

生物活性肽和肠道菌群相互作用研究进展

陈心瓊¹, 翟兴月^{2*}, 佟长青¹, 赵菲¹, 李伟^{1,3*}

(1. 大连海洋大学食品科学与工程学院, 大连 116023; 2. 大连医科大学附属第二医院临床营养科, 大连 116023; 3. 长沙金驰生物科技有限公司, 长沙 410000)

摘要: 生物活性肽是对生物机体的生命活动具有积极作用的肽类化合物, 近年来逐渐成为食品、保健食品以及特殊医学用食品等领域的研究热点之一。研究表明, 肠道中微生物产生的蛋白酶作用于食物中的蛋白质, 可以产生生物活性肽。另一方面, 生物活性肽对肠道菌群的结构具有明显的调节作用, 而肠道菌群结构的改变对宿主的健康产生重要的影响。本文对生物活性肽与肠道菌群的相互作用、基于调节肠道菌群而发挥各种显效的作用以及研究生物活性肽与肠道菌群作用的技术手段等内容进行综述, 以期为深入研究生物活性肽对人体健康作用的机制提供参考。

关键词: 生物活性肽; 肠道菌群; 相互作用

Research progress on interaction between bioactive peptides and gut microbiota

CHEN Xin-Ai¹, ZHAI Xing-Yue^{2*}, TONG Chang-Qing¹, ZHAO Fei¹, LI Wei^{1,3*}

(1. College of Food Science and Engineering, Dalian Ocean University, Dalian 116023, China; 2. Clinical Nutrition Department, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China; 3. Changsha Jinchi Biotech Co., Ltd., Changsha 410000, China)

ABSTRACT: Bioactive peptides are peptides that play a positive role in the life activities of organisms. In recent years, bioactive peptides have become one of research hotspots in the fields of food, health food and special medical food. Many researchers have discovered that proteases secreted by gut microbiota digest proteins in food and can produce bioactive peptides. On the other hand, bioactive peptides can significantly regulate the scale of intestinal flora, and the change of intestinal flora scale has an important impact on the health of the host. This paper reviewed the interaction between bioactive peptides and intestinal flora, various effective effects based on regulating intestinal flora, and the technical means to investigate the interaction between bioactive peptides and intestinal flora, in order to provide reference for the further study of the mechanism of bioactive peptides on human health.

KEY WORDS: bioactive peptides; gut microbiota; interaction

基金项目: 湖南省战略性新兴产业科技攻关与重大科技成果转化项目(2013GK4100)

Fund: Supported by the Strategic Emerging Industriesgreat, Technology Capture and Commercialization of Research Findings Project of Hunan Province (2013GK4100)

*通信作者: 翟兴月, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为临床营养。E-mail: xingyuetc@163.com

李伟, 博士, 教授, 主要研究方向为食品科学。E-mail: aisingioro@hotmail.com

*Corresponding author: ZHAI Xing-Yue, Master, Associate Professor, Clinical Nutrition Department, the Second Hospital of Dalian Medical University, No.467, Zhongshan Road, Shahekou District, Dalian 116023, China. E-mail: xingyuetc@163.com

LI Wei, Ph.D, Professor, College of Food Science and Engineering, Dalian Ocean University, No.52, Heishijiao Street, Shahekou District, Dalian 116023, China. E-mail: aisingioro@hotmail.com

0 引言

氨基酸与氨基酸之间通过酰胺键连接构成肽。由2个以上氨基酸组成的蛋白质片段可根据酰胺键的多少分为寡肽、多肽等。生物活性肽是对生物机体的生命活动有积极作用的肽类化合物^[1],通常含有2~20个氨基酸残基,分子量小于6000 Da^[2]。现在科学研究表明,从动物^[3]、植物^[4]及微生物^[5]中都可以制备出肽类活性物质。食源性生物活性肽来自食物蛋白质,具有良好的安全性、吸收性和营养价值^[6]。因此,食源性生物活性肽在食品、保健食品及特殊医学用食品领域具有着广泛的应用前景。

人肠道内有大量的肠道菌群,种类可达到500~1000种^[7]。复杂多样的人肠道菌群在维持人体健康方面起着重要的作用。虽然人的年龄、生活饮食、基因表达以及居住环境的气候等会影响肠道菌群的种类,但其核心肠道菌群的种类具有一定的保守性^[8]。核心肠道菌群物种丰度在不同的时间阶段存在小范围内的波动,通过与人的消化系统、免疫系统等相互作用,与人类的健康建立起一种平衡的关系^[9]。当人体肠道菌群的平衡被打破时,肠道菌群的物种种类和丰度发生显著变化,从而引起炎症、衰老、肥胖、免疫失调、代谢异常以及肿瘤的发生^[10-15]。大量研究表明,生物活性肽对肠道菌群的结构具有明显的影响,肠道菌群结构的改变又对宿主的健康产生影响。基于此,本文对生物活性肽对肠道菌群结构影响作用,以及基于调节肠道菌群而发挥各种显效作用的研究进展进行综述,以期后续进一步研究提供参考。

1 生物活性肽与肠道菌群的相互作用

微生物作用于蛋白质产生肽的同时,肽也可以对肠道菌群的结构发挥影响。微生物产生的蛋白酶作用于食物中的蛋白质,产生生物活性肽以及氨基酸^[16],但是有一些蛋白质片段具有高度的稳定性,可以抵抗肠道微生物的水解作用^[17-18]。因此,食物中的蛋白质在肠道菌群作用下产生生物活性肽的过程,具有一定的规律性。LEE等^[19]体外实验研究证实了这一观点。牛肌原纤维在人肠道菌群作用后获得的具有抗氧化活性的肽,再在碱性蛋白酶或者木瓜蛋白酶作用下,获得了分子量在3~10 kDa范围的稳定性不同的抗氧化活性肽^[19]。

肽类物质在体外均表现出各种各样的生物活性。大量文献报道小肽比游离氨基酸更容易被人体吸收,被吸收速度也更快,氨基酸与小肽的吸收机制完全不同。游离氨基酸依靠肠细胞的中性、酸性、碱性和亚氨基酸4类转运系统进行吸收,是主动吸收系统^[20]。小肽的吸收主要依靠氢离子浓度或钙离子浓度的转运系统、具有pH依赖性的非耗能性钠离子/氢离子交换转运系统以及谷胱甘肽转运系

统这3种转运系统之一来进行的^[21]。因此,肽类物质的吸收,并不是被消化系统的酶类全部水解成氨基酸再进行吸收的。在小肽被机体吸收的过程中,它影响着肠道菌群的结构和发展^[15]。如具有抗菌作用的肽对于维持肠道菌群结构的平衡具有重要作用,抗菌肽抑制肠道炎症的产生^[22]。由亮氨酸、脯氨酸和苯丙氨酸构成的亮脯苯丙三肽(leucine-proline-phenylalanine, LPF)化合物,通过灌胃方式用于治疗由葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)引起的小鼠结肠炎,可以使小鼠肠道内微生物群落失调得到恢复,增加有益菌丰度,降低有害菌丰度^[23]。治疗性服用由21个氨基酸构成的微霉素J25(Microcin J25, MccJ25)可显著减轻大肠杆菌感染的小鼠肠道炎症相关参数,改善肠道形态,降低肠道通透性,令内大肠杆菌数量降低,提升双歧杆菌和乳酸菌(*Lactobacillus*)的数量^[24]。由34个氨基酸构成的乳酸链球菌肽(nisin)具有调节小鼠菌群作用,促进有益的乳酸菌和双歧杆菌增殖,抑制致病性大肠杆菌和肠球菌^[25]。利用含有10%小肽的五粮肽饲喂乳猪,发现添加五粮肽的饲料能提高乳猪肠道菌群中乳酸菌的含量,降低大肠杆菌的含量^[26]。高胶原蛋白肽饮食能导致大鼠肠道菌群中乳酸菌、异杆菌(*Allobaculum*)和副萨特氏菌(*Parasutterella*)等数量增加,厌氧菌(*Anaerostipes*)、*Blautia*和*Fusicatenibacter*数量减少^[27]。异杆菌和副萨特氏菌数量的增加相应导致丙酸和乙酸的增加,同时异杆菌与血清中的戊酸含量负相关。这些结果证实了高胶原蛋白肽饮食对大鼠肠道菌群结构的改变,这种改变干扰了短链脂肪酸的代谢,对健康具有潜在的损害^[27],该研究结果表明,高胶原蛋白肽饮食是不安全的。随着对肠道菌群研究的不断深入,同时基于胃肠道是食物中蛋白质的主要消化场所,因此需要深入认识生物活性肽与肠道菌群之间的相互作用。

2 基于调节肠道菌群的生物活性肽显效作用

2.1 降血脂作用

高血脂症为临床表现为血清甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)升高,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)降低的常见的代谢性疾病^[28],是诱发冠心病、心肌梗死、心脏猝死、脑卒中、动脉粥样硬化的主要因素^[29]。高血脂症患者与正常人的肠道菌群结构存在着很大的差异,这种差异导致脂质的吸收与代谢的异常。生物活性肽通过调节肠道菌群的结构,达到改善高脂血症的作用已经有很多的研究。如王少平等^[30]发现土鳖虫活性肽显著增加了高脂血症大鼠肠道菌群中厚壁菌门中的柔菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属的相对丰度,降低拟杆菌门、软壁菌门的瘤胃球菌属、普氏菌属、普雷沃菌属的相对丰度,修复了高脂血症大鼠肠道菌群的紊乱状态,进而导致

土鳖虫活性肽修复后的肠道菌群干预脂质代谢途径发挥降血脂的作用。LV 等^[31]报道了灵芝糖肽通过改善高脂血症大鼠肠道菌群的结构,改进其脂质代谢紊乱的机制。灵芝糖肽可显著降低高脂血症大鼠的血脂异常、血清甘油三酯、胆固醇、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)和低密度脂蛋白胆固醇水平(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),并显著抑制肝脏脂质积聚和脂肪肝。宏基因组分析表明,饲喂灵芝糖肽导致了高脂饮食(high-fat diet, HFD)喂养大鼠的肠道微生物群结构的改变,进而减轻了脂质代谢紊乱造成的危害^[31]。上述研究证实了生物活性肽发挥其改善高脂血症的作用依赖于肠道菌群的调节。

2.2 对肠道炎症的作用

肠道炎症是一种与肠道慢性炎症相关的特发性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[32]。肠道炎症发病原因与多种因素有关,其中包括肠黏膜屏障受损与肠道菌群分布改变^[33]。利用乳源酪蛋白糖巨肽(casein glycomacropeptide, CGMP)干预溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群,导致其厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度增加,肠道菌群多样性增加,有效地改善了溃疡性结肠炎小鼠的症状^[34]。利用鸡卵清肽(egg white peptides, EWPs)改善硫酸葡聚糖钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型小鼠的症状,发现饲喂 EWPs 的结肠炎模型小鼠肠道菌群显著增加了乳酸菌和候选单胞生糖菌属(*Candidatus saccharimonas*)等有益微生物的丰度,降低了致病菌瘤胃梭菌(*Ruminiclostridium*)和 *Akkermansia* 的丰度^[35]。外源的抗菌肽对维护肠道菌群的免疫机制及避免感染起着重要的作用,同时肠道菌群也产生一些内源的具有抗菌作用的生物活性肽,如防御素、C-凝集素、核酸酶及 S100 蛋白^[36]。因此,生物活性肽具有潜在解决肠道炎症这一与肠道菌群失调密切相关的疾病的可能。

2.3 抗衰老作用

衰老是机体经生长发育成熟后在遗传、环境与生活方式的共同作用下,各个组织器官与生理功能逐步进行进行性下降的一个必然过程^[37]。大量的研究报道已经证实了肠道菌群与衰老相关疾病的进程具有密切相关性^[38]。长期食用丝肽可以显著改善衰老导致的肌肉衰减症雌性 Sprague-Dawley 大鼠的症状,发现饲喂丝肽增加了其肠道菌群中的类杆菌属(*Bacteroides*)和普雷沃氏菌属(*Prevotella*)的相对丰度,降低了 *Blautia* 和梭状芽孢杆菌属(*Clostridium*)的相对丰度,肠道菌群结构的改变减轻了肌肉衰减的症状^[39]。因此,生物活性肽是通过调节肠道菌群的结构,达到了抗衰老的效果。即肠道菌群是生物活性肽发挥其抗衰老作用的靶点之一。

2.4 调节血压作用

高血压是一种以体循环动脉血压(收缩压和/或舒张压)

增高为主要特征,并伴有心、脑、肾等器官的功能或器质性损害的临床综合征^[40]。有研究表明,高血压可导致肠道菌群的丰度与多样性发生改变^[41-42]。豌豆寡肽(Val-Glu-Pro-Gln)发挥对饮食引起的高血压的调节作用,是通过与血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)活性位点相结合而抑制其活性以及通过调节肠道菌群结构而达到的^[43]。豌豆寡肽能使饮食引起的高血压大鼠肠道菌群丰度和多样性维持在正常范围内,提高了肠道菌群对糖类物质的分解能力,减少了对糖类物质的消化吸收^[43]。生物活性肽具有调节血压作用,已有很多文献报道^[44-45]。针对肠道菌群的结构来揭示具有调节血压作用的肽类物质作用机制,对于肽类物质调节血压作用的发挥具有重要意义。

2.5 对神经退行性疾病的作用

神经退行性疾病是一类特定亚型神经元进行性丢失导致功能障碍的疾病,包括亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)及肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)^[46-47]。研究表明,肠道菌群能够调节神经系统、内分泌系统以及免疫系统,进而影响神经退行性疾病的发展进程^[48]。宿主、肠道和肠道菌群之间具有复杂的关系,涉及它们之间生物化学信息的交流,包括神经、内分泌和炎症代谢产生的信息,即肠-脑轴途径^[9]。生物活性肽可以降低肠道菌群活性氧的水平及改善肠道菌群的结构,因此生物活性肽具有潜在的改善神经退行性疾病的作用^[49]。核桃源肽 PW5 (Pro-Pro-Lys-Asn-Trp, PW5)对 APP/PS1 转基因小鼠认知功能的改善作用,是通过改变肠道菌群来实现的^[50]。AD 的主要表现之一是认知功能发生障碍,这与大脑中 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)积累相关。PW5 具有体外凝集 A β 的作用,同时 PW5 喂食 APP/PS1 转基因小鼠改善了其肠道菌群的结构,增加了厚壁菌门(Firmicutes)的丰度,减少了变形菌门(Proteobacteria)和疣微菌门(Verrucomicrobia)的丰度^[51]。上述研究结果印证了生物活性肽作用于 APP/PS1 转基因小鼠肠道菌群靶点,进而达到改善其认知功能的作用机制。

3 研究生物活性肽与肠道菌群作用的技术手段

3.1 生物活性肽制备技术

生物活性肽制备技术主要有酶解法、微生物发酵法、化学水解法、化学合成法及基因工程法。不同的制备方法得到的肽具有不同的物理化学性质及生物活性。酶解法制备生物活性肽较易实现大规模产业化生产,具有产品安全、反应条件温和、易于控制的优点^[44]。酶解法制备生物活性肽过程中,使用的生物酶有很多种类,常见的蛋白酶有胃蛋白酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶、碱性蛋白酶等。利用蛋白酶水解蛋白质的过程中得到水解产

物即寡肽,寡肽的种类、大小、生物活性受使用的酶的种类影响。微生物发酵法是利用微生物发酵过程中所产生的蛋白酶将蛋白质分子水解成寡肽^[16]。化学水解法是指在一定条件下,利用化学试剂将蛋白质分子的肽键断裂,获得寡肽的方法^[45]。化学水解法主要为酸水解法和碱水解法。酸水解法与碱水解法生产成本较低,但对蛋白质中部分氨基酸残基具有破坏作用。化学合成法主要有液相合成法、固相合成法以及自然化学连接法等^[51]。液相合成法是在液相环境中,从肽链C端向N端增加氨基酸来合成肽链的一种方法,或者是先合成短的肽链,然后肽链之间在脱水缩合,形成所需要的肽链^[52]。固相合成法是将目标肽的C末端固定于固相载体上,从肽链的C端到N端顺序合成,合成结束时从固相载体上切割下目标肽^[53]。自然化学连接法是利用硫酯和半胱氨酸的快速连接反应来得到全长肽链的方法^[53]。基因工程法是利用DNA重组技术,设计出控制多肽表达的DNA模板,将其导入微生物体内进行表达出目标肽的一种方法^[54]。基因工程法具有可以大量获得目标肽的优点,但也存在着产物易被降解、表达量低等缺点。每一种生物活性肽的制备方法,都有优点与缺点。

3.2 生物活性肽结构鉴定技术

具有不同氨基酸组成的活性肽,其分子量也不同。通过超滤、凝胶过滤、电泳等分离分析方法,根据分子量标准曲线可粗略地估算出活性肽的分子量。传统的氨基酸序列分析仪可以很方便确定生物活性肽的序列并可精确地计算出其相对分子量,但前提是生物活性肽的纯度要达到要求。质谱技术的发展,使得肽序列的测定成为了一个比较容易的事情。通过输入肽片段离子的 m/z (质量/电荷比值),根据数据库中已有的理论肽片段的模式进行计算分值,获得一系列依据评分标准的与片段离子匹配的肽序列^[55]。

3.3 组学技术

宏基因组学研究中应用最广泛的测序技术是高通量测序技术。通过高通量测序技术的发展,大量的肠道微生物的基因功能和代谢途径被揭示^[56]。高通量测序技术主要包括瑞士罗氏的GS FLX测序平台、美国Illumina公司的HiSeq和Miseq测序平台及美国Life Technologies公司的Ion torrent PGM和Ion proton测序平台^[56]。代谢组学技术可以发现肠道菌群和宿主共同代谢的产物,间接反映出肠道菌群和宿主的代谢状况^[57]。因此,利用多种组学技术关联分析将有助于进一步阐明生物活性肽与肠道菌群作用的分子机制。

4 结束语

生物活性肽发挥对人体的有益作用在于其与肠道菌群的相互作用过程。本文综述了生物活性肽与肠道菌群相互作用的最新研究进展,肠道菌群可以作用于蛋白质及肽,

使其转化为氨基酸及肽。同时,生物活性肽可以调整肠道菌群的结构,以肠道菌群为靶点发挥其在降血脂、抗肠道炎症、抗衰老、调节血压及改善神经退行性疾病等方面的作用,发挥其促进人体健康的作用。

在大健康的研究背景下,虽然生物活性肽与肠道菌群相互作用方面的研究得到了极大的重视,但总体上来说仍不完善,尚存在一些值得研究的问题:(1)为了更好地发挥肽的生物活性,需要明确肽在肠道中的作用机制及关键代谢调控途径;(2)目前,生物活性肽主要的制备方法是酶解法。酶解法具有安全、易控制的优点,适于工业化生产。但是需要寻找合适的酶及酶解条件,提高目标肽的纯度;(3)肠道菌群可能是生物活性肽的作用靶点,但不能忽略生物活性肽对其他作用靶点的作用与调控。以上研究问题的解决将为生物活性肽与肠道菌群相互作用,进而促进人体健康提供理论基础。

参考文献

- [1] CHAKRABARTI S, GUHA S, MAJUMDER K. Food-derived bioactive peptides in human health: Challenges and opportunities [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1738.
- [2] KARAMI Z, AKBARI-ADERGANI B. Bioactive food derived peptides: A review on correlation between structure of bioactive peptides and their functional properties [J]. *J Food Sci Technol*, 2019, 56(2): 535-547.
- [3] RYAN JT, ROSS RP, BOLTON D, *et al.* Bioactive peptides from muscle sources: Meat and fish [J]. *Nutrients*, 2011, 3(9): 765-791.
- [4] DAS D, JAISWAL M, KHAN FN, *et al.* Plantpepdb: A manually curated plant peptide database [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2194.
- [5] MARSON GV, DE CASTRO RJS, MACHADO MTDC, *et al.* Proteolytic enzymes positively modulated the physicochemical and antioxidant properties of spent yeast protein hydrolysates [J]. *Process Biochem*, 2020, 91: 34-45.
- [6] ERDMANN K, CHEUNG BWY, SCHRÖDER H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease [J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(10): 643-654.
- [7] TURNBAUGH PJ, LEY RE, HAMADY M, *et al.* The human microbiome project [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 804-810.
- [8] ROWLAND I, GIBSON G, HEINKEN A, *et al.* Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(1): 1-24.
- [9] SHETTY SA, HUGENHOLTZ F, LAHTI L, *et al.* Intestinal microbiome landscaping: Insight in community assemblage and implications for microbial modulation strategies [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41(2): 182-199.
- [10] 胡世莲, 方向. 肠道菌群与免疫的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(3): 294-300.
- [11] HU SL, FANG X. Research progress between intestinal microbiota and immunity [J]. *Chin J Clin Health*, 2021, 24(3): 294-300.
- [11] 牛晓丹, 郭静波, 王惠琳, 等. 肠道菌群与衰弱关系的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(1): 108-111.
- [11] NIU XD, GUO JB, WANG HL, *et al.* Advances in research on the relationship between intestinal microbiota and frailty [J]. *Basic Clin Med*,

- 2021, 41(1): 108–111.
- [12] 董文学, 蒋雅琼, 马利锋, 等. 肠道菌群对尿酸代谢的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(1): 55–59.
DONG WX, JIANG YQ, MA LF, *et al.* Effect of intestinal flora on uric acid metabolism [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 30(1): 55–59.
- [13] 张琳琳. 肠道菌群与肥胖[J]. 浙江临床医学, 2021, 23(1): 146–148.
ZHANG LL. Gut microbiota and obesity [J]. *Zhejiang Clin Med J*, 2021, 23(1): 146–148.
- [14] 翟齐啸, 陈卫. 膳食模式、肠道菌群与结直肠癌[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(2): 118–127.
ZHAI QX, CHEN W. Dietary pattern, gut microbiota and colorectal cancer [J]. *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2021, 8(2): 118–127.
- [15] 竺越丽, 张勤, 杨云梅. 肠道菌群与衰老的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(3): 301–305.
ZHU YL, ZHANG Q, YANG YM. Research progress between intestinal microbiota and aging [J]. *Chin J Clin Health*, 2021, 24(3): 301–305.
- [16] 李晓杰, 李富强, 朱丽萍, 等. 生物活性肽的制备与鉴定进展[J]. 齐鲁工业大学学报, 2021, 35(1): 23–28.
LI XJ, LI FQ, ZHU LP, *et al.* Progress of preparation and identification of bioactive peptides [J]. *J Qilu Univ Technol*, 2021, 35(1): 23–28.
- [17] LOUIS P, FLINT HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota [J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(1): 29–41.
- [18] SINGH BP, VIJ S. *In vitro* stability of bioactive peptides derived from fermented soy milk against heat treatment, pH and gastrointestinal enzymes [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2018, 91: 303–307.
- [19] LEE SY, LEE DY, HUR SJ. Changes in the stability and antioxidant activities of different molecular weight bioactive peptide extracts obtained from beef during *in vitro* human digestion by gut microbiota [J]. *Food Res Int*, 2021, 141: 110116.
- [20] 黎观红, 乐国伟, 施用晖. 动物蛋白质营养中小肽的吸收及其生理作用[J]. 生物学通报, 2004, 39(1): 20–22.
LI GH, LE GW, SHI YH. Absorption and physiological function of small peptides in animal protein nutrition [J]. *Bull Biol*, 2004, 39(1): 20–22.
- [21] VINCENZINI MT, IANTOMASI T, FAVILLI F. Glutathione transport across intestinal brush-border membranes: Effects of ions, pH, $\delta\psi$, and inhibitors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 987(1): 29–37.
- [22] ZONG X, FU J, XU B, *et al.* Interplay between gut microbiota and antimicrobial peptides [J]. *Anim Nutr*, 2020, 6(4): 389–396.
- [23] ZHI T, HONG D, ZHANG Z, *et al.* Anti-inflammatory and gut microbiota regulatory effects of walnut protein derived peptide LPF *in vivo* [J]. *Food Res Int*, 2022, 152: 110875.
- [24] SHANG L, YU H, LIU H, *et al.* Recombinant antimicrobial peptide microcin J25 alleviates DSS-induced colitis via regulating intestinal barrier function and modifying gut microbiota [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111127.
- [25] JIA Z, CHEN A, BAO F, *et al.* Effect of nisin on microbiome-brain-gut axis neurochemicals by *Escherichia coli*-induced diarrhea in mice [J]. *Microb Pathog*, 2018, 119: 65–71.
- [26] 张忠义, 张志聪. 五粮肽对乳猪生产性能和肠道菌群的影响[J]. 四川畜牧兽医, 2013, 40(4): 27–29, 32.
ZHANG ZY, ZHANG ZC. Study the effect of Wuliangtai on production performance and intestinal flora of suckling pig [J]. *Sichuan Anim Vet Sci*, 2003, 40(4): 27–29, 32.
- [27] MEI F, DUAN Z, CHEN M, *et al.* Effect of a high-collagen peptide diet on the gut microbiota and short-chain fatty acid metabolism [J]. *J Funct Foods*, 2020, 75: 104278.
- [28] ADIGUN NS, OLADIJI AT, AJIBOYE TO. Hydro-ethanolic fruit extract of capsicum frutescens reversed triton-X-100-induced hyperlipidaemia in rats [J]. *J Diet Suppl*, 2020, 17(1): 53–66.
- [29] 阴龙飞, 常子晨, 李颖, 等. 黄须菜对高血脂症大鼠的降脂作用[J]. 现代食品科技, 2020, 36(4): 31–38.
YIN LF, CHANG ZC, LI Y, *et al.* Lipid-lowering effects of *Suaeda salsa* on hyperlipidemia rats [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2020, 36(4): 31–38.
- [30] 王少平, 姜珊, 赵一慕, 等. 土鳖虫生物活性肽对高脂血症大鼠肠道菌群调节作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 621–626.
WANG SP, JIANG S, ZHAO YM, *et al.* Effect of active peptides of eupolyphaga on intestinal flora in rats with hyperlipemia [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(5): 621–626.
- [31] LV XC, GUO WL, LI L, *et al.* Polysaccharide peptides from ganoderma lucidum ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-fed rats [J]. *J Funct Foods*, 2019, 57: 48–58.
- [32] 沈圆圆, 于福田, 赵笑颖, 等. 食源性抗炎活性肽对肠道炎症的作用研究进展[J]. 食品科学, 2021. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.ts.20210628.1515.012.html>
SHEN YY, YU FT, ZHAO XY, *et al.* Research progress of food-derived anti-inflammatory peptides on intestinal inflammation [J]. *Food Sci*, 2021. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.ts.20210628.1515.012.html>
- [33] 张明明, 杜佳欣, 李延青. 临床实践中对肠易激综合征与炎症性肠病的正确认识[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(5): 356–358.
ZHANG MM, DU JX, LI YQ. Correct understanding of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in clinical practice [J]. *Chin J Dig*, 2017, 37(5): 356–358.
- [34] 明珠, 陈庆森, 刘雪姬, 等. 乳源酪蛋白糖巨肽对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群多样性的影响[J]. 食品科学, 2016, 37(5): 154–161.
MING Z, CHEN QS, LIU XJ, *et al.* Effect of bovine casein glycomacropptide (CGMP) on fecal microbiota community in mice with ulcerative colitis analyzed by ion torrent PGM platform [J]. *Food Sci*, 2016, 37(5): 154–161.
- [35] GE H, CAI Z, CHAI J, *et al.* Egg white peptides ameliorate dextran sulfate sodium-induced acute colitis symptoms by inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines and modulation of gut microbiota composition [J]. *Food Chem*, 2021, 360: 129981.
- [36] SIVIERI K, BASSAN J, PEIXOTO G, *et al.* Gut microbiota and antimicrobial peptides [J]. *Curr Opin Food Sci*, 2017, 13: 56–62.
- [37] 李素云, 王立芹, 郑稼琳, 等. 自由基与衰老的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(20): 2046–2048.
LI SY, WANG LQ, ZHENG JL, *et al.* Research progress between free radical and aging [J]. *Chin J Gerontol*, 2007, 27(20): 2046–2048.
- [38] QIN J, LI R, RAES J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [39] PARK S, YUAN H, ZHANG T, *et al.* Long-term silk peptide intake promotes skeletal muscle mass, reduces inflammation, and modulates gut microbiota in middle-aged female rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111415.
- [40] LEWINGTON S, LACEY B, CLARKE R, *et al.* The burden of

- hypertension and associated risk for cardiovascular mortality in China [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(4): 524–532.
- [41] LI J, ZHAO F, WANG Y, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 14.
- [42] YANG T, SANTISTEBAN MM, RODRIGUEZ V, *et al.* Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1331–1340.
- [43] 陈炫宏, 嵇威, 董雷超, 等. 豌豆寡肽对饮食诱导的高血压大鼠血管紧张素转化酶活性及肠道菌群调节效果评价[J]. *食品科学*, 2021, 42(13): 143–150.
- CHEN XH, JI W, DONG LC, *et al.* Regulatory effects of pea oligopeptides on ACE activity and intestinal flora in diet-induced hypertensive rats [J]. *Food Sci*, 2021, 42(13): 143–150.
- [44] LIAO P, LAN X, LIAO D, *et al.* Isolation and characterization of angiotensin i-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from the enzymatic hydrolysate of *carapax trionycis* (the shell of the turtle *pelodiscus sinensis*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(27): 7015–7022.
- [45] HOU Y, WU Z, DAI Z, *et al.* Protein hydrolysates in animal nutrition: Industrial production, bioactive peptides, and functional significance [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2017, 8(1): 24.
- [46] 董思其, 陈向军. 神经退行性疾病的表观遗传学研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(3): 336–341.
- DONG SQ, CHEN XJ. Research progress on epigenetic regulation in neurodegenerative diseases [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2021, 29(3): 336–341.
- [47] BELLENGUEZ C, GRENIER-BOLEY B, LAMBERT JC. Genetics of alzheimer's disease: Where we are, and where we are going [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 61: 40–48.
- [48] 方晟, 褚光辉, 苑宇楷, 等. 肠道微生物在神经退行性疾病中的研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(5): 508–512.
- FANG S, CHU GH, YUAN YK, *et al.* Progress of gut microbiota in neurodegenerative diseases [J]. *J Chongqing Med Univ*, 2021, 46(5): 508–512.
- [49] WU S, BEKHIT AEDA, WU Q, *et al.* Bioactive peptides and gut microbiota: Candidates for a novel strategy for reduction and control of neurodegenerative diseases [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2021, 108: 164–176.
- [50] WANG M, AMAKYE WK, GUO L, *et al.* Walnut-derived peptide pw5 ameliorates cognitive impairments and alters gut microbiota in app/ps1 transgenic mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(18): 1900326.
- [51] 曲朋, 宋利, 赵好冬, 等. 多肽合成研究进展[J]. *中国现代中药*, 2015, 17(3): 285–289, 295.
- QU P, SONG L, ZHAO HD, *et al.* Research progress of peptide synthesis [J]. *Mod Chin Med*, 2015, 17(3): 285–289, 295.
- [52] 高彩霞. 一种发色多肽底物的化学合成及其评价[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- GAO CX. Chemical synthesis and evaluation of a chromogenic peptide substrate [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [53] 蓝欢. 酰肼连接法合成具有镇痛效果的曼巴蛇毒肽[D]. 北京: 清华大学, 2016.
- LAN H. Total synthesis of mambalgins of analgesic effect by hydrazide-based native chemical ligation [D]. Beijing: Tsinghua University, 2016.
- [54] 陆春兰, 陈璇, 张丰, 等. 糙耳孔蜈蚣毒素多肽 STX-Osp1 的基因工程制备[J]. *生物技术世界*, 2015, (11): 22–24.
- LU CL, CHEN X, ZHANG F, *et al.* Genetic engineering preparation of toxin polypeptide STX-Osp1 from *Otostigmus scaber* Porat [J]. *Biotechworld*, 2015, (11): 22–24.
- [55] 甄艳, 施季森. 质谱技术在蛋白质组学研究中的应用[J]. *南京林业大学学报(自然科学版)*, 2011, 35(1): 103–108.
- ZHEN Y, SHI JS. Application of mass spectrometry in proteomics studies [J]. *J Nanjing Forest Univ (Nat Se Ed)*, 2011, 35(1): 103–108.
- [56] 叶雷, 闫亚丽, 陈庆森, 等. 高通量测序技术在肠道微生物宏基因组学研究中的应用[J]. *中国食品学报*, 2016, 16(7): 216–223.
- YE L, YAN YL, CHEN QS, *et al.* Application of high-throughput sequencing technology in studying matagenomics of intestinal microbiota [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2016, 16(7): 216–223.
- [57] ZENG H, GRAPOV D, JACKSON MI, *et al.* Integrating multiple analytical datasets to compare metabolite profiles of mouse colonic-cecal contents and feces [J]. *Metabolites*, 2015, 5(3): 489–501.

(责任编辑: 于梦娇 张晓寒)

作者简介



陈心瓊, 硕士研究生, 主要研究方向为食品科学。

E-mail: 13354260448@163.com



翟兴月, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为临床营养。

E-mail: xingyuetc@163.com



李 伟, 博士, 教授, 主要研究方向为食品科学。

E-mail: aisingioro@hotmail.com