

食源性生物活性肽的免疫功能研究进展

Research progress on immune function of food-derived bioactive peptides

张芷萌¹ 倪 策¹ 欧晓晖¹

ZHANG Zhi-meng¹ NI Ce¹ OU Xiao-hui¹

曹天红¹ 程云辉^{1,2} 文 李¹

CAO Tian-hong¹ CHENG Yun-hui^{1,2} WEN Li¹

(1. 长沙理工大学食品与生物工程学院, 湖南 长沙 410014; 2. 齐鲁工业大学

[山东省科学院]食品科学与工程学院, 山东 济南 250353)

(1. Changsha University of Science and Technology, Changsha, Hunan 410014, China;

2. College of Food Science and Engineering, Qilu University of Technology

[Shandong Academy of Sciences], Jinan, Shandong 250353, China)

摘要:食源性生物活性肽通过调控体内信号转导通路并影响细胞因子的表达来发挥免疫调节功能。文章综述了多种食源性蛋白质水解物和生物活性肽对细胞、动物及人体的免疫调节作用,阐述了食源性免疫活性肽的作用机制,并对其应用前景进行展望。

关键词:生物活性肽;免疫;免疫活性肽;炎症反应;细胞模型;动物模型

Abstract: Food-derived bioactive peptides play an immunoregulation role by regulating signal pathways and influencing the expression of cytokines *in vivo*. This review summarizes immunoregulatory effects of the food-derived protein hydrolysates and bioactive peptides on cells, animal models and human beings, and the immune mechanism of food-derived bioactive peptides in different models is explained. Finally, the future application of bioactive peptides is prospected.

Keywords: bioactive peptide; immune; immunopeptide; inflammatory response; cell model; animal models

食源性生物活性肽是指来源于食物的蛋白质通过酶解、发酵或胃肠消化释放的寡肽,由 2~20 个氨基酸组成;生物活性肽可为机体提供基本营养,还具备多种有益于人体健康的生物学功能^[1]。内源性生物活性肽是指人体内合成,具有生理功能的天然生物活性肽,机体内部分

生理功能需要由内源性生物活性肽来实现,如激素、酶和神经递质等。食物蛋白质被人体摄取后,在胃肠道水解,也可释放出寡肽和游离氨基酸。其中部分寡肽的序列结构与内源性活性肽相似,因此可与相同的受体相互作用并行使相关生物学功能^[2]。这些来源于食物的生物活性肽可作为功能性食品或营养保健品,具有抗血栓、抗高血压、抗微生物及抗氧化等生物学功能,可降低人体患慢性病的风险^[3-4]。如牛奶、鸡蛋、鱼类、大米、大豆、豌豆、小球藻、螺旋藻、牡蛎和贻贝等多种食品蛋白质,可提供具有免疫调节和抗癌活性的蛋白质酶解组分或多肽^[1]。活性肽的免疫调节作用取决于其特定的氨基酸序列和不同的生物利用度,食源性免疫活性肽的可能作用氨基酸为精氨酸、谷氨酰胺和脯氨酸,并且 N 端疏水性、带正电荷的肽以及拥有钙敏感受体和较长的肽均能显示出显著的免疫效果^[5-6]。免疫调节肽的来源和作用尚不确定,其免疫调节活性与其来源无关。食源性免疫活性肽对先天免疫应答和适应性免疫应答都具有调节作用,上调抗炎或促炎细胞因子来增强或削弱免疫力,刺激脾、淋巴细胞的吞噬能力,增加巨噬细胞的吞噬能力和增强自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)的细胞活性^[7]。文章在前期总结^[8-11]的基础上,对免疫活性肽的研究进行归纳分类,按照研究的深入程度阐释食源性免疫活性肽的作用机制,绘制信号转导通路图,为今后其他食源性免疫活性肽作用机制的研究提供参考依据;分析现阶段免疫活性肽的制备和研发方法的现状及未来研究方向,以期为将来的食源性活性肽发展指明方向。

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(编号:2021JJ2024);国家自然科学基金面上项目(编号:31972077)

作者简介:张芷萌,女,长沙理工大学在读硕士研究生。

通信作者:文李(1971—),女,长沙理工大学教授,博士生导师,博士。E-mail:wl@csust.edu.cn

收稿日期:2022-11-12 **改回日期:**2023-05-08

1 食源性生物活性肽免疫作用的研究策略

现常通过体内外免疫试验进行食源性免疫活性肽的作用机理研究。体外可通过免疫细胞来验证生物活性肽的免疫活性,免疫应答中发挥重要作用的免疫细胞包括造血干细胞、淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、抗原呈递细胞、中性粒细胞、肥大细胞等,其中小鼠巨噬细胞(RAW264.7)是最常用的体外验证细胞模型之一。此外,树突状细胞(Dendritic cell, DC)是生物机体中功能最强的抗原提呈细胞(Antigen-presenting cell, APC),DC 细胞能够高效表达抗原呈递分子主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC),实现抗原的识别和提呈,并且成熟的 DC 细胞能够有效激活 T 淋巴细胞,发挥免疫调节作用。因此,DC2.4 细胞也是先天免疫和获得性免疫的桥梁,也是常用的细胞模型之一^[12]。体内免疫试验则通过建立动物模型和人体试验进行验证。一般选用模式生物小鼠、大鼠、成体斑马鱼等作为研究对象进行动物试验,其中小鼠为最常见免疫模式生物;按照不同试验需求建立不同的小鼠试验模型,如:免疫缺陷型、炎症性肠病小鼠、记忆缺陷型等。实验室小鼠类别又可分为近交系、远交系和突变系;近交系包含 BALB/c 和 C3H/He;远交群包含 KM、ICR、NIH、CFW 和 LACA;突变系包含 nude、Scid。其中 BALB/c 常用于单克隆抗体和免疫学研究,KM 被广泛应用于药理学、毒理学等领域的研究,以及药品、生物制品的生产与检定;nude 由于先天性胸腺的 T 淋巴细胞功能缺陷,常被用于免疫、肿瘤学研究^[13]。

小鼠常用作解析人类基因功能最重要的模式生物,因其具备如下优点:① 易饲养且繁殖率高。② 遗传纯和度高,个体间差异小,有助于实现平行试验结果的高重复性。③ 人类 99% 的基因存在于小鼠,基因同源性高达 78.5%;基因组进化与人类较接近,因此其代谢类型、生理病理、胎盘形成和早期胚胎发育、组织器官结构和细胞功能均与人类相似。④ 基因改造成熟,可以培育出免疫缺陷小鼠等特殊品种。除小鼠外,斑马鱼也作为该领域研究的另一种主要模式生物,因其具有易饲养、生殖成熟期迅速、产卵量大、易于观察胚胎发育的过程等优点;人类疾病相关基因有 82% 能在斑马鱼中找到同源基因,其基因与人类基因组相比同源性达 70%,因此也常被用于人类疾病研究^[14]。此外,由于大鼠个体差异较小,拥有较大的身体和器官尺寸便于多次采样^[6],大鼠也被用于免疫活性肽作用机制的研究。研究人员可根据免疫活性肽在细胞试验或计算机预测等试验结果,选择合适的动物模型。

目前对食源性生物活性肽免疫调节能力的研究,主要包括细胞试验、动物试验和人体试验 3 个方面。进行

两个阶段的毒理学试验,并对保健食品进行动物或人体的功能性评价,才能将食源性免疫活性肽认定为增强免疫的保健食品^[15]。

2 食源性生物活性肽在细胞模型中的免疫调节作用

由于细胞间的相互作用以及机能与结构和形态间的相互关系不同,导致免疫作用机制不同。表 1 总结了多种食物蛋白质酶解物与生物活性肽的体外作用机制,所采用的细胞模型包括小鼠细胞、大鼠细胞和人源细胞。其中小鼠细胞包括 RAW264.7 巨噬细胞、DC2.4 细胞和小胶质细胞(BV-2 细胞);大鼠细胞包括脾细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞;人源细胞包括组织细胞淋巴瘤细胞(人单核细胞 U937 巨噬细胞)、结肠癌细胞(Caco-2 单层细胞)、结直肠癌细胞(HT-29 细胞)、T 细胞白血病细胞系(Jurkat 细胞)、人急性单核白血病细胞(THP-1 细胞)和人外周血单核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。

2.1 食源性生物活性肽对不同细胞模型的免疫调节作用

炎症属于生物反应,是一种免疫反应,通过免疫系统保护身体免受有害诱导物的刺激或伤害,诱导物有病原体、有毒物质等,伤害为细胞损伤、紫外线照射等。炎症导致保护分子向感染或组织损伤部位募集和激活,这些介质可以通过与不同细胞类型中的各种细胞和亚细胞成分相互作用来放大炎症反应,从而有效地限制炎症的扩散,促进组织的修复^[9]。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是革兰氏阴性菌细胞膜上的内毒素,被认为是病原相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)的原型类,也是常见的炎症诱因,因而常用作建立细胞炎症模型的诱导剂^[45]。小鼠巨噬细胞的不同极化表型决定了它们在炎症发生、发展和维持体内平衡中的重要作用。巨噬细胞可根据细胞外微环境分化为促炎巨噬细胞(M1)或抗炎巨噬细胞(M2)。在 LPS 和/或 γ 干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)的刺激下,巨噬细胞极化为 M1 表型,释放诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、细胞因子 IL(Interleukin)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α),同时高度表达分化簇 CD86 蛋白和其他有助于清除微生物的促炎细胞因子^[18]。由巨噬细胞和肥大细胞产生的促炎因子,如 IL-8、TNF- α 、人单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)或活性氧(Reactive oxygen species, ROS)等被释放,可导致炎症反应;而抗炎因子,如 IL-4、IL-10 和转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)等,可抑制炎症反应^[46]。食源性免疫活性肽可通过调节上述细胞因子的表达,从而具备潜在抗炎功能。综上,LPS 诱导巨噬细胞产生炎症,食源

表 1 食源性蛋白水解物和多肽的免疫作用机制研究

Table 1 Studies on the immunoregulation mechanism of food-derived protein hydrolysates and polypeptides

蛋白来源物种	水解方式	活性组分	细胞模型	动物模型	作用机制	
已知肽序的生物活性肽						
植物	大米 ^[11]	胰蛋白酶	NSVFRALPVD VVANAYR	RAW 264.7 细胞	/	抑制 LPS 诱导后 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的释放
	太子参 ^[16]	胰蛋白酶	RGPPP		/	增加 NO、ROS 和 TNF- α 分泌;通过 TLR2/NF- κ B 通路激活 RAW 264.7 细胞
	酒渣 ^[17]	复合蛋白酶	KLPDHPKLPK、 VDVPVKVPYS		/	显著抑制 LPS 刺激后 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 产生
	猴头菌 ^[18]	碱性蛋白酶	KSPLY		/	抑制 M1 巨噬细胞分泌 NO、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α , 促进 M2 巨噬细胞分泌 IL-10, 同时促进 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞转化
	鹿茸 ^[19]	胃蛋白酶、胰蛋白酶	VH、LAN、AL、 IA		/	抑制 LPS 诱导的 NO 产生
	核桃 ^[20]	黏酶 L、胰蛋白酶	LPF、GVYY、 APTLW	BV-2 细胞	/	显著降低 LPS 诱导下 NO、PGE2、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 含量;抑制 LPS 处理后 iNOS 和 COX-2 的表达
	桑叶 ^[21]	中性酶	SVL、RDY、 EAVQ	/	炎症性肠病 (IBD) 模型	显著降低 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 分泌水平, 改善组织损伤, 增加短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFA) 含量
动物	蛤蜊 ^[14]	胰蛋白酶	HKGQCC	RAW 264.7 细胞	成体斑马鱼	细胞模型: 抑制 LPS 诱导后的 TNF- α 、IL-1 β 和 NO 产生和 iNOS、COX-2 表达; 动物模型: 下调 LPS 诱导后 TNF- α 、IL-1 β 、iNOS、COX-2a 和 COX-2b 的 mRNA 水平
	三文鱼 ^[22-23]	胃蛋白酶	PAY		/	降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生; 显著抑制 LPS 诱导的 NO 和 PGE2 的产生; 抑制 iNOS 和 COX-2 表达
	牡蛎 ^[24]	动物蛋白酶	DNSIAMESMK、 LLQLGSGR		/	促进 NO、TNF- α 、IL-6 的产生, 并提高增殖率和吞噬能力
	海蟹 ^[25]	木瓜蛋白酶	ESPVL		/	抑制 iNOS、COX-2 表达
	青蛤 ^[26]	胰蛋白酶	RVAPEEHPVE GRYL V		/	增强吞噬能力, 增加 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 生成, 上调 iNOS、NF- κ B 和 NLRP3 的蛋白水平, 下调 I κ B- α 表达; 通过激活 NF- κ B 信号通路来刺激巨噬细胞活性
	母鸡 ^[27]	混合酶	TFLPMLQHIS、 SFMNVKHWPW	U937 巨噬细胞	/	抑制 IL-6 产生
	阿拉斯加鳕鱼 ^[28]	胰蛋白酶	NGMTY、 NGLAP、WT	/	雌性小鼠	具有脾淋巴细胞增殖活性
	甲鱼 ^[29]	碱性蛋白酶	ARPSS、RAPSS、 RBGSQ、RBGSK、 BRGSQ、BRGSK	/	免疫缺陷型小鼠	恢复环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX) 诱导后的小鼠体重、器官重量和器官指数
	牡蛎 ^[30-31]	凝血酶	LSKEEIE、 EAKEV	/		恢复胸腺、脾脏和肝脏的各项指标, 促进 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-10 的相对 mRNA 水平; 提高紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1, 紧密连接蛋白抗体 Claudin-1 和黏糖蛋白 2 (Mucin-2) mRNA 水平; 有效改善小鼠肠道损伤

续表 1

蛋白来源物种	水解方式	活性组分	细胞模型	动物模型	作用机制
未知序列的酶解混合物					
植物 绿豆 ^[32]	碱性蛋白酶、胰蛋白酶、中和酶、风味蛋白酶	分子量 < 1 450 Da 酶解产物		/	降低 LPS 诱导的 NO、iNOS、IL-6 和 IL-1 β 分泌水平,增加 IL-10 分泌水平;通过抑制 $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$ 磷酸化抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 NF- κB 易位,进一步阻止 p65 易位到细胞核,从而调节炎症因子的表达,抑制炎症反应
大米 ^[33]	胰蛋白酶	酶解混合物		/	抑制 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的释放;减轻 LPS 诱导的吞噬作用;阻止 p65 的核转位,降低 iNOS,从而抑制 NF- κB 信号通路
绿藻 ^[34]	风味蛋白酶、碱性蛋白酶	酶解混合物	大鼠脾细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞	/	增加 IL-10 分泌,降低 LPS 或 con-A 诱导的 TNF 和 IFN- γ 分泌
谷物 ^[35]	碱性蛋白酶、风味酶	分子量约为 2 100 Da 酶解组分		/	促进 IL-10 和 TNF- α 产生;促进 LPS 刺激下 IL-10 的产生,抑制 TNF- α 和 IFN- γ 的产生;NF- κB 和 MAPKs p38、c-JunN 端激酶和细胞外信号调节激酶 1 和 2 参与主要的信号转导通路
米糠 ^[36]	胃蛋白酶	酶解混合物	人 Jurkat、THP-1、HUVEC 和 PBMC 细胞	/	抑制 PHA 刺激下 PBMC 和 Jurkat 细胞的增殖,Jurkat 和 THP-1 细胞的趋化,THP-1 对 HUVEC 培养细胞的免疫黏附;增强活化 PBMC 的非 MHC 限制性肿瘤细胞杀伤作用
核桃 ^[37]	木瓜蛋白酶	分子量为 200~1 500 Da 酶解组分		小鼠和斑马鱼	抑制急性肺损伤(Acute lung injury,ALI)小鼠支气管肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的髓过氧化物酶、NO、IL-1 β 、IL-6 的产生,降低酰基载体蛋白(Acyl carrier protein, ACP)水平
长白山核桃 ^[38]	碱性蛋白酶	分子量为 1 100~6 300 Da 的酶解组分		BALB/c 雌性小鼠	增加器官指数、脾淋巴细胞增殖、巨噬细胞活性、CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞数量、IgA 和分泌性 IgA 含量;降低 IFN- γ 、IL-6 的 mRNA 和蛋白质表达水平
菜豆 ^[39]	胃蛋白酶、胰酶	酶解混合物		BALB/c 小鼠	减少炎症;降低血糖、高胆固醇水平、脂质过氧化和增加抗氧化酶活性
太子参 ^[40]	胃蛋白酶、胰蛋白酶	分子量<1 000 Da 酶解组分		小鼠免疫缺陷型	恢复 CTX 处理后 T 淋巴细胞增殖和 NK 细胞活性,增加 NO 的产生和胞饮、内吞作用;促进活性氧的形成,显著上调 TNF- α 和 IL-10 的水平
大豆 ^[6]	中性、碱性蛋白酶	酶解混合物		雄性 Wistar 大鼠(400~600 g)	显著提高血清中 IgM、IgG 和 IgA 水平;显著降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,并在活化后调节正常 T 细胞表达和分泌水平
动物 蚕丝 ^[41]	—	—	小鼠 RAW264.7 细胞	雄性 BALB/c 小鼠	细胞模型:显著增加淋巴细胞增殖,有效减少 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 分泌;动物模型:脾脏中具有更高的 NK 细胞活性
蚕丝肽 ^[42]	酸水解	酶解混合物		C57BL/6 小鼠	改善与年龄相关的 T 细胞和 B 细胞功能障碍;改善老年小鼠免疫球蛋白反应;恢复免疫衰老细胞的免疫稳态

续表 1

蛋白来源物种	水解方式	活性组分	细胞模型	动物模型	作用机制
未知序列的酶解混合物 动物 鸡蛋 ^[43]	胃蛋白酶、胰蛋白酶	酶解混合物	小鼠骨髓来源树突状细胞	/	胃蛋白酶解物抑制了 LPS 诱导的细胞成熟,降低 MHC-II、CD83、CD86 表达水平和 TNF- α 、IL-12、p70、RANTES 的产生,增加 IL-10 的产生;胃蛋白酶解物减少 LPS 刺激的细胞诱导异体 T 淋巴细胞增殖,并降低 IFN- γ 产生 胰蛋白酶解物通过提高 MHC-II 和共刺激分子 CD83、CD86 的表达水平以及 TNF- α 、IL-12、p70、RANTES 的产生水平来诱导 DCs 成熟;提高 LPS 刺激的 DCs 诱导异体 T 淋巴细胞活化的能力
泥鳅 ^[44]	木瓜蛋白酶	分子量为 150~1 000 Da 酶解组分	/	雄性小鼠	增加 CTX 诱导后的脾脏和胸腺指数,减轻形态病理特征;增强腹腔巨噬细胞的吞噬作用,并显著增加伴刀豆球蛋白 A 激活的 T 淋巴细胞增殖 促进 T 淋巴细胞增殖,提高血清中 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 以及免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig) IgA、IgM、IgG 水平

性免疫活性肽抑制 M1 巨噬细胞分泌 NO 和 IL-6,促进 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞转化的趋势,抑制 M2 的极化或促进 M1 表型的极化,被认为是一种有前途的癌症治疗方法。

研究发现,欧洲鳗鲡生物活性肽^[47]和青蛤蛋白水解物^[26]均可增强的小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞吞噬能力,增加 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的生成,上调 iNOS、核因子- κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 的蛋白水平,而细胞核因子 κ B 抑制蛋白 α (Inhibitor kappa B alpha, I κ B- α) 表达下调。禽血清中的蛋白质——卵转铁蛋白的胃蛋白酶水解产物和胰蛋白酶水解产物可改变小鼠 DC 细胞中 MHC-II、DC 细胞表面成熟标志物 (CD83 和 CD86) 的表达,并影响细胞因子 TNF- α 、IL-12、p70 和趋化因子 (Regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor, RANTES) 的释放,进而影响 LPS 诱导的 DC 细胞的成熟,改变 IL-10 的生产,抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK) 的激活,从而抑制细胞内炎症效应^[43]。在大鼠脾细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的免疫调节作用研究中,绿藻蛋白水解物通过抑制 NF- κ B、p38 MAPK 和 JNK,进而促进细胞因子 IL-10、TNF 产生,从而抑制炎症反应^[34]。此外,母鸡肌

肉蛋白水解物的活性肽 (FLWGKSY),可降低由内毒素诱导的人单核 U937 巨噬细胞中 IL-6 的生成,抑制炎症反应^[27]。米糠蛋白水解物可抑制植物血凝素 (Phytohaemagglutinin, PHA) 损伤诱导的人源细胞 PBMC 和 Jurkat 细胞的增殖、Jurkat 和 THP-1 细胞趋化以及 THP-1 对人脐静脉内皮细胞 (Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的免疫黏附,增强活化 PBMC 的非 MHC 限制性肿瘤细胞杀伤作用,因此米糠蛋白水解物可通过抑制淋巴细胞增殖、趋化、单核细胞黏附和浸润而起到抗炎的作用^[36]。综上,不同细胞模型产生的炎症效果不尽相同,均产生细胞因子,影响蛋白表达,进而作用于 NF- κ B、MAPK 通路,抑制炎症反应。

2.2 食源性生物活性肽对细胞内免疫信号通路的调控

诱导剂 LPS 和葡聚糖硫酸钠 (Dextran sulfate sodium, DSS) 可刺激并激活细胞内 NF- κ B^[32-33] 和 MAPK^[47] 等信号转导通路的关键蛋白或基因的表达。细胞对环境变化的反应部分是由一系列胞内信号途径来诱导的,信号通路接替、放大并整合来自胞外刺激信号,最终导致基因和生理的改变。MAPKs 是众多信号蛋白的一种,其激活调控一系列细胞活动。MAPK 通过磷酸化核转录因子、细胞骨架蛋白及酶类等参与细胞增殖、分化、转化及凋亡的调节,并与炎症、肿瘤等多种疾病的发生密切相关^[48]。当多种外部信号如 TNF- α 、IL-1、LPS、双链 RNA 和病毒感染等因素作用于细胞时,可诱发 I κ B 家族成员的顺序磷酸化、泛素化和依赖蛋白酶体的 I κ B 降

解,从而暴露 NF- κ B 的核定位信号,使 NF- κ B 由胞浆入核并与特定基因的 κ B 部位结合,激活靶基因转录,从而参与细胞分化、发育、凋亡、黏附及炎症反应^[15]。该 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路是炎症反应和免疫激活的关键信号通路^[49]。研究^[16]发现,太子参蛋白水解物(RP-5)通过与小鼠 RAW264.7 细胞表面表达的 Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)结合而激活 NF- κ B 信号通路,从而达到免疫调节作用。

食源性免疫活性肽作为一种免疫调节剂,具有免疫增强效果,可抑制炎症反应。食源性生物活性肽可促进细胞抗炎因子的释放,抑制促炎因子的分泌及 LPS 所诱导的 NO 和前列腺素 E2(prostaglandin e2, PGE2)的产生, iNOS 和环氧合酶(cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白的表达,从而介导 NF- κ B、MAPK 通路参与免疫应答。

3 食源性生物活性肽在动物模型中的免疫调节作用

免疫系统是机体执行免疫应答及免疫功能的防御性结构,由免疫功能的器官、组织和细胞因子组成,它们共同构成了机体免疫机制发生的物质基础。中枢免疫器官主导免疫活性细胞的产生、增殖和分化成熟,对外周淋巴器官发育和全身免疫功能起调节作用。外周免疫器官是淋巴细胞活化、增殖、分化和定居的场所,也是免疫细胞聚集和免疫应答发生的场所^[50]。根据炎症反应和免疫学研究,一般机体炎症过程包括 4 个阶段:炎症的诱导、炎症传感器的炎症检测、炎症介质的产生以及受炎症介质调节的靶组织^[51],对动物机体的免疫调节作用研究一般聚焦于后两个阶段,试验项目包括:体重、免疫器官指数、脾细胞增殖数、组织染色切片、细胞因子、相关作用蛋白及免疫球蛋白 IgG 分泌情况等。

由于机体间免疫系统不尽相同,故免疫应答效果不同。表 1 总结了食物蛋白质酶解物与生物活性肽对动物模型的作用机制,所采用的细胞模型包括小鼠细胞、大鼠细胞和人源细胞。当前研究食源性生物活性肽所采用的动物包括:小鼠、斑马鱼和大鼠。其中小鼠又可按照体积、性别、作用类型分类,包含:雄性小鼠、免疫缺陷型小鼠等。

桑叶蛋白水解物能改善 DSS 诱导的结肠炎小鼠的组织损伤和黏膜层、细胞因子蛋白分泌和基因表达;改善 IgA、IgG 和 SCFA 的含量、肠道菌群的组成;缓解机体的体重、免疫器官指数和淋巴细胞增殖数下降;缓解炎症反应,降低促炎因子 IL-6、TNF- α 含量;改善脾脏胸腺组织结构模糊的问题^[21]。牡蛎肽能恢复 CTX 处理后小鼠胸腺、脾脏和肝脏的指标,促进细胞因子分泌,提高 Th1/Th2 细胞因子(IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-10)的相对 mRNA 水平;提高紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1,紧密连接蛋白抗体 Claudin-1 和黏糖蛋白 2(Mucin-2)mRNA 水平;有效

改善小鼠肠道损伤^[30-31]。亚洲黄塘龟(*Mauremys mutica*, YPT)和中国三纹箱龟(*Cuora trifasciata*, TBT)的蛋白酶解物,可改变 CTX 诱导免疫缺陷型小鼠的体重增长曲线、胸腺指数、脾脏指数、血清超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,具有良好的免疫增强效果^[29]。

蛤蜊肽 MMV2 下调 LPS 诱导的成年斑马鱼体内炎症相关基因的 mRNA 水平,具有抑制炎症的抗炎活性^[14]。小鼠和斑马鱼试验研究发现,核桃肽对急性肺损伤和心脏损伤的具有缓解作用;核桃肽通过抑制 ALI 小鼠支气管肺泡灌洗液中的髓过氧化物酶、NO、IL-1 β 和 IL-6 以及促炎细胞因子的产生和 ACP 水平,对损伤诱导的 ALI 小鼠模型具有保护作用;在斑马鱼试验中,核桃肽对诱导损伤的心脏具有保护作用,并促进斑马鱼巨噬细胞的吞噬作用^[38]。

大豆蛋白或乳清蛋白酶解物在大鼠机体内具有免疫调节作用^[52]。大豆肽通过调节全身白细胞的生成速度和能力、免疫球蛋白 IgM、IgG 和 IgA 水平以及促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 RANTES 水平,减轻了烧伤大鼠模型中的炎症反应^[6]。

综上,食源性免疫活性肽可降低机体内 NO 和 iNOS 的释放,抑制促炎细胞因子的产生,并增加抗炎因子的分泌,上调 Th1/Th2 细胞因子 mRNA 的表达水平、血清中免疫球蛋白 IgA、IgM 和 IgG 的含量,改善组织损伤,恢复胸腺、脾脏和肝脏的各项指标,恢复小鼠体重、器官重量和器官指数,并具有更高的 NK 细胞活性。此外,食源性免疫活性肽可抑制 i κ B- α 磷酸化,从而抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 NF- κ B 易位,进一步阻止 p65 易位到细胞核,抑制 MAPK 磷酸化(p-p38、p-JNK1/2 和 P-ERK1/2),进而抑制炎症反应。

4 食源性生物活性肽在人体中的免疫调节作用

现阶段,免疫调节和抗癌食品蛋白水解物或多肽的研究主要集中在细胞试验和动物试验,但也有少数研究涉及临床试验。相关临床试验往往包含细胞免疫功能测定、体液免疫功能测定、非特异性免疫功能测定及 NK 细胞活性测定等。大豆肽对健康志愿者免疫功能、脑功能和神经化学产生影响,可降低血浆肾上腺素水平,增加多巴胺水平,具有调节细胞免疫系统、调节神经递质、促进脑功能的作用^[53]。志愿者在服用大豆肽后, NK 细胞活性升高^[54]。人体临床试验已证明食源性生物活性肽为安全性高的免疫调节剂。

通过分析近年来相关研究,将食源性免疫活性肽可能作用的机制总结如图 1。NF- κ B 和 MAPK 是食源性免疫活性肽抑制炎症的两条主要途径。NF- κ B 是炎症细

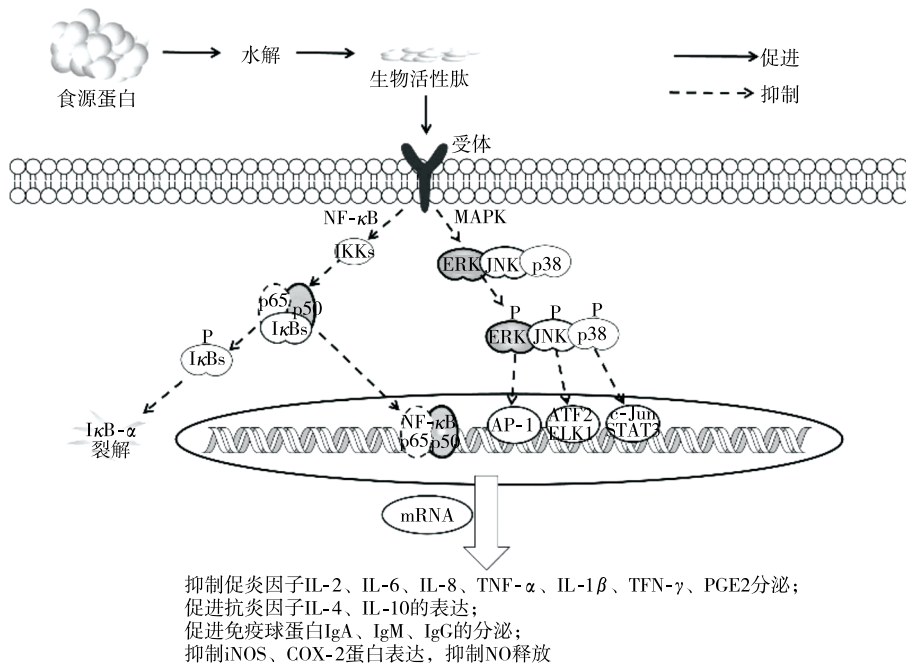


图1 食源免疫活性肽可能的作用机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of possible mechanism of action of food-derived immunopeptide

胞因子表达和分泌的关键调节因子,在 COX-2 和 iNOS 的表达中也起着重要作用。炎症刺激激活抑制性 κ B 激酶(IKK- α 、IKK- β 和 IKK- γ),导致含有 κ B 抑制剂(I κ B- α 、I κ B- β 和 I κ B- γ)和 I κ B- α 降解抑制剂的潜在细胞质转录因子磷酸化。NF- κ B 是一个转录因子蛋白家族,包括 5 个亚基:p65(RelA)、p50、p52、Rel 和 RelB。二聚体 p65、p50 释放到细胞质中后,它可以转移到细胞核中,并启动促炎因子的靶基因转录,引起炎症^[18]。食源性活性肽通过调控这些信号转导通路,抑制促炎因子的产生并促进抗炎因子的释放,从而抑制炎症发挥免疫调控作用。

5 食源性生物活性肽免疫调节作用的研究手段

生物活性肽可能通过细胞膜上的受体发挥局部作用,进一步研究其体内作用机制具有重要的意义。将先进的组学技术与生物信息学分析相结合,有望阐明肽在体内的新作用途径。基于蛋白质组、多肽组学方法研究肽类成分的研究发现主要有两个思路:① 活性导向下的成分分离、纯化与鉴定研究;② 基于转录组—蛋白质组—多肽组等多组学联合应用,结合生物信息学分析、筛选、合成及验证活性/毒性蛋白水解物、肽段的研究思路^[55](图2)。前者的研究思路早期被用来分离纯化,由于工序繁琐耗时,并且存在一定的系统误差,所以越来越多的蛋白质、肽类成分的发现通过计算机预测、网络药理学方法^[56]。

6 展望

目前的研究大多都基于图2的方法,酶解物中混合

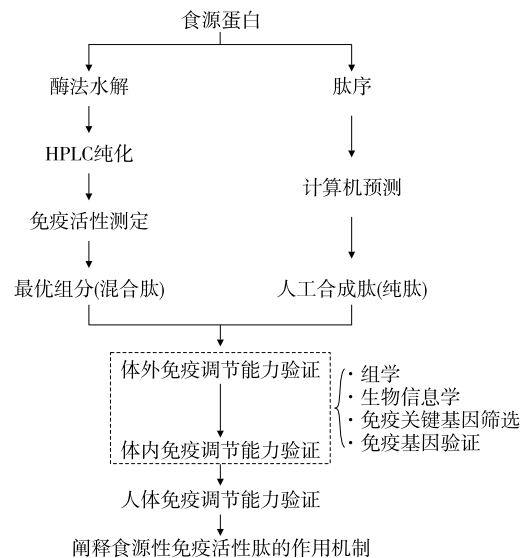


图2 食源性免疫活性肽的研究手段

Figure 2 Classical methods of studying foodborne immunopeptides

肽不具有特异性的食源性免疫活性肽,作用机制不清晰,无法进行特异性作用研究;化学合成具有不安全性,无法进行下一步应用,如何逐渐取代合成肽的食物来源的免疫活性肽还需要进一步研究;结合组学技术进行食源性免疫活性的研究将推动作用机制的研究进展,使用计算机模拟、数据库筛查也可大大提高免疫活性肽的筛选效率。然而,目前对于食源性活性肽的商品化程度比较低,在售商品中最为常见的为各类混合肽粉,单一免疫活性肽含量太

低,因此开发高效的浓缩或富集特定免疫活性肽的方法研究迫在眉睫,采用亲和富集或细胞工厂大量表达特定免疫活性肽,也许是突破该技术瓶颈的新思路。

免疫调节作用与多种免疫疾病,如炎症、高血压、肥胖和 2 型糖尿病、传染病和其他过敏性疾病密切相关,因此食源性免疫活性肽对这些疾病的预防和治疗有着广阔的应用前景。免疫活性肽可以有效抑制炎症,调节机体内的平衡,某些食源性生物活性肽甚至对癌细胞具有一定的杀伤作用,待研究深入,食源性免疫活性肽有望应用于癌症治疗中。然而,目前食源性免疫活性肽的研究大多停留在动物细胞和动物机体水平,人体水平内的研究相对较少。结合前期研究基础,通过计算模拟免疫活性肽在人体内的免疫调节作用,可助其成为日常免疫力提升剂,应用于人类疾病的防治。

参考文献

- [1] CHALAMAIAH M, YU W, WU J. Immunomodulatory and anticancer protein hydrolysates (peptides) from food proteins: A review[J]. Food Chemistry, 2018, 245: 205-222.
- [2] FERNÁNDEZ-TOMÉ S, HERNÁNDEZ-LEDESMA B, CHAPARRO M, et al. Role of food proteins and bioactive peptides in inflammatory bowel disease [J]. Trends in Food Science & Technology, 2019, 88: 194-206.
- [3] AMIGO L, HERNÁNDEZ-LEDESMA B. Current evidence on the bioavailability of food bioactive peptides[J]. Molecules, 2020, 25 (19): 4 479-4 515.
- [4] KIEWIET M B G, FAAS M M, DE VOS P. Immunomodulatory protein hydrolysates and their application[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 904-926.
- [5] GUHA S, MAJUMDER K. Structural-features of food-derived bioactive peptides with anti-inflammatory activity: A brief review [J]. Journal of Food Biochemistry, 2018, 43(1): e12531.
- [6] ZHANG J, LI W, YING Z, et al. Soybean protein-derived peptide nutriment increases negative nitrogen balance in burn injury-induced inflammatory stress response in aged rats through the modulation of white blood cells and immune factors[J]. Food & Nutrition Research, 2020, 64: 3 677-3 690.
- [7] YANG F J, CHEN X, HUANG M C, et al. Molecular characteristics and structure activity relationships of food-derived bioactive peptides[J]. Journal of Integrative Agriculture, 2021, 20(9): 2 313-2 332.
- [8] 陈月华. 大米胰酶水解肽在巨噬细胞 RAW264.7 中的免疫活性研究[D]. 长沙: 长沙理工大学, 2016: 1-78.
CHEN Y H. Studies on immunoactivity of trypsinized peptide in RAW264.7 macrophage [D]. Changsha: Changsha University of Science and Technology, 2016: 1-78.
- [9] 陈月华, 程云辉, 许宙, 等. 食源性生物活性肽免疫调节功能研究进展[J]. 食品与机械, 2016, 32(5): 209-213.
CHEN Y H, CHENG Y H, XU Z, et al. Research progress in immunomodulatory function of food-derived bioactive peptides[J]. Food & Machinery, 2016, 32(5): 209-213.
- [10] 黄璐, 文李, 许宙, 等. 活性肽与 MHC 结合能力预测的免疫信息学方法研究进展[J]. 食品与机械, 2018, 34(4): 186-191.
HUANG L, WEN L, XU Z, et al. Research progress on immunoinformatics methods for predicting the binding ability of active peptides to MHC[J]. Food & Machinery, 2018, 34(4): 186-191.
- [11] 文李, ISAAC N, 刘步青, 等. 食源性免疫活性肽的筛选策略及作用机制研究进展[J]. 食品与机械, 2020, 36(2): 7-11, 37.
WEN L, ISAAC N, LIU B Q, et al. Progresses of the screening strategies and the effect mechanism researches of food-derived immunopeptides[J]. Food & Machinery, 2020, 36(2): 7-11, 37.
- [12] WEN L, HUANG L, LI Y, et al. New peptides with immunomodulatory activity identified from rice proteins through peptidomic and in silico analysis [J]. Food Chemistry, 2021, 364: 130357.
- [13] LIN Q, GUAN H, MA C, et al. Biotransformation patterns of dictamnine in vitro/in vivo and its relative molecular mechanism of dictamnine-induced acute liver injury in mice[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2021, 85: 103628.
- [14] JOSHI I, MOHIDEEN H S, NAZEER R A. A Meretrix meretrix visceral mass derived peptide inhibits lipopolysaccharide-stimulated responses in RAW264.7 cells and adult zebrafish model [J]. International Immunopharmacology, 2021, 90: 107140.
- [15] MITRA S, PAUL S, ROY S, et al. Exploring the immune-boosting functions of vitamins and minerals as nutritional food bioactive compounds: A comprehensive review [J]. Molecules, 2022, 27: 555-597.
- [16] YANG Q, CAI X, HUANG M, et al. A specific peptide with immunomodulatory activity from Pseudostellaria heterophylla and the action mechanism [J]. Journal of Functional Foods, 2020, 68: 103887.
- [17] PENG L, KONG X Y, WANG Z M, et al. Baijiu vinasse as a new source of bioactive peptides with antioxidant and anti-inflammatory activity[J]. Food Chemistry, 2021, 339: 128159.
- [18] YU Y H, HU Q H, LIU J H, et al. Isolation, purification and identification of immunologically active peptides from Hericium erinaceus[J]. Food and Chemical Toxicology, 2021, 151: 112111.
- [19] ZHAO L, WANG X, ZHANG X L, et al. Purification and identification of anti-inflammatory peptides derived from simulated gastrointestinal digests of velvet antler protein (Cervus elaphus Linnaeus)[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2016, 24 (2): 376-384.
- [20] WANG S G, ZHENG L, ZHAO T T, et al. Inhibitory effects of walnut (Juglans regia) peptides on neuroinflammation and oxidative stress in Lipopolysaccharide-induced cognitive impairment mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(8): 2 381-2 392.

- [21] SUN C, TANG X, SHAO X, et al. Mulberry (*Morus atropurpurea* Roxb.) leaf protein hydrolysates ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis via integrated modulation of gut microbiota and immunity[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 84: 104575.
- [22] AHN C B, CHO Y S, JE J Y. Purification and anti-inflammatory action of tripeptide from salmon pectoral fin byproduct protein hydrolysate[J]. *Food Chemistry*, 2015, 168: 151-156.
- [23] AHN C B, JE J Y, CHO Y S. Antioxidant and anti-inflammatory peptide fraction from salmon byproduct protein hydrolysates by peptic hydrolysis[J]. *Food Research International*, 2012, 49(1): 92-98.
- [24] LI W, XU C, ZHANG C H, et al. The purification and identification of immunoregulatory peptides from oyster (*Crassostrea hongkongensis*) enzymatic hydrolysate [J]. *RSC Advances*, 2019, 9(56): 32 854-32 863.
- [25] BALDE A, RAGHAVENDER P, DASIREDDY S, et al. Crab pentapeptide and its anti-inflammatory activity on macrophage Cells [J]. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2021, 27(4): 2 595-2 605.
- [26] LI W, YE S W, ZHANG Z W, et al. Purification and characterization of a novel pentadecapeptide from protein hydrolysates of *Cyclina sinensis* and its immunomodulatory effects on RAW264.7 cells[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17(1): 30-46.
- [27] 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.
- [28] HOU H, FAN Y, LI B F, et al. Purification and identification of immunomodulating peptides from enzymatic hydrolysates of Alaska pollock frame[J]. *Food Chemistry*, 2012, 134(2): 821-828.
- [29] LU Y B, ZHOU Q, FAN Y, et al. Intervention on immunodeficiency mice and structural identification of enzymatic peptides from *Mauremys mutica* and *Cuora trifasciata*[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 241: 111920.
- [30] XIANG X W, ZHENG H Z, WANG R, et al. Ameliorative effects of peptides derived from oyster (*Crassostrea gigas*) on immunomodulatory function and gut microbiota structure in cyclophosphamide-treated mice[J]. *Marine Drugs*, 2021, 19(8): 456-476.
- [31] CHEN H, CHENG S Z, FAN F J, et al. Identification and molecular mechanism of antithrombotic peptides from oyster proteins released in simulated gastro-intestinal digestion[J]. *Food & Function*, 2019, 10(9): 5 426-5 435.
- [32] DIAO J J, CHI Z P, GUO Z W, et al. Mung bean protein hydrolysate modulates the immune response through NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264. 7 macrophages[J]. *Journal of Food Science*, 2019, 84(9): 2 652-2 657.
- [33] WEN L, CHEN Y, ZHANG L, et al. Rice protein hydrolysates (RPHs) inhibit the LPS-stimulated inflammatory response and phagocytosis in RAW264.7 macrophages by regulating the NF- κ B signaling pathway[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(75): 71 295-71 304.
- [34] CIAN R E, HERNÁNDEZ-CHIRLAQUE C, GÁMEZ-BELMONTE R, et al. Green alga *Ulva* spp. hydrolysates and their peptide fractions regulate cytokine production in splenic macrophages and lymphocytes involving the TLR4-NF κ B/MAPK pathways[J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(7): 235-250.
- [35] CIAN R E, HERNÁNDEZ-CHIRLAQUE C, GÁMEZ-BELMONTE R, et al. Molecular action mechanism of anti-inflammatory hydrolysates obtained from brewers' spent grain[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2020, 100(7): 2 880-2 888.
- [36] PHUSRISOM S, SENGUNPRAI L, PRAWAN A, et al. Rice bran hydrolysates induce immunomodulatory effects by suppression of chemotaxis, and modulation of cytokine release and cell-mediated cytotoxicity[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2020, 10(10): 470-478.
- [37] ZHANG Y, LIU M, FAN R, et al. Walnut protein isolates attenuate particulate matter-induced lung and cardiac injury in mice and zebra fish[J]. *RSC Advances*, 2019, 9(69): 40 736-40 744.
- [38] LI J, WANG J, LIU C, et al. Protein hydrolyzates from Changbai Mountain walnut (*Juglans mandshurica* Maxim.) boost mouse immune system and exhibit immunoregulatory activities [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 2 018: 4576561.
- [39] DE LIMA S L S, GOMES M J C, DA SILVA B P, et al. Whole flour and protein hydrolysate from common beans reduce the inflammation in BALB/c mice fed with high fat high cholesterol diet[J]. *Food Research International*, 2019, 122: 330-339.
- [40] YANG Q, HUANG M C, CAI X X, 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.
- [41] SONG I B, HAN H J, KWON J. Immune-enhancing effects of gamma-irradiated sericin [J]. *Food Science and Biotechnology*, 2020, 29(7): 969-976.
- [42] CHEI S, OH H J, LEE K, et al. Dysfunction of B Cell leading to failure of immunoglobulin response is ameliorated by dietary silk peptide in 14-month-old C57BL/6 mice[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2020, 7: 583186.
- [43] LIU L, XU M S, TU Y G, et al. Immunomodulatory effect of protease hydrolysates from ovotransferrin [J]. *Food & Function*, 2017, 8(4): 1 452-1 459.
- [44] ZENG Y, HU X Y, YU Z Y, et al. Immune enhancement and antioxidant effects of low molecular-weight peptides derived from *Nibeia japonica* muscles on immune-deficient mice induced by cyclophosphamide[J]. *Process Biochemistry*, 2021, 102: 42-50.
- [45] ZWEIGNER J, SCHUMANN R R, WEBER J R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response[J]. *Microbes and Infection*, 2006, 8(3): 946-952.

- [46] 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: 6817156.
- [47] YAO L J, YANG P, LUO W Q, et al. Macrophage-stimulating activity of European eel (*Anguilla anguilla*) peptides in RAW264.7 cells mediated via NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Food & Function*, 2020, 11(12): 10 968-10 978.
- [48] CAI J Y, LI X, WANG X, et al. A human β -casein-derived peptide BCCY-1 modulates the innate immune response [J]. *Food Chemistry*, 2021, 348: 129111.
- [49] YANG B, ZHANG Z, YANG Z, et al. Chanling gao attenuates bone cancer pain in rats by the IKK β /NF- κ B signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 525-535.
- [50] SOEHNLEIN O, LINDBOM L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(6): 427-439.
- [51] SURAIYA S, AHMED M K, HAQ M. Immunity boosting roles of biofunctional compounds available in aquafoods: A review[J]. *Heliyon*, 2022, 8(5): e09547.
- [52] CHEN L, DENG H, CUI H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs[J]. *Oncotarget*: 2017, 9: 7 204-7 218.
- [53] YIMIT D, HOXUR P, AMAT N, et al. Effects of soybean peptide on immune function, brain function, and neurochemistry in healthy volunteers[J]. *Nutrition*, 2012, 28(2): 154-159.
- [54] HORIGUCHI N, HORIGUCHI H, SUZUKI Y. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects[J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2005, 69(12): 2 445-2 449.
- [55] 刘睿, 赵明, 段金殿. 基于“蛋白质/肽组学—修饰组学”研究动物药功效物质基础的思路与方法[J]. *药学学报*, 2020, 55(8): 1 735-1 743.
- LIU R, ZHAO M, DUAN J A. Ideas and strategies for investigating the bioactive constituents of animal derived traditional Chinese medicines based on integrated "proteomics/peptidomics-modifications" methods [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2020, 55(8): 1 735-1 743.
- [56] 张科. 基于网络药理学方法探究天麻素抗阿尔兹海默症的作用机制[J]. *云南中医中药杂志*, 2022, 43(9): 39-46.
- ZHANG K. Exploring the mechanism of action of gastrodin against Alzheimer's disease based on network pharmacology [J]. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 43(9): 39-46.

(上接第 185 页)

- [13] 豆康宁, 董彬, 王银满. 大豆蛋白活性肽的生物功能与应用前景[J]. *粮食加工*, 2007(2): 52-54.
- DOU K N, DONG B, WANG Y M. Biological function and application prospect of soybean protein active peptide[J]. *Grain Processing*, 2007(2): 52-54.
- [14] 周海华, 马海乐. 云芝多糖的体外抗氧化活性研究[J]. *食品研究与开发*, 2008(3): 44-48.
- ZHOU H H, MA H L. In vitro antioxidant activity of Yunzhi polysaccharides[J]. *Food Research and Development*, 2008(3): 44-48.
- [15] 刘文颖, 冯晓文, 李国明, 等. 牡蛎低聚肽的结构表征及体外抗氧化作用[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(12): 261-269.
- LIU W Y, FENG X W, LI G M, et al. Structural characterization and in vitro antioxidant effects of oyster oligopeptides[J]. *Chinese Journal of Food Science*, 2021, 21(12): 261-269.
- [16] 李昌文, 张丽华, 纵伟. 核桃多肽制备技术及生理活性研究进展[J]. *食品工业*, 2020, 41(9): 257-259.
- LI C W, ZHANG L H, ZHONG W. Progress on preparation and functional activity of walnut peptides[J]. *Food Industry*, 2020, 41(9): 257-259.
- [17] 方婧杰. 大米活性肽抗氧化机理的研究[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2013: 15.
- FANG J J. The research on antioxidative mechanism of rice bioactive peptide [D]. Changsha: Central South University of Forestry and Technology, 2013: 15.
- [18] 耿婷婷. 芝麻酚和白藜芦醇对高油酸花生油的抗氧化和抗异构化作用[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2019: 4-5.
- GENG T T. Antioxidant and anti-isomerization effects of sesamol and resveratrol on high oleic acid peanut oil [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2019: 4-5.

(上接第 192 页)

- [16] 罗凯, 黄秀芳, 周毅峰, 等. 响应面试验优化复合酶法提取碎米芥多糖工艺及其抗氧化活性[J]. *食品科学*, 2017, 38(4): 237-242.
- LUO K, HUANG X F, ZHOU Y F, et al. Optimization of multi-enzymatic extraction of polysaccharides from cardamine hupingshanensis and their antioxidant activity [J]. *Food Science*, 2017, 38(4): 237-242.
- [17] 许小向, 尹小莉, 洪艳平, 等. 火炬松松针多糖提取工艺及其抗氧化性研究[J]. *林产化学与工业*, 2016, 36(3): 114-120.
- XU X X, YIN X L, HONG Y P, et al. Extraction process and antioxidant activity of *Pinus taeda* L. polysaccharides [J]. *Chemistry and Industry of Forest Products*, 2016, 36(3): 114-120.
- [18] 关海宁. 微波辅助酶法提取玉米皮多糖工艺研究[J]. *粮食与油脂*, 2012, 25(6): 47-49.
- GUAN H N. Study on extraction polysaccharides in cornspermoderm by microwave-assisted enzymatic methods [J]. *Cereals & Oil*, 2012, 25(6): 47-49.
- [19] CUI F J, QIAN L S, SUN W J, et al. Ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Volvularia volvacea*: Process optimization and structural characterization[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1 706.