些研究表明,研究食源性的抗冻肽作为食品的冷冻保护剂在冷冻食品工业中具有重要意义。

3.7 螯合金属离子作用

金属元素特别是微量元素对人体具有重要的生理功能和营养作用,在机体的生长代谢过程中必不可少。人体多数存在缺乏钙、锌、铁等微量元素的现象,因此研究开发适合金属元素膳食补充剂具有重要意义^[84]。多肽分子可以通过N-端氨基、C-端羧基、肽链中的羰基和亚氨基、氨基酸侧链螯合金属离子,使其配合率和稳定性更高,且具备生物效价高、营养性强、吸收快等优点。

研究^[19, 30]表明,肽—金属离子螯合物的主要来源有以下几个:①通过人工制备的金属离子螯合肽与各类金属离子的配合作用来合成螯合物;②通过动植物源蛋白质酶解获得的具有螯合能力的多肽与各类金属离子的配合作用来制备螯合物;③从动植物组织中直接提取天然

肽—金属离子螯合物。由于构成螯合物的金属离子螯合肽配基和金属离子不同而使得肽具有不同的组成和结构,从而体现出不同的生物活性功能。金属离子螯合肽形成的螯合物不仅有较高的生物利用率,还能拥有无机态金属离子所没有的生理生化特性。目前,研究者们通过各种方式制备分离得到的金属离子螯合肽在与各类金属离子发生螯合作用后可以作为抑菌剂、食品添加剂、化妆品添加剂、动物饲料、抗氧化剂、有机肥料和人体必需的金属离子补充剂等产品应用到工业化生产中,并且相较于一些无机抗氧化剂、天然抑菌剂或其他类型的金属离子补充剂具有几乎无毒副作用、更优良的生物学效价、制备成本更为低廉、流程更为简便等优点。金属离子螯合肽具有的商业价值潜力和研究前景,使其日益成为国内外研究的热点。

目前研究较多的金属元素有钙^[85]、锌^[86-87]、铁^[88-89]等。Hou 等^[90]通过荧光光谱、傅里叶变换红外光谱和动态光散射表征了脱盐的鸭蛋清肽—钙螯合物的结构,并通过动物实验得出其促进钙摄取可能通过的 3 种途径:① 脱盐鸭蛋清肽与钙结合形成可溶性螯合物并避免碱化沉淀;② 螯合物被肠道细胞吸收为小肽;③ 脱盐的鸭蛋清肽通过与瞬时受体电位香草酸钙 6 通道的相互作用来调节肠细胞的增殖和分化。Ma 等^[91]探讨阿拉斯加鳕鱼亚铁离子螯合肽对贫血大鼠缺铁的影响,结果表明,阿拉斯加鳕鱼亚铁离子螯合肽对贫血大鼠的体重、身高和血液学指标均有恢复作用,说明其有望成为一种新的铁补充源。

3.8 阿片活性

阿片样肽又称安神麻醉肽,是一种具备激素、神经递质功能的神经营活性物质,能够调节中枢神经系统和外周器官。目前,诸多研究^[92-93]认为阿片样肽广泛参与神经系统、免疫系统及内分泌系统的调节行为,被称为神经免疫肽。阿片样肽主要分为内源性和外源性两大类。

内源性阿片样肽是在动物体内合成,并分布于动物脑、外周组织和神经中。外源性阿片样肽来自外源食物蛋白,简称外啡肽。食源性阿片样肽大多数源于牛奶蛋白(酪蛋白、 α -乳清蛋白、 β -乳球蛋白、乳运铁蛋白)、植物蛋白(小麦面筋和菠菜蛋白)和肉类成分(血红蛋白和牛血清白蛋白)^[94-96]。

在体外试验^[97]中,外啡肽比内源性阿片样肽有效性高 100~1 000 倍,其原因可能是外啡肽分子中的酪氨酸—脯氨酸序列比内源性阿片样肽的特征序列对酶促消化更具抗性。从目前的研究可以看出,阿片肽在神经系统、免疫系统和内分泌系统三者之间架起了一座联系的桥梁,让人们机体的调节网络有更进一步的认知。阿片样肽结构与活性之间的关系,对胃肠道及其他靶器官的影响及生理意义是近几十年来神经科学领域研究热点

之一。

3.9 其他活性

自然界中存在着数万种天然食源性功能肽,除了上述活性外,研究者们^[98-100]还发现了抗癌、抗疲劳、降血糖及具有造血活性等其他作用的功能肽。随着人们对生物活性肽的认知不断深入,近年来科学家们逐渐将目光转向功能肽药物的开发。食源性功能肽对于治疗癌症、代谢疾病、心血管疾病、缓解疼痛、调节认知等方面具有重要意义,为此研究者们还在不断地发现、分离、纯化新的食源性功能肽类物质^[101-103]。

4 展望

近年来,食源性功能肽由于其丰富的生物活性被广泛研究,以功能肽为主要成分的健康食品也发展迅速。未来食源性功能肽的研究将主要集中在以下几个方面:① 通过体外模拟、体内消化等方法研究食源性功能肽的胃肠道稳定性、生物利用度和安全性;② 研究食源性功能肽的氨基酸、结构与生物功能之间的关系,明确功能肽的关键作用位点和机制;③ 探讨食源性功能肽在食品体系中的释放机制及在体内的吸收转运机制,从而明确食源性功能肽的生物可利用浓度,阐明功能肽在机体内的功效作用。上述研究的开展将为食源性功能肽应用于健康食品、保健医药领域奠定良好的基础。

参考文献

- [1] NONGONIERMA A B, FITZGERALD R J. Strategies for the discovery, identification and validation of milk protein-derived bioactive peptides[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 50: 26-43.
- [2] GIORDANI L, DEL PINTO T, VINCENTINI O, et al. Two wheat decapeptides prevent gliadin-dependent maturation of human dendritic cells[J]. Experimental Cell Research, 2014, 321(2): 248-254.
- [3] MA M S, BAE I Y, LEE H G, et al. Purification and identification of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench)[J]. Food Chemistry, 2006, 96(1): 36-42.
- [4] TANG Xue-yan, HE Zhi-yong, DAI Yan-feng, et al. Peptide fractionation and free radical scavenging activity of zein hydrolysate[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(1): 587-593.
- [5] WU Jian-ping, DING Xiao-lin. Characterization of inhibition and stability of soy-protein-derived angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides[J]. Food Research International, 2002, 35(4): 367-375.
- [6] ZHANG Tao, LI Yan-hong, MIAO Ming, et al. Purification and characterisation of a new antioxidant peptide from chickpea (*Cicer arietinum* L.) protein hydrolysates[J]. Food

- Chemistry, 2011, 128(1): 28-33.
- [7] 韩仁娇, 王彩云, 罗述博, 等. 人体内乳肽的消化吸收[J]. 食品工业科技, 2017, 38(6): 397-400.
- [8] WU Jing, WANG Yi-peng, LIU Han, et al. Two immunoregulatory peptides with antioxidant activity from tick salivary glands[J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(22): 16 606-16 613.
- [9] ESCUDERO E, SENTANDREU M A, ARIHARA K, et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides generated from in vitro gastrointestinal digestion of pork meat[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(5): 2 895-2 901.
- [10] SUN Hao, YE Ting, WANG Yun-tao, et al. Antioxidant activities of chick embryo egg hydrolysates[J]. Food Science and Nutrition, 2014, 2(1): 58-64.
- [11] NAJAFIAN L, BABJI A S. A review of fish-derived antioxidant and antimicrobial peptides: Their production, assessment, and applications [J]. Peptides, 2012, 33 (1): 178-185.
- [12] KALINA R, GLADKIKH I, DMITRENOK P, et al. New APETx-like peptides from sea anemone *Heteractis crisp* modulate ASIC1a channels[J]. Peptides, 2018, 104: 41-49.
- [13] SUN Yi-jun, CHANG Rong, LI Qing-ye, et al. Isolation and characterization of an antibacterial peptide from protein hydrolysates of *Spirulina platensis*[J]. European Food Research and Technology, 2016, 242(5): 685-692.
- [14] DE LA HOZ L, PONEZI A N, MILANI R F, et al. Iron-binding properties of sugar cane yeast peptides[J]. Food Chemistry, 2014, 142: 166-169.
- [15] 张贵川, 袁吕江. 食源性生物活性肽的研究进展[J]. 中国粮油学报, 2009, 24(9): 157-162.
- [16] YANG Qian, CAI Xi-xi, HUANG Mu-chen, et al. A specific peptide with immunomodulatory activity from *Pseudostellaria heterophylla* and the action mechanism[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 68: 103887.
- [17] 颜阿娜, 陈声漾, 陈旭, 等. 一种新型抗氧化五肽的纯化、鉴定与表征[J]. 食品科学, 2019, 40(10): 43-49.
- [18] YANG Qian, CAI Xi-xi, YAN A-na, et al. A specific antioxidant peptide: Its properties in controlling oxidation and possible action mechanism [J]. Food Chemistry, 2020, 327: 126984.
- [19] ZHAO Li-na, HUANG Shun-li, CAI Xi-xi, et al. A specific peptide with calcium chelating capacity isolated from whey protein hydrolysate[J]. Journal of Functional Foods, 2014, 10: 46-53.
- [20] ZHAO Li-na, HUANG Qi-min, HUANG Shun-li. Novel peptide with a specific calcium-binding capacity from whey protein hydrolysate and the possible chelating mode [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(42): 10 274-10 282.
- [21] CAI Xi-xi, LIN Jia-ping, WANG Shao-yun. Novel peptide with specific calcium-binding capacity from *Schizochytrium* sp. protein hydrolysates and calcium bioavailability in Caco-2 cells[J]. Marine Drugs, 2017, 15(1): 3.
- [22] CAI Xi-xi, YANG Qian, LIN Jia-ping, et al. A specific peptide with calcium-binding capacity from defatted *Schizochytrium* sp. protein hydrolysates and the molecular properties[J]. Molecules, 2017, 22(4): 544.
- [23] 张邵博, 靳冬武, 李明生. 蛋白水解物制备工艺及其在生物技术领域中的应用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(2): 354-362.
- [24] 包立军, 彭云武, 殷创, 等. 水解方式对黄茧蚕丝多肽抗氧化活性的影响[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(17): 14-16, 30.
- [25] CHEN Sheng-yang, YANG Qian, CHEN Xuan, et al. Bioactive peptides derived from crimson snapper and in vivo anti-aging effects on fat diet-induced high fat *Drosophila melanogaster* [J]. Food & Function, 2020, 11 (1): 524-533.
- [26] YANG Qian, CAI Xi-xi, HUANG Mu-chen, et al. Immunomodulatory effects of *Pseudostellaria heterophylla* peptide on spleen lymphocytes via a Ca^{2+} /CaN/NFATc1/IFN- γ pathway[J]. Food & Function, 2019, 10(6): 3 466-3 476.
- [27] CHEN Xu, WU Jin-hong, LI Ling, et al. Cryoprotective activity and action mechanism of antifreeze peptides obtained from tilapia scales on *Streptococcus thermophilus* during cold stress[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(7): 1 918-1 926.
- [28] CAI Xi-xi, YAN A-na, FU Nan-yan, et al. In vitro antioxidant activities of enzymatic hydrolysate from *Schizochytrium* sp. and its hepatoprotective effects on acute alcohol-induced liver injury in vivo [J]. Marine Drugs, 2017, 15(4): 115.
- [29] WU Jin-hong, CAI Xi-xi, TANG Meng-ru, et al. Novel calcium-chelating peptides from octopus scraps and their corresponding calcium bioavailability[J]. Journal of the Science of Food & Agriculture, 2019, 99(2): 536-545.
- [30] YANG Qian, CAI Xi-xi, LIU Zhi-yu, et al. Antioxidant assessment of *Schizochytrium* meal protein enzymatic hydrolysate and its potential application[J]. Journal of Aquatic Food Product Technology, 2019, 28(4): 413-426.
- [31] CHO H R, LEE S O. Novel hepatoprotective peptides derived from protein hydrolysates of mealworm (*Tenebrio Molitor*) [J]. Food Research International, 2020, 133: 109194.
- [32] MAQSOU DLOU A, MAHOONAK A S, MORA L, et al. Peptide identification in alcalase hydrolysed pollen and comparison of its bioactivity with royal jelly[J]. Food Research International, 2019, 116: 905-915.

- [33] 芦鑫, 胡东彬, 贾聪, 等. 体外模拟消化芝麻蛋白产生多肽的抗氧化性分析[J]. 中国油脂, 2020(5): 63-66, 81.
- [34] 汪超, 李卓烁, 林文珍, 等. 响应面法优化酪蛋白源多肽制备工艺[J]. 中国乳品工业, 2018, 46(12): 4-8.
- [35] BRÜCKNER-GÜHMANN M, HEIDEN-HECHT T, SÖZNER N, et al. Foaming characteristics of oat protein and modification by partial hydrolysis[J]. European Food Research & Technology, 2018, 244(12): 2 095-2 106.
- [36] PINTADO M E, PINTADO A E, MALCATA F X. Controlled whey protein hydrolysis using two alternative proteases[J]. Journal of Food Engineering, 1999, 42(1): 1-13.
- [37] 葛平珍, 周才琼. 食源性活性肽制备与分离纯化的研究进展[J]. 食品工业科技, 2014(4): 363-368.
- [38] UMayAPARVATHI S, MEENAKSHI S, VIMALRAJ V, et al. Isolation and structural elucidation of antioxidant peptides from oyster (*Saccostrea cucullata*) protein hydrolysate[J]. Protein and Peptide Letters, 2014, 21(10): 1 073-1 083.
- [39] ARVI R. Influence of β -sheet structure on the susceptibility of proteins to backbone oxidative damage: Preference for α C-centered radical formation at glycine residues of antiparallel β -sheets[J]. Journal of the American Ceramic Society, 2000, 122(17): 4 185-4 192.
- [40] ZHANG Jun-hui, ZHANG Hui, WANG Li, et al. Antioxidant activities of the rice endosperm protein hydrolysate: Identification of the active peptide[J]. European Food Research and Technology, 2009, 229(4): 709-719.
- [41] HUANG De-jiang, OU Bo-xin, PRIOR R L. The chemistry behind antioxidant capacity assays [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53(6): 1 841-1 856.
- [42] ZHAO Li-na, WANG Shao-yun, HUANG Yi-fan. Antioxidant function of tea dregs protein hydrolysates in liposome-meat system and its possible action mechanism[J]. International Journal of Food Science and Technology, 2014, 49(10): 2 299-2 306.
- [43] CERME O M, STACK J, TOBIN P R, et al. Peptide identification from a *Porphyra dioica* protein hydrolysate with antioxidant, angiotensin converting enzyme and dipeptidyl peptidase IV inhibitory activities[J]. Food & Function, 2019, 10(6): 3 421-3 429.
- [44] INTIQUILLA A, JIM NEZ-ALIAGA K, GUZM N F, et al. Novel antioxidant peptides obtained by alcalase hydrolysis of *Erythrina edulis* (pajuro) protein[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2019, 99(5): 2 420-2 427.
- [45] FENG Li, PENG Fei, WANG Xiao-jing, et al. Identification and characterization of antioxidative peptides derived from simulated in vitro gastrointestinal digestion of walnut meal proteins [J]. Food Research International, 2019, 116: 518-526.
- [46] RAJAPAKSE N, MENDIS E, JUNG W K, et al. Purification of a radical scavenging peptide from fermented mussel sauce and its antioxidant properties[J]. Food Research International, 2005, 38(2): 175-182.
- [47] RANATHUNGA S, RAJAPAKSE N, KIM S K. Purification and characterization of antioxidative peptide derived from muscle of conger eel (*Conger myriaster*) [J]. European Food Research and Technology, 2006, 222(3): 310-315.
- [48] SUETSUNA K, UKEDA H, OCHI H. Isolation and characterization of free radical scavenging activities peptides derived from casein[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2000, 11(3): 128-131.
- [49] ESCUDERO E, MORA L, TOLDR F. Stability of ACE inhibitory ham peptides against heat treatment and in vitro digestion[J]. Food Chemistry, 2014, 161: 305-311.
- [50] MORENO-MONTORO M, JAUREGI P, NAVARRO-ALARC N M, et al. Bioaccessible peptides released by in vitro gastrointestinal digestion of fermented goat milks[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2018, 410(15): 3 597-3 606.
- [51] RHO S J, LEE J S, CHUNG Y I, et al. Purification and identification of an angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from fermented soybean extract [J]. Process Biochemistry, 2009, 44(4): 490-493.
- [52] PAN Sai-kun, WANG Shu-jun, JING Ling-ling. Purification and characterisation of a novel angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitory peptide derived from the enzymatic hydrolysate of *Enteromorpha clathrata* protein[J]. Food Chemistry, 2016, 211: 423-430.
- [53] TU Mao-lin, WANG Cong, CHEN Cheng. Identification of a novel ACE-inhibitory peptide from casein and evaluation of the inhibitory mechanisms[J]. Food Chemistry, 2018, 256: 98-104.
- [54] MARTIN M, HAGEMANN D, NGUYEN T T, et al. Plasma concentrations and ACE-inhibitory effects of tryptophan-containing peptides from whey protein hydrolysate in healthy volunteers [J]. European Journal of Nutrition, 2020, 59(3): 1 135-1 147.
- [55] ALCAIDE-HIDALGO J M, ROMERO M, DUARTE J, et al. Antihypertensive effects of virgin olive oil (unfiltered) low molecular weight peptides with ACE inhibitory activity in spontaneously hypertensive rats[J]. Nutrients, 2020, 12(1): 271.
- [56] HOLASKOVA E, GALUSZKA P, FREBORT I, et al. Antimicrobial peptide production and plant-based expression systems for medical and agricultural biotechnology[J]. Biotechnology Advances, 2015, 33(6): 1 005-1 023.
- [57] CASTELLANO P, MORA L, ESCUDERO E, et al. An-

- tilisterial peptides from Spanish dry-cured hams: Purification and identification [J]. Food Microbiology, 2016, 59: 133-141.
- [58] FU Bo-yu, LIN Hong, PAVASE T R, et al. Extraction, identification, modification, and antibacterial activity of histone from immature testis of *Atlantic salmon* [J]. Marine Drugs, 2020, 18(3): 133.
- [59] OFFRET C, FLISS I, BAZINET L, et al. Identification of a novel antibacterial peptide from Atlantic mackerel belonging to the GAPDH-related antimicrobial family and its in vitro digestibility [J]. Marine Drugs, 2019, 17(8): 413.
- [60] MENIF E E, OFFRET C, LABRIE S, et al. Identification of peptides implicated in antibacterial activity of snow crab hepatopancreas hydrolysates by a bioassay-guided fractionation approach combined with mass spectrometry [J]. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 2019, 11(3): 1 023-1 033.
- [61] CARRILLO W A, LUCIO A A, GAIBOR J A, et al. Isolation of antibacterial hydrolysates from hen egg white lysozyme and identification of antibacterial peptides [J]. Journal of Medicinal Food, 2018, 21(8): 808-818.
- [62] SEDAGHATI M, EZZATPANAH H, MASHHADI AKBAR BOOJAR M, et al. Isolation and identification of some antibacterial peptides in the plasmin-digest of β -casein [J]. LWT-Food Science and Technology, 2016, 68: 217-225.
- [63] MA Zhi, HAN Jin-zhi, CHANG Bing-xue, et al. Membrane-Active amphipathic peptide WRL3 with *in vitro* antibiofilm capability and *in vivo* efficacy in treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* burn wound Infections [J]. ACS Infectious Diseases, 2017, 3(11): 820-832.
- [64] CHALAMAIAH M, YU Wen-lin, WU Jian-ping. Immunomodulatory and anticancer protein hydrolysates (peptides) from food proteins: A review [J]. Food Chemistry, 2018, 245: 205-222.
- [65] ERIKSEN E K, VEGARUD G E, LANGSRUD T, et al. Effect of milk proteins and their hydrolysates on in vitro immune responses [J]. Small Ruminant Research, 2008, 79(1): 29-37.
- [66] GIRÓN-CALLE J, VIOQUE J, PEDROCHE J, et al. Chickpea protein hydrolysate as a substitute for serum in cell culture [J]. Cytotechnology, 2008, 57(3): 263-272.
- [67] GIRÓN-CALLE J, ALAIZ M, VIOQUE J. Effect of chickpea protein hydrolysates on cell proliferation and in vitro bioavailability [J]. Food Research International, 2010, 43(5): 1 365-1 370.
- [68] YANG Qian, HUANG Mu-chen, CAI Xi-xi, et al. Investigation on activation in RAW264.7 macrophage cells and protection in cyclophosphamide-treated mice of *Pseudostellaria heterophylla* protein hydrolysate [J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 134: 110816.
- [69] XUE Zhuang, LI Hui, WANG Xiu-li, et al. A review of the immune molecules in the sea cucumber [J]. Fish & Shellfish Immunology, 2015, 44(1): 1-11.
- [70] ZHANG Zhuang-wei, HU Xu-yang, LIN Lin, et al. Immunomodulatory activity of low molecular-weight peptides from *Nibe japonica* in RAW264.7 cells via NF- κ B pathway [J]. Marine Drugs, 2019, 17(8): 404.
- [71] KIM Y S, AHN C B, JE J Y. Anti-inflammatory action of high molecular weight *Mytilus edulis* hydrolysates fraction in LPS-induced RAW264.7 macrophage via NF- κ B and MAPK pathways [J]. Food Chemistry, 2016, 202: 9-14.
- [72] ZENG B, CHAI J, DENG Z, et al. Functional characterization of a novel lipopolysaccharide-binding antimicrobial and anti-inflammatory peptide in vitro and in vivo [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 61(23): 10 709-10 723.
- [73] CIACCI C, RUSSO I, BUCCI C, et al. The kiwi fruit peptide kissper displays anti-inflammatory and anti-oxidant effects in in-vitro and ex-vivo human intestinal models [J]. Clinical & Experimental Immunology, 2014, 175(3): 476-484.
- [74] GUHA S, MAJUMDER K. Structural-features of food-derived bioactive peptides with anti-inflammatory activity: A brief review [J]. Journal of Food Biochemistry, 2019, 43(1): e12531.
- [75] ZHANG Hua, HU C A A, KOVACS-NOLAN J, et al. Bioactive dietary peptides and amino acids in inflammatory bowel disease [J]. Amino Acids, 2015, 47(10): 2 127-2 141.
- [76] YU Wen-lin, FIELD C J, WU Jian-ping. Purification and identification of anti-inflammatory peptides from spent hen muscle proteins hydrolysate [J]. Food Chemistry, 2018, 253: 101-107.
- [77] 陈旭, 蔡茜茜, 汪少芸, 等. 抗冻肽的研究进展及其在食品工业的应用前景 [J]. 食品科学, 2019, 40(17): 331-337.
- [78] CLARKE C J, BUCKLEY S L, LINDNER N. Ice structuring proteins - a new name for antifreeze proteins [J]. Cryo Letters, 2002, 23(2): 89-92.
- [79] GRAHAM L A, MARSHALL C B, LIN F H, et al. Hyperactive antifreeze protein from fish contains multiple ice-binding sites [J]. Biochemistry, 2008, 47: 2 051-2 063.
- [80] MARSHALL C B, FLETCHER G L, DAVIES P L. Hyperactive antifreeze protein in a fish [J]. Nature, 2004, 429: 153.
- [81] WANG Wen-long, CHEN Meng-shi, WU Jin-hong, et al. Hypothermia protection effect of antifreeze peptides from pigskin collagen on freeze-dried *Streptococcus thermophilus* and its possible action mechanism [J]. LWT-Food Science and Technology, 2015, 63(2): 878-885.
- [82] CHEN Xu, WU Jin-hong, LI Ling, et al. The cryoprotective effects of antifreeze peptides from pigskin

- collagen on texture properties and water mobility of frozen dough subjected to freeze-thaw cycles[J]. *European Food Research & Technology*, 2017, 243(7): 1 149-1 156.
- [83] ZHANG Li, JIN Quan, LUO Jing, et al. Intracellular expression of antifreeze peptides in food grade *Lactococcus lactis* and evaluation of their cryoprotective activity[J]. *Journal of Food Science*, 2018, 83(5): 1 311-1 320.
- [84] CAETANO-SILVA M E, NETTO F M, BERTOLDO-PACHECO M T, et al. Peptide-metal complexes: Obtention and role in increasing bioavailability and decreasing the pro-oxidant effect of minerals[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, DOI: 10.1080/10408398.2020.1761770.
- [85] LIN Jia-ping, CAI Xi-xi, TANG Meng-ru, et al. Preparation and evaluation of the chelating nanocomposite fabricated with marine algae *Schizochytrium* sp. protein hydrolysate and calcium[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2015, 63(44): 9 704-9 714.
- [86] LIN Yan-lan, TANG Xu, XU Liang-zong, et al. Antibacterial properties and possible action mechanism of chelating peptides-zinc nanocomposite against *Escherichia coli* [J]. *Food Control*, 2019, 106: 106675.
- [87] FANG Zheng, XU Liang-zong, LIN Yan-lan, et al. The preservative potential of Octopus scraps peptides-Zinc chelate against *Staphylococcus aureus*: Its fabrication, antibacterial activity and action mode[J]. *Food Control*, 2019, 98: 24-33.
- [88] WU Wen-fei, YANG Yi-ying, SUN Na, et al. Food protein-derived iron-chelating peptides: The binding mode and promotive effects of iron bioavailability[J]. *Food Research International*, 2020, 131: 108976.
- [89] XIAO Su-yao, DUAN Shan, CAO Yong, et al. Isolation and identification of iron-chelating peptides from casein hydrolysates[J]. *Food & Function*, 2019, 10(5): 2 372-2 381.
- [90] HOU Tao, LIU Wei-wei, SHI Wen, et al. Desalted duck egg white peptides promote calcium uptake by counteracting the adverse effects of phytic acid[J]. *Food Chemistry*, 2017, 219: 428-435.
- [91] MA Xiao-ming, LIU Chu-yi, SONG Wen-shan, et al. Evaluating the efficacy of a ferrous-ion-chelating peptide from Alaska pollock frame for the improvement of iron nutritional status in rats[J]. *Food and Function*, 2019, 10(8): 4 888-4 896.
- [92] KAUR J, KUMAR V, SHARMA K, et al. Opioid peptides: An overview of functional significance[J]. *International Journal of Peptide Research & Therapeutics*, 2020, 26(1): 33-41.
- [93] ELENA E, BAGLEY A, SUSAN L, et al. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 173: 108131.
- [94] TRIVEDI M, ZHANG Yi-ting, LOPEZ-TOLEDANO M, et al. Differential neurogenic effects of casein-derived opioid peptides on neuronal stem cells: Implications for redox-based epigenetic changes[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 37: 39-46.
- [95] LISTER J, FLETCHER P J, NOBREGA J N, et al. Behavioral effects of food-derived opioid-like peptides in rodents: Implications for schizophrenia? [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2015, 134: 70-78.
- [96] WADA Y, PHINNEY B S, WEBER D, et al. In vivo digestomics of milk proteins in human milk and infant formula using a suckling rat pup model[J]. *Peptides*, 2017, 88: 18-31.
- [97] PIHLANTO-LEPP L A. Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: Opioid and ace-inhibitory peptides [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2000, 11(9): 347-356.
- [98] 王立博, 陈复生. 大豆活性肽生理保健功能研究进展[J]. *食品与机械*, 2016, 32(2): 198-201.
- [99] 王洪涛, 尹花仙, 金海珠, 等. 海参肽对小鼠抗疲劳作用的研究[J]. *食品与机械*, 2007, 23(3): 89-91.
- [100] 曾青竹. 微藻源活性肽促进造血细胞增殖的功效与机理研究[D]. 福州: 福州大学, 2018.
- [101] LIU Mao-xuan, TAN Hai-ning, ZHANG Xin-ke, et al. Hematopoietic effects and mechanisms of *Fufang E'jiao Jiang* on radiotherapy and chemotherapy-induced myelosuppressed mice [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 152(3): 575-584.
- [102] CHEN Xin, CAI Bing-na, CHEN Hua, et al. Antiaging activity of low molecular weight peptide from *Paphia undulate* [J]. *Chinese Journal of Oceanology and Limnology*, 2013, 31(3): 570-580.
- [103] LEE Y, PHAT C, HONG S C. Structural diversity of marine cyclic peptides and their molecular mechanisms for anticancer, antibacterial, antifungal, and other clinical applications[J]. *Peptides*, 2017, 95: 94-105.